

Artículo de revisión

II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica

Adriana Medina Orjuela ^{a,*}, Óscar Rosero Olarte ^b, Pedro Nel Rueda Plata ^c,
Fabio Sánchez Escobar ^d, Monique Chalem Choueka ^e, Miguel Ángel González Reyes ^f,
Alejandro Román González ^g, Alexandra Terront Lozano ^h, Amanda Páez Talero ⁱ,
Camilo Rueda Beltz ^j, Carlos Alfonso Builes Barrera ^q, Carlos Augusto Pérez Niño ^h,
Daniel G. Fernández Ávila ^k, David Vásquez Awad ^l, Deyanira González Devia ^m,
Edgar Pinilla Pabón ⁿ, Eduardo Antonio Reina Valdivieso ^o,
Esdras Martín Vásquez Mejía ^p, Francisco Iván Vargas Grajales ^q,
Francisco Linares Restrepo ^{l,r}, Geraldine Altamar Canales ^s,
Gustavo Adolfo Molina Uribe ^t, Gustavo Adolfo Pineda Acero ^u,
Henry Mauricio Arenas Quintero ^v, Jorge Augusto Vélez Patiño ^w,
José Fernando Molina Restrepo ^q, Juan José Jaller Raad ^x, Ricardo Londoño Gutiérrez ^y
y Más detalles de los autores en el anexo

^a Servicio de Endocrinología, Hospital de San José. Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de La Salud, Bogotá, Colombia

^b Centro de Investigación en Osteoporosis. Osteollanos, Villavicencio, Colombia

^c Instituto Endocrinológico de Colombia, Bogotá, Colombia

^d Ginecología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^e Sección de Reumatología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Instituto de Reumatología, Bogotá, Colombia

^f Ortopedia y Traumatología Geriátrica, Unidad Médica Cecimin. Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia

^g Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

^h Centro de Investigación Unidad Integral de Endocrinología, UNIENDO, Bogotá, Colombia

ⁱ Sección de Endocrinología, Hospital Central de la Policía Nacional, Bogotá, Colombia

^j Facultad de Medicina, Grupo de Investigación en Salud Sexual y Procreativa, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia

^k Servicio de Reumatología, Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^l Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^m Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

ⁿ Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

^o Medicina física y rehabilitación, Bienestar IPS, Bogotá, Colombia

^p Endocrino S.A.S. Clínica Integral de Diabetes, Medellín, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adrimedor@hotmail.com (A. Medina Orjuela).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.02.006>

0121-8123/© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

^q Facultad de Medicina, Universidad CES. Reumalab, Medellín, Colombia

^r Servicio de Ortopedia, Hospital Universitario San Ignacio. Clínica Infantil Colsubsidio. Clínica del Country. Clínica Reina Sofía, Bogotá, Colombia

^s Facultad de Medicina, Universidad del Valle. Servicio de Geriatría, Centro Dermatológico de Cali, Cali, Colombia

^t Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana de Medellín. Servicio de Ortopedia, Instituto de Cancerología de la Clínica Las Américas. Unidad de Salud Ósea, Instituto de la Mujer, Clínica Las Américas. Servicio de Ortopedia, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^u Ortopedia, Federación Colombiana de Fútbol, FIFA y CONMEBOL. Unidad Médica, Clínica del Country, Bogotá, Colombia

^v Sección Endocrinología, Clínica Comfamiliar. Facultad de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

^w Servicio de Ortopedia, Clínica Medellín, Medellín, Colombia

^x Centro de Reumatología y Ortopedia SAS. Facultad de Medicina, Universidad Libre de Barranquilla y Universidad Metropolitana de Barranquilla, Barranquilla, Colombia

^y Servicio de Ortopedia y Traumatología, Clínica Reina Sofía, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de noviembre de 2017

Aceptado el 1 de febrero de 2018

On-line el xxx

Palabras clave:

Guía de práctica clínica

Enfermedades óseas metabólicas

Osteoporosis posmenopáusica

Densidad ósea

Fracturas osteoporóticas

Terapia de reemplazo de estrógeno

Bisfosfonatos

Denosumab

Teriparatida

R E S U M E N

La Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral se reunió a principios de 2017 para actualizar el Consenso Colombiano de Osteoporosis, elaborado por primera vez en 2005, un paso que se consideró necesario en vista del subdiagnóstico de esta enfermedad, el impacto esperado del envejecimiento poblacional y los cambios en el tratamiento farmacológico que ha habido desde entonces. Se seleccionó un equipo técnico con especialistas de múltiples áreas y amplia trayectoria, repartidos en 4 grupos de trabajo: definición y epidemiología, diagnóstico, tratamiento farmacológico y medidas no farmacológicas. Luego de una revisión de la literatura científica, en reuniones de trabajo se generaron las definiciones y recomendaciones que se resumen en este documento.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Second Colombian Consensus on the Management of Post-menopausal Osteoporosis: 2017 Update

R E S U M E N

The Colombian Osteoporosis and Mineral Metabolism Association met in early 2017 to update the Colombian Consensus on Osteoporosis. This was first issued in 2005, and is seen as a necessary step in view of the underdiagnosed status of this disease, and the expected impact of population ageing. A technical team was formed with specialists with long experience across multiple disciplines, who were assigned to four working groups: definitions and epidemiology, diagnosis, pharmacological treatment, and non-pharmacological treatment. After a scientific literature review and a series of meetings, the definitions and recommendations are summarised in this article.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica recopila la evidencia disponible más reciente para su prevención, diagnóstico y manejo, buscando reducir en esta población el riesgo de fractura por fragilidad, mejorar la calidad de vida de las pacientes afectadas por la enfermedad y optimizar los recursos de salud para su manejo.

Objetivo general

Ayudar a identificar a las pacientes con osteoporosis con el fin de iniciar de manera oportuna un tratamiento efectivo que permita reducir el riesgo de fracturas por fragilidad y la morbilidad que esto conlleva.

Objetivos específicos

- Promover el diagnóstico temprano de la osteoporosis mediante elementos clínicos (antecedentes y hallazgos), exámenes de laboratorio y exámenes imagenológicos.
- Resaltar la importancia de la prevención de las fracturas por fragilidad en osteoporosis mediante medidas farmacológicas y no farmacológicas.
- Recomendar la opción terapéutica más adecuada a partir de la mejor evidencia existente y las características de la paciente para evitar las fracturas por fragilidad.
- Impactar el sistema de salud para que la osteoporosis sea reconocida como un problema de salud pública que debe ser abordado desde el Ministerio de Salud y Protección Social.

¿Por qué realizar un consenso para Colombia?

Realizar un consenso de osteoporosis en Colombia es una necesidad para mejorar el conocimiento de los profesionales de la salud, en vista del subdiagnóstico de esta enfermedad y el envejecimiento poblacional, que trae como consecuencia un aumento significativo en el número de pacientes afectadas por fracturas por fragilidad, lo que deteriora su calidad de vida y acorta su expectativa de vida. Desde el año 2005, cuando se elaboró el primer consenso nacional, no se han hecho actualizaciones a pesar del advenimiento de nuevas opciones terapéuticas.

Metodología

Descripción del proceso

Se partió de la selección del equipo técnico para la construcción del consenso, que incluyó especialistas de múltiples áreas de interés con amplia trayectoria en el manejo del paciente con osteoporosis. Una vez integrado este equipo, se procedió a su estandarización en la metodología de medicina basada en la evidencia por parte del asesor metodológico, con quien posteriormente se inició la formulación de las preguntas y el abordaje del consenso.

Para abordar los diferentes aspectos de la osteoporosis se constituyeron 4 grupos de trabajo: epidemiología, diagnóstico, tratamiento farmacológico y tratamiento no farmacológico. Al concluir la construcción de las preguntas, se procedió a la búsqueda de evidencia científica de manera simultánea con la construcción del marco conceptual. Cada uno de los grupos temáticos se encargó de revisar la literatura con base en la metodología proporcionada por el asesor metodológico. Más tarde, en reuniones de trabajo se discutieron las respuestas a las preguntas y se generaron las recomendaciones a ser presentadas por el consenso.

Descripción de la estrategia empleada para formular las preguntas del consenso

Se elaboró un documento en el que se definieron los aspectos fundamentales del abordaje de la paciente con osteoporosis posmenopáusica para lograr una comprensión y tratamiento integrales de esta patología. Con base en esto

y con el acompañamiento del asesor metodológico se siguió la metodología PICOS (Paciente, Intervención, Comparación, Desenlace, Estudios) para elaborar un listado exhaustivo de preguntas relacionadas con cada uno de los ejes temáticos (epidemiología, diagnóstico, tratamiento farmacológico y tratamiento no farmacológico). Una vez definidas las preguntas, se procedió a buscar la evidencia disponible para cada una de ellas.

Descripción de las estrategias utilizadas para buscar la evidencia

Se utilizaron las estrategias estándar formuladas por el asesor metodológico y desarrolladas conjuntamente con el equipo técnico del consenso. Inicialmente se procedió a disagregar cada uno de los componentes de las preguntas, y de estos se definieron los términos descriptores, con sus respectivos términos Mesh, para proceder a establecer estrategias de búsqueda. Se hicieron búsquedas en Medline (PubMed), Embase y Lilacs. Se limitaron los artículos a los idiomas inglés, español y portugués. No hubo restricciones por fecha de publicación.

Se revisaron los títulos y resúmenes de cada uno de los documentos que se encontraron, ajustándose a las preguntas identificadas por los autores, y se seleccionaron aquellos que mejor las respondieran. Se tuvo en cuenta el tipo de diseño y los criterios usuales de calidad de la evidencia. En caso de duda, se escogió el documento y se envió su referencia. Igualmente, los autores del presente consenso hicieron búsquedas en internet y aportaron los documentos que tenían disponibles.

Descripción del proceso para seleccionar, revisar y resumir la evidencia

Para llevar a cabo este proceso se asignaron responsables para responder a cada una de las preguntas. Cada responsable seleccionó, evaluó y resumió la evidencia más pertinente para dar respuesta a la pregunta y presentar una síntesis de la evidencia encontrada.

Formulación de recomendaciones

El equipo de trabajo técnico encargado de cada uno de los ejes temáticos del consenso desarrolló las recomendaciones teniendo en cuenta la síntesis presentada por los autores y su experiencia. A continuación, ese texto fue revisado por los otros miembros del equipo técnico, quienes se encargaron de retroalimentar el proceso. Una vez se logró el consenso, se establecieron las recomendaciones definitivas con su respectiva sustentación documental. Se integró el documento, que fue sometido a la revisión individual de cada uno de los miembros del equipo, y en una reunión de trabajo se debatieron y aclararon inquietudes y conceptos.

Una vez concluido el proceso, se pasó a la evaluación final. Para desarrollar todos estos pasos se siguió una metodología Delphi adaptada al presente consenso. Las recomendaciones emitidas por el grupo de trabajo que desarrolló el consenso tuvieron en cuenta la fortaleza o la confianza que se tiene en

que, al seguir la recomendación, se logrará más beneficio que daño en la población objeto del consenso.

Definición y epidemiología

¿Qué es la osteoporosis?

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro en la microarquitectura del hueso, con un aumento correspondiente en la fragilidad ósea y susceptibilidad a las fracturas¹.

Más recientemente, la osteoporosis se define como un trastorno esquelético caracterizado por un compromiso en la fortaleza del hueso y una predisposición aumentada en el riesgo de fractura. La fortaleza ósea refleja la integración de 2 factores principales: densidad y calidad óseas².

Epidemiología de la osteoporosis

La osteoporosis y las fracturas por fragilidad afectan principalmente a las mujeres posmenopáusicas. La morbilidad asociada a estas fracturas tiene, además del deterioro de la salud del individuo, importantes costos económicos en hospitalizaciones, cirugías, atención domiciliaria, discapacidad y muerte.

La expectativa de vida promedio en Colombia es de 78 años³. En Latinoamérica, la incidencia de fractura de cadera oscila entre 40 y 362 por cada 100.000 habitantes mayores de 50 años, con 3 mujeres por cada hombre afectado. La mortalidad por fractura de cadera varía del 1,02 al 10% durante la hospitalización, y del 23 al 30% en el año siguiente a la fractura⁴⁻⁶.

Para el caso de Colombia, la proyección del año 2017 muestra 49.291.609 habitantes, de los cuales 10.913.693 (22%) son mayores de 50 años y 7.037.283 (14%) son mayores de 65 años⁷.

En el año 2012 se publicó el Audit Latinoamérica de la International Osteoporosis Foundation (IOF). De los 14 países estudiados, el porcentaje de personas mayores de 50 años se encontraba en el rango del 13 al 29%. Para el año 2050 se estimó un aumento del 28 al 49%. El aumento en el porcentaje de personas mayores de 70 años o más entre 2011 y 2050 alcanzará un promedio de 280%. El impacto del envejecimiento de estas poblaciones aumentará la incidencia de osteoporosis y, por consiguiente, las fracturas por fragilidad⁸. En Colombia se estimó que para el año 2012 había 2.609.858 y 1.423.559 mujeres con osteopenia y osteoporosis, respectivamente. Para 2050, estas cifras podrían incrementarse a 3.852.000 y 2.101.000, respectivamente⁹.

En los registros de prevalencia de osteoporosis, un estudio realizado en Bogotá en mayores de 50 años mostró una prevalencia de osteoporosis en columna vertebral del 15,7% y en cadera del 11,4%. La osteopenia se reportó en columna vertebral en el 49,7% y en cadera en el 47,5%¹⁰. Otro reporte en Bogotá, en el Hospital Central de la Policía Nacional, en 2.072 densitometrías, con el 95% de ellas realizadas en mujeres de entre 50 y 70 años, mostró osteoporosis en cualquier localización en el 32% y osteopenia en el 42% de las mujeres analizadas¹¹.

En cuanto a la incidencia de fractura de cadera, un estudio prospectivo para la estandarización del modelo Fracture Risk

Assessment Tool (FRAX®) para Colombia, realizado en la ciudad de Barranquilla entre 2004 y 2006, encontró 676 fracturas de cadera en mayores de 50 años, 218 en hombres y 458 en mujeres que, de acuerdo con la demografía vigente a la fecha, estableció una incidencia para los años de estudio de 78 por cada 100.000 habitantes en hombres y de 127 por cada 100.000 en mujeres¹².

Colombia participó en el estudio Latin American Vertebral Osteoporotic Study (LAVOS), en el cual se encontró una prevalencia de fractura vertebral del 11,18% en una muestra radiológica de 1.922 mujeres de 5 países latinoamericanos, que fue similar a la encontrada en mujeres en China y en países de la cuenca del Mediterráneo y ligeramente menor que la descrita en Estados Unidos. Las mujeres aleatorizadas eran mayores de 50 años y provenían de Argentina, Brasil, Colombia, México y Puerto Rico. La prevalencia fue similar en los 5 países y se incrementó a medida que aumentaba la edad: de 6,9% en el grupo de 50-59 años al 27% en el grupo de mayores de 80 años¹³.

¿Cuál es el impacto de la osteoporosis en el contexto social?

El impacto de la osteoporosis en el contexto social debería ser evaluado en diferentes aspectos: costos, gastos directos e indirectos en salud, alteración de la calidad de vida de la paciente, alteración en la calidad de vida de terceros que intervienen con la paciente, lucro cesante de la paciente y lucro cesante del tercero que interviene con la paciente.

En Colombia la osteoporosis no es, hasta el momento, una patología que tenga prioridad en las políticas de salud pública; por ende, no existen programas específicos de prevención primaria en nuestro sistema de salud. También por este motivo, las estadísticas en nuestro país con respecto a la osteoporosis no son fiables ni claras.

Las pacientes con osteoporosis que tienen una fractura vertebral son más propensas a tener una hospitalización por cualquier motivo cuando se comparan con pacientes que no han tenido fractura vertebral¹⁴. Según un estudio hecho en Colombia por miembros de la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM) sobre costos de fracturas en mujeres con osteoporosis, el costo del seguimiento de una paciente con osteoporosis para el año 2014 fue de \$622.588. En 2014, operar una fractura de cadera costaba en Colombia \$8.687.829,21, operar una fractura vertebral costaba \$11.348.379,90 y operar una fractura de radio distal costaba \$2.319.111,67. En el caso de fractura vertebral que no requiriera manejo quirúrgico, los costos se calcularon en \$5.034.055,60 en un año de seguimiento. Se estimó que en el año 2015 el impacto económico de tratar las fracturas de cadera en el país era de \$205.602.914.414, para las fracturas vertebrales con manejo quirúrgico era de \$1.370.947.862 y con manejo no quirúrgico de \$11.653.771.426, y para las fracturas de radio distal era de \$122.858.360.231¹⁵.

Si se calcula el total de estas intervenciones solo en costos directos, tenemos que la suma gastada por el sistema de salud fue de \$341.485.994.433, por lo cual la osteoporosis se debería considerar como una patología de alto costo y se debería tener para ella un programa prioritario de salud pública¹⁵.

En cuanto a gastos indirectos en atención, rehabilitación, lucro cesante de la paciente y del tercero que está con la

paciente, no se encontraron datos locales. De España se reportan costos indirectos de más de €420 millones al año, asumiendo la ocurrencia de 100.000 fracturas en ese período. En Canadá, el costo indirecto calculado es de US\$4.218 por fractura en pacientes de 65-69 años, y de US\$1.158 por fractura en pacientes mayores de 75 años¹⁶.

En pacientes adultos, ¿cuáles son los factores de riesgo de osteoporosis y fracturas?

La prevalencia de osteoporosis va en aumento en el mundo a medida que la población envejece. La edad avanzada es el factor de riesgo con más peso en la predicción de la osteoporosis. Una fractura previa de bajo impacto después de los 40 años, la menopausia precoz, la historia parental de fractura de cadera, el índice de masa corporal (IMC) bajo y la presencia de enfermedades o uso de medicamentos o sustancias predisponentes constituyen los principales factores de riesgo de osteoporosis y fractura por fragilidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en sus recomendaciones sobre la realización de algoritmos para establecer el riesgo de fractura, incluyó estos factores como los determinantes del riesgo y la tabulación de ellos permitió el desarrollo del FRAX®, algoritmo para determinar el riesgo a 10 años de fractura de cadera y fractura mayor (cadera, vértebra, húmero proximal y radio distal). La tabla 1 enumera los factores de riesgo para osteoporosis.

Factores de riesgo incluidos en el modelo FRAX® de predicción de fractura^{17,19,20}:

- Edad.
- Sexo.
- Índice de masa corporal.
- Historia familiar de fracturas de cadera.
- Historia personal de fracturas.
- Uso crónico de glucocorticoides.
- Artritis reumatoide.
- Alcoholismo.
- Tabaquismo.
- Osteoporosis secundaria.
- Densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral (no imprescindible para la aplicación del algoritmo).

¿Qué se considera una fractura por fragilidad ósea en pacientes adultos?

Es aquella definida como la resultante por una caída de su propia altura durante la realización de una actividad física cotidiana o por un trauma mínimo¹⁷. Típicamente ocurren en la columna vertebral, cadera y antebrazo. Las fracturas vertebrales pueden ocurrir sin trauma. Caracterizan la fragilidad del hueso y pueden ser asintomáticas. Se necesitan estudios imagenológicos para su detección.

¿Cuáles son los factores de riesgo de fracturas por fragilidad?

Las fracturas por fragilidad dependen de la conjunción de diversos factores, como la edad, la disminución de la DMO,

Tabla 1 – Factores de riesgo para osteoporosis

Genéticos y constitucionales	Edad Sexo femenino Raza blanca o asiática Bajo IMC (< 19 kg/m ²) Bajo pico de masa ósea Historia parental de fractura de cadera por fragilidad Retraso puberal Disminución estrogénica por ciclos irregulares Infertilidad de origen hormonal Anticoncepción prolongada con progesterona Menopausia precoz Anorexia nerviosa Insuficiencia calórica en la pubertad Pérdida acelerada de peso a cualquier edad Deficiencia de calcio o vitamina D ₃ Consumo activo o pasivo de cigarrillo Ingesta de alcohol (por encima de 3 dosis de 14 g/día) ^a Sedentarismo Inmovilización Glucocorticoides: ≥ 5 mg/día de prednisolona o su equivalente por más de 3 meses Terapias que reducen los esteroides gonadales: agonistas GnRh, inhibidores de aromatasa Quimioterapia Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, primidona, valproato, carbamazepina) Antiácidos e inhibidores de bomba de protones por más de un año Uso crónico de medroxiprogesterona de acción prolongada Tiroxina en sobredosificación Litio Agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR)-gamma Anticoagulantes Inhibidores de proteasa Inhibidores de la recaptación de serotonina Endocrinas: diabetes mellitus tipo 1, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipogonadismo, síndrome de Cushing Reumatológicas: artritis reumatoide, espondiloartritis Síndromes de malabsorción: enfermedad de Crohn, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis, enfermedad celíaca, cirugía bariátrica Acidosis tubular renal, insuficiencia renal crónica (estadio 5) y trasplante renal Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) Cáncer no controlado y neoplasias hematológicas Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) avanzada
Historia reproductiva	
Historia nutricional	
Estilos de vida	
Uso de medicamentos predisponentes	
Enfermedades predisponentes	

Fuente: Robertson¹⁷ y Vásquez y Guzmán¹⁸.

^a Una dosis de alcohol corresponde a un vaso de 355 ml de cerveza, una copa de 148 ml de vino o una copa de 44 ml de licor fuerte.

la existencia de fracturas previas, la calidad del hueso y la intensidad del traumatismo.

La DMO es el principal predictor de fractura, pero no el único. Cuanto menor es la DMO, tanto mayor es el riesgo de fractura²¹.

El riesgo de fractura se duplica por cada reducción en la desviación estándar (DE) de la DMO, independientemente del tipo de fractura y del sitio de medición de la DMO; sin embargo, no se ha demostrado una relación inversa entre la reducción del riesgo de fractura y el aumento de la DMO en ensayos clínicos de terapias contra la osteoporosis²².

La edad como factor de riesgo de fracturas por fragilidad es aún más evidente si se considera el riesgo absoluto de fractura dentro de un determinado período, tal como lo recomienda la IOF^{23,24}. El riesgo de sufrir una fractura se incrementa notablemente con la edad²⁵.

Los factores de riesgo de fractura más relevantes desde un punto de vista clínico han sido establecidos por la National Osteoporosis Foundation (NOF)²⁶:

- Baja DMO.
- Historia previa de fracturas después de los 40 años.
- Historia familiar de fracturas.
- Delgadez.
- Tabaquismo activo.

El antecedente de fracturas previas es el factor de mayor importancia clínica: aproximadamente un 19% de las personas que sufren una fractura vertebral padecerán una nueva fractura en el siguiente año, además de tener un riesgo aumentado de sufrir fractura de cadera²⁷. Después de sufrir una fractura de cadera se incrementa el riesgo de padecer una segunda fractura a lo largo del primer año, y sobre todo dentro de los 3 primeros meses²⁸. Asimismo, las fracturas de radio distal aumentan el riesgo de sufrir nuevas fracturas por fragilidad, tanto de columna como de cadera, en personas de ambos sexos²⁹.

¿Qué es y cómo se define una fractura prevalente?

Es una fractura que ya existía en la paciente antes del momento de la evaluación clínica o que se aprecia en exámenes imagenológicos aun sin conocimiento de la paciente. En el caso de las fracturas vertebrales, es una pérdida de más del 20% de altura del cuerpo vertebral con respecto a la pared posterior (fractura por acuñamiento) o con respecto a la vértebra adyacente (fractura por aplastamiento)^{30,31}.

Diagnóstico

¿Es la densitometría ósea central medida según absorciometría con rayos X de energía dual (DXA) el método de elección para el diagnóstico de la osteoporosis?

Sí. En pacientes con sospecha clínica de osteoporosis dada por factores de riesgo se recomienda la realización de densitometría ósea por DXA con medición de columna y cadera³².

La DXA permite, con baja radiación, bajo costo, facilidad de uso, tiempos cortos de medición y disponibilidad en la mayoría de las ciudades, la medición de la DMO³³⁻³⁵.

La DMO en el cuello femoral es un fuerte predictor del riesgo de fractura de cadera tanto para hombres como para mujeres. A la edad de 65 años el riesgo relativo aumentó en 2,94 (IC 95%: 2,04 a 4,27) para los hombres y en 2,88 (IC 95%: 2,31 a 3,59) para las mujeres por cada disminución de una desviación estándar en la DMO. Este efecto depende de la edad: el riesgo absoluto de fractura aumentó notablemente con la edad.

El gradiente de riesgo para cualquier fractura por fragilidad fue menor que para las fracturas de cadera. Sin embargo, el riesgo de fracturas por fragilidad en hombres aumentó en 1,41 por cada disminución de la DE en la DMO (IC 95%: 1,33 a 1,51) y en las mujeres 1,38 por cada DE (IC 95%: 1,28 a 1,48). La DMO es, entonces, un factor de riesgo de fractura de importancia sustancial y es similar en ambos sexos. Su validación internacional permite su uso en estrategias de búsqueda de casos³⁶.

En pacientes con fractura por fragilidad no es obligatorio tener una densitometría ósea para iniciar el tratamiento. Sin embargo, la medición de densitometría ósea por DXA permite no solo hacer el diagnóstico sino monitorear el tratamiento y precisar el riesgo de fractura de la paciente³⁷.

¿En qué casos debe solicitarse una densitometría ósea en mujeres?

Según las recomendaciones de la OMS³⁸:

- Mujeres con edad mayor o igual a 65 años.
- Mujeres menores de 65 años si tienen un factor de riesgo de baja masa ósea, como:
 - Bajo peso corporal (IMC < 19 kg/m²).
 - Fractura previa por fragilidad.
 - Uso de medicamentos de alto riesgo.
 - Enfermedad o condición asociada con pérdida de hueso (p.ej., menopausia precoz, infección por VIH).
 - Cualquier persona que esté en tratamiento con el interés de monitorear el efecto del tratamiento para la osteoporosis.

¿Cuáles son los criterios diagnósticos de osteoporosis por densitometría?

El criterio para definir y diagnosticar osteoporosis en mujeres posmenopásicas es el hallazgo de un T-score menor o igual a -2,5 en la columna lumbar, cuello femoral, cadera o radio. El hallazgo de un T-score entre -1,0 y -2,5 en columna lumbar, cuello femoral, cadera o radio se considera osteopenia^{2,38-40}.

El radio solo debe considerarse cuando la columna o el cuello femoral o la cadera no son interpretables. Si los sitios de interés mencionados son interpretables, no se debe medir el radio de rutina.

¿Cuáles son los criterios clínicos de osteoporosis?

Es el parecer de este consenso que una persona que experimenta una fractura por fragilidad de columna o cadera puede

ser diagnosticada con osteoporosis independientemente del valor de la DMO; sin embargo, esta se debe medir posteriormente para evaluar la efectividad de la terapia iniciada. Una fractura por fragilidad diferente de las anteriores amerita evaluación diagnóstica de osteoporosis⁴¹.

¿En qué pacientes debe realizarse una morfometría vertebral?

La morfometría vertebral es un método cuantitativo para identificar la presencia de fracturas vertebrales a partir de la medición de la altura de los cuerpos vertebrales. La definición de fractura vertebral por morfometría se basa en la diferencia de la altura del cuerpo vertebral, en su segmento anterior, medio y posterior, comparado con la vértebra adyacente⁴². La morfometría puede ser realizada por radiología convencional de columna o por imágenes obtenidas por DXA.

La morfometría vertebral debe realizarse en pacientes con T-score < -1,0 y una o más de las siguientes condiciones⁴³:

- Mujeres de ≥ 70 años de edad.
- Pérdida de talla mayor de 4 cm.
- Reporte o historia personal de una fractura vertebral no documentada.
- Consumo de glucocorticoides (≥ 5 mg/día de prednisolona o su equivalente) por un período mayor a 3 meses.

¿Se debe tomar radiografía de columna dorsolumbar en las pacientes con diagnóstico de osteoporosis?

- A todo paciente con osteoporosis se le debe hacer una radiografía lateral de la columna dorsolumbar³².
- Pacientes con T-score < -1 asociado con uno o más de los siguientes parámetros^{32,44}:
 - Mujeres ≥ 70 años de edad.
 - Pérdida de talla mayor de 4 cm.
 - Antecedentes de haber presentado fractura de columna por clínica, aunque no haya sido documentada.
 - Terapia con glucocorticoides (> 5 mg/día de prednisolona o su equivalente) al menos por 3 meses.
 - Hipercifosis.
 - Dolor en columna torácica o lumbar de más de 15 días de evolución sin causa aparente.
 - Antecedentes de fractura de cadera secundaria a trauma de baja intensidad. Las radiografías simples de columna toracolumbar no deben ser utilizadas como diagnóstico de osteoporosis si no están asociadas con fracturas de la columna.

¿Cuándo se debe ordenar una resonancia magnética simple de columna dorsolumbar?

En fracturas vertebrales sintomáticas, con compromiso neurológico o aumento de la cifosis, debe realizarse una resonancia magnética⁴⁵. Si pasadas 6 semanas de una fractura vertebral la paciente continúa con dolor lumbar o dorsal incapacitante, se debe ordenar una resonancia magnética para considerar la posibilidad de realizar un procedimiento quirúrgico percutáneo (vertebroplastia o cifoplastia)⁴⁶. En la

resonancia magnética podemos encontrar hallazgos que diferencian una fractura vertebral por compresión benigna de una maligna⁴⁷.

¿Se deben medir rutinariamente los marcadores de recambio óseo en pacientes con osteoporosis?

No. Este consenso no recomienda la medición rutinaria de marcadores de recambio óseo en pacientes con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusica, dado que en nuestro medio no existen aún técnicas estandarizadas de medición y reporte de marcadores de recambio óseo.

En algunos casos los marcadores de resorción ósea podrían ser de utilidad para el seguimiento del tratamiento antiresorptivo y de la adherencia⁴⁸⁻⁵⁰. Esta decisión queda a solicitud e interpretación del médico tratante.

¿Se debe medir calcio sérico en las pacientes con osteoporosis antes de iniciar el tratamiento?

Sí. Este consenso recomienda medir el calcio sérico total (no el ionizado) y corregir el calcio con albúmina en cirrosis, síndrome nefrótico, desnutrición, síndrome de malabsorción y paraproteinemias.

¿Se debe medir fósforo en las pacientes con osteoporosis antes de iniciar el tratamiento?

No. Este consenso no recomienda la medición rutinaria de fósforo. Solo se debe solicitar en casos especiales para el estudio de patologías del metabolismo de fósforo.

¿Se debe tomar el hemograma de las pacientes con osteoporosis antes de iniciar el tratamiento?

Sí. Se recomienda tomar un hemograma con sedimentación, pues ayuda a sospechar causas secundarias y ocultas, como mieloma múltiple o leucemias.

¿Se debe medir calcio en orina de 24 h en las pacientes con osteoporosis antes de iniciar el tratamiento?

Sí. La calciuria en 24 h orienta hacia patologías como la hipercalciuria idiopática y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, sustenta el diagnóstico del hiperparatiroidismo y es encontrada en hipovitaminosis D, fases iniciales de hiperparatiroidismo o insuficiencia renal. Se considera como hipercalciuria un nivel mayor a 4 mg/kg.

¿Se debe medir la 25-hidroxivitamina D en las pacientes con osteoporosis antes de iniciar el tratamiento?

Sí. Este consenso recomienda medir los niveles de 25-hidroxivitamina D, dada la alta prevalencia de hipovitaminosis D en Colombia y su impacto negativo en la salud ósea. El inicio de cualquier terapia para el tratamiento de la osteoporosis presupone que la paciente ya tenga niveles adecuados de vitamina D⁵¹.

Tabla 2 – Exámenes de laboratorio en osteoporosis

Exámenes básicos	Blancos	Exámenes especializados	Blancos
Cuadro hemático	Mieloma múltiple, síndrome de malabsorción, leucemias, linfomas	PTH	Si la PTH está elevada, el fósforo está bajo o límitrofe normal y hay hipercalcioria: consultar al endocrinólogo por hiperparatiroidismo primario.
Creatinina	Tasa de filtración glomerular		
Calcio	Hipocalcemia: insuficiencia renal crónica, malabsorción, deficiencia de vitamina D		Si la PTH está normal y hay hipercalcemia: hacer estudio de electroforesis de proteínas y consultar al hematólogo por mieloma múltiple si se detecta pico monoclonal gamma.
25-hidroxivitamina D	Hipercalcemia: mieloma múltiple, hiperparatiroidismo		Si no se detecta mieloma ni hiperparatiroidismo, se puede tratar de una hipercalcemia maligna mediada por PTHrp
Transaminasas	Deficiencia de vitamina D		Síndrome de Cushing
Fosfatasa alcalina	Función hepática		Enfermedad celíaca
	Cirrosis biliar, hepatopatía autoinmune, enfermedades infiltrativas, osteomalacia, enfermedad de Paget, hipofosfatasia		
		Cortisol en orina de 24 h	
		Anticuerpos antigliadina	

PTHrp: proteína relacionada con PTH.

¿Se debe medir creatinina en las pacientes con osteoporosis antes de iniciar el tratamiento?

Sí. Los medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis, excepto el denosumab, son de eliminación renal. Además, se recomienda realizar la depuración de creatinina en pacientes renales, pues la paciente con nefropatía crónica presenta alteraciones del metabolismo del calcio que afectan la masa ósea. La creatinina también permite calcular la tasa de filtración glomerular (TFG), pues por debajo de los 30 mg/ml/min/1,73m² contraindica el uso de algunas terapias antiosteoporóticas.

¿Se deben medir transaminasas en las pacientes con osteoporosis antes de iniciar el tratamiento?

Sí. Este examen ayuda a descartar hepatopatía de base y en el contexto de la paciente polimedicateda, dado que los medicamentos para la osteoporosis son de metabolismo hepático.

¿Se debe medir fosfatasa alcalina en las pacientes con osteoporosis antes de iniciar el tratamiento?

Sí. Este consenso recomienda la medición rutinaria de fosfatasa alcalina en todas las pacientes que van a iniciar tratamiento para la osteoporosis, con el fin de ayudar a descartar cirrosis biliar, hepatopatía autoinmune, enfermedades infiltrativas del hígado y osteomalacia, enfermedad de Paget e hipofosfatasia, entre otras patologías.

¿Qué otros exámenes se deben ordenar en las pacientes con sospecha de osteoporosis secundaria?

En pacientes con sospecha de osteoporosis secundaria debe hacerse una prueba de electroforesis de proteínas en

sospecha de mieloma múltiple, cortisol libre en orina de 24 h ante sospecha de Cushing y hormona paratiroidea (PTH) para estudio de hiper o hipoparatiroidismo. En la **tabla 2** se muestra una lista más detallada de exámenes diagnósticos.

¿Qué es el FRAX®?

El FRAX® es una herramienta que permite calcular el riesgo de fractura a partir de una serie de factores de riesgo clínico, con o sin datos de densitometría ósea. Por la calidad de los datos a partir de los que se ha calculado y la metodología utilizada en estos momentos, es probablemente el método más recomendable para la determinación del riesgo de fractura.

El FRAX® permite el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica global y de cadera en los próximos 10 años en diferentes poblaciones, incluida la colombiana, con edades entre 40 y 90 años, y que no reciben tratamiento para la osteoporosis⁵².

¿Cuándo se debe utilizar FRAX®?

Si la paciente tiene osteoporosis no requiere la aplicación de la herramienta FRAX®. Se indica usar FRAX® en pacientes con osteopenia para definir riesgo de fractura o cuando no se cuenta con densitometría.

¿A partir de qué valor de FRAX® se debe iniciar tratamiento a una paciente en Colombia?

Aunque es deseable contar con la medición de la DMO porque es en sí misma un factor determinante de fracturas, la mayoría de las fracturas por fragilidad ocurren en pacientes que no han llegado al punto de corte de osteoporosis (54% en Estados Unidos⁵³, 56% en Australia⁵⁴, 48% en Francia⁵⁵, 53%

Tabla 3 – Factores de riesgo incluidos en el FRAX®

Factor de riesgo	Descripción
Edad	El modelo acepta edades entre 40 y 90 años. Si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará probabilidades a 40 y 90 años, respectivamente
Sexo	Hombre o mujer
Peso	Expresado en kilogramos
Talla	Expresada en centímetros. El modelo utiliza peso y talla para calcular el IMC
Fractura previa	Una fractura ocurrida en la vida adulta, de manera espontánea o causada por trauma, que en un individuo sano no se habría producido
Fractura de cadera en padre o madre	Si el padre o la madre tuvieron fractura de cadera, este factor se anota como positivo
Tabaquismo	Presente al momento de calcular el riesgo. Este factor de riesgo ha demostrado ser dependiente de la dosis, un rasgo que no es captado por la dicotomía sí/no
Uso de corticosteroides	Actualmente o durante más de 3 meses, a una dosis equivalente a ≥ 5 mg/día de prednisolona
Artritis reumatoide	Diagnóstico confirmado
Osteoporosis secundaria	Ocurre en condiciones como diabetes mellitus tipo 1, osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no controlado, menopausia prematura (< 45 años), hipogonadismo, malnutrición/malabsorción crónica, hepatopatía crónica y otras
Alcohol	≥ 3 unidades/día, entendiendo cada unidad como 8-10 g de alcohol, que equivalen a una caña de cerveza (285 ml), una copa de licor (30 ml), una copa de vino (120 ml) o una copa de aperitivo (60 ml).
DMO de cuello femoral	Expresada como g/cm ² o como T-score basado en los valores de referencia NHANES III para mujeres. En pacientes sin este dato, se deja el campo vacío

en México¹³). Por esta razón se requiere el uso sistemático de factores de riesgo.

El FRAX® es un instrumento fácil y accesible, y a partir de 2017 contamos con los umbrales de evaluación e intervención para la población colombiana. El FRAX® fue diseñado para uso en el primer nivel de atención en países con poca disponibilidad de densitometría, por lo cual puede servir como método de cribado y toma de decisiones. Los especialistas con acceso a densitometrías pueden incorporar sus resultados, pero deben recordar que algunos factores de riesgo han demostrado ser independientes de la DMO⁵².

El FRAX® considera solo 7 factores de riesgo (tabla 3), elegidos a partir de metaanálisis que definieron su validez, su fuerza de asociación y su peso relativo. Por ejemplo, la fractura previa de bajo impacto después de los 40 años es un predictor potente⁵⁶.

Al introducir estos factores de riesgo, el algoritmo FRAX® determina el riesgo absoluto de fractura a 10 años tanto de fractura mayor (vértebra, muñeca, cadera y húmero proximal) como solo de cadera. Desde 2011, el FRAX® colombiano ha sido calibrado con los datos epidemiológicos de fracturas y

Tabla 4 – Probabilidad de fractura mayor

Edad	Escenario A	Escenario B	Escenario C
50	2,7%	1,2%	3,3%
52	3,5%	1,6%	4,2%
55	4,7%	2,2%	5,7%
57	5,4%	2,6%	6,5%
60	6,3%	3,0%	7,6%
62	6,6%	3,2%	8,0%
65	7,0%	3,5%	8,4%
67	7,3%	3,7%	8,8%
70	7,7%	4,0%	9,2%
72	8,0%	4,2%	9,6%
75	8,4%	4,7%	10,1%
77	8,5%	4,9%	10,3%
80	8,7%	5,2%	10,4%
82	9,0%	5,4%	10,8%
85	9,4%	5,7%	11,3%
87	9,9%	6,0%	11,8%
90	10,2%	6,2%	12,3%

mortalidad en el país, por lo cual se puede utilizar con confianza (disponible en: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>).

A partir del año 2017 contamos, además, con los umbrales de evaluación y de intervención en la población colombiana, para cuyo cálculo se siguió la metodología descrita por Kanis et al.⁵⁷ en el Reino Unido y por Clark et al.⁵² en México.

Se estimaron 2 umbrales^{52,54,56,57}:

- **Umbral de evaluación**, que no considera la DMO y es recomendable en países sin amplia disponibilidad de equipos de densitometría y en el cribado en el primer nivel de atención.
- **Umbral de intervención**, que debe usarse cuando hay disponibilidad de equipos de densitometría central. Agregar este factor aumenta la ?lendrona de la medición.

Para establecer estos umbrales se usaron 3 escenarios clínicos, descritos en la tabla 4^{52,54,56,57}:

- Escenario A: mujeres ≥ 50 años, con IMC de < 25 , una fractura previa, sin datos de DMO. Este es el umbral de intervención, ya que es el grupo de alto riesgo.
- Escenario B: mujeres > 50 años, con IMC de < 25 , sin fractura previa, sin datos de DMO. Este es el umbral inferior de evaluación. Los casos con menos riesgo que este perfil no deben intervenirse ni enviarse a densitometría.
- Escenario C: un perfil con 1,2 veces el riesgo del umbral superior de evaluación constituye el umbral superior de evaluación. Los casos con más riesgo que este perfil deben intervenirse sin importar la densitometría. Los casos que se encuentren entre los 2 umbrales de evaluación requieren densitometría para recalcular el riesgo FRAX® incorporando la DMO del cuello femoral.

Con base en estas probabilidades se armaron las gráficas que corresponden a los umbrales de intervención y evaluación (figuras 1 y 2).

Por ejemplo, una paciente que sin datos de densitometría quede en la zona naranja deberá ser reevaluada incorporando datos de densitometría, lo que en algunos casos podría disminuir su riesgo hasta la zona verde y, por lo tanto, no requerir ninguna intervención.

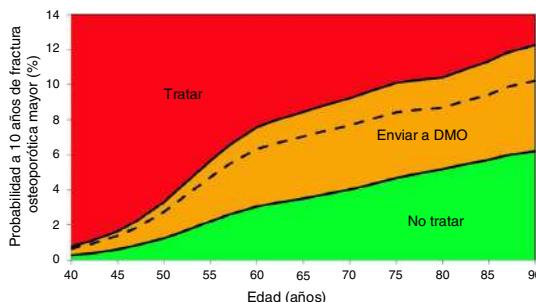


Figura 1 – Umbras de evaluación con FRAX® para la población colombiana.

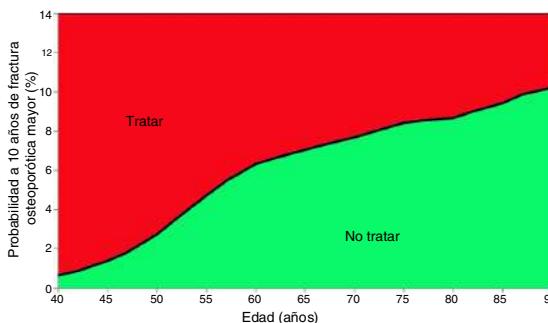


Figura 2 – Umbral de intervención con FRAX® para la población colombiana.

El FRAX® tiene algunas limitaciones:

- Dado que su principal objetivo es detectar casos de alto riesgo para tratamiento oportuno, solo se puede usar en pacientes de primera vez sin tratamiento previo.
- No es aplicable a mujeres premenopáusicas.
- No incluye todos los factores de riesgo clínicos que se evalúan en la consulta, como el riesgo de caídas.
- No establece un gradiente de riesgo acerca del uso de sustancias. Por ejemplo, puede subestimar el riesgo de los pacientes que toman glucocorticoides a dosis altas y por más tiempo.

Debido a estas limitaciones, la decisión terapéutica no se puede delegar únicamente a una herramienta. El juicio clínico sigue siendo determinante.

¿Qué es el trabecular bone score (TBS) y cuándo se debe realizar en pacientes con osteoporosis posmenopáusica?

El TBS es un método no invasivo y no estandarizado en nuestra población que evalúa la microarquitectura ósea y, en combinación con la DMO, aumenta la sensibilidad de detección del riesgo de fractura. Si está disponible, se puede tomar como herramienta adicional en conjunto con el FRAX®, teniendo en cuenta su mayor utilidad en poblaciones especiales, como usuarios de glucocorticoides y pacientes con diabetes tipo 2,

en quienes el riesgo de fractura parece estar menos relacionado con la pérdida de DMO⁵⁸⁻⁶⁰.

Tratamiento

Objetivos del tratamiento para la osteoporosis

Los objetivos del tratamiento de la osteoporosis son prevenir la fractura, mejorar la densidad y calidad óseas y corregir los factores de riesgo modificables^{61,62}.

¿En qué pacientes se debe iniciar tratamiento con medicamentos antiosteoporóticos?

Decisión terapéutica:

Nuestro consenso aconseja tratar en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- a) En presencia de fracturas por fragilidad, independientemente de la DMO.
- b) Cuando la DMO es igual o inferior a -2,5 en el T-score.
- c) Cuando, una vez hecha la evaluación del FRAX® para Colombia, el resultado se ubica dentro del umbral de tratamiento.

¿Cuándo se debe iniciar tratamiento con medicamentos antiosteoporóticos (antirresortivos u osteoformadores) en pacientes con baja masa ósea (osteopenia) sin fractura?

El 70% de las fracturas por fragilidad se presenta sin tener diagnóstico densitométrico de osteoporosis^{63,64}. Generalmente la osteopenia debe estar asociada bien sea a fracturas con trauma mínimo o a un riesgo muy alto de fractura, evaluado con herramientas de riesgo como el FRAX®, para ameritar tratamiento con medicamentos para osteoporosis⁶⁵.

En el contexto de Estados Unidos se considera costoefectivo tratar a mujeres posmenopáusicas (45 años de edad o más) con osteopenia (T-score entre -1,0 y -2,5) si a 10 años su probabilidad de fractura de cadera es del 3% o más o si el riesgo de fractura mayor por fragilidad (vértebra, cadera, antebrazo u hombro) es mayor o igual al 20% según la calculadora de FRAX®⁶⁶. En Colombia, estos porcentajes de riesgo no aplican.

Posición: este consenso recomienda iniciar tratamiento farmacológico para osteoporosis a pacientes sin fractura que tengan baja masa ósea u osteopenia si el riesgo estratificado por FRAX® a 10 años se ubica dentro del umbral de intervención. Se debe primero descartar la presencia de fracturas vertebrales.

El orden que este consenso recomienda para la elección del tratamiento en pacientes con baja masa ósea u osteopenia sin fracturas por fragilidad es el siguiente:

Primera línea⁶⁷⁻⁷¹

- Menos de 10 años de instaurada la menopausia: terapia estrogénica, en especial si tiene síntomas relacionados con la menopausia, no tiene contraindicaciones para el uso de terapia estrogénica y la paciente acepta la terapia.
- Modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM, por sus siglas en inglés) en pacientes sin historia ni factores de

riesgo de enfermedad tromboembólica ni síntomas vasomotores, sin importar la edad y con riesgo de cáncer de mama.

Segunda línea

- Si hay contraindicación para el uso de estrógenos y SERM o la paciente no acepta ninguna de las terapias de primera línea, se pueden utilizar bisfosfonatos, idealmente en pacientes de más de 60 años, debido a la relación riesgo/beneficio que representa la terapia por más de 10 años continuos.
 - Alendronato: dosis de 70 mg/semana por vía oral durante 3 a 5 años.
 - Ácido zoledrónico: se puede considerar en caso de baja adherencia al bisfosfonato oral o intolerancia gástrica. Dosis intravenosa de 5 mg cada 2 años, 2 dosis.
 - Risedronato: 35 mg/semana o 150 mg/mes, por vía oral, durante 3 años.

¿Cuál es la evidencia disponible en cuanto a tratamiento de pacientes posmenopáusicas con osteopenia?

Estrógenos: la terapia de reemplazo hormonal (TRH) es una ?lend opción a ?lendronat cuando la intervención para prevenir osteoporosis y para ?lendro el riesgo de fracturas está indicada en mujeres posmenopáusicas sintomáticas y asintomáticas por debajo de los 60 años de edad⁶⁷. En cuanto al estudio Women's Health Initiative (WHI) en sus aspectos de salud ósea, cabe anotar que la rama de estrógenos + progestágenos en 2002 fue el primer estudio ?lendr aleatorizado que comprobó la capacidad de la TRH para prevenir fracturas de cadera, ?lendrona y otras localizaciones. Esto fue también establecido por la rama de estrógenos solos del WHI en 2004. El estudio de estrógenos + progestágenos del WHI incluyó 16.608 mujeres posmenopáusicas asintomáticas entre los 50 y 79 años (edad promedio: 63 años) con útero intacto. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados más 2,5 mg de ?lendro de medroxiprogesterona o placebo. Los ?lendro de fracturas de cadera, ?lendrona y otras fracturas por fragilidad fueron registrados de manera rutinaria. La estimación de hazard ratios (HR) para fractura de cadera fue de 0,66 (IC95%: 0,45 a 0,98). En este estudio se midió la DMO en un subgrupo de pacientes (n = 1.024) en el momento basal y después de 1 y 3 años. En este subgrupo de mujeres con DMO conocida, la DMO basal promedio en cadera total tuvo un T-score de -0,94 y en columna lumbar el promedio fue un T-score de -1,3. En las pacientes tratadas con estrógenos + progestágenos después de 3 años, las diferencias porcentuales de DMO en comparación con la DMO de las que recibieron placebo fue del 4,5 y del 3,6% en la columna lumbar y en la cadera total, respectivamente⁷²⁻⁷⁵.

Raloxifeno: el raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos y se utiliza actualmente tanto para la prevención como para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Los datos del ensayo Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) han evaluado la calidad de vida relacionada con la salud, la reducción clínica de la fractura vertebral durante un año y la correlación de la DMO y los

marcadores bioquímicos del recambio óseo con reducción de la fractura vertebral⁷⁶.

Los hallazgos apoyan el raloxifeno para reducir el riesgo de fracturas vertebrales mediante la mejora de la DMO, pero no así en la región de la cadera⁷⁷.

El cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno se redujo en un 90% sin aumento en la incidencia de cáncer de endometrio con raloxifeno. El efecto secundario más grave del raloxifeno fue una mayor incidencia de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar⁷⁸.

Dado que no hay efecto terapéutico en el alivio de los síntomas climáticos y existe un riesgo potencial de embolia con el uso de raloxifeno, este fármaco puede ser prescrito para indicaciones claras, tales como manejo de la osteoporosis, prevención de fracturas y disminución de la incidencia de cáncer de mama invasivo, con un cuidadoso seguimiento del riesgo de embolia. Es razonable utilizar el raloxifeno como un medicamento adecuado para las mujeres posmenopáusicas sin síntomas climáticos, debido a su perfil riesgo/beneficio y de seguridad, utilizando el índice global de salud propuesto por el WHI⁷⁹.

Se ha demostrado que el raloxifeno previene la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea y previene fracturas vertebrales en aquellas con osteoporosis o baja masa ósea, pero no se ha demostrado que reduzca el riesgo de fracturas no vertebrales. El raloxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o en alto riesgo de cáncer de mama. Se ha demostrado que el riesgo de embolia aumenta con el raloxifeno, por lo que no debe utilizarse en mujeres con alto riesgo de embolia. Aunque el raloxifeno no aumenta ni disminuye el riesgo de eventos coronarios o accidentes cerebrovasculares en general, en el ensayo hecho con raloxifeno en mujeres posmenopáusicas con un mayor riesgo de eventos coronarios la incidencia de accidente cerebrovascular fatal fue mayor en mujeres asignadas al raloxifeno versus placebo⁸⁰.

Alendronato: en mujeres con baja masa ósea que no cumplen el criterio densitométrico de osteoporosis, el alendronato ha demostrado ser efectivo en reducir el riesgo de fracturas vertebrales. El beneficio absoluto de esta terapia en mujeres con un T-score entre -1,6 y -2,5 es mayor en mujeres con una fractura vertebral prevalente o con otros factores de riesgo⁸¹. El tratamiento con alendronato a dosis de 10 mg/día no mostró resultados estadísticamente significativos para la prevención primaria de fracturas, con la excepción de las fracturas vertebrales, para las cuales la reducción fue clínicamente importante⁸².

En mujeres con baja DMO pero sin fracturas vertebrales, 4 años de alendronato aumentaron la DMO y disminuyeron el riesgo de la primera fractura vertebral. El alendronato redujo significativamente el riesgo de fracturas clínicas en las mujeres con osteoporosis, pero no en aquellas mujeres con DMO mayor⁸³.

Ácido zoledrónico: el estudio de prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con osteopenia (T-score < -1,0 y > -2,5) mostró que tanto dos infusions anuales de 5 mg intravenoso durante un período de 24 meses como una sola infusión de 5 mg intravenoso al inicio y por 24 meses aumentaron significativamente la DMO promedio con respecto a su valor basal en comparación con el placebo en columna

Tabla 5 – Cuadro comparativo de eficacia antifractura de cada medicamento

Estudio y medicamento	Prevención (%) de fracturas vertebrales	Prevención (%) de fracturas de cadera	Número de pacientes	Edad promedio	Fracturas vertebrales previas	Fracturas de cadera previas
FIT I (alendronato)	44,8	20,7	2.027	70,8	1	
VERT II (risedronato)	40		1.226	71	3	
HIP (risedronato)		27	9.331	77,7		T-score < -4
BONE (ibandronato)	51	NS	2.946	68,7		T-score < -2,8
HORIZON-PFT (zoledronato)	70	41	7.736	73-35		NS
HORIZON-RFT (zoledronato)	66	30	2.127	74		≥ 1
FREEDOM (denosumab)	68	40	7.808	72	≥ 1	
Post hoc (denosumab)		62 (> 75 años)				
FPT (teriparatida)	65-90	53	2.471	78	≥ 1	

lumbar, cadera total, cuello femoral y trocánter. Los marcadores de recambio óseo se redujeron significativamente con ambos regímenes de tratamiento (anual y bianual) en comparación con el placebo. El estudio no aportó datos de fracturas. Con esta evidencia, el ácido zoledrónico administrado en dosis de 5 mg cada 2 años fue aprobado en Estados Unidos para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con baja masa ósea⁸⁴⁻⁸⁶.

¿Cuál debería ser el tratamiento médico de la osteoporosis posmenopáusica en Colombia, teniendo en cuenta costos y nuestro sistema de salud?

El esquema de tratamiento que proponemos para la osteoporosis posmenopáusica, compuesto por los medicamentos descritos en la tabla 5 y cuyo algoritmo se resume en la figura 3, es el siguiente:

- Calcio y ?lendro D en pacientes tratadas por osteoporosis.

El suplemento de ?lendr y vitamina D ha sido ampliamente recomendado para prevenir la osteoporosis y las fracturas ?lendronat. Sin embargo, existe una controversia considerable en cuanto a la asociación de tales suplementos y el riesgo de fractura. Un metaanálisis publicado en enero de 2016, que incluyó 8 estudios con 30.970 participantes, mostró que el suplemento de ?lendr y vitamina D produjo una disminución estadísticamente significativa del 15% en el riesgo de fracturas ?lendr (SRRE: 0,85; IC 95%: 0,73 a 0,98) y una reducción de riesgo del 30% de fracturas de cadera (SRRE: 0,70; IC 95%: 0,56 a 0,87). Numerosos análisis de sensibilidad y subgrupos produjeron asociaciones de resumen similares⁸⁷.

Con base en las recomendaciones del Consenso Colombiano de Vitamina D⁸⁸, este consenso recomienda los siguientes esquemas, aunque cada caso debe ser individualizado y cada esquema debe ser adaptado al entorno en que se desarrolla la práctica clínica.

- Suplementación: 1.000 UI/día.
- Insuficiencia: 1.000-2.000 UI/día.
- Deficiencia: 2.000-6.000 UI/día.

La dosis debe ser ajustada según la respuesta para lograr niveles de 40 ng/ml. No debe ?lendron el equivalente a 10.000 UI/día, salvo en circunstancias especiales o

individuales. Si el paciente tiene obesidad (IMC > 30), se debe aumentar al doble la dosis recomendada⁸⁸.

- Primera línea de elección:

- Bisfosfonatos:

Primera opción: ?lendronate, risedronato o ácido zoledrónico (se prefiere ácido zoledrónico en caso de baja adherencia, intolerancia oral, polifarmacia o edad mayor a 75 años con TFG > 30 ml/min; está contraindicado en insuficiencia renal con TFG > 30 ml/min y en hipocalcemia⁸⁹).

El alendronato es un aminobisfosfonato que se administra por vía oral en dosis de 70 mg semanales (se debe tomar en ayunas, sin ingerir alimentos ni adoptar el decúbito hasta transcurridos 30 min). Los datos de eficacia se han obtenido en estudios realizados con la dosis de 10 mg/día⁹⁰, habiéndose comprobado después⁹¹ que la de 70 mg/semana no es inferior. Una revisión sistemática realizada por la Colaboración Cochrane en 2008 ha concluido⁸² que el alendronato reduce las fracturas vertebrales en un 45% tanto en pacientes osteoporóticas posmenopáusicas con fractura vertebral previa (RR: 0,55; IC 95%: 0,43 a 0,69) como sin ella (RR: 0,55; IC 95%: 0,30 a 0,80). En fracturas no vertebrales la reducción del riesgo solamente fue significativa en pacientes con fractura vertebral previa (RR: 0,77; IC 95%: 0,64 a 0,92). Otro tanto se observó respecto a la fractura de cadera (RR: 0,45; IC 95%: 0,46 a 0,70) y de radio distal (RR: 0,50; IC 95%: 0,34 a 0,73). A largo plazo, el estudio Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX)⁹² aleatorizó mujeres que habían recibido alendronato durante 5 años a una de las tres siguientes ramas: placebo, 5 mg/día de alendronato y 10 mg/día del mismo. Las pacientes fueron seguidas durante otros 5 años⁹³, al cabo de los cuales las participantes asignadas a la rama placebo presentaron más fracturas vertebrales clínicas que las que permanecieron en tratamiento (RR de las ramas tratadas consideradas conjuntamente: 0,40; IC 95%: 0,24 a 0,86). No hubo diferencias significativas en los otros tipos de fracturas. En un análisis post hoc de este estudio se observó que, en las mujeres con T inferior a -2,5 en cuello femoral y sin fractura vertebral previa, la continuación del tratamiento redujo la incidencia de fracturas no vertebrales en un 50% (RR: 0,50; IC 95%: 0,26 a 0,96)⁹⁴. Otro análisis posterior concluye que tanto una mayor edad como una menor DMO en cuello de fémur en el momento de retirar el alendronato se asocian a un aumento de riesgo de fractura de 2,17 veces superior (IC 95%: 1,38 a 3,41)⁹⁵.

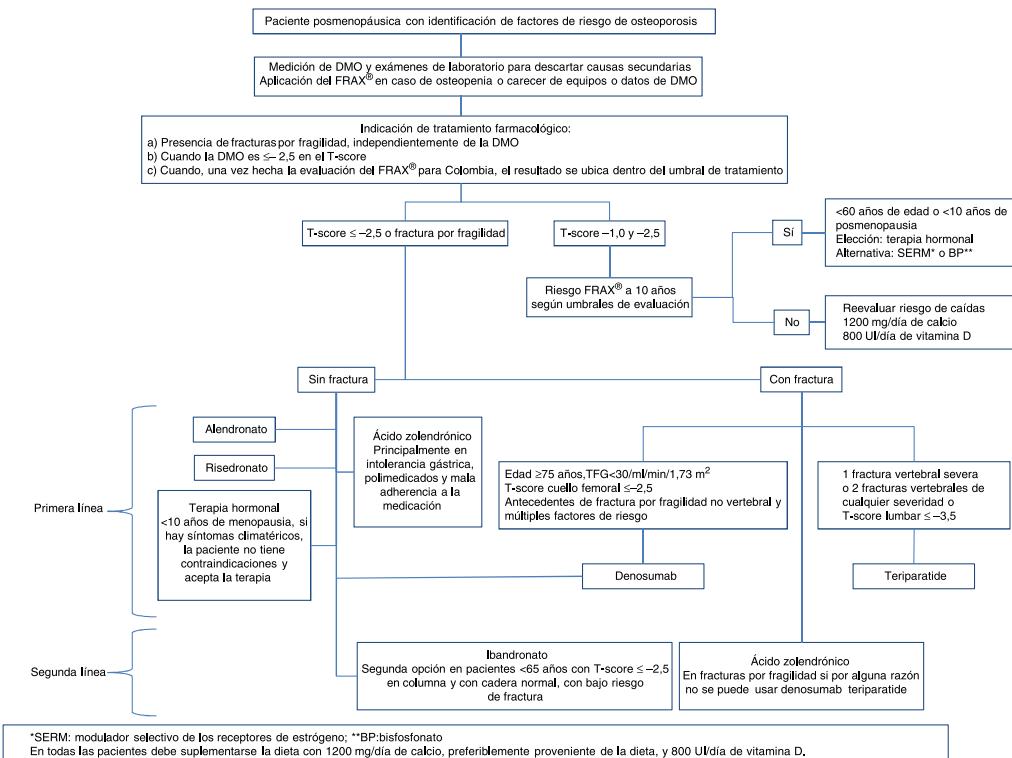


Figura 3 – Algoritmo de tratamiento.

El alendronato ha demostrado que aumenta la DMO a nivel de la columna lumbar y de la cadera en estudios tanto de tratamiento como de prevención⁹⁰. El aumento de DMO en mujeres osteoporóticas al año de tratamiento se sitúa alrededor del 4 a 5% en columna y del 3% en cadera⁹⁶.

Tras 10 años de tratamiento la DMO lumbar continúa aumentando, aunque discretamente, y la de cadera se estabiliza; a la suspensión del alendronato sigue un efecto residual en la DMO⁹³. En el estudio FLEX, a los 5 años de haber suspendido el tratamiento la DMO disminuyó un 2,4% (IC 95%: 2,9 a 1,8%) en cadera total y un 3,7% (IC 95%: 4,5 a 3,0%) en columna lumbar, si bien el descenso en esta última no llegó a alcanzar los valores basales. El alendronato reduce los niveles de los marcadores de remodelado, como la fosfatasa alcalina ósea (alrededor de 30%), la osteocalcina (alrededor de 50%) y los derivados del colágeno (PIR y D-PIR [en torno a 50%], NTX [70%], CTX [80%]). A la suspensión del alendronato sigue también un efecto residual sobre los marcadores. En el estudio FLEX, tras la supresión del alendronato los valores de CTX se elevaron un 55,6%, los de PINP un 59,5% y los de fosfatasa alcalina ósea un 28,1%. Pese a ello, los valores finales fueron algo inferiores a los basales de 10 años antes⁹³.

El ?lendronato suele ser bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes se refieren al tracto digestivo superior (esofagitis, úlcera de esófago). En los últimos años se han descrito nuevos efectos secundarios, como cáncer de esófago, fibrilación auricular, aumento de osteonecrosis de mandíbula

y de fracturas femorales subtrocantéreas y diafisarias atípicas, y casos raros de inflamaciones oculares⁹⁷.

El risedronato es otro aminobisfosfonato que se administra por vía oral en dosis de 35 mg semanales o 150 mg mensuales. También se debe tomar en ayunas, sin ingerir alimentos ni adoptar el decúbito hasta transcurridos 30 min. Los datos de eficacia se han obtenido en estudios realizados con la dosis de 5 mg/día⁹⁸, habiéndose comprobado después que la de 35 mg/semana no es inferior⁹⁹.

La revisión de la Colaboración Cochrane del año 2008 concluye¹⁰⁰ que la reducción de fracturas vertebrales determinada por el risedronato en prevención secundaria es del 39%, sin reducción significativa en prevención primaria.

El riesgo de fractura no vertebral se redujo en uno de los ensayos principales⁹⁸ en un 39% (IC 95%: 6 a 61%). En el segundo estudio central¹⁰¹, sin embargo, la reducción (del 33%) no alcanzó la significancia estadística. Un metaanálisis¹⁰² proporciona una cifra de reducción del riesgo de fracturas no vertebrales del 27% (IC 95%: 13 a 39%), y la publicación de la Colaboración Cochrane¹⁰⁰ señala una reducción del 20% (RR: 0,80; IC 95%: 0,72 a 0,90). De nuevo, la reducción no fue significativa en prevención primaria. Según el metaanálisis de la Colaboración Cochrane, la reducción de fractura de cadera determinada por el risedronato es del 26% (RR: 0,74; IC 95%: 0,59 a 0,94).

Los efectos sobre fractura vertebral, inicialmente observados en estudios a 3 años, se han comprobado en una extensión

a 5 años¹⁰³. Una segunda extensión a 7 años¹⁰⁴ mostró que la incidencia de fractura durante los años 6 a 7 de tratamiento es similar a la de los años 1 a 3. Un estudio de no inferioridad ha señalado la eficacia de la administración de 150 mg en un único día al mes¹⁰⁵. El risedronato tiene en las mujeres osteoporóticas un efecto positivo sobre la DMO, que a los 3 años se sitúa en torno al 5-6% en la columna lumbar y al 2% en el cuello del fémur. A los 7 años la DMO en la columna continúa aumentando y en la cadera permanece estabilizada.

El risedronato reduce los niveles de los marcadores de remodelado^{106,107}, como la fosfatasa alcalina ósea (en torno al 25%), la osteocalcina (en torno al 40%) y los derivados del colágeno (PIR y D-PIR [alrededor del 30-60%], NTX [60%] y CTX [73%]), y lo hace de forma similar con la administración diaria y la semanal.

El risedronato es bien tolerado^{99,105}. Los efectos secundarios más frecuentes descritos han sido los gastrointestinales.

El ácido zoledrónico es un aminobisfosfonato para uso intravenoso. El HORIZON-PFT^{48,108} es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 3 años de duración, realizado en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas con DMO $\leq -2,5$ o $\leq -1,5$ más una fractura vertebral moderada o 2 fracturas vertebrales leves. El 21% de las pacientes seguía tratamiento con otros fármacos antiosteoporóticos distintos de los bisfosfonatos o la PTH, como hormonas sexuales, raloxifeno o calcitonina. Las pacientes fueron asignadas a recibir placebo o 5 mg de ácido zoledrónico intravenoso anuales. El RR de fracturas vertebrales morfométricas al cabo del tercer año fue del 0,30 (IC 95%: 0,24 a 0,38). La HR para las fracturas de cadera fue de 0,59 (IC 95%: 0,42 a 0,83) y para las no vertebrales de 0,75 (IC 95%: 0,64 a 0,87); es decir, preventión del 70% de fracturas vertebrales, 42% de cadera y 25% de no vertebrales. El HORIZON-RFT¹⁰⁹ se efectuó en pacientes de ambos性es con fractura de cadera previa. La relación mujeres:hombres fue de 75:25. Los pacientes fueron asignados a placebo o 5 mg/año de ácido zoledrónico intravenoso. El seguimiento medio fue de 1,9 años. El objetivo primario fue la aparición de nuevas fracturas clínicas. La HR de las mismas fue de 0,65 (IC 95%: 0,50 a 0,84), la de las fracturas no vertebrales de 0,73 (IC 95%: 0,55 a 0,98), la de fracturas clínicas vertebrales de 0,54 (IC 95%: 0,32 a 0,92) y la de las fracturas de cadera de 0,70 (IC 95%: 0,41 a 1,19). El estudio HORIZON-PFT se ha continuado con una extensión a 6 años¹¹⁰, en que algo más de 1.200 pacientes de la rama tratada se dividieron en 2 grupos, uno de los cuales continuó con tratamiento y el otro pasó a placebo. La incidencia de fracturas vertebrales morfométricas en el primer grupo fue un 50% inferior que en el segundo (OR: 0,51; IC 95%: 0,26 a 0,95).

Un análisis post hoc realizado en mujeres de más de 75 años muestra la eficacia del fármaco a estas edades en la reducción de las fracturas vertebrales y no vertebrales. La reducción de las fracturas de cadera, sin embargo, no alcanzó la significancia estadística¹¹¹.

En el HORIZON-PFT^{48,108} la DMO, en comparación con el placebo, aumentó un 6,7% en columna lumbar, un 5,1% en cuello femoral y un 6,0% en cadera total. En el HORIZON-RFT¹⁰⁹ se observó en cadera total un aumento del 5,5% a los 36 meses, con un descenso simultáneo del 0,9% en el grupo placebo. En cuello femoral el aumento correspondiente fue del 3,6%, con un descenso del 0,6% en el grupo placebo.

Respecto a los marcadores de remodelación, en el estudio HORIZON-PFT^{48,108} los niveles de CTX, FA ósea y PINP a los 12 meses fueron un 59, un 30 y un 58% menores en el grupo tratado que en el placebo, respectivamente.

En cuanto a los efectos adversos, el más frecuente fue un cuadro «seudogripal» o «de reacción de fase aguda», que en el HORIZON-PFT^{48,108} afectó aproximadamente al 30% de la población en la primera inyección y en torno al 6% en la segunda y al 2% en la tercera. En los dos estudios HORIZON se observó tras la infusión una tendencia a cifras más bajas de calcemia, que fueron transitorias y asintomáticas. Otro efecto adverso a señalar se refiere a la descripción en el estudio HORIZON-PFT de una mayor incidencia de la denominada «fibrilación auricular grave» en el grupo tratado con ácido zoledrónico (2,5% vs. 1%, p<0,001); este efecto, en cambio, no se observó en el estudio HORIZON-RFT. En este, sin embargo, se detectó con mayor frecuencia en el grupo tratado una elevación de la creatinina (1,3% vs 0,4%) que remitió antes de un mes. A los 3 años no había diferencias en los niveles de creatinina entre el grupo tratado y el placebo. Y también en ambos ensayos se detectó una mayor incidencia de problemas oculares inflamatorios (0,4% frente a 0,1% en el HORIZON-PFT, y 3,3% frente a 2,7% en el HORIZON-RFT). En ninguno de los dos ensayos (HORIZON-PFT y HORIZON-RFT) se comunicaron de forma espontánea casos de osteonecrosis de mandíbula. Una búsqueda posterior dirigida explícitamente a la detección de esta complicación en el primer estudio señaló la posibilidad de que se hubiera presentado un caso en cada rama en el HORIZON-PFT. En el HORIZON-RFT se detectó un efecto beneficioso de particular interés: una reducción del 28% de la mortalidad global (por cualquier causa) en el grupo asignado a ácido zoledrónico (p=0,01).

- Terapia hormonal en la menopausia:

La terapia hormonal en la menopausia (THM) es una alternativa de tratamiento para la osteoporosis posmenopáusica⁶⁷⁻⁷¹. En general, su uso para tratar la osteoporosis está restringido a mujeres con menopausia de menos de 10 años de iniciada y con síntomas climatéricos, que no tienen contraindicaciones para el uso de terapia estrogénica y aceptan la terapia⁷¹.

La THM abarca un gran número de formulaciones de estrógeno, solo o combinado con progesterona, algunas de las cuales están aprobadas para prevenir la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura. Se ha demostrado que una dosis de 0,625 mg/día de estrógeno equino + 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona redujo las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en una población de mujeres posmenopáusicas no discriminada según DMO o riesgo de fractura^{74,112}.

- Segunda línea (o primera línea en casos seleccionados):

- Ibandronato:

Este consenso considera que se podría usar ibandronato como segunda línea en pacientes menores de 65 años con T-score < -2,5 en columna vertebral y un resultado en cadera con T- core ≥ -1 .

El ibandronato es un aminobisfosfonato que puede administrarse por vía oral e intravenosa. La administración oral se puede efectuar una vez al mes (tabletas de 150 mg), y la intravenosa cada 3 meses (vial de 3 mg). La baja absorción del fármaco exige que no se tomen alimentos hasta 60 min después de su ingesta¹¹³.

La administración diaria de 2,5 mg de ibandronato a las mujeres con osteoporosis densitométrica y fractura vertebral disminuye el riesgo de fractura vertebral en un 60%¹¹⁴ (RR: 0,38; IC 95%: 0,25 a 0,59). El análisis *post hoc* de un subgrupo de mujeres con T-score por debajo de -3,0 mostró menos fracturas no vertebrales vs. Placebo¹¹⁵.

En las pacientes tratadas con 2,5 mg diarios de ibandronato la DMO aumenta en la columna lumbar un 6,5% a los 3 años¹¹⁶ y en la cadera total un 3,4%¹¹⁷. Un estudio de no inferioridad respecto a esta dosis (estudio MOBILE, inicialmente de un año de duración) demostró la eficacia de la administración de 100 y 150 mg mensuales¹¹⁸. La administración de 2 mg por vía intravenosa cada 3 meses a mujeres osteoporóticas aumenta la DMO lumbar en un 5% y la de cadera total en un 3% al cabo de un año¹¹⁹. En un estudio de no inferioridad, la administración intravenosa de 2 mg cada 2 meses o de 3 mg cada 3 meses durante un año (estudio DIVA)¹²⁰ ha demostrado que ambas pautas no solo no son inferiores, sino que son superiores a la administración de 2,5 mg orales diarios en su efecto sobre la DMO. Una extensión del estudio DIVA a 5 años (DIVA-LTE) mostró un aumento de la DMO en columna lumbar del 8,1% con 3 mg intravenoso cada 3 meses¹²¹. Ambos estudios de extensión han demostrado el mantenimiento de la seguridad del fármaco cuando se administra durante estos períodos.

Los marcadores de remodelado disminuyen con todas las pautas comentadas^{122,123}. El CTX sérico desciende del 60 al 70%, el NTX urinario del 50 al 60%, la osteocalcina del 3 al 50% y la fosfatasa alcalina ósea del 30 al 40%.

La tolerancia al ibandronato es buena. En los distintos ensayos clínicos la incidencia de reacciones adversas ha sido similar a la del grupo placebo, incluidas las manifestaciones gastrointestinales. Son una excepción las manifestaciones pseudogripales que se observan con las dosis intermitentes más altas (del 1 al 3%) y con la administración intravenosa (del 5 al 8%), fundamentalmente tras las primeras inyecciones. La extensión del estudio MOBILE a 5 años no ha mostrado datos nuevos en cuanto a seguridad y tolerabilidad¹¹⁷.

- Denosumab:

Este consenso recomienda usar denosumab como primera línea en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- En enfermedad renal crónica con TFG menor a 30 ml/min, habiendo descartado o corregido hipocalcemia.
- En pacientes mayores de 75 años o con T-score menor a -2,5 en cadera.
- En cualquier caso donde los anteriores tratamientos estén contraindicados.
- En casos de osteoporosis con alto riesgo de fractura por edad avanzada, antecedentes de fractura no vertebral por fragilidad o múltiples factores de riesgo.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el RANK ligando, que ha demostrado ser efectivo

en la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales morfométricas en mujeres con osteoporosis posmenopáusica en dosis de 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses. En el estudio crucial FREEDOM (que excluyó mujeres con T-score <4, más de una fractura vertebral o una fractura vertebral severa) la reducción del riesgo relativo de fracturas vertebrales a 36 meses fue del 68% versus placebo (riesgo absoluto 2,3% con denosumab vs. 7,2% con placebo). El efecto protector se observó a partir del primer año de tratamiento. La reducción en el riesgo de fracturas vertebrales clínicas fue del 69%, y en el de fracturas vertebrales múltiples, del 61%^{124,125}.

En el estudio de extensión con denosumab hasta 8 años (sin grupo comparador) la incidencia de nuevas fracturas vertebrales permaneció baja mientras las pacientes recibieron el tratamiento (1,5, 1,3 y 1,3% durante los años 4/5, 6 y 7/8)¹²⁶. En el estudio de extensión fueron inscritas 4.450 mujeres (2.343 tratadas con denosumab en el estudio principal, 2.207 del grupo placebo).

También se encontró un efecto protector del denosumab contra las fracturas no vertebrales, con una disminución del riesgo relativo del 20% ($p = 0,01$) y de cadera de 40% ($p = 0,04$)¹²⁴ que se mantuvo durante los años siguientes hasta completar 8 años con el medicamento; la tasa de fracturas no vertebrales fue de 1,5, 1,2, 1,8, 1,6 y 0,7% (durante los años 4, 5, 6, 7 y 8, respectivamente). La incidencia acumulada de fracturas de cadera durante los 5 años de la extensión fue del 0,7%¹²⁶. En el estudio principal, en el subgrupo de mujeres con T-score de cuello femoral menor o igual a -2,5 la reducción en el riesgo relativo de fracturas de radio distal fue de 40% ($p = 0,03$)¹²⁷.

Después de 8 años de uso continuo se observó un incremento en la DMO del 18,4% en columna lumbar, del 8,3% en cadera total, del 7,8% en cuello femoral y del 3,5% en radio (todos: $p < 0,05$). En estudios comparativos con diferentes bisfosfonatos (a 12 meses) en pacientes sin tratamiento previo o con manejo con bisfosfonatos orales se observaron mayores incrementos en la DMO con denosumab¹²⁸⁻¹³⁰. No se puede establecer una comparación en cuanto al efecto protector contra fracturas.

El estudio de extensión a 10 años con denosumab mostró una ganancia del 21% de densidad ósea en la columna lumbar en el grupo que recibió denosumab todo el tiempo desde el estudio FREEDOM, y del 16,5% en el grupo que se cruzó de placebo a denosumab. La ganancia en densidad ósea de cadera fue del 9,7 y del 7,4%, respectivamente^{131,132}.

En el estudio principal se observó una mayor incidencia de eccema, celulitis (incluyendo erisipela) y flatulencia. No hubo diferencia con respecto al placebo en relación con eventos adversos serios, como infecciones, eventos adversos cardio o cerebrovasculares o cáncer. No hubo casos de osteonecrosis del maxilar.

Una revisión sistemática de 15 estudios que reportaron eventos adversos asociados con el uso de denosumab incluyó 10 estudios comparativos con placebo (5.951 pacientes con denosumab, 5.671 con placebo) y 8 estudios con comparador activo (3.407 con denosumab, 2.894 con comparador). Se reportaron eventos adversos serios en el 23,8% de las pacientes que recibieron denosumab vs. El 24,9% de las que recibieron placebo. No se encontraron diferencias significativas en eventos adversos relacionados con cáncer ni infecciones¹³³.

En el estudio abierto de extensión del FREEDOM se reportaron 13 casos de osteonecrosis del maxilar: 7 en el grupo de pacientes que completaron 10 años continuos con denosumab y 6 en el grupo crossover (placebo por 3 años, seguido de denosumab por 7 años). La incidencia de osteonecrosis fue de 5,23 por cada 10.000 años-paciente. Hasta mayo de 2014 la estimación de exposición a denosumab era de 1.960.405 años-paciente y se reportaron 47 casos de osteonecrosis del maxilar; 38 de estos pacientes habían recibido previamente bisfosfonatos¹³⁴.

El denosumab está contraindicado en pacientes con historia de hipocalcemia. Las pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de hipocalcemia y deben ser monitoreadas¹²⁵. Sin embargo, el denosumab, por ser un anticuerpo monoclonal, se puede utilizar en pacientes con TFG <30 ml/min que tienen contraindicación para el uso de bisfosfonatos.

Un estudio retrospectivo de pacientes de Medicare en Estados Unidos evaluó la tasa de hospitalizaciones en pacientes con artritis reumatoide tratadas con terapia biológica (infliximab o abatacept) que iniciaron denosumab ($n = 1.354$) o ácido zoledrónico ($n = 4.460$). No hubo un incremento en la tasa de infecciones que requirieron hospitalización en ambos grupos (denosumab: 14,9 por cada 100 años-paciente; ácido zoledrónico: 13,9 por cada 100 años-paciente)¹³⁵.

La antirresorción del denosumab es reversible. Luego de su descontinuación puede presentarse un efecto rebote con fracturas vertebrales por fragilidad posibilitadas por una activación excesiva de la resorción ósea¹³⁶⁻¹³⁸.

○ Teriparatida:

Este consenso recomienda usar teriparatida como primera línea en cualquiera de estas circunstancias:

- En pacientes con fracturas vertebrales por fragilidad (una severa o 2 o más de cualquier grado de severidad), descartando todas las causas secundarias de fractura vertebral.
- En pacientes con T-score de columna lumbar $\leq -3,5$.

La teriparatida está aprobada como tratamiento de primera línea en mujeres con osteoporosis posmenopáusica con alto riesgo de fractura. Está indicada en caso de falla terapéutica con los agentes antirresortivos¹³⁹. La teriparatida redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y de fracturas no vertebrales en el Estudio de prevención de fracturas (Fracture Prevention Trial). Después de una mediana de 21 meses de administración, el 5% de las pacientes que recibieron 20 µg de teriparatida tuvieron por lo menos una nueva fractura vertebral versus el 14% del grupo placebo (reducción del riesgo relativo del 65%)¹⁴⁰.

En el caso de fracturas vertebrales múltiples, la reducción del riesgo fue del 77%, y la de fracturas vertebrales moderadas o severas, del 90%¹⁴⁰. Al reevaluar las radiografías del estudio principal con la técnica de morfometría cuantitativa, la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales fue del 84%¹⁴¹. Los estudios de farmacoeconomía realizados con la perspectiva del pagador en el Reino Unido y Estados Unidos han mostrado que el tratamiento con teriparatida es coste-efectivo en mujeres mayores de 65 años con riesgo muy alto

de fractura (T-score inferior a -3 y fractura por fragilidad prevalente), pero no en mujeres con riesgo de fractura más bajo debido al costo del medicamento y a los bajos incrementos en años de vida ajustados según calidad de vida (QALY) cuando se compara con otros tratamientos¹⁴².

Las fracturas no vertebrales por fragilidad ocurrieron en el 3% de las pacientes con teriparatida y en el 6% de las pacientes que recibieron placebo en el estudio principal, para un riesgo relativo de 0,47 con 20 µg de teriparatida (IC 95%: 0,25 a 0,88)¹⁴⁰.

Con teriparatida se obtuvieron incrementos significativos en la DMO a nivel de columna lumbar (9,7% vs. 1,1% en las pacientes que recibieron placebo); en el mismo estudio también hubo incremento en la DMO a nivel de cuello femoral, aunque en menor cuantía¹⁴⁰.

Las fracturas vertebrales son las fracturas por fragilidad más comunes y pueden ocasionar dolor de espalda con limitación funcional y disminución de la calidad de vida. Una revisión sistemática incluyó 5 estudios clínicos controlados. Las tasas de dolor de espalda en general, dolor de espalda moderado o severo y dolor de espalda severo por cada 100 años-paciente fueron inferiores en el grupo de pacientes que recibieron teriparatida (reducción en el riesgo relativo [RR] de cualquier dolor de espalda: 0,66 [IC 95%: 0,55 a 0,80]; dolor de espalda moderado o severo: 0,60 [IC 95%: 0,48 a 0,75]; dolor de espalda severo: 0,44 [IC 95%: 0,28 a 0,68])¹⁴³. Este efecto persiste al interrumpir el tratamiento y se ha observado hasta por 30 meses¹⁴⁴.

¿Cuándo se considera el uso de terapia combinada para el tratamiento de pacientes con osteoporosis posmenopáusica?

A la fecha no existe evidencia en reducción de riesgo de fractura con la combinación de un antirresortivo y un anabólico; sin embargo, sí existe evidencia en incremento de DMO con la combinación versus cada terapia por separado. Este consenso no recomienda por el momento utilizar esta combinación¹⁴⁵.

¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes de las terapias para la osteoporosis?

- Efectos adversos exclusivos de los bisfosfonatos.

○ Efectos adversos del tracto digestivo superior:

Los bisfosfonatos orales pueden provocar esofagitis, úlceras esofágicas e incluso hemorragias. Hasta el 20 al 25% de las pacientes tratadas con formulaciones diarias pueden quejarse de molestias dispépticas. Todos estos efectos digestivos altos son menos frecuentes con las formulaciones semanales o mensuales, y pueden evitarse en gran medida si el fármaco se ingiere de forma adecuada (con un vaso de agua y manteniéndose en posición erguida entre los 30 y 60 min siguientes). En relación con el cáncer de esófago, no hay evidencia que permita concluir esta asociación.

○ Reacción de fase aguda:

Se ha descrito fundamentalmente tras la administración de bisfosfonatos intravenosos. Consiste en un cuadro de

manifestaciones de tipo gripal, con fiebre, cefalea, mialgias y artralgias. Se instaura en las 24-36 h siguientes a la administración del fármaco, y habitualmente desaparecen en 3 días. Se da en el 25 al 35% de los pacientes que reciben ácido zoledrónico por primera vez. La incidencia y la intensidad de las manifestaciones es menor en las inyecciones posteriores. La administración de acetaminofén antes de la inyección del fármaco y durante las 24-48 h posteriores¹⁴⁶, así como una adecuada hidratación previa, reducen en un 50% la presentación de estos episodios.

o Fibrilación auricular:

Se describió inicialmente con el ácido zoledrónico en el estudio HORIZON¹⁴⁷ y pareció comprobarse también para el alendronato en un estudio de casos y controles¹⁴⁸. Sin embargo, ni un segundo ensayo clínico realizado con ácido zoledrónico ni los ensayos oncológicos en que las pacientes reciben dosis mucho más altas de bisfosfonatos han confirmado estos hallazgos. Tampoco lo han podido confirmar análisis post hoc de los ensayos centrales del alendronato, el risedronato o el ibandronato. Sin embargo, dos metaanálisis recientes sí sugieren un aumento en la incidencia de fibrilación auricular, aunque no acompañada de incremento en la frecuencia de ictus ni de mortalidad^{149,150}.

o Insuficiencia renal:

La nefrotoxicidad de los bisfosfonatos guarda relación fundamentalmente con los niveles séricos alcanzados, por lo que solo constituye un problema con los bisfosfonatos que se administran por vía intravenosa¹⁵¹. Facilitan el desarrollo de nefrotoxicidad el uso simultáneo de otros agentes potencialmente nefrotóxicos (AINE, diuréticos), la presencia de insuficiencia renal previa (de ahí la necesidad de determinar el filtrado glomerular antes de su administración), la existencia de deshidratación en el momento de la inyección y el hecho de que esta sea excesivamente rápida (en el caso del ácido zoledrónico se recomienda un tiempo de infusión superior a 15 min, tras observar que con tiempos inferiores aumenta la incidencia de valores elevados de creatinina sérica). Algunos autores han sugerido la valoración de la función renal en algún momento de los días siguientes a la administración. No se aconseja su uso en pacientes con filtrados glomerulares inferiores a 30 ml/min. Ningún ensayo de registro de bisfosfonatos orales ha incluido pacientes con filtrados inferiores a 15 ml/min (estadio 5 de enfermedad renal crónica).

o Efectos adversos oculares:

Con el uso de bisfosfonatos se han descrito diversos tipos de reacciones inflamatorias oculares, como conjuntivitis, uveítis, iritis, episcleritis, escleritis o queratitis. Se trata de complicaciones raras (se han señalado cifras de entre el 0,05 y el 1%)¹⁵²⁻¹⁵⁴.

Son posibles con bisfosfonatos tanto orales como intravenosos, pudiendo variar el momento de aparición de horas a años.

Un estudio¹⁵⁵ ha señalado que la incidencia de procesos inflamatorios oculares es similar en las pacientes con osteo-

porosis tratadas con bisfosfonatos y en las tratadas con otros fármacos (raloxifeno, ranelato de estroncio). En cualquier caso, ante su aparición se debe retirar el tratamiento.

- Efectos adversos comunes a los bisfosfonatos y el denosumab.

o Hipocalcemia:

Los bisfosfonatos y el denosumab pueden provocar un ligero descenso de la calcemia, en general sin repercusión clínica^{156,157}. Hay varias circunstancias en las que pueden producir hipocalcemia clínicamente significativa: administración intravenosa, disminución del filtrado glomerular, déficit de vitamina D, tendencia previa a valores bajos de calcemia (hipomagnesemia) y recambio muy alto (enfermedad de Paget); y en el caso del denosumab, falla renal crónica.

Antes de administrar bisfosfonatos es conveniente asegurarse de que la paciente tiene suplementación de vitamina D, de que la calcemia es normal y de que la TFG es >30 ml/min/m². Estos cuidados son particularmente importantes en el caso de los bisfosfonatos intravenosos, respecto a los cuales, además, se sugiere la determinación de creatinina y calcio séricos tras la inyección del fármaco.

o Osteonecrosis maxilar:

Está definida como un área de exposición ósea en la región maxilofacial que no se cura a las 8 semanas en una paciente que no ha recibido radioterapia en esa región y que ha estado expuesta a tratamiento con bisfosfonatos o con denosumab.

La osteonecrosis maxilar puede ocurrir en personas no expuestas a dichos fármacos. Las lesiones se asientan con más frecuencia en la mandíbula que en el maxilar.

El riesgo de osteonecrosis maxilar en pacientes tratadas con antirresortivos por osteoporosis es muy bajo (1/1.500-1/100.000 pacientes y año, según los estudios), y su desarrollo guarda relación con el mal estado de salud de la boca (periodontitis) y el sufrimiento de traumatismos dentales. Los marcadores de recambio óseo (CTX) no son útiles para identificar personas en situación de riesgo¹⁵⁸.

Si el padecimiento de osteoporosis aconseja mantener tratamiento antirresortivo para la misma, debe continuarse; introducir unas vacaciones terapéuticas no disminuye el riesgo (en el caso de los bisfosfonatos).

Si la paciente precisa tratamiento de su proceso bucal, debe procederse al mismo. Se procurará que sea lo menos invasivo posible, y en caso de que sea extenso, puede ser deseable realizarlo en momentos diferentes.

o Fracturas atípicas de fémur:

Las fracturas atípicas de fémur tienen en común con la osteonecrosis maxilar el aparecer fundamentalmente en pacientes tratadas durante un tiempo prolongado con bisfosfonatos o denosumab. La ASBMR establece los siguientes requisitos¹⁵⁹:

1. Localización entre el trocánter menor y la cresta supracondilea.

2. Presencia de al menos 4 de los 5 criterios mayores que se enumeran a continuación, sin que se requiera ninguno de los criterios menores.

Son criterios mayores los siguientes:

- a. Traumatismo mínimo o ausente.
- b. Línea de fractura originada en la cortical lateral externa y de orientación transversal, aunque puede hacerse oblicua a medida que progresó medialmente a través del fémur.
- c. Ausencia de conminución o conminución mínima.
- d. Existencia en la cortical externa de un engrosamiento perióstico o endóstico localizado.
- e. Afectación de la cortical del lado externo (fractura incompleta) o de ambas corticales (fractura completa).

Se consideran criterios menores los siguientes:

- a. Aumento generalizado del grosor cortical de las diáfisis femorales.
- b. Existencia de síntomas prodrómicos (como dolor sordo en el ingle o el muslo) uni o bilaterales.
- c. Bilateralidad de la fractura.
- d. Retraso en la curación de la fractura.

La incidencia aumenta con el uso de estos fármacos y con el tiempo de exposición (la exposición media a bisfosfonatos cuando aparece una fractura atípica de fémur es de 5-7 años). El riesgo relativo puede llegar a ser muy grande (las cifras descritas oscilan enormemente, entre 2,1 y 128), pero el riesgo absoluto es pequeño (entre aproximadamente 5 y 100 por 100.000 años-paciente según los trabajos). La incidencia disminuye rápidamente tras la retirada del fármaco. Se ha señalado la asociación con el uso de glucocorticoides¹⁶⁰.

Si se observa en una paciente una zona de engrosamiento cortical, debe realizarse un estudio con RMN, que puede detectar tanto la presencia de fractura cortical como de edema medular, indicativos de fractura de estrés. Puede ser de utilidad realizar previamente una gammagrafía que demuestre una hipercaptación focal en la diáfisis femoral. Si se comprueba la existencia de estas alteraciones, debe suspenderse la administración de antirresortivos, y si el fémur está fracturado, se debe operar.

- Teriparatida:

No se ha reportado una mayor incidencia de osteosarcoma en pacientes que recibieron teriparatida respecto a la población general desde el lanzamiento de este medicamento. Los eventos adversos más frecuentes son náuseas, calambres e hipotensión ortostática, los cuales son generalmente leves y transitorios. Se ha observado hipercalcemia, usualmente leve, transitoria y asintomática¹⁶¹.

La mayor precaución con la teriparatida se debe tener con las pacientes con alto riesgo de desarrollar osteosarcoma.

Está contraindicada en niños, adolescentes y adultos jóvenes que no hayan tenido cierre epifisiario, en enfermedad de Paget ósea, en casos de elevación no explicada de la fosfatasa alcalina, historia de osteosarcoma o cualquier cáncer óseo primario o metastásico y en pacientes que hayan tenido

radioterapia que comprometa el hueso. Está contraindicada en embarazo y lactancia.

Las pacientes con TFG <30 ml/min presentan una elevación en la concentración plasmática del medicamento. No se han llevado a cabo estudios de eficacia en pacientes con nefropatía terminal. Está contraindicado en pacientes con hiperparatiroidismo primario o hiperparatiroidismo secundario no corregido y en pacientes con osteomalacia¹⁶². Tampoco se recomienda usar teriparatida en pacientes con cambios líticos asociados con mieloma múltiple u otra neoplasia hematológica. La teriparatida puede causar hipercalcemia.

En cuanto la teriparatida se suspende, sus beneficios se pierden rápidamente, por lo que inmediatamente después de la última dosis debe ser seguida por un agente antirresortivo⁹⁶.

Duración del tratamiento

La osteoporosis es una enfermedad crónica que siempre requiere algún tipo de tratamiento de forma continua; sin embargo, eso no significa que sea el mismo medicamento el que se debe suministrar durante ese tiempo. Este consenso considera que el principal objetivo de tratamiento será reducir el riesgo de fracturas por fragilidad.

En ese orden de ideas, este consenso recomienda:

1. Las pacientes tratadas con bisfosfonatos deben ser evaluadas en relación con la continuidad del tratamiento a los 3 años (intravenoso) o 5 años (oral) de su inicio.
2. La paciente debe seguir siendo tratada si se da una de las siguientes circunstancias:
 - a) Ausencia de fracturas pero T-score en cuello femoral inferior a -2,5 DE.
 - b) Desarrollo de alguna fractura por osteoporosis durante el tratamiento.
 - c) Presencia de fracturas por fragilidad con anterioridad a este período.

Si no se da ninguna de estas circunstancias, el tratamiento puede retirarse. Si el tratamiento se mantiene, debe reevaluarse periódicamente la posibilidad de retirarlo. Recomendamos una vez cada año.

Este consenso recomienda un tiempo límite con alendronato hasta 10 años (recomendación baja)⁹³, con risedronato hasta 7 años¹⁰⁴ y con ácido zoledrónico hasta 6 años¹¹⁰, dado que no existen trabajos sobre la eficacia de los fármacos más allá de este tiempo y al cabo del mismo las posibilidades de fractura atípica de fémur pueden aumentar.

Si se decide retirar el tratamiento antiresortivo pero la paciente continúa en situación de riesgo, se debe administrar otro fármaco con mecanismo de acción diferente en su lugar, como teriparatida.

Cuando se retira un tratamiento con bisfosfonatos, la suspensión debe ser temporal («vacaciones») y esta no debería ser superior a 5 años.

La recomendación de «vacaciones» no aplica para risedronato ni ibandronato, pues no han sido estudiados en este contexto y su efecto se pierde rápidamente.

Se ha sugerido que el control de la DMO puede ayudar a tomar la decisión: si la DMO continúa por encima del valor

«objetivo» (p.ej., T-score -2,5), tal vez pueda mantenerse a la paciente sin tratamiento.

En el caso del denosumab no se recomienda dar vacaciones terapéuticas en sentido estricto, ya que tras su retirada no solo no existe un efecto residual, sino que el recambio aumenta más allá de los valores basales («efecto rebote»)^{136,163}. Si se decide retirar el denosumab, se recomienda instaurar una terapia alternativa.

¿Qué es falla terapéutica?

En pacientes que reciben tratamiento y en quienes no se han presentado nuevas fracturas por fragilidad, la DMO ha aumentado y los marcadores de remodelado han disminuido, asumimos que la respuesta es adecuada. Sin embargo, en pacientes que han tenido buena adherencia, la tasa de falla puede ser hasta del 32%¹⁶⁴.

Si no hay problemas de adherencia y ya se descartaron causas secundarias, se considera falla terapéutica en las siguientes circunstancias:

1. Dos o más fracturas por fragilidad nuevas durante los 12 primeros meses de tratamiento.
2. Una o más fracturas por fragilidad nuevas desde el mes 13 de tratamiento.
3. Una fractura por fragilidad más marcadores de resorción elevados o disminución significativa (superior al 3% entre dos mediciones seriadas, idealmente en el mismo centro, con el mismo técnico y con un intervalo no inferior a un año) de la DMO de cadera.

En caso de que se presente falla terapéutica, en primer lugar debemos revisar la adherencia, causas secundarias de osteoporosis y factores de riesgo externos, como tabaquismo, consumo de glucocorticoides, etc., que son las principales causas de respuesta insatisfactoria al tratamiento¹⁶⁴.

Este consenso da las siguientes recomendaciones para el cambio:

1. Un bisfosfonato debe ser reemplazado por denosumab si la falla terapéutica se presentó como fractura no vertebral, o por teriparatida si se presentó como fractura vertebral.
2. En caso de falla con denosumab, la paciente debe ser remitida a valoración por especialista, pues podría continuar con teriparatida.
3. El tratamiento que comenzó con teriparatida debe continuarse con un antirresortivo potente, como ácido zoledrónico o denosumab.

Tratamiento, vacaciones, extensión y terapia secuencial

Las recomendaciones sobre este punto se resumen en la figura 4.

Medidas no farmacológicas

¿Es efectivo el ejercicio para reducir el riesgo de caídas?

Sí. El ejercicio, considerado como tiempo dedicado a la actividad física planeada, estructurada y repetitiva, ha demostrado una fuerte correlación con la prevención primaria de la osteoporosis y la prevención secundaria de sus consecuencias¹⁶⁵.

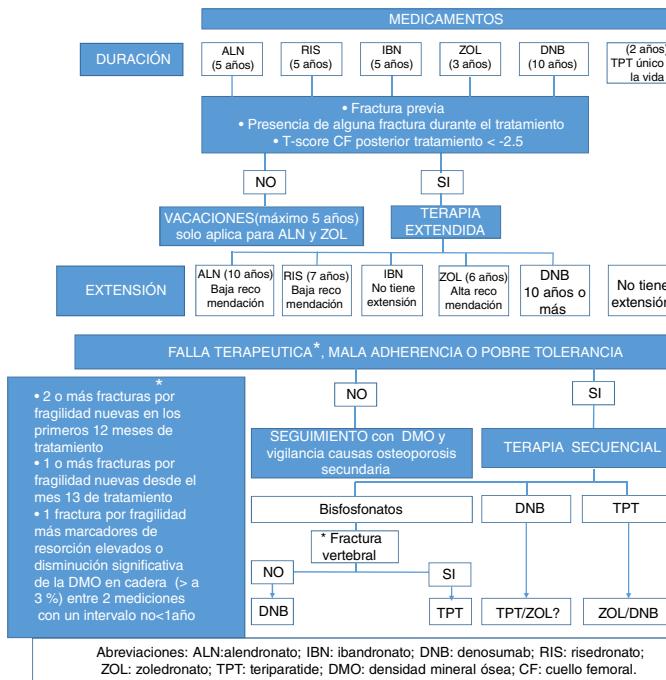


Figura 4 – Tratamiento: duración y decisión terapéutica de vacaciones, extensión y terapia secuencial.

Para reducir el riesgo de fracturas en el escenario de la osteoporosis y osteopenia es necesario adquirir masa ósea en cantidad y calidad. En el caso de las mujeres, es óptimo adquirirla antes del establecimiento del climaterio y la menopausia. Indirectamente, mientras se realiza el acondicionamiento físico para la mejoría de la calidad ósea, se fortalecen otros componentes como la calidad de la masa muscular y la propriocepción, evitando el riesgo de caídas¹⁶⁶⁻¹⁶⁸.

Los objetivos de la actividad física y el ejercicio en osteoporosis son^{166,169}:

- Incrementar la masa ósea y la masa muscular.
- Disminuir la pérdida de hueso.
- Reducir el riesgo de caídas.
- Ser seguros para la paciente.

Los factores de riesgo para padecer caídas son:

- Afectaciones visuales, neurológicas y musculoesqueléticas.
- Discapacidad.
- Debilidad muscular.
- Ciertas medicaciones psicotrópicas.
- Hipotensión postural.
- Mala propiocepción.
- Riesgos ambientales.
- Alteraciones cognitivas.
- Alteraciones de la marcha.

Estrategias para reducir el riesgo de caídas:

Las caídas constituyen un factor de riesgo de fracturas de suma importancia que aumenta con el envejecimiento: el 33,3% de los individuos de 65 años o más sufren una caída/año. Está comprobado que un adecuado acondicionamiento físico previene la prevalencia de caídas. Una prescripción adecuada del ejercicio debe incluir entrenamiento de la propiocepción así como de fortalecimiento muscular, y dentro de las modalidades deportivas ha sido reportado como de alta eficacia el Tai Chi¹⁶⁶.

El ejercicio terapéutico debe cumplir con un objetivo, dado por la evaluación previa y completa de la paciente, y cumplir con los siguientes parámetros:

1. Ser seguro para la paciente.
2. Prevenir las caídas y las fracturas.
3. Frenar o retardar la progresión de la pérdida de masa muscular.

¿Es útil el ejercicio en la prevención primaria y secundaria de la osteoporosis?

Sí. Con respecto al ejercicio y la prevención de caídas en prevención primaria y secundaria de la osteoporosis se debe buscar:

Incremento de la masa ósea:

Cuanto más aproveche un individuo su pico de ganancia de masa ósea, tanto más tendrá como reserva para su futuro, resaltándose aquí el período de la adolescencia y la edad adulta joven (antes de los 30 años), cuando se busca ganancia de masa ósea, a diferencia de la mujer posmenopáusica,

en quien se pretende disminuir la pérdida. Si bien el factor genético es una variable determinante de la masa ósea, el 30% es independiente de los factores genéticos.

Se ha visto en estudios con escolares que la sola incorporación de ejercicios de pliometría (ejercicios que incorporan saltos rápidos y explosivos, incorporando coordinación, fuerza y ejercicio aeróbico) tiene resultados benéficos para la salud ósea. En general se recomienda practicar cualquier deporte durante la niñez y la adolescencia. Los beneficios del ejercicio sobre la masa ósea se obtienen de manera óptima si el aporte nutricional es adecuado. Se demostró en adolescentes que el impacto en el hueso por parte del ejercicio fue mejor cuando se combinó con la ingesta de 1.200 mg/día de calcio. De alcanzar un 10% más de masa ósea en el pico de la edad adulta joven, podría retrasarse en 13 años el desarrollo de la osteoporosis y reducirse en un 50% el riesgo de fracturas^{166,169,170}.

Disminuir la pérdida de hueso:

Una vez la mujer se encuentra en la menopausia, es de radical importancia implementar estrategias para disminuir la tasa de pérdida de masa ósea incorporando rutinas de ejercicio; sin embargo, caminar no es eficaz por sí solo para prevenir la pérdida de hueso, ni para promover su ganancia. Esta actividad física otorga otro tipo de beneficios cardiovasculares. La prescripción del ejercicio en la menopausia debe ser realizada idealmente por un médico especialista en medicina de la actividad física y el deporte, quien no solo prescribe el ejercicio de manera objetiva, sino que lo individualiza, valorando así los riesgos cardiovasculares, metabólicos, osteomusculares y congénitos¹⁶⁶.

Junto con el ejercicio, la ingesta adecuada de 1.200 mg/día de calcio, así como el aporte de 800 UI/día de vitamina D y proteína en la dieta, son necesarios para prevenir las fracturas por fragilidad.

¿Qué tipo de ejercicios se recomiendan para prevención primaria y secundaria de osteoporosis?

- Test de ejercicio, ergometría o prueba de esfuerzo

No existe modalidad específica para el escenario de la osteoporosis. Su realización previa a la prescripción del ejercicio está a criterio del médico deportólogo o doctor en fisiología del ejercicio. Para ello, el American College of Sport Medicine (ACSM) establece las siguientes consideraciones especiales a tener en cuenta^{167,169,171}:

- La cicloergometría es recomendada como alternativa a la banda sin fin en pacientes con osteoporosis vertebral severa, sobre todo si padecen de una deambulación dolorosa.
- Las fracturas vertebrales pueden llevar a deformidad de la columna con desplazamiento del centro de gravedad; esto afecta la estabilidad sobre la banda, por lo que puede surgir la necesidad de un pretil u otra alternativa.
- Las pruebas de fuerza máxima pueden estar contraindicadas en osteoporosis severa; sin embargo, no existen guías al respecto que respalden esta contraindicación.
- Prescripción del ejercicio (principio FITT: frecuencia, intensidad, tiempo y tipo)

- Pacientes en quienes se busca prevenir la osteoporosis:
 - Frecuencia: ejercicios aeróbicos con carga de peso 3-5 veces/semana; ejercicios de fuerza (musculación) 2-3 veces/semana.
 - Intensidad: ejercicio aeróbico moderado-vigoroso ($\geq 60\%$ VO₂ o FCM de reserva); ejercicio de fuerza moderada (60-80% 1 repetición máxima) con 8-12 repeticiones, o ejercicio de fuerza vigorosa (80-90% 1 repetición máxima) con 5-6 repeticiones, que involucren siempre grupos musculares mayores.
 - Tiempo: la duración recomendada es de 30-60 min entre los componentes aeróbicos y de fuerza.
 - Tipo: los modos de entrenamiento recomendados son aeróbicos, tenis, subir y bajar escaleras, caminatas en intervalos con trote y ejercicios que involucren saltos, como vóleybol, baloncesto y pliométricos; y ejercicios de fuerza, como pesas libres, máquinas, ejercicio de suspensión, autocargas, funcionales, entre otros.
- Pacientes con osteoporosis:
 - Frecuencia: ejercicios aeróbicos con carga de peso 3-5 veces/semana; ejercicios de fuerza (musculación) 2-3 veces/semana.
 - Intensidad: ejercicio aeróbico moderado (40-60% VO₂ o FCM de reserva); ejercicio de fuerza moderada (60-80% 1-RM) con 8-12 repeticiones; sin embargo, algunos individuos pueden ser capaces de tolerar más intensidad.
 - Tiempo: la duración recomendada es de 30-60 min entre los componentes aeróbicos y de fuerza.
 - Tipo: deportes aeróbicos de impacto de fácil control como marcha, trote, pilates, Tai Chi, entre otros.
 - No se recomiendan deportes con riesgo de caídas o contacto, como ciclismo, esquí, hípica, fútbol, baloncesto, balonmano, yudo, karate o boxeo, entre otros. La natación no ha demostrado beneficios en ganancia de masa ósea¹⁷¹.
 - Recomendación: calentamiento y enfriamiento.
 - Ejercicios de coordinación y equilibrio.
 - Ejercicios enfocados en los músculos del dorso y abdomen.
 - Evitar un alto nivel de actividad.
 - Ejercicios de autocarga (con su propio peso).
- Consideraciones especiales en pacientes con osteoporosis u osteopenia:
 - Intensidad progresiva.
 - Evitar movimientos explosivos o cargas de alto impacto.
 - Evitar girar, doblar o comprimir la columna vertebral.
 - Actividades de equilibrio y flexibilidad.
 - Nivel de experiencia en el ejercicio.
 - Capacidad de automonitorreo.
- Propuesta de un plan general de ejercicio en osteoporosis:
 - 15 min de calentamiento, incluyendo ejercicios de estiramiento, coordinación y equilibrio.
 - Trabajo central:
 - 20-40 min de ejercicio aeróbico y deportes de equipo, o:
 - 30 min de ejercicio con cargas de todos los grupos musculares y ejercicios de dorso y abdomen.
 - 5-15 min de ejercicio de vuelta a la calma y estiramientos.
- 3-5 días a la semana.
- Intercalar sesiones de ejercicio aeróbico con cargas.
- Progresión individualizada según valoración por medicina de la actividad física y el deporte.

Se recomienda referir al paciente con un médico deportólogo para generar una prescripción objetiva e individualizada para obtener el mayor beneficio. Para la rehabilitación del paciente con fractura osteoporótica se recomienda remitir a médico fisiatra.

¿Suspender el consumo de alcohol reduce el riesgo de osteoporosis?

Los resultados de los estudios acerca de los efectos del consumo del alcohol sobre la salud ósea son diversos; sin embargo, en su mayoría concluyen que el consumo leve a moderado (menor a 3 bebidas por semana o 14 g o menos de etanol en mujeres y 28 g o menos para los hombres) es benéfico, aumentando la DMO y reduciendo el riesgo de fractura¹⁷²⁻¹⁷⁸. El consumo intenso de alcohol (más de 70 g diarios o la mayoría de los días o ambos) se asocia con disminución de la DMO, alteración de la calidad ósea e incremento del riesgo de fracturas¹⁷⁹.

La suspensión de alcohol ha demostrado cambios en los marcadores óseos y en la DMO¹⁷⁹.

¿Es útil el corsé en el tratamiento de fracturas vertebrales por osteoporosis posmenopáusica?

En las fracturas de columna vertebral por osteoporosis el tratamiento conservador, incluyendo el corsé, es el más utilizado. Sin embargo, su uso no está exento de complicaciones¹⁸⁰, como las úlceras de presión y su posterior infección, intolerancia al corsé, disminución de la capacidad pulmonar y atrofia muscular axial. Se indica por 2 a 3 meses^{180,181} y se deben realizar controles clinicoradiológicos periódicos durante su uso para valorar la evolución del dolor y de la fractura.

En la actualidad no está clara la utilidad del corsé para el tratamiento de las fracturas de columna toracolumbar, lo que hace necesaria la realización de nuevos estudios¹⁸⁰⁻¹⁸³.

Anexo. Coordinadores y colaboradores especiales

Coordinadores generales

Adriana Medina Orjuela

Servicio de Endocrinología- Hospital de San José. Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de La Salud. Bogotá, Colombia

Óscar Rosero Olarte

Centro de Investigación en Osteoporosis. Osteollanos. Villavicencio, Colombia

COORDINADORES TEMÁTICOS

Pedro Nel Rueda Plata

Capítulo Definición y epidemiología

Instituto Endocrinológico de Colombia. Bogotá, Colombia

Fabio Sánchez Escobar

Capítulo Diagnóstico

Ginecología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
Monique Chalem Choueka
Capítulo Tratamiento farmacológico
Sección de Reumatología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Instituto de Reumatología. Bogotá, Colombia
Miguel Ángel González Reyes
Capítulo Medidas no farmacológicas
Ortopedia y Traumatología Geriátrica, Unidad Médica Cecimín. Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia
COLABORADORES ESPECIALES
Patricia Clark
Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Infantil de México. Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. México DF, México
Orlando Angulo Ceballos
Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia. Universidad del Norte de Barranquilla. Barranquilla, Colombia
Carlos Federico Molina Castaño
Facultad de Medicina, Universidad CES y Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

Conflictos de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1991;90:107.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785–95.
3. Global Health Observatory Data Repository. Life expectancy — data by country (CSV). Geneva, Switzerland: World Health Statistics, World Health Organization; 2015.
4. World Population 1995–2050 (the 1998 revision). Europe, America, and Australia (excluding Melanesia). New York: Population Division. Department of Economic and Social Affairs. United Nations; 1998.
5. CELADE. Boletín Demográfico No. 66 América Latina: Población por Años Calendario y Edades Simples 1995–2005. Santiago, Chile: Cepal-Eclac; 2000.
6. Morales-Torres J, Gutiérrez-Ureña S. The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int*. 2004;15:625–32.
7. DANE. Estimaciones de población 1985–2005 y proyecciones de población 2005–2020.
8. IOF. The Latin America Regional Audit. Epidemiología, costos e impacto de la osteoporosis en 2012.
9. IOF [Internet]. Osteoporosis in Latin America: Colombia. Disponible en: <http://osteoporosisinlatinamerica.com/es/category/country/colombia/>.
10. Carmona F. Osteoporosis en Santa Fe de Bogotá. Santa Fe de Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1999.
11. Pérez A. Densitometría ósea: utilidad diagnóstica. Revista del Hospital Central de la Policía Nacional. 1999;2:27–32.
12. Jaller-Raad JJ, Jaller-Char JJ, Lechuga-Ortiz JA, Navarro-Lechuga E, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Barranquilla, Colombia, and the development of a Colombian FRAX model. *Calcif Tissue Int*. 2013;93:15–22.
13. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int*. 2009;20:275–82.
14. Cauley J, Lui LY, Paudel ML, Taylor BC, Cawthon PM, Hillier TA, et al. Impact of radiographic vertebral fractures on inpatient healthcare utilization in older women. *Bone*. 2016;88:165–9.
15. García J, Guerrero EA, Terront A, Molina JF, Pérez C, Jannaut MJ, et al. Costos de fracturas en mujeres con osteoporosis en Colombia. *Acta Med Colomb*. 2014;39:46–56.
16. Del Pino Montes J. Coste de la osteoporosis postmenopásica. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2012;4 Supl 1:17–21.
17. Robertson EP. Translational endocrinology and metabolism. *Osteoporosis Update*. The Endocrine Society. 2010;1:9–22.
18. Vásquez D, Guzmán R. Osteoporosis: enfoque clínico y tratamiento. Bogotá: Ed Kimpres; 2012.
19. AAC/ACE Postmenopausal Osteoporosis CPG. *Endocr Pract*. 2016;22 Suppl 4.
20. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone*. 2006;38:S4–9.
21. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1254–9.
22. Cefalu CA. Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction? *Curr Med Res Opin*. 2004;20:341–9.
23. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, de Laet C, Jonsson B. Ten-year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12:989–95.
24. Physician's guide for the prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation (NOF), 2003; 59.
25. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest*. 1988;81:1804–9.
26. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285:320–60.
27. Black DM, Arden NK, Palermo M, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1999;14:821–8.
28. Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O, Röck ND, Jeune B. Short time-frame from first to second hip fracture in the Funen County Hip Fracture Study. *Osteoporos Int*. 2006;17:1353–62.
29. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fracture: A summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15:721–39.
30. Nakamura Tl. Definition and classification of osteoporotic vertebral fracture. *Clin Calcium*. 2001;11:1176–81.
31. Black DM. Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 1995;10:890–902.
32. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis, 2016. *Endocr Pract*. 2016;22 Suppl 4:1–42.
33. Lewis MK, Blake GM. Patient dose in morphometric X-ray absorptiometry [letter]. *Osteoporos Int*. 1995;5:281–2.

34. Njeh CF, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK. Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot.* 1999;50:215–36.
35. Duboeuf F, Bauer DC, Chapurlat RD, Dinten JM, Delmas P. Assessment of vertebral fracture using densitometric morphometry. *J Clin Densitom.* 2005;8:362–8.
36. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, de Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1185–94.
37. Celi M, Rao C, Sciandroni A, Tempesta V, Gasbarra E, Pistillo P, et al. Bone mineral density evaluation in osteoporosis: Why yes and why not? *Aging Clin Exp Res.* 2013;25 Suppl 1: S47–9.
38. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Tech Rep Ser. 1994;843:1–129.
39. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2006;9:4–14.
40. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman JM, Khosla S, Orwoll E, et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22:2789–98.
41. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25:1439–43.
42. McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS, Fern ED, O'Rourke N, Vasikaran S, et al. The assessment of vertebral deformity: A method for use in population studies and clinical trials. *Osteoporos Int.* 1993;3:138–47.
43. Vokes T, Bachman D, Baim S, Binkley N, Broy S, Ferrar L, et al. Vertebral fracture assessment: The 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2006;9:37–46.
44. Kaptoge S, Armbrecht G, Felsenberg D, Lunt M, O'Neill TW, Silman AJ, et al. When should the doctor order a spine X-ray? Identifying vertebral fractures for osteoporosis care: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2004;19:1982–93.
45. González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2009;1:53–60.
46. Lamy O, Uebelhart B, Aubry-Rozier B. Risks and benefits of percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty in the management of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2014;25:807–19.
47. Pongpornsup S, Wajanawichakorn P, Danchavijitr N. Benign versus malignant compression fracture: A diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging. *J Med Assoc Thai.* 2009;92:64–72.
48. Delmas PD, Munoz F, Black DM, Cosman F, Boonen S, Watts NB, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1544–51.
49. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011;26:530–7.
50. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2005;20:962–70.
51. Rosero FO, Rueda VO, Ospina JM. Insuficiencia de vitamina D en mujeres posmenopáusicas: ¿un problema de salud pública? Metaanálisis de mediciones transversales. *Rev Salud Hist Sanid.* 2016;11:83–97.
52. Clark P, Ramírez-Pérez E, Reyes-López A. Umbras de evaluación e intervención para la detección de casos de riesgo de osteoporosis (OP) y fracturas por fragilidad con FRAX en población mexicana para el primer nivel de salud. *Gac Med Mex.* 2016;152:22–31.
53. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2787–93.
54. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17:1404–9.
55. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: The OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1813–9.
56. Kanis JA. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone diseases. University of Sheffield: WHO Scientific; 2007.
57. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:1395–408.
58. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: The OFELY study. *Osteoporos Int.* 2013;24:77–85.
59. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:602–9.
60. Popp AW, Guler S, Lamy O, Senn C, Buffat H, Perrelet R, et al. Effects of zoledronate versus placebo on spine bone mineral density and microarchitecture assessed by the trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis: A three-year study. *J Bone Miner Res.* 2013;28:449–54.
61. Khan A, Fortier M. Osteoporosis in menopause. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36:839–40.
62. Andreopoulou P, Bockman RS. Management of postmenopausal osteoporosis. *Annu Rev Med.* 2015;66:329–42.
63. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004;164:1108–12.
64. McClung M. La densidad ósea por sí misma no predice de manera segura el riesgo de fractura. Datos del NORA. Informe de dos estudios. *Revista Colombiana de Menopausia.* 2004;10.
65. Eriksen EF. Treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13:209–23.
66. O'Connor KM. Evaluation and treatment of osteoporosis. *Med Clin North Am.* 2016;100:807–26.
67. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19:109–50.
68. De Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Cerdas Pérez S, Rees M, Yang C, et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric.* 2016;19:313–5.
69. Fenton A, Panay N. Global consensus statement on menopausal hormone therapy — an update. *Climacteric.* 2016;19:311–2.
70. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24:728–53.

71. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12:43.
72. Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric*. 2008;11:108–23.
73. De Villiers TJ, Stevenson JC. The WHI: The effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric*. 2012;15:263–6.
74. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, 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;288:321–3.
75. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701–12.
76. Gluck O, Maricic M. Raloxifene: Recent information on skeletal and non-skeletal effects. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:429–32.
77. Fujiwara S, Hamaya E, Sato M, Graham-Clarke P, Flynn JA, Burge R. Systematic review of raloxifene in postmenopausal Japanese women with osteoporosis or low bone mass (osteopenia). *Clin Interv Aging*. 2014;9:1879–93.
78. Lee WL, Chao HT, Cheng MH, Wang PH. Rationale for using raloxifene to prevent both osteoporosis and breast cancer in postmenopausal women. *Maturitas*. 2008;60:92–107.
79. Goldstein SR, Duvernoy CS, Calaf J, Adachi JD, Mershon JL, Dowsett SA, et al. Raloxifene use in clinical practice: Efficacy and safety. *Menopause*. 2009;16:413–21.
80. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: A meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2006;17:313–6.
81. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:343–9.
82. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23. CD001155.
83. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280:2077–82.
84. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass. *Obstet Gynecol*. 2009;114:999–1007.
85. Recknor C. Zoledronic acid for prevention and treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:807–15.
86. Hamdy RC. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:321–35.
87. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27:367–76.
88. Vásquez D, Cano CA, Gómez A, González MA, Guzmán R, Martínez JI, et al. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Revista Medicina*. 2017;39:140–57.
89. INVIMA. Registro Sanitario [internet] [consultado 18 Feb 2017].
90. Hirsch LJ, Pryor-Tillotson S. An overview of the results of clinical trials with alendronate, a promising treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Ann Ital Med Int*. 1995;10 Suppl:22S–8S.
91. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adamo S, McClung M, Kiel D, et al., Alendronate Once-Weekly Study Group. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)*. 2000;12:1–12.
92. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: Results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1259–69.
93. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Lewis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2927–38.
94. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX trial. *J Bone Miner Res*. 2010;25: 976–82.
95. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: The FLEX study. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1126–34.
96. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005;353:555–65.
97. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)*. 2009;8:96–110.
98. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al., Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:1344–52.
99. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognesi MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2002;71:103–11.
100. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. CD004523.
101. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al., Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11:83–91.
102. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P, Shah A, Lin J, Chatropadhyay A, et al. Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents: Evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2006;60:1394–400.
103. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, et al. Long-term efficacy of risedronate: A 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*. 2003;32:120–6.
104. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in

- women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:462–8.
105. McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL, Man Z, et al. Efficacy and safety of risedronate 150-mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis: 2-year data. *Osteoporos Int.* 2013;24:293–9.
 106. Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, Fall P, Shoukri K, Digennaro J, et al. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: Effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int.* 2000;11:615–20.
 107. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1051–6.
 108. Eastell R, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3215–25.
 109. Reid IR, Black DM, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, Su G, Hue TF, et al. Reduction in the risk of clinical fractures after a single dose of zoledronic acid 5 milligrams. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:557–63.
 110. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27:243–54.
 111. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:292–9.
 112. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. CD004143.
 113. Barrett J, Worth E, Bauss F, Epstein S. Ibandronate: A clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:951–65.
 114. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: New clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:391–401.
 115. Miller PD, Recker RR, Harris S, Silverman S, Felsenberg D, Reginster J, et al. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: Pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. *Osteoporos Int.* 2014;25:349–57.
 116. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241–9.
 117. Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R, Sedarati F, Neate C, Reginster JY. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension. *Clin Rheumatol.* 2008;27:955–60.
 118. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1315–22.
 119. Adami S, Felsenberg D, Christiansen C, Robinson J, Lorenz RS, Mahoney P, et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. *Bone.* 2004;34:881–9.
 120. Croom KF, Scott LJ. Intravenous ibandronate: In the treatment of osteoporosis. *Drugs.* 2006;66:1593–601.
 121. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int.* 2012;23:1769–78.
 122. Tankó LB, Mouritzen U, Lehmann HJ, Warming L, Moelgaard A, Christgau S, et al. Oral ibandronate: Changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy and during different suboptimally dosed treatment regimens. *Bone.* 2003;32:687–93.
 123. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: Results from the BONE study. *Osteoporos Int.* 2004;15:792–8.
 124. Cummings SR, San Martin J, McClung M, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756–65.
 125. Bridgeman M, Pathak R. Denosumab for the reduction of bone loss in postmenopausal osteoporosis: A review. *Clin Ther.* 2011;33:1547–59.
 126. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int.* 2015;26:2773–83.
 127. Simon JA, Recknor C, Moffett AH, Adachi JD, Franek E, Lewiecki EM, et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: Bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause.* 2013;20:130–7.
 128. Miller P, Pannacciulli N, Brown J, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3163–70.
 129. Recknor C, Czerwinski E, Bone H, Bonnick SL, Binkley N, Palacios S, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy. *Obstet Gynecol.* 2013;121:1291–9.
 130. Roux C, Hofbauer L, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: Efficacy and safety. Results from a randomized open-label study. *Bone.* 2014;58:48–54.
 131. Bone HG. Late-Breaking Abstract Presentations. Ten Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension Trial. Presentado en: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2015 Annual Meeting; Oct. 9–12, 2015; Seattle.
 132. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513–23.
 133. Diédihiou D, Cuny T, Sarr A, Norou Diop S, Klein M, Weryha G. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76:650–7.
 134. Geller M, Wagman RB, Ho PR, Siddhanti S, Stehman-Breen C, Watts N, et al. Early findings from Prolia post-marketing safety surveillance for atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw, severe symptomatic hypocalcemia, anaphylaxis, and musculoskeletal pain. Presentado en: American Society for Bone and Mineral Research; Sept 12–15, 2014; Houston.
 135. Curtis JR, Xie F, Yun H, Saag KG, Chen L, Delzell E. Risk of hospitalized infection among biologic-treated rheumatoid

- arthritis patients concurrently treated with denosumab. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1456–64.
136. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab—from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int.* 2016;27:1917–21.
 137. Aubry-Rozier B, González-Rodríguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: Three case reports. *Osteoporos Int.* 2016;27:1923–5.
 138. Lamy O, González-Rodríguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: Nine clinical cases report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:354–8.
 139. Saag K, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2028–39.
 140. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434–40.
 141. Prevrhal S, Krege JH, Chen P, Genant H, Black DM. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:921–8.
 142. Blick S, Dhillon S, Keam J. Teriparatide. A review of its use in osteoporosis. *Drugs.* 2008;68:2709–37.
 143. Nevitt M, Chen P, Dore R, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006;17:273–80.
 144. Nevitt M, Chen P, Kiel D. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006;17:1630–7.
 145. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: The DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013;382:50–6.
 146. Wark JD, Bensen W, Recknor C, Ryabitseva O, Chiodo J, Mesenbrink P, et al. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. *Osteoporos Int.* 2012;23:503–12.
 147. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809–22.
 148. Sørensen HT, Christensen S, Mehrtens F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: Population based case-control study. *BMJ.* 2008;336:813–6.
 149. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2009;32:219–28.
 150. Sharma A, Chatterjee S, Arbab-Zadeh A, Goyal S, Lichstein E, Ghosh J, et al. Risk of serious atrial fibrillation and stroke with use of bisphosphonates: Evidence from a meta-analysis. *Chest.* 2013;144:1311–22.
 151. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2008;74:1385–93.
 152. Fraunfelder FW. Ocular side effects associated with bisphosphonates. *Drugs Today (Barc).* 2003;39:829–35.
 153. Etminan M, Foroghiyan F, Maberley D. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: A retrospective cohort study. *CMAJ.* 2012;184:E431–4.
 154. McKague M, Jorgenson D, Buxton KA. Ocular side effects of bisphosphonates: A case report and literature review. *Can Fam Physician.* 2010;56:1015–7.
 155. Pazianas M, Clark EM, Eiken PA, Brixen K, Abrahamsen B. Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: Cohort analysis using a national prescription database. *J Bone Miner Res.* 2013;28:455–63.
 156. Kreutle V, Blum C, Meier C, Past M, Müller B, Schütz P, et al. Bisphosphonate induced hypocalcaemia — report of six cases and review of the literature. *Swiss Med Wkly.* 2014;144, w13979.
 157. Ishikawa K, Nagai T, Sakamoto K, Ohara K, Eguro T, Ito H, et al. High bone turnover elevates the risk of denosumab-induced hypocalcemia in women with postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1831–40.
 158. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30:3–23.
 159. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014;29:1–23.
 160. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëllsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop.* 2015;86:100–7.
 161. Tashjian J, Gagel R. Perspective Teriparatide [Human PTH(1-34)]: 2.5 years of experience on the use and safety of the drug for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2006;21:354–65.
 162. Chad D, Gideon J. Recombinant human PTH 1-34 (Forteo): An anabolic drug for osteoporosis. *Cleve Clin J Med.* 2003;70:585–601.
 163. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: Effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk—a perspective. *J Bone Miner Res.* 2012;27:963–74.
 164. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012;27:817–24.
 165. Xu J, Lombardi G, Jiao W, Banfi G. Effects of exercise on bone status in female subjects, from young girls to postmenopausal women: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Sports Med.* 2016;46:1165–82.
 166. Brukner P, Khan K. Clinical Sports Medicine. 3th ed. McGraw-Hill; 2010.
 167. American College of Sports Medicine. ACSM’s Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
 168. Otero M, Esain I, González Suárez AM, Gil SM. The effectiveness of a basic exercise intervention to improve strength and balance in women with osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:505–13.
 169. Beck BR, Daly RM, Singh MA, Taaffe DR. Exercise and Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise prescription for the prevention and management of osteoporosis. *J Sci Med Sport.* 2017;20:438–45.
 170. Simas V, Hing W, Pope R, Climstein M. Effects of water-based exercise on bone health of middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Open Access J Sports Med.* 2017;8:39–60.
 171. Abraham O, Rodrigues RP, Marçal AC, Alves EA, Figueiredo RC, De Sousa EC. Swimming and cycling do not cause positive effects on bone mineral density: A systematic review. *Rev Bras Reumatol.* 2016;56:345–51.

172. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kannel WB, Kiel DP. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol.* 1995;142:485-92.
173. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: The EPIDOS Study. *Am J Epidemiol.* 2000;151:773-80.
174. Holbrook TL, Barrett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ.* 1993;306:1506-9.
175. Marrone JA, Maddalozzo GF, Branscum AJ, Hardin K, Cialdella-Kam L, Philbrick KA, et al. Moderate alcohol intake lowers biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. *Menopause.* 2012;19:974-9.
176. Mukamel KJ, Robbins JA, Cauley JA, Kern LM, Siscovick DS. Alcohol consumption, bone density, and hip fracture among older adults: The cardiovascular health study. *Osteoporos Int.* 2007;18:593-602.
177. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1206-13.
178. Sommer I, Erkkilä AT, Järvinen R, Mursu J, Sirola J, Jurvelin JS, et al. Alcohol consumption and bone mineral density in elderly women. *Public Health Nutr.* 2013;16:704-12.
179. Gaddini GW, Turner RT, Grant KA, Iwaniec UT. Alcohol: A simple nutrient with complex actions on bone in the adult skeleton. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40:657-71.
180. Goodwin VA, Hall AJ, Rogers E, Bethel A. Orthotics and taping in the management of vertebral fractures in people with osteoporosis: A systematic review. *BMJ Open.* 2016;6:e010657.
181. Chang V, Holly LT. Bracing for thoracolumbar fractures. *Neurosurg Focus.* 2014;37. E3.
182. Jin YZ, Lee JH. Effect of brace to osteoporotic vertebral fracture: A meta-analysis. *J Korean Med Sci.* 2016;31:1641-9.
183. Newman M, Minns Lowe C, Barker K. Spinal orthoses for vertebral osteoporosis and osteoporotic vertebral fracture: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97:1013-25.