

GUÍAS 2012 PARA EL DIAGNÓSTICO, LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

LEÓN SCHURMAN^{1*}, ALICIA BAGUR^{2*}, HARALDO CLAUS-HERMBERG^{3*}, OSVALDO D. MESSINA^{4*}, ARMANDO L. NEGRI^{5*}, ARIEL SÁNCHEZ^{6*}, CLAUDIO GONZÁLEZ^{7*}, MARÍA DIEHL^{8#}, PAULA REY^{5#}, JULIETA GAMBA^{4#}, JAVIER CHIARPENELLO^{9#}, MARÍA SUSANA MOGGIA^{10#}, SILVINA MASTAGLIA^{11#}

¹Grupo de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (GIOMM), Universidad Nacional de La Plata, ²Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen, Buenos Aires, ³Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Alemán, Buenos Aires, ⁴Servicio de Reumatología del Hospital Argerich, Buenos Aires, ⁵Universidad del Salvador, Buenos Aires, ⁶Centro de Endocrinología, Rosario, ⁷Cátedra de Farmacología, Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, ⁸Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁹Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital del Centenario, Universidad Nacional de Rosario, ¹⁰Sección Climaterio, División Ginecología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, ¹¹Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET-UBA

Resumen La osteoporosis es una patología en constante crecimiento y que afecta a más de 200 millones de personas a nivel mundial. Las recomendaciones presentes son guías para el diagnóstico, la prevención y tratamiento pero no normas para las decisiones clínicas en pacientes individuales. El médico debe adaptarlas a situaciones y pacientes deferentes, incorporando factores personales que trascienden los límites de estas guías y hacen al saber y al arte del médico. Como todo conocimiento médico científico deben ser revisadas y actualizadas periódicamente a medida que se adquieran nuevas, mejores y más efectivas herramientas diagnósticas y terapéuticas.

Palabras clave: osteoporosis, guías, prevención, diagnóstico, tratamiento

Abstract *Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis, 2012.* Osteoporosis is a constantly growing disease which affects over 200 million people worldwide. The present recommendations are guidelines for its diagnosis, prevention and treatment, but they do not constitute standards for clinical decisions in individual patients. The physician must adapt them to individual patients and special situations, incorporating personal factors that transcend the limits of these guidelines and are dependent on the knowledge and art of the physician. These guidelines should be reviewed and updated periodically as new, better and more effective diagnostic and therapeutic tools become available.

Key words: osteoporosis guidelines, osteoporosis/prevention & control, osteoporosis/treatment

Con el objeto de revisar y ampliar las Guías elaboradas en el año 2007¹ la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y la Sociedad Argentina de Osteoporosis han incorporado a las mismas los últimos adelantos en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

Todos los aspectos del cuidado de la osteoporosis y de sus complicaciones fueron revisados y descriptos con sus niveles de evidencia, expresando asimismo una serie de recomendaciones.

Las recomendaciones fueron clasificadas según las Guías de Prácticas Clínicas para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis en Canadá, 2002².

*Comité de Expertos designados por la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral
*Asesor para la clasificación de la evidencia
#Grupo de búsqueda y actualización bibliográfica

Recibido: 4-V-2012

Aceptado: 31-X-2012

Dirección postal: Dr. Ariel Sánchez, Centro de Endocrinología, San Lorenzo 876, 2000 Rosario, Santa Fe, Argentina
Fax: (54-341) 421-2929 e-mail: asanchez@cimero.org.ar

Epidemiología y costos

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a la población a nivel mundial, presentándola en la actualidad más de 200 millones de personas. Se calcula que del 30 al 50% de las mujeres posmenopáusicas la padecerán³.

En los EE.UU. aproximadamente el 40% de mujeres blancas y el 13% de hombres de 50 y más años de edad sufren por lo menos una fractura osteoporótica clínica en la cadera, la muñeca o la columna vertebral a lo largo de su vida^{4,5}.

Luego de una fractura de cadera, la tasa de mortalidad al año es en promedio 20%. Aproximadamente el 10% de los pacientes quedan dependientes, el 19% requiere cuidados domiciliarios y entre el 30% y el 50% pueden retomar sus actividades habituales⁶. En la Argentina se han hecho algunos estudios sobre este tema: la mortalidad intrahospitalaria posfractura de cadera está en un rango de 5-10%; entre 7 y 33% de los pacientes fracturados murieron durante el año posterior a la fractura⁷⁻⁹. También se ha comprobado mayor mortalidad en varones que en mujeres. Recientes trabajos demuestran que la mortalidad consecutiva a la fractura de cadera luego del año desciende ligeramente, pero permanece elevada aun pasando los 5 y 10 años¹⁰.

Datos demográficos generales

Si bien en la mayoría de los países de la región predomina la población mestiza, en la Argentina la composición étnica es predominantemente blanca o caucásica .

La expectativa de vida en nuestro país es actualmente de 77 años y se estima que llegará a 82 años para el 2050¹¹, con lo cual la osteoporosis constituye un serio problema de salud, y será aún mayor en el futuro.

Prevalencia de osteoporosis y osteopenia

De acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la Argentina una de cada 4 mujeres mayores de 50 años presenta densitometría normal, dos tienen osteopenia y una osteoporosis.

Siguiendo las proyecciones antes mencionadas, para el 2025 se estima que habrá 3.3 millones de mujeres mayores de 50 años con osteopenia, y 1.65 millones con osteoporosis; cifras que aumentarán a 5.24 y 2.62 millones respectivamente para el 2050⁴.

Si bien la tasa de fracturas por fragilidad es más alta en los pacientes con osteoporosis, el número absoluto de fracturas es mayor en los pacientes osteopélicos^{12,13}.

Fracturas de cadera

En la Argentina la tasa media anual de fracturas de cadera es de 298 cada 100 000 mujeres mayores de 50 años, y 118 en varones^{6,14-19}. Esto implica una relación M/V de 2.5/1. De esta manera son más de 34 000 fracturas de cadera las que ocurren cada año en esta población, lo que representa un promedio aproximado de 90 fracturas por día.

En los países desarrollados la incidencia de fractura de cadera es máxima a la edad de 75-79 años²⁰. Según el estudio más numeroso publicado en nuestro país, la edad promedio de los pacientes con fractura de cadera fue de 82 años en mujeres, y 79 años en varones; la mayoría de las fracturas ocurrieron durante el día y en la casa. Más del 40% de los pacientes habían sufrido fracturas previas¹⁷.

De acuerdo a las proyecciones, para el 2050 ocurrirán más de 63 000 fracturas de cadera en mujeres y más de 13 000 en hombres (casi el doble de los números actuales), implicando un considerable incremento en los costos en salud para el tratamiento de las mismas³.

Fracturas vertebrales

Se estima que solo una de cada tres fracturas vertebrales recibe atención clínica⁵.

Estas fracturas implican un importante factor de riesgo de futuras fracturas osteoporóticas a nivel vertebral y también en otros sitios anatómicos. El LAVOS (*Latin American Vertebral Osteoporosis Study*), un tamizaje radiológico en mujeres latinoamericanas de 50 años o mayores, encontró una prevalencia global de fracturas vertebrales del 16.2% en la Argentina²¹. Estas fracturas aumentaban con la edad, y en la población de más de 80 años, una de cada cuatro mujeres tenía una fractura vertebral prevalente. Los dos factores de riesgo más importantes que este estudio develó fueron el antecedente de fractura y la pérdida de talla. La terapia hormonal de reemplazo se asoció con una reducción del 35% de probabilidad de tener una fractura vertebral, y otro factor protector fue la actividad física, con reducción del 27%.

Costos

Los gastos en salud atribuibles a las fracturas osteoporóticas en los EE.UU. rondan los 14 mil millones de dólares anuales^{4,6}. En Bélgica se calculan en 150 millones de euros anuales^{20,22}. A medida que crece la expectativa de vida aumenta la población añosa proclive a fracturarse, con lo cual los costos directos e indirectos relacionados con la osteoporosis serán mayores en el futuro a nivel mundial.

En la Argentina los costos directos del tratamiento de una fractura de cadera reciente se estiman para este año en 3 800 dólares estadounidenses, y los de tratar una fractura vertebral en 163 dólares, de modo que por año los costos del tratamiento de fracturas de cadera y vertebrales ascienden a 130 millones y 62 millones de dólares respectivamente⁴. Se calcula para el año 2050 un crecimiento del 13% de nuestra población, pero si consideramos solo a los mayores de 50 años, la población susceptible crecerá un 20%. Si consideramos que en el 2009 el número de habitantes era aproximadamente de 40 millones, con una relación V/M de 1/1.2, para 2050 la

población aumentará a más de 53 millones (19.5 millones de personas mayores de 50 años)⁴.

Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas

Cuando se evalúa a sujetos para descartar osteoporosis hay que considerar ciertos factores de riesgo que han sido ampliamente estudiados. Es importante tener presentes dichos factores, como así también enfermedades y medicamentos que causan secundariamente osteoporosis. La existencia de factores de riesgo surge de la información recabada en un buen interrogatorio y un examen físico completo realizado durante la consulta médica.

Los factores de riesgo se enumeran en la Tabla 1; los más importantes se describen a continuación²³.

Sexo, edad y etnia

La incidencia de fracturas osteoporóticas es mayor en las mujeres posmenopáusicas de origen caucásico (o consideradas de raza blanca). La mayor parte de las investigaciones se han realizado en estas poblaciones; de todas formas, mujeres y hombres de otras edades y razas también pueden verse afectados por la enfermedad.

Ciertas fracturas, como la de cadera, que es la que presenta mayor morbimortalidad, se producen en edad avanzada. En nuestro país, el promedio de edad de los pacientes con este tipo de fractura ronda los 80 años en ambos sexos¹⁷.

Menopausia precoz y deficiencia de estrógenos en la premenopausia

El cese de la secreción estrogénica, cuando se produce en forma precoz (antes de los 40 años), y más aún

cuando es abrupta, como sucede en la ooforectomía bilateral, lleva aparejada una pérdida importante de masa ósea. En estas circunstancias, está indicado un tratamiento preventivo con terapia hormonal de reemplazo hasta la edad fisiológica de la menopausia, para prevenir osteoporosis²⁴. Las amenorreas prolongadas no hiperandrogénicas previas a la menopausia también producen un deterioro óseo que debe ser diagnosticado; el tratamiento de la enfermedad que causa el hipogonadismo beneficiará al hueso²⁴.

Delgadez

Hay que tener en cuenta el adelgazamiento extremo. Se considera que cuando el índice de masa corporal (IMC: kg/m²) es inferior o igual a 20, el sujeto es delgado y tiene un factor de riesgo para desarrollar osteoporosis; en mujeres puede tomarse simplemente el bajo peso (< 55 kg) como indicador de riesgo²⁵.

El interrogatorio debe abarcar los antecedentes de trastornos de la conducta alimentaria, ya que los pacientes con estas enfermedades no solo presentan delgadez extrema sino que también suelen tener hipogonadismo u otros trastornos hormonales, y disminución de la absorción de nutrientes que pueden afectar al hueso.

Historia de fracturas previas por traumas leves

Las personas con antecedente de fracturas por traumas leves (osteoporóticas) tienen un riesgo mayor de sufrir nuevas fracturas osteoporóticas en el futuro. Estos pacientes posiblemente ya padecen la enfermedad sin diagnóstico. La disminución de 3 cm o más en la talla del sujeto y/o el aumento de la cifosis dorsal pueden orientar al médico hacia la presencia de aplastamientos vertebrales.

El antecedente de fractura en vértebras o huesos largos prácticamente duplica o triplica el riesgo de sufrir una nueva fractura^{26, 27}.

Antecedentes familiares

Las pacientes cuyos familiares cercanos (como la madre o la abuela) han sufrido fracturas, principalmente de cadera, vertebrales o de muñeca, tienen un riesgo aumentado de padecer osteoporosis²².

Sedentarismo

El ejercicio influye en forma positiva durante la etapa de crecimiento para aumentar la masa ósea; en la vida adulta favorece su mantenimiento. Es importante para conservar un tono muscular adecuado y mejorar los reflejos, factores que disminuyen la incidencia de caídas que predisponen a fracturas²⁸.

TABLA 1.– Factores de riesgo de osteoporosis

Historia personal de fracturas
Antecedentes de fractura en familiares de 1er grado
Enfermedades asociadas
Menopausia precoz (<40 años) o quirúrgica (<45 años)
Carencia de estrógenos en la premenopausia
Delgadez (IMC* <20) o trastornos en la conducta alimentaria
Ingesta de corticoides u otras drogas
Tabaquismo (> 10 cigarrillos diarios)
Trasplante de órganos
Amenorrea primaria o secundaria
Inmovilización prolongada
Bajo consumo de calcio

*IMC: Índice de masa corporal, peso en kg/talla en m²

Tabaco

El riesgo de osteoporosis está aumentado en los fumadores. Esta población suele ser más delgada y tener menor actividad física, motivos que influyen negativamente sobre la masa ósea. También el tabaco actúa negativamente por múltiples mecanismos patogénicos^{29, 30}.

Alto recambio óseo

Los niveles elevados de marcadores del recambio óseo constituyen un indicador de riesgo aumentado de fracturas, independientemente del valor de la densitometría mineral ósea (DMO)^{31,32}.

Corticoides

El uso de corticoides supone un sustancial riesgo para futuras fracturas, y este riesgo es en gran parte independiente de la DMO. El riesgo relativo (RR) para fractura vertebral es de 5.2 con dosis > 7.5 mg de prednisona por día o equivalente, mientras que con dosis menores a ese valor umbral el RR es < 5. Sin embargo, dosis tan bajas como 2.5 mg de prednisona aumentan el RR cuando los sujetos tratados se comparan con una población que no recibe corticoides. El aumento del RR es dependiente de la dosis y del tiempo de administración, y disminuye progresivamente cuanto más tiempo pasa desde la interrupción del corticoide, aunque los pacientes que han tomado corticoides alguna vez tienen un aumento del RR cuando se comparan con aquéllos que nunca los han recibido^{1, 33}.

Si el paciente tiene alguna de las enfermedades que se enumeran en la Tabla 2, o si recibe algún medicamento de los que se detallan en la Tabla 3, debe ser estudiado para descartar la presencia de osteoporosis secundaria a dichas enfermedades o medicamentos. En estos casos la conducta a seguir es el tratamiento de la enfermedad de base en primer lugar y, de ser posible, reemplazar o disminuir la dosis del medicamento que produce el efecto adverso sobre el esqueleto.

Diagnóstico

Radiografía

Es útil para detectar fracturas vertebrales, debiendo ser indicada con este objetivo; el hallazgo de por lo menos una deformidad vertebral es un indicador de osteoporosis (descartadas previamente otras causas posibles de fractura) y debe considerarse un factor de riesgo para nuevas fracturas³⁹ (grado A).

Clínicamente puede sospecharse la existencia de fractura vertebral cuando exista una pérdida documentada de 3 cm en la estatura o de 4-6 cm desde la talla recordada

TABLA 2.– *Enfermedades y hábitos que causan disminución de la densidad ósea*²²⁻³⁴

Trastornos de la conducta alimentaria
Osteomalacia
Hiperparatiroidismo
Hipertiroidismo
Hipogonadismo
Síndrome de Cushing
Hiperprolactinemia con trastornos del ciclo menstrual
Insuficiencia renal crónica
Litiasis renal, hipercalciuria
Enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis biliar primaria, hepatitis crónicas)
Síndrome de malabsorción
Enfermedad celíaca
Gastrectomía-Cirugía bariátrica
Artropatías inflamatorias crónicas
Mieloma múltiple
Enfermedades hematológicas crónicas
Neoplasias hematológicas
Diabetes tipo 1
Osteogénesis imperfecta
Tabaquismo
Alcoholismo
Inmovilización prolongada (más de 3 meses)
Neoplasias en general
SIDA

TABLA 3.– *Fármacos que causan disminución de la densidad ósea*³³⁻³⁶

Corticoides a cualquier dosis
Hormona tiroidea a dosis supresivas de la TSH
Análogos de la GnRH
Antiandrógenos
Inhibidores de la aromatasa
Anticonvulsivantes
Anticoagulantes
Furosemina
Tiazolidindionas
Inhibidores de la bomba de protones
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Antipsicóticos de segunda generación
Litio

en la juventud, por lo que en estas situaciones puede estar justificada la realización de una radiografía de columna. La presencia de fracturas vertebrales permite realizar el diagnóstico de osteoporosis (siempre que se descarten otras causas) y es un factor de riesgo para nuevas fracturas⁴⁰ (grado A). La radiografía también es útil para descartar espondiloartrosis y calcificaciones vasculares, entre otros factores que pueden afectar la medición de la densidad mineral ósea.

Se deben solicitar radiografías de columna dorsal y lumbar en perfil, o morfometría vertebral por absorciometría dual de rayos X (DXA) si la evidencia clínica es sugestiva de fractura vertebral. La radiografía debe ser leída por un observador entrenado, a fin de diferenciar las deformidades vertebrales mínimas debidas a fracturas de aquellas causadas por otras etiologías, e informadas siguiendo un método de clasificación conocido, como el semicuantitativo de Genant⁴¹.

La técnica de DXA, en algunos equipos densitométricos, brinda la posibilidad de medir las dimensiones de las vértebras en proyección lateral con una sensibilidad similar a la radiología convencional y menor dosis de radiación. La técnica se conoce por su sigla en inglés: VFA (*Vertebral Fracture Assessment*). Tiene algunas limitaciones: es operador-dependiente, su costo en nuestro país es mayor que el de la radiografía, está menos disponible, permite evaluar de T4 a L5 pero puede haber inconvenientes en la visualización de T4-6 (aunque las fracturas osteoporóticas suelen ser inferiores a T6).

Densitometría mineral ósea

En la actualidad se siguen utilizando los criterios de la clasificación de la OMS de 1994³¹. La misma se basa en comparar los valores de DMO del paciente adulto con los valores de la media del adulto joven del mismo sexo y raza⁴².

A continuación se detalla la nomenclatura aceptada internacionalmente para DXA (absorciometría dual de rayos X):

Nomenclatura

- DXA: en lugar de DEXA
- T-score: en lugar de T score, t-score, o t score
- Z-score: en lugar de Z score, z-score, o z score

En la clasificación se considera el T-score, que es el número de desvíos estándar por arriba o por debajo de la media de DMO normal de la población adulta joven del mismo sexo, estudiada por DXA central (Tabla 4).

En la Tabla 5 se detallan las indicaciones y criterios para solicitar DMO consensuados en el Informe de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) en 2007⁴³.

DXA central para diagnóstico

Como ya se dijo, la OMS plantea como estándar de referencia para el diagnóstico de osteoporosis un T-score menor a -2.5⁴².

El estándar de referencia para calcular ese T-score es la mujer blanca entre 20 y 29 años de la base de datos NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*).

TABLA 4.– Clasificación de los valores de densidad mineral ósea, según el Comité de Expertos de la OMS⁴²

Normal: hasta -1.0
Osteopenia: inferior a -1.0 y hasta -2.5
Osteoporosis: inferior a -2.5
Osteoporosis grave: inferior a -2.5 más la presencia de fractura

TABLA 5.– Indicaciones para la solicitud de una densitometría ósea (ISCD)

Mujer de edad igual o mayor a 65 años.
Mujer postmenopáusica menor a 65 años con factores de riesgo para fractura.
Mujeres en la transición menopáusica con factores clínicos de riesgo para fractura como bajo peso, fractura previa o uso de medicación de alto riesgo.
Hombres de edad mayor o igual a 70 años.
Hombres menores de 70 años con factores de riesgo para fractura.
Adultos con antecedente de fractura por fragilidad.
Adultos con enfermedades y condiciones asociadas a baja masa ósea o a pérdida ósea.
En cualquier persona tratada o en la que se considera la posibilidad de tratamiento farmacológico para monitorear la eficacia del tratamiento.
En cualquier persona no tratada si la evidencia de pérdida ósea va a determinar un tratamiento.
Las mujeres que interrumpan un tratamiento con estrógenos.

Si bien en la Argentina hay datos de referencia nacionales para las marcas más difundidas de equipos densitométricos (Lunar, Hologic y Norland), se usa con frecuencia la base de referencia de población caucásica estadounidense.

El diagnóstico de osteoporosis puede realizarse en mujeres posmenopáusicas y hombres de edad mayor o igual a 50 años si el T-score es menor a -2.5 en raquis lumbar, fémur total o cuello femoral. En algunas circunstancias puede utilizarse el radio 33%.

Nota: Otras regiones de interés en la cadera, incluyendo el área de Ward y el trocánter, no deberían usarse para diagnóstico⁴³.

La aplicación de estas recomendaciones puede variar de acuerdo a requerimientos locales.

Sitios esqueléticos a medir

- Medir en todos los pacientes la cadera y la columna anteroposterior^{43, 44}.
- Medir antebrazo en las siguientes circunstancias: imposibilidad de medir o interpretar la columna y/o cadera; hiperparatiroidismo; pacientes muy obesos que sobrepasen el límite de peso para la camilla del equipo (grado C).

Columna

Esta comisión revisora recomienda:

- Usar L1-L4 para la medición de la DMO
- Usar todas las vértebras evaluables y excluir solamente las afectadas por artefactos o cambios estructurales locales. Si no se pueden utilizar cuatro vértebras, usar tres o dos.
 - No utilizar la clasificación diagnóstica densitométrica en base a una sola vértebra lumbar.
 - Si solo una vértebra es evaluable el diagnóstico debería basarse en otra área válida.
 - Las vértebras anatómicamente anormales podrían excluirse del análisis si son claramente anormales y no evaluables con la resolución del sistema; o hay más de 1.0 T-score de diferencia entre la vértebra en cuestión y las adyacentes.
 - Cuando se excluyen vértebras, la DMO de las restantes se utiliza para calcular el T-score.
 - La columna lateral no debería usarse para diagnóstico (grado C).

Cadera

- Utilizar el cuello femoral o el fémur proximal total (el que sea menor)
 - La DMO puede medirse en cualquier cadera
 - Los datos para determinar si el T-score promedio de la cadera bilateral puede usarse para diagnóstico son insuficientes.
 - Se puede usar la DMO promedio de la cadera (cuello femoral + trocánter / 2) para monitorear el efecto del tratamiento, pero es preferible el valor de la cadera total⁴¹ (grado C).

Cadera uni o bilateral

Numerosos estudios han demostrado diferencias pequeñas pero significativas en las densidades minerales óseas de ambos fémures proximales en sujetos individuales. En algunos casos las diferencias pueden llegar a ½ y hasta 1 desvío estándar, lo que haría cambiar la categoría diagnóstica e influiría en la decisión terapéutica (grado C).

Se recomienda incluir ambos fémures proximales en la evaluación inicial (grado D). Tanto para el seguimiento como para el diagnóstico, se debe usar el fémur con menor valor⁴⁵.

Se recomienda la medición de ambas caderas en sujetos con escoliosis.

Antebrazo

- Usar el radio 33% del antebrazo no dominante para diagnóstico. No se recomienda el uso de otras regiones de interés del antebrazo (grado C).

Informe de la DMO en mujeres posmenopáusicas y hombres de edad mayor o igual a 50 años

- Se prefieren los T-scores.
 - Es aplicable la clasificación densitométrica de la OMS.

Contenido del informe de la DMO en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años

- Se prefieren los Z-scores, no los T-scores. Esto es particularmente importante en los niños. Un Z-score menor o igual a -2.0 se define como "por debajo del rango esperado para la edad" y un Z-score > a -2.0 como "dentro del rango esperado para la edad". No puede diagnosticarse osteoporosis en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años solamente en base a la DMO⁴³.

DXA central para seguimiento

Esta comisión revisora recomienda la realización de densitometría para la evaluación de la eficacia terapéutica y la identificación de los pacientes no respondedores (grado A).

El intervalo del seguimiento debe establecerse sobre la base del estado del paciente y teniendo en cuenta que el cambio esperado iguale o exceda al cambio mínimo significativo que el sistema de medición sea capaz de detectar. Con el objetivo de adaptarse a cualquier tipo de escenario clínico se sugiere que el intervalo sea variable:

- 1) En pacientes sin tratamiento: más de 2 años
- 2) En el primer control en pacientes sometidos a tratamiento para osteoporosis al primer año; en controles sucesivos, intervalo de 2 años
- 3) En circunstancias excepcionales (por ejemplo, tratamiento con corticoides, trasplante): 6-12 meses (grado D).

Los sectores del esqueleto periférico no son apropiados para el seguimiento ni para el diagnóstico⁴³.

Cada centro de densitometría debería determinar su error de precisión y calcular el cambio significativo mínimo.

Datos clínicos importantes

1. Medir talla anualmente y evaluar la presencia de fracturas vertebrales (grado A).
2. Evaluar la historia de caídas en el año previo. Si las hubo, se debe realizar evaluación multifactorial del riesgo incluyendo la capacidad para levantarse de la silla sin usar los brazos⁴⁶ (grado A).

Laboratorio

Estudios iniciales

Esta comisión revisora recomienda efectuar los siguientes estudios iniciales de laboratorio en los pacientes con osteoporosis:

Hemograma completo
 Calcio corregido (por albúmina o por proteínas séricas totales)
 Fosfatemia
 Creatininemia
 Calciuria
 Hepatograma
 Creatinina urinaria
 Fosfatasa alcalina sérica
 Proteinograma electroforético (en pacientes con fracturas vertebrales)
 25-hidroxivitamina D; medir basal y luego de 3 meses de adecuada suplementación (grado D).

Otras determinaciones bioquímicas suelen ser necesarias para confirmar o descartar causas de osteoporosis secundaria (por ejemplo, cortisol sérico, TSH sérica, PTH sérica, etc.).

El aumento de los marcadores de remodelamiento óseo ha sido asociado con duplicación del riesgo de fracturas; esto es independiente de la DMO. Sin embargo, la utilidad de su medición para estimar el riesgo individual de fractura no es clara (Tabla 6)³¹.

No deben ser considerados para diagnóstico de osteoporosis de acuerdo con la evidencia actual, pero sí para evaluar el recambio óseo en un paciente con osteoporosis; son útiles junto a los factores de riesgo para detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de fractura (grado B) y fundamentalmente para evaluar precozmente la respuesta al tratamiento instituido³⁹ (grado B).

Es importante tener en cuenta los valores de referencia de los mismos, su variación con la edad, y el ritmo circadiano.

Un tema controvertido es el cambio que debe experimentar un marcador tras instaurar un tratamiento, éste debería ser superior al valor de la diferencia crítica del marcador utilizado y se ha sugerido que debería considerarse buena respuesta al tratamiento si alcanza los valores de la población sana (mujeres premenopáusicas)³⁹. Se recomienda efectuar los controles bioquímicos siempre en el mismo laboratorio.

En conclusión, la determinación sistemática de los marcadores óseos no está recomendada en pacientes con osteoporosis, aunque puede ser de utilidad en la evaluación del riesgo de fractura y de la respuesta terapéutica (grado B).

Se recomienda realizar estudios adicionales para descartar causas secundarias de osteoporosis en base a la evaluación clínica (grado D), y también medir 25-hidroxivitamina D (25OHD) en personas que van a recibir tratamiento farmacológico para osteoporosis, en personas con fracturas recurrentes o con pérdida ósea a pesar del tratamiento, en aquéllos con condiciones que afecten la absorción o acción de la vitamina D y sistemáticamente en los mayores de 65 años (grado D).

Evaluación del riesgo de fractura a 10 años

El FRAX™ es un algoritmo (calculador), diseñado para cuantificar el riesgo de fractura en los próximos diez años aplicable en poblaciones de distintos países y regiones geográficas, de ambos sexos, sin distinción de razas. A partir de un metaanálisis y del análisis de datos primarios de nueve cohortes estudiados prospectivamente, incorporaron los siguientes factores en el calculador FRAX®: sexo, edad, peso y talla (para el cálculo del índice de masa corporal, IMC), antecedentes personales de fractura, fractura en padres, uso de corticoides, tabaquismo, alcoholismo, otras causas de osteoporosis secundaria y DMO de cuello femoral (opcional) expresado en T-score o Z-score con referencia a la población femenina de la encuesta NHANES III, aplicable también a los hombres. Seleccionando la opción que incorpora la DMO, el algoritmo deja de tener en cuenta el IMC y las otras causas de osteoporosis porque ya no contribuyen en la predicción del riesgo de fractura. Está ajustado para varios países, entre ellos la Argentina⁴⁷ (grado D).

Medidas generales de prevención de osteoporosis y fracturas

La prevención debe iniciarse con un estilo de vida adecuado desde la adolescencia y mantenido durante la adultez. Todas las recomendaciones enunciadas son verdaderamente útiles en ese período y se basan en revertir los factores de riesgo que sean modificables, no tanto para la osteoporosis sino fundamentalmente para disminuir el riesgo de fracturas en edades más avanzadas. Se puede actuar sobre los hábitos de vida, de los cuales los más importantes se enumeran a continuación:

TABLA 6.– Marcadores de formación y resorción ósea

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
Osteocalcina	Piridinolina
Fosfatasa alcalina ósea	Desoxipiridinolina
Propéptidos carboxilo o aminoterminal del procolágeno tipo I	Telopéptidos carboxilo o aminoterminal del colágeno I (CTX sérico y urinario, y NTX urinario)

Ingesta de calcio

Se sugiere una dieta con un contenido adecuado de calcio. A partir de los 50 años la misma debe contener aproximadamente 1 200 mg de calcio por día. Esto se aporta sobre todo con productos lácteos, preferiblemente los que están fortificados con calcio, ya que contienen 40-100% más de calcio que los productos no fortificados. En caso de intolerancia a los lácteos se pueden utilizar las leches deslactosadas, o se pueden dar suplementos farmacéuticos de calcio, que deben ser indicados por el médico para evaluar la dosis, la duración del tratamiento y el tipo de sal de calcio a utilizar⁴⁸ (grado D).

La suplementación con calcio ha demostrado un leve aumento en la DMO, pero no existe evidencia científica que avale su efecto en la disminución del riesgo de fracturas cuando se usa independientemente de la vitamina D. Esta falta de evidencia se debe en parte al diseño de los estudios y a la falta de cumplimiento por parte de los pacientes⁴⁹⁻⁵¹.

Otros nutrientes

Es importante asegurar un buen aporte proteico (1 gramo de proteínas/kg.día) y de otros nutrientes (vitaminas y minerales); grado B.

Los pacientes con fractura de cadera que reciben suplementos proteicos presentan una menor hospitalización y una mejor recuperación funcional⁵².

Actividad física

El ejercicio, a través de la actividad muscular, tiene una fuerte relación con el riesgo de fractura. Constituye el estímulo mecánico para la óptima adaptación de masa, arquitectura y estructura esquelética, para sus requerimientos biomecánicos, y además reduce el riesgo de caídas que pueden conducir a la fractura –aproximadamente el 5% de las caídas–. No importa qué actividad se haga, el abandono del sedentarismo es el punto más importante. La gimnasia aeróbica, como la caminata, es una propuesta con gran aceptación en la población de edad avanzada. Deben aconsejarse distancias no menores a 20 cuadras por día, comenzando por trechos cortos, con incrementos de acuerdo a las condiciones físicas.

Los ejercicios activos utilizando carga y contra resistencia (30 minutos por día) aumentan modestamente la densidad mineral axial (1-3% por año) y son de particular importancia en las primeras dos décadas de la vida. Este efecto no fue hallado en otros sitios esqueléticos, con excepción de un estudio clínico (grado B).

Un metaanálisis de 16 estudios y 699 sujetos mostró una mejoría del 2% en la DMO lumbar en el grupo que realizaba ejercicio en comparación con el que no los hacía⁵⁰.

En pacientes ancianos, los ejercicios ayudan a disminuir la pérdida ósea atribuida al desuso, mejoran el equilibrio, aumentan la fortaleza muscular y finalmente reducen el riesgo de caída^{53, 54}.

Exposición al sol/Vitamina D

La vitamina D se forma en la piel por exposición a los rayos ultravioletas, se encuentra en muy pocos alimentos y su función es favorecer la absorción de calcio a nivel intestinal.

Para alcanzar buenos niveles de vitamina D la exposición solar en época estival debe ser corta, entre 15 y 20 minutos, y siempre fuera de los horarios pico de mayor radiación solar; en otoño e invierno las exposiciones deben aumentarse. En jóvenes y adultos, la exposición puede ser de manos, cara, brazos o piernas a una cantidad de luz solar que lleve a un estado “suberitemal”, que equivale al 25% de la cantidad que causaría un leve tono rosado en la piel. Esta exposición debe repetirse 2 o 3 veces por semana. Cabe destacar que las pantallas y protectores solares disminuyen o bloquean (dependiendo de su graduación) la síntesis de vitamina D.

En algunos casos es aconsejable que el médico indique una suplementación con vitamina D, sobre todo en las personas mayores de 65 años que permanecen adentro de su casa la mayor parte del tiempo o a residentes de hogares para la tercera edad o a personas con enfermedades cutáneas⁵⁵⁻⁵⁷ (grado B).

La medición de los niveles séricos de la 25-hidroxivitamina D es el mejor indicador de suficiencia de vitamina D⁵⁸ (grado B). Su monitoreo en pacientes con osteoporosis debe realizarse a los tres meses de una adecuada suplementación (800-2 000 UI/día); grado B.

Se considera como nivel sérico “óptimo” de 25-hidroxivitamina D al mayor de 30 ng/ml⁵⁹.

Los suplementos con vitamina D y calcio aumentan la DMO en mujeres posmenopáusicas⁶⁰⁻⁶².

Dosis de 800 UI/día de vitamina D en combinación con 1 000 mg diarios de calcio reducen el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales en pacientes de edad avanzada institucionalizados⁵⁷ (grado B).

Además de los efectos esqueléticos de la vitamina D, varios estudios han demostrado su acción protectora sobre la fuerza muscular, el equilibrio y el riesgo de caída^{58, 63, 64}.

También se ha señalado el aumento de la supervivencia en los pacientes suplementados con vitamina D⁶⁵.

Cuando se administran los suplementos en forma diaria, las vitaminas D₂ y D₃ tienen una potencia equivalente⁶⁶. Si dicha administración es intermitente (mensual, bimestral o trimestral), como la vitamina D₃ tiene mayor vida media que la vitamina D₂, se recomienda su elección⁶⁷ (grado B).

Tabaco

Como ya se mencionó, el tabaquismo es un factor de riesgo que ha sido validado por múltiples estudios, demostrando que aumenta el riesgo de fracturas y por lo tanto debería ser evitado (grado B). El mecanismo exacto no es claro pero podría estar relacionado al aumento del metabolismo de los estrógenos endógenos o a efectos directos del cadmio sobre el metabolismo óseo. No se han realizado estudios prospectivos para determinar si cesar de fumar reduce el riesgo de fracturas, sin embargo un metaanálisis demostró que existe un mayor riesgo de fracturas en fumadoras actuales *versus* exfumadoras⁶⁸.

Alcohol

El excesivo consumo de alcohol debe ser evitado ya que es un factor de riesgo para fracturas⁶⁹ (grado B). El mecanismo es multifactorial, e incluye: predisposición a las caídas, deficiencia de calcio y enfermedad hepática crónica. Esta última, además, predispone a la deficiencia de vitamina D.

A las mujeres posmenopáusicas en riesgo de osteoporosis se les debería recomendar no consumir más de 7 bebidas alcohólicas por semana (1 bebida = 120 ml de vino = 30 ml de licor = 260 ml de cerveza).

Prevención de caídas

Las caídas aumentan el riesgo de fracturas y son la causa precipitante de la mayoría de las fracturas en adultos añosos⁷⁰. Suelen asociarse a causas modificables o corregibles, como las que a continuación se detallan:

- a. Sedantes, hipotensores, hipoglucemiantes que puedan enlentecer los reflejos o afectar la coordinación neuromuscular
- b. Trastornos de la visión
- c. Obstáculos en la casa como alfombras, cables sueltos, falta de agarraderas en los baños y de pasamanos en las escaleras, mala iluminación, etc.
- d. Animales domésticos.

Un efectivo régimen de tratamiento de la osteoporosis debe incluir un programa de prevención de caídas (grado B).

Los individuos de edad avanzada que residen en instituciones para la tercera edad presentan un riesgo mayor de caerse⁷¹⁻⁷⁴.

La medicación que reciben habitualmente debe ser evaluada todos los años para identificar aquéllas que pudieran resultar perjudiciales en la prevención de caídas⁷⁵⁻⁷⁷ (grado B).

Se recomienda realizar ejercicios bajo supervisión, por lo menos 2 veces por semana⁷⁸ (grado D).

Protectores de caderas

Los protectores de cadera son dispositivos externos que, colocados sobre la zona de la cadera, absorben el impacto de las caídas y reducen el riesgo de fracturas de fémur proximal. El dispositivo está compuesto por almohadillas revestidas en material semirrígido, habitualmente plástico, y colocadas en bolsillos de una trusa fabricada para tal fin. Están diseñados para ser utilizados durante el día en sujetos añosos o que viven en hogares de ancianos, que caminan o realizan actividades con alto riesgo de caídas. Sería ideal que se usaran en todo momento, incluso de noche, para evitar las caídas que se producen al levantarse de la cama.

Se han observado resultados positivos en algunos estudios, pero no en todos, como así también una pobre adherencia⁷⁹⁻⁸⁴.

Los protectores de cadera deben ser considerados en pacientes que han presentado una fractura de cadera previa, delgados o debilitados, con antecedente de caídas y con factores de riesgo para caídas (hipotensión ortostática o dificultad en el equilibrio), tengan o no osteoporosis (grado B).

Recomendaciones del Comité de Expertos para el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas

Consideraciones generales

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis tiene por objetivo primario reducir la incidencia de las fracturas osteoporóticas. Si bien se han identificado numerosos factores de riesgo además de la osteoporosis —y de la DMO—, como el sexo, la edad, antecedentes personales de fracturas (vertebrales y no vertebrales) y antecedentes de fractura de cadera en familiares cercanos, la acción de estos agentes está dirigida a la osteoporosis mejorando la masa y también la estructura ósea^{26, 85}. Los lineamientos de estilo de vida, ingesta adecuada de calcio, niveles aceptables de vitamina D y actividad física aplicables a la población en general constituyen una recomendación estándar paralelamente a la eventual intervención farmacológica para la prevención de fracturas óseas en pacientes con alto riesgo de sufrirlas.

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para descartar causas secundarias de osteoporosis.

Las recomendaciones para iniciar el tratamiento farmacológico resultan de una compleja ponderación de la relación costo-beneficio del mismo basado en estimaciones del riesgo de sufrir una fractura osteoporótica, la efectividad de los medicamentos para reducir ese riesgo, los efectos indeseables y el costo de los mismos, las con-

secuencias sobre la salud, la calidad de vida y económicas de las fracturas y la realidad socioeconómica y recursos de salud de cada país²².

No disponemos en la Argentina de los datos suficientes para dar una respuesta integral a todos los considerandos del párrafo anterior. Las recomendaciones que proponemos para iniciar tratamiento se basan en las estimaciones del riesgo de sufrir una fractura osteoporótica. Utilizando el calculador FRAX, cuyas características ya fueron mencionadas, en su versión ajustada –aunque aún no validada– para nuestro país, es posible estimar el riesgo combinado de fracturas osteoporóticas (cadera, vertebral clínica, húmero y muñeca) a 10 años. La medida (umbral) de riesgo que determina la recomendación de considerar el tratamiento es un “equivalente” al riesgo correspondiente a quien ya tuvo una fractura osteoporótica. Este proceder se sustenta en que el antecedente personal de fractura osteoporótica es el factor de riesgo de mayor peso y por sí solo amerita considerar la necesidad de tratamiento. El umbral de tratamiento no es por lo tanto un valor fijo sino que aumenta con la edad.

Por cuanto el acceso al calculador FRAX solo es *online*, lo que por diversos motivos no siempre es posible, adjuntamos un anexo con unos cuadros que indican cuáles son las combinaciones de factores que superan el riesgo umbral para distintas edades de mujeres de 50 o más años. En la confección de los cuadros no se consideraron los corticoides, ya que son tratados en un apartado especial, ni el peso, la talla y las condiciones clínicas asociadas a osteoporosis pues son irrelevantes cuando se incluye la DMO en el calculador (ver el Apéndice 1).

La actual disponibilidad de una considerable cantidad de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis y prevención de fracturas, con distintos mecanismos de acción para mejorar la fragilidad ósea, aumentó la oferta terapéutica pero también aumentó la complejidad en la toma de decisiones. Esto último es la consecuencia de que los fármacos han mostrado variable efectividad para prevenir distintos tipos de fracturas osteoporóticas, ventajas y desventajas en determinados contextos clínicos, distintos efectos adversos, beneficiosos en la prevención adicional de otras enfermedades de gran interés clínico, efectos residuales beneficiosos variables al suspenderlos, como características sobresalientes que los distingue, además de diferentes costos. La elección del fármaco y el tiempo de tratamiento con el mismo es pues el resultado de una ponderación de todos estos factores entre el médico y el paciente informado de los mismos²².

Esquema de tratamiento inicial recomendado por esta Comisión de Expertos

1) No se debe iniciar tratamiento sin que el paciente tenga niveles adecuados de vitamina D. Se consideran niveles

adecuados de vitamina D a los valores de 25OHD sérica superiores a 30 ng/ml (grado B).

2) Se debe recomendar una ingesta de calcio superior a 1 g diario por vía alimentaria o a través de suplementos farmacológicos (grado D).

3) El tratamiento inicial es siempre con una sola droga que se administra en general por vía oral, salvo casos excepcionales en que se puede utilizar la vía parenteral (grado A).

4) Agentes de inicio: Los bifosfonatos por vía oral de administración semanal deben ser ingeridos con un vaso de agua media hora antes del desayuno y los de administración mensual una hora antes del desayuno, no debiendo el paciente acostarse luego de su ingesta.

Si de antemano se conoce que el paciente no tiene buena tolerancia digestiva o no cumple correctamente con los tratamientos orales, se puede indicar la vía endovenosa.

El ranelato de estroncio debe ingerirse diluido en medio vaso de agua, alejado 2 horas de las comidas; puede ser tomado antes de acostarse por la noche.

En pacientes con osteoporosis grave y fracturas el fármaco de primera elección puede ser la teriparatida.

5) El seguimiento de los pacientes debe hacerse evaluando los parámetros bioquímicos de recambio óseo con intervalo de 3 a 6 meses, la ocurrencia de fracturas clínicas y radiológicas con examen radiológico anual de columna dorsal y lumbar en perfil y la DMO con intervalos no menores a 1 año para asegurar que los eventuales cambios densitométricos superen el mínimo cambio significativo (ver el Apéndice 1).

6) Si no hay mejoría (definida como normalización de los parámetros bioquímicos, ausencia de fracturas e incremento de la DMO) el médico generalista deberá derivar el paciente al especialista.

Pacientes que reciben corticoides

Los corticoides son la causa más importante de osteoporosis y fracturas osteoporóticas iatrogénicas⁸⁶⁻⁸⁹.

Las fracturas pueden ocurrir temprano (dentro de los 6 a 12 meses) luego del inicio de la corticoterapia, antes de registrarse cambios significativos en la DMO, lo que sugiere que ocurren efectos estructurales óseos deletéreos no captados por la densitometría⁹⁰.

Se han identificado factores que aumentan el riesgo de fractura asociado al tratamiento corticoideo: edad avanzada (>60 años)⁹¹, delgadez⁹², enfermedades que motivan el tratamiento corticoideo⁹³, fractura prevalente, dosis actual y acumulativa de corticoides⁹⁴.

Es útil medir la talla del paciente y obtener una radiografía del raquis al comienzo del tratamiento para documentar fracturas vertebrales, el tipo de fractura más frecuente en estos pacientes.

La medición de la DMO tiene poca sensibilidad para identificar a los pacientes en riesgo, aunque el seguimiento de sus cambios es útil para determinar la efectividad del tratamiento instituido para contrarrestar los efectos adversos de los corticoides. También sirve para monitorear el impacto óseo de la corticoideoterapia, si se optó por una conducta expectante. En este último caso se recomienda repetir la DMO a los 6 meses de iniciado el uso de los corticoides, y considerar tratamiento en caso de registrarse un descenso mayor al cambio mínimo significativo.

De las consideraciones que anteceden se recomienda iniciar tratamiento a los pacientes que presentan alguno de los factores de riesgo de fractura mencionados y en quienes se prevé un tratamiento con corticoides por más de 3 meses a dosis mayores de 7,5 mg de prednisona diarios o equivalente⁸⁸. Es controvertido si deben tratarse mujeres en edad fértil. Todos los pacientes deben recibir suplementación de calcio (1 200 mg/día) y vitamina D (800-1 200 UI/día).

Los bifosfonatos son el tratamiento de primera línea para prevenir las fracturas osteoporóticas por corticoides⁹³. El alendronato y el risedronato reducen el RR en un 40%^{93,95}.

El aumento promedio de la DMO inducido por los bifosfonatos es menor que en los pacientes con osteoporosis primaria (3,9% en raquis y 0,6% en cuello femoral en 2 años)⁹⁵.

Es controvertida la duración del tratamiento. Idealmente debería ser concomitante a la de la corticoterapia, pero la duración de los ensayos no pasa de 2 años y los corticoides potencian el riesgo de osteonecrosis maxilar asociado a los bifosfonatos⁹⁶.

Una alternativa a los bifosfonatos la constituye la teriparatida, que en un ensayo aleatorizado comparativo con alendronato redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 90%⁹⁷.

Las drogas aprobadas en la Argentina para su uso en el tratamiento de la osteoporosis figuran en el Apéndice 2, donde se explican sus efectos beneficiosos y también sus principales efectos colaterales (ver Tablas 7 y 8).

APÉNDICE 1

Calculador de niveles de riesgo de fractura osteoporótica en mujeres que no tuvieron fractura previa, de acuerdo al T-score, en cuello femoral y factores de riesgo clínico

La probabilidad promedio que tiene una mujer que ya sufrió una fractura osteoporótica de sufrir otra fractura osteoporótica mayor (cadera, radio, húmero y vertebral clínica) en los próximos 10 años según el calculador FRAX⁴⁷ ajustado para Argentina está especificado para las distintas edades en los respectivos cuadros. Por ejemplo, una mujer de 50 años tiene un riesgo de 2.3% mientras que otra mujer de 70 años tiene un riesgo de 16%. Recomendamos iniciar tratamiento farmacológico osteoactivo en esos pacientes, y por lo tanto consideramos a ese nivel de riesgo como referencial para la toma de decisiones en los demás pacientes que no sufrieron una fractura. Introduciendo el valor de DMO (T-score de

cuello femoral) y la ausencia o presencia de otros factores de riesgo clínico para estimar el riesgo de fractura de mujeres sin antecedentes personales de fractura, se identificó en las celdas correspondientes a las posibles combinaciones con las letras **a** y **c** (riesgo menor y mayor, respectivamente). Algunas combinaciones que aplicaban para la letra **a** superaban ese riesgo si se asociaban otros factores de riesgo, lo que se consigna con la letra **b**. Los pacientes identificados como **b** y **c** tienen, pues, un riesgo *equivalente* al de una mujer de la misma edad que ya experimentó una fractura osteoporótica, y en consecuencia también se recomienda que reciban tratamiento. Hacemos notar que no se tuvieron en cuenta entre los factores de riesgo el peso, la talla (por lo tanto tampoco el IMC), ni el ítem "osteoporosis secundaria" pues por defecto no son tenidos en cuenta cuando se ingresa la DMO en el calculador. Tampoco se considera aquí el uso de corticoides, que fue tratado en un apartado especial de esta Guía.

50 años: 2.3% a 10 años

60 años: 6.7% a 10 años

N° factores

Ninguno	c	a	a	a	a	c	c	a	a	a
Fx. padres	c	c	c	a	a	c	c	c	a	a
Artritis reumat.	c	c	a b	a	a	c	c	a b	a	a
Tabaq. o alcohol.	c	c	a b	a	a	c	c	a b	a	a
T-score	-4	-3	-2.5	-1	0	-4	-3	-2.5	-1	0

65 años: 13% a 10 años					70 años: 16% a 10 años					
Nº factores										
Ninguno	c	a	a	a	a	c	a	a	a	a
Fx. Padres	c	c	c	a	a	c	c	c	a	a
Artritis reumat.	c	c	a b	a	a	c	a b	a	a	a
Tabaq. o alcohol.	c	c	a b	a	a	c	a b	a	a	a
T-score	-4	-3	-2.5	-1	0	-4	-3	-2.5	-1	0
80 años: 20% a 10 años										
Nº factores										
Ninguno	c	a	a	a	a					
Fx. Padres	c	c	c	a	a					
Artritis reumat.	c	a b	a	a	a					
Tabaq. o alcohol.	c	a b	a	a	a					
T-score	-4	-3	-2.5	-1	0					

Fx padres: antecedente de fractura de cadera en la madre y/o el padre.

Alcoholismo: ≥ 3 unidades de alcohol por día (1 unidad = 8-10 g de alcohol, equivalente a 300 ml de cerveza, 150 ml de vino, 35 ml de bebida espirituosa).

a: nivel inferior al umbral; c: igual o superior al umbral; b: la combinación de dos de los siguientes factores: artritis reumatoidea, tabaquismo y alcoholismo supera el umbral, aunque no lo supera cada uno de ellos individualmente.

b y c: considerar tratamiento farmacológico (grado B).

APÉNDICE 2

Efecto antifracturario de los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis (Tabla 7)

Como ya se mencionó, la elección del fármaco depende de varios factores, pero la calidad de la evidencia del efecto antifracturario es un atributo fundamental que necesariamente debe ser contemplado.

Bifosfonatos

En mujeres posmenopáusicas reducen significativamente la ocurrencia de fracturas vertebrales, persistiendo algunas discrepancias relativas a sus efectos en la prevención de las fracturas no vertebrales²².

- *Alendronato*: reduce el riesgo de fracturas vertebrales, de muñeca y cadera en ~50% en tres años en pacientes con una fractura vertebral previa⁹⁸ (grado A).

Administrado durante 4 años en pacientes sin fractura vertebral previa, la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales radiológicas es de 44%⁹⁹ (grado A).

La reducción del riesgo de fracturas no vertebrales en pacientes sin fractura previa ha sido estimada en 30% en un metaanálisis que incluye 5 estudios aleatorizados¹⁰⁰. Luego de 5 años de tratamiento, la continuación del mismo por otros 5 años redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 45% comparado con los pacientes que previamente habían recibido el tratamiento activo pero

que no continuaron el mismo. La reducción absoluta del riesgo fue de 2.4% debido al escaso número de casos con fracturas¹⁰¹ (grado A).

Fue necesario un análisis *post hoc* para encontrar una reducción significativa de las fracturas no vertebrales¹⁰² (grado C).

- *Risedronato*: reduce las fracturas vertebrales (41%) y no vertebrales (39%) en 3 años^{103, 104}. El efecto se observa ya a los 6 meses y persiste en los estudios prolongados a 5 años^{105, 106} (grado A).

Disminuye en un 40% el riesgo de fractura de cadera en mujeres entre 70 y 79 años, pero no demostró ser efectivo para reducir este tipo de fracturas en las mayores de 80 años seleccionadas por criterios clínicos¹⁰⁷ (grado B).

- *Ibandronato*: reducción del riesgo de fracturas vertebrales de ~50% en 3 años¹⁰⁸ (grado A). Estudios de metaanálisis evidenciaron una reducción significativa también de las fracturas no vertebrales¹⁰⁹ (grado A).

- *Ácido zoledrónico*: reducción del riesgo de fracturas vertebrales (70%), no vertebrales (25%) y de cadera (41%) en 3 años¹¹⁰ (grado A).

En una población compuesta por ambos sexos que recibieron ácido zoledrónico dentro de los 90 días posteriores a sufrir la primera fractura de cadera se observó una reducción del 46% de nuevas fracturas de vértebras y de 27% de fracturas no vertebrales, pero no hubo una reducción significativa de nuevas fracturas de cadera en 1.9 años¹¹¹ (grado A).

Terapia hormonal de reemplazo

El tratamiento combinado de estrógenos (E) + progestrona (E conjugados + acetato de medroxiprogesterona) reduce las fracturas clínicas vertebrales en 35% y las de cadera un 33%. El tratamiento con E solos (histerectomizadas) reduce las fracturas vertebrales clínicas en 36% y las de cadera en 35%^{112, 113} (grado A).

Teriparatida

Su aplicación por 21 meses reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 65% y la de fracturas no vertebrales en un 53%. No fue posible evaluar el efecto sobre el riesgo de fractura de cadera por la baja incidencia de las mismas^{114, 115} (grado A).

Puesto que su eficacia y seguridad solo han sido estudiadas por un período de 21 meses de tratamiento activo, su utilización ha sido aprobada por un período máximo de 24 meses por las autoridades regulatorias de Europa y EE. UU. En la Argentina está aprobada para una utilización no mayor a 18 meses.

Ranelato de estroncio

Disminuye las fracturas vertebrales (41%), no vertebrales (16%) y de cadera (36%) luego de 3 años de tratamiento^{116, 117} (grado A).

Una extensión y combinación de los ensayos de investigación clínica primarios a 5 años evidenció que el efecto antifracturario se mantuvo durante ese lapso¹¹⁸ (grado A).

En un grupo de pacientes correspondiente al brazo de tratamiento activo que continuó con la medicación por tres años más (8 años en total) en un diseño de estudio abierto, la incidencia de fracturas fue similar a lo observado en ese grupo durante el ensayo de investigación clínica original¹¹⁹ (grado B).

Moduladores selectivos del receptor estrogénico

El raloxifeno es efectivo en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Administrado a la dosis de 60 mg por día durante 3 años reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 30% en pacientes con una fractura vertebral previa, y en un 55% en pacientes sin ese antecedente¹²⁰ (grado A).

La eficacia del raloxifeno en la prevención de fracturas no vertebrales se ha demostrado en análisis *post hoc*, para pacientes con fracturas vertebrales prevalentes severas, con disminución del 47% en el riesgo relativo¹²¹ (grado B).

Calcitonina

Una dosis de 200 U/día por vía nasal demostró ser eficaz para reducir en un 33% el riesgo de fracturas vertebrales,

no observándose dicho efecto en otro tipo de fracturas¹²². No fueron efectivas dosis menores o mayores (grado A)

Denosumab o inhibidor del RANK ligando

Es una medicación de reciente aprobación para el tratamiento y prevención de la osteoporosis.

Con una dosis de 60 mg subcutánea cada 6 meses durante tres años se observó una disminución de fracturas vertebrales en un 68%, de fracturas no vertebrales en un 20% y de fracturas de cadera en un 40%¹²³ (grado A).

Efecto de los agentes farmacológicos utilizados para la prevención de fracturas ósea sobre la DMO y los marcadores de remodelación ósea

Los efectos sobre la DMO y los marcadores de la remodelación ósea constituyen un objetivo secundario registrado en todos los ensayos aleatorizados que evaluaron los fármacos utilizados para prevenir la incidencia de las fracturas óseas.

Todos aumentan la DMO en un 2-5% y 4-10% de promedio en la cadera y en el raquis, respectivamente, durante el tiempo estudiado (3 a 5 años) pero con una gran variabilidad individual. El monitoreo de la DMO durante el tratamiento puede orientar cualitativamente sobre la respuesta y adherencia al tratamiento, pero debido a evidencias de que existen diferencias de la relación de la DMO y el riesgo de fractura para los distintos fármacos y que la relación entre la reducción del riesgo de fractura y los cambios de la DMO no es lineal –excepto para el ranelato de estroncio–, el monitoreo de la DMO no siempre refleja el cambio de riesgo de fractura durante el tratamiento¹²⁴⁻¹²⁶.

Los marcadores de remodelación ósea se mueven en consonancia con la clasificación que le corresponde a la medicación utilizada. Todos descienden con los antirresortivos, todos aumentan con teriparatida, mientras que el ranelato de estroncio promueve un divorcio entre los

TABLA 7.– Clasificación de los fármacos aprobados por las autoridades regulatorias nacionales para la prevención de fracturas osteoporóticas, según sus efectos sobre el remodelado óseo

Anticatábolicos (reducen el remodelamiento): bifosfonatos, tratamiento hormonal de reemplazo (THR), raloxifeno, calcitonina, denosumab.
Anabólicos (aumentan el remodelamiento pero con un saldo positivo a favor de la formación): teriparatida.
De acción mixta (desacoplan el proceso de remodelación reduciendo la resorción y aumentando la formación): ranelato de estroncio.

TABLA 8.— *Terapéutica de la osteoporosis. Síntesis de efectos sobre DMO y reducción de tasa de fractura; medicamentos aprobados en la Argentina (en números se señala el porcentaje aproximado de reducción de fracturas)*

Droga:	THR	RLX	CT	ALN	RIS	IBN	ZOL	Sr	PTH(1-34)	Denosumab
DMO columna	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
DMO fémur	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Marcadores óseos	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑↓	↑	↓↓
Fracturas vertebrales	33	50	36	47	41	50	70	65	65	68
Fracturas femorales	27	↔	↔	50	40-60	↔	41	36*	↔	40
Fracturas no vertebrales	↔	47**	↔	48	27	69***	25	16	53	20

THR: terapia hormonal de reemplazo. RLX: raloxifeno. CT: calcitonina. ALN: alendronato. RIS: risedronato. IBN: ibandronato. PTH(1-34): teriparatida. Sr: ranelato de estroncio. ↑: Incremento. ↓: Disminución. ↔ Sin variación significativa.

(*) En pacientes mayores de 74 años y con T-score en cuello femoral < -3,0; estudio TROPOS, ref. 116.

(**) En pacientes con severas fracturas vertebrales prevalentes; estudio MORE, ref. 121.

(***) En pacientes con T-score en cuello femoral < -3,0; estudio BONE, ref. 108.

marcadores de resorción (telopéptidos séricos, *crosslaps* N terminales urinarios) que descienden, y los de formación (fosfatasa alcalina óseo específica, osteocalcina, propéptidos del colágeno), que aumentan. La magnitud de la respuesta de los marcadores en la dirección esperada según el tratamiento dentro de los 3-6 meses tiene cierto valor predictivo del aumento de la DMO en grandes poblaciones, pero debido a la gran variabilidad biológica y analítica de los marcadores los cambios deben ser grandes para que superen el “mínimo cambio significativo” y tengan significación clínica.

A pesar de estas limitaciones, los cambios en estos parámetros han influenciado la sugerencia de continuar con bifosfonatos al discontinuar el tratamiento con teriparatida con el objetivo de preservar la mejoría de la DMO obtenida con ese tratamiento, a pesar de que la frecuencia de fracturas vertebrales es la misma en quienes recibieron alendronato y en quienes no lo recibieron¹²⁷.

La Tabla 8 resume los efectos sobre la DMO y los marcadores bioquímicos de los distintos medicamentos aprobados para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis en la Argentina.

Seguridad: efectos adversos de los fármacos utilizados en la prevención de fracturas y tratamiento de la osteoporosis

TRH

Cáncer de mama: si bien los datos de la literatura son contradictorios, las evidencias de los más recientes estudios de cohorte y metaanálisis de cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no indican un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas tratadas con E por 5 años^{128, 129}.

El riesgo es más elevado en mujeres tratadas con una combinación de E + progesterona (P) variando el

RR entre 1,24 y 1,8 según los estudios¹³⁰⁻¹³³. Estos datos estadísticos de estudios de cohorte y ECA se refieren a mujeres tratadas en relación a los síntomas relacionados con el déficit de E, por lo general en los primeros años de instalada la menopausia (la indicación más habitual). En ese contexto se estima que un RR de 1,7 representa un exceso de 5 a 10 casos de cáncer de mama por 1.000 mujeres tratadas durante 5 años¹³⁴.

Accidente cerebrovascular: la THR aumenta el riesgo de ACV isquémico (RR: 1.31) estimándose un riesgo atribuible de 4,5 casos adicionales por 1 000 en 5 años¹³⁵⁻¹³⁷.

Tromboembolismo venoso: el estudio WHI encuentra un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso de un 32% para E solo y algo mayor para el tratamiento combinado de E + P. En la franja de 50-59 años de edad el riesgo atribuible de casos adicionales es de 2/1 000 y 5/1 000 mujeres en 5 años tratadas con E y E+P, respectivamente^{138, 139}. El uso de E transdérmicos no aumenta este riesgo¹⁴⁰.

En virtud de estos potenciales efectos adversos se recomienda administrar THR en el período posmenopáusico temprano, por no más de 5 años, a mujeres sin factores de riesgo de cáncer de mama ni antecedentes tromboembólicos y que manifiesten síntomas menopáusicos relacionados al déficit de estrógenos.

Raloxifeno

Aumento del riesgo de ACV fatal (RR: 1.49) y tromboembolismo (RR: 1.44)¹⁴¹.

Bifosfonatos Intolerancia gastrointestinal

Referido como epigastralgia, gastritis, reflujo esofágico, esofagitis y duodenitis (10%).

Es una de las principales causas de discontinuación del tratamiento. Su patofisiología es desconocida. Desde

el punto de vista anatómico las erosiones esofágicas se localizan en el extremo proximal a la unión del epitelio escamocolumnar, mientras que en el estómago éstas son más frecuentes en la curvatura mayor. Se postula que la inhibición de la vía del mevalonato por los bifosfonatos nitrogenados afectaría la reparación de la mucosa gástrica y también debilitaría la barrera hidrofóbica de la mucosa gástrica¹⁴². Aquellos pacientes que refieren intolerancia gastrointestinal o que presenten cualquier condición médica que contraindique la administración de los bifosfonatos por vía oral, serían potenciales candidatos para recibir esta medicación por vía intravenosa.

Inflamación ocular

El uso de bifosfonatos está relacionado al desarrollo de inflamación ocular inespecífica tal como uveítis, iritis y conjuntivitis, siendo su incidencia del orden del 0.046-1%¹⁴³. Dichas inflamaciones generalmente se resuelven después de un breve curso de corticoides, sugiriéndose interrumpir la administración del bifosfonato durante el tratamiento. Se debe evitar o administrar los bifosfonatos con cautela en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedades oculares inflamatorias o uveítis.

Reacción de fase aguda

Se produce entre 24 a 72 horas después de la primera administración de cualquier bifosfonato intravenoso¹⁴⁴. Entre 20 y 40% de los pacientes que reciben un bifosfonato por vía intravenosa por primera vez experimentan una reacción de fase aguda que se manifiesta como un síndrome pseudogripal caracterizado por mialgias, febrículas y artralgia, el cual es autolimitado. Comúnmente se resuelve dentro de los tres días posteriores a la administración del bifosfonato, disminuyendo en las aplicaciones sucesivas. Generalmente el cuadro no se repite (o es mucho más atenuado) en sucesivas aplicaciones del medicamento e.v. Se postula como posible mecanismo de producción del mismo un incremento de citoquinas proinflamatorias tales como TNF-alfa las cuales son responsables de generar una respuesta de reacción de fase aguda.

Deterioro de la función renal

Después de la administración intravenosa de un bifosfonato se estima que aproximadamente el 50% de la dosis administrada será incorporada al hueso mientras que una cantidad no estimada será excretada, sin metabolismo intermedio previo, por vía renal (por filtración y secreción en el túbulo proximal). Se recomienda evitar el uso de bifosfonatos de administración oral en aquellos pacientes con un filtrado glomerular < 30 ml/minuto debido a la falta de datos sobre seguridad clínica en pacientes en estadio 4-5 de enfermedad renal crónica, definida por una tasa

de depuración de creatinina < 30 ml/minuto. Para la administración de un bifosfonato por vía intravenosa se recomienda determinar o estimar el *clearance* de creatinina antes de la aplicación (también debería ser superior a 30 ml/min), asegurar una adecuada hidratación y un tiempo de inyección o infusión apropiado^{144, 145}.

Osteonecrosis de mandíbula relacionada al uso de bifosfonatos

Se define como osteonecrosis de mandíbula (ONM) a un área de hueso alveolar expuesto de la región maxilofacial que no cicatriza en 6 a 8 semanas en un paciente previamente tratado con bifosfonatos y sin antecedente de terapia radiante en la región mencionada¹⁴⁶.

Se asocian al desarrollo de ONM: 1) *factores coexistentes*: corticoides y agentes citotóxicos, 2) *factores de riesgo independientes*: obesidad y tabaquismo y 3) *factores concomitantes*: diabetes. Se identifica como factor desencadenante cualquier procedimiento invasivo de la cavidad oral como extracciones dentarias (comunicado en más de la mitad de los casos), enfermedad periodontal, traumatismo local e implantes dentarios¹⁴⁷.

La incidencia de ONM es relativamente baja en pacientes con diagnóstico de osteoporosis tratados con bifosfonatos (incidencia de < 1.2/100 000 pacientes-año para risedronato y < 0.5-2.5/100 000 pacientes-año para alendronato). Prevención: A) Todo paciente que esté por iniciar tratamiento para osteoporosis con bifosfonatos debe realizar previamente un control odontológico. B) El paciente debe ser instruido para una adecuada higiene bucal. C) Los procedimientos invasivos en la cavidad bucal deben estar limitados a aquellos casos en donde los procedimientos conservadores no son apropiados o efectivos para restablecer la salud bucal. D) El paciente con sospecha de ONM debe ser derivado al odontólogo para realizar la evaluación y tratamiento correspondientes. E) Es controvertido aún si se debería suspender la administración del bifosfonato durante el tratamiento de la ONM, debido a la vida media prolongada que tiene esta medicación en el hueso¹⁴⁵ (grado D).

Fracturas atípicas

En los últimos años se observó un incremento de la prevalencia de las fracturas atípicas femorales (subtrocantericas y diafisarias), o de pelvis y sacro en pacientes tratados por tiempo prolongado con bifosfonatos¹⁴⁸. Éstas son precedidas por dolor puntual en la zona ósea afectada meses o semanas previas a la fractura, siendo usualmente simples u oblicuas, bilaterales y de lenta consolidación. Radiográficamente se caracterizan por engrosamiento de la cortical y un trazo de fractura en pico, observándose en la mayoría de los casos fractura por estrés del lado contralateral a la misma altura. Comorbilidades como

artritis reumatoidea y diabetes mellitus y comedificaciones como corticoides, inhibidores de la bomba de protones, administración simultánea de dos antirresortivos y el uso prolongado del bifosfonato han surgido como posibles factores predisponentes para el desarrollo de fracturas atípicas. Se sugiere: 1) Interrumpir la administración de bifosfonatos, 2) pesquisar la presencia de fracturas por estrés contralateral a través de métodos por imagen como resonancia magnética o centellograma óseo, 3) tratamiento ortopédico adecuado, y 4) reiniciar tratamiento para osteoporosis con un agente anabólico¹⁴⁹ (grado D).

Calcitonina

Puede producir rinitis, sequedad nasal, edema nasal, congestión nasal, náuseas, vómitos, mareos, rubor facial acompañado de sensación de calor.

Ranelato de estroncio

En uno de los más importantes ECA (SOTI) hubo una mayor frecuencia de náuseas y diarrea en el grupo tratado (6.1%) que en el placebo (3.6%) durante los primeros tres meses. Se comunicaron casos aislados de síndrome de hipersensibilidad con erupción cutánea, eosinofilia y síntomas sistémicos, anomalías en el hepatograma y deterioro de la función renal ocurridos dentro de la 8 primeras semanas de iniciado el tratamiento^{150, 151}. La frecuencia de esta complicación es baja (1 cada 70 000 usuarios).

Teriparatida

En el primer ECA la incidencia de náuseas, astenia, decaimiento y cefaleas fue mayor en el grupo tratado (7%)¹¹⁴. Un aumento transitorio de la calcemia postinyección se observó en el 11%. Se registran casos aislados de hipercalcemia persistente en cuyo caso se recomienda suspender la ingesta de calcio; si la hipercalcemia no se corrige se debe suspender el tratamiento con teriparatida.

Es particularmente importante antes de iniciar tratamiento descartar la presencia de hiperparatiroidismo primario o secundario. No se aconseja la indicación de teriparatida en pacientes que han tenido radioterapia, pues ésta aumenta el riesgo de desarrollar un osteosarcoma.

Denosumab

Los efectos adversos más frecuentes en ECA fueron eczema (3% vs. 1.7% en placebo) y flatulencia (2.2% vs. 1.4% en placebo)¹⁵². Denosumab es un fármaco de reciente liberación en el mercado por lo que el verdadero perfil de seguridad aún no está definido. Además de los potenciales efectos adversos óseos, relacionados a su potente acción antirresortiva, la vigilancia sobre denosumab está orientada también a otras áreas como infecciones, cáncer, inmunidad, dado sus efectos pleiotrópicos por tratarse de un anticuerpo que interfiere la vía de señalización RANK/RANKL/OPG que regula numerosos procesos biológicos, además de su protagonismo en la homeostasis ósea¹⁵³.

Conflicto de intereses: León Schurman ha recibido honorarios de Servier como disertante. Ariel Sánchez ha recibido honorarios de Servier, Gador, Novartis, GlaxoSmithKlein y Spedrog Caillon como disertante. Alicia Bagur ha recibido honorarios de GlaxoSmithKlein (GSK) como disertante. Armando Negri es asesor de Laboratorios Casasco. Osvaldo Messina ha recibido honorarios de GlaxoSmithKlein, Pfizer, Servier y Lilly. Javier Chiarpennello ha recibido honorarios de Servier, Serono y Spedrog Caillon como disertante. Paula Rey ha recibido honorarios de Servier como disertante. María Diehl ha recibido una beca educacional de Servier. El resto de los autores no declara conflicto de intereses.

La responsabilidad del médico tratante y de quienes en forma subrogante regulan su actividad profesional en los diferentes ámbitos, es exclusivamente de quien(es) esté(n) implicado(s) en su aplicación y no de los profesionales y sociedades científicas que consensuaron y redactaron estas Guías.

Bibliografía

1. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías Argentinas para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007. *Actual Osteol* 2007; 3: 117-36; y *Rev Arg Osteol* 2007; 6: 27-42 (doble publicación).
2. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Ass J* 2002; 167: S1-34.
3. Salica D, Buceta A, Palacios S, Sánchez A, et al. Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. *Rev Arg Osteol* 2010; 9: 4-44.
4. Spivacow FR, Sánchez A. Epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch Osteoporos* 2010; 5: 1-6.
5. Harvey N, Earl S, Cooper C. The epidemiology of osteoporotic fractures. En: Favus MJ, founding editor, *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th edition. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006, p 244-8.
6. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 465-75.
7. Cipitria JA, Sosa MM, Pezzotto SM, Puche RC, Bocanera R. Outcome of hip fractures among elderly subjects. *Medicina (B Aires)* 1997; 57: 530-4.

8. Claus-Hermberg H, Lozano Bullrich MP, Ilera V, Malter Terrada J, Pozzo MJ. Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital Alemán, Buenos Aires. *Actual Osteol* 2008; 4: 57-62.
9. Beratarrechea A, Diehl M, Saimovici J, Pace N, Trossero A, Plantalech L. Mortalidad a largo plazo y factores predictores en pacientes con fractura de cadera. *Actual Osteol* 2011; 7: 9-18.
10. Blüch D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301: 513-21.
11. CELADE. América Latina: Población por años calendario y edades simples 1995-2005. Boletín Demográfico N° 66. CEPAL; Santiago (Chile), 2000.
12. Siris E, Chen Y-T, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1108-12.
13. Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteoporos Int* 2008; 19: 615-23.
14. Mosquera MT, Maurel DL, Pavón S, et al. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Rev Panam Salud Pública* 1998; 3: 211-8.
15. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994; 4: 332-5.
16. Bagur A, Rovai G, López Giovanelli J, et al. Incidencia de fracturas de cadera en Corrientes, Bariloche y Comodoro Rivadavia. *Actual Osteol* 2009; 5: 81-7.
17. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1339-44.
18. Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, Barreira JC, Messina OD. Epidemiología de fractura de cadera en Luján, Argentina (resumen). *Osteology* 2000; 3: 267.
19. Wittich A, Bagur A, Mautalen C, et al. Epidemiology of hip fracture in Tucuman, Argentina. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1803-7.
20. Johnell O, Kanis J. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1726-33.
21. Clark P, Cons-Molina F, Delezé M, et al. The prevalence of vertebral deformity in Latin-American countries: The Latin-American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009; 20: 275-82.
22. Body J-J, Bergmann P, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1657-80.
23. Black DM. The role of clinical risk factors in the prediction of future risk. *J Clin Densitom* 1999; 2: 361-2.
24. Lindsay R. Osteoporosis. Estrogens and SERMS. En: Rosen CJ, editor principal. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 7th edition. Washington: American Society for Bone and Mineral Research, 2008, pp 234-6.
25. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, et al. Identification of high risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1921-8.
26. Klotzbuecher C, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721-39.
27. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999; 10: 214-21.
28. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 47: M599-M604.
29. Salica D. Osteoporosis inducida por tabaco. *Rev Arg Osteol* 2003; 2: 20-9.
30. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decrease intestinal calcium absorption. *J Bone Mineral Res* 1999; 14: 215-20.
31. Reid DM. Can high bone turnover markers identify osteoporotic postmenopausal women at risk of future fracture? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 570-1.
32. Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4: 50-63.
33. Messina OD, Somma LF, Tamborenea MI, Porrini AA, Man Z, Castelli G, et al. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides. *Rev Arg Osteol* 2006; 5(2): 24-31.
34. Crncevic Z, Raisz LG. Causes of secondary osteoporosis. *J Clin Densitom* 1998; 2: 79-92.
35. Tannirandorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. *Osteoporos Int* 2000; 11: 637-59.
36. Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug induced bone disease. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 2): 541-7.
37. Schwartz AV, Selimyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinones use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3349-54.
38. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-53.
39. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, et al. (Comité de Redacción en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías). Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008; 208: 1-24.
40. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and bone mineral density. *Osteoporos Int* 2007; 18: 761-70.
41. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-48.
42. WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO, 1994, p 26.
43. Lewiecki EM, Baim S, Binkley N, et al. Report of the International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult Position Development Conference and Official Positions. *Southern Med J* 2008; 101: 735-9.
44. Sedlinsky C, Medina L, Schurman L. Discordance within bone mineral density values in lumbar spine and femoral neck: is it valid to analyse a single area in order to make therapeutic decisions? (Abstract). *Osteoporos Int* 2004; 15(S1): 526.
45. Mansur JL, Cianciosi MC, Martella A. The difference of bone mineral density between both hips influences the WHO classification. *J Bone Miner Res* 2003; 18: S316.
46. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al., for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada: Summary. *Can Med Ass J* 2010; 182: 1864-73.
47. FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool. En: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>; consultado el 30/04/12.

48. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary referent intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53-8.
49. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003.
50. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. (Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group). Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis, VII: meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 552-9.
51. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. (Women's Health Initiative Investigators). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.
52. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 801-9.
53. Gardner MM, Phty M, Robertson MC, McGee R, Campbell AJ. Application of a falls prevention program for older people to primary health care practice. *Prev Med* 2002; 34: 546-53.
54. Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, Devlin N. Preventing injuries in older people by preventing falls: a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 905-11.
55. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2003; 1219-22.
56. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
57. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
58. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135: 317-22.
59. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-10.
60. Jackson RD, LaCroix AZ, Grass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.
61. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Positive association between 25-hydroxy vitamin D and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116: 634-9.
62. Cooper L, Clifton-Bligh PB, Nery ML, et al. Vitamin D supplementation and bone mineral density in early postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1324-9.
63. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Stähelin HB, et al. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006; 17: 656-63.
64. Pfeiffer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113-8.
65. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7.
66. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677-81.
67. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-91.
68. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 155-62.
69. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16: 737-42.
70. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, et al. Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail elderly. *Osteoporos Int* 2007; 18: 603-10.
71. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 519-28.
72. Burger H, De Laet CE, Weel AE, et al. Added value of bone mineral density in hip fracture risk scores. *Bone* 1999; 25: 369-74.
73. Dargent-Molina P, Douchin MN, Cormier C, Meunier PJ, Bréart G; EPIDOS Study Group. Use of clinical risk factors in elderly women with low bone mineral density to identify women at higher risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 593-9.
74. McGrother CW, Donaldson MM, Clayton D, et al. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: the Melton Osteoporotic Fracture (MOF) study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 89-96.
75. Nishtala PS, Hilmer SN, McLachlan AJ, et al. Impact of residential medication management reviews on drug burden index in aged care homes: a retrospective analysis. *Drugs Aging* 2009; 26: 677-86.
76. Nishtala PS, McLachlan AJ, Bell JS, Chen TF. Psychotropic prescribing in long term care facilities: impact of medication reviews and educational interventions. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 621-32.
77. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008; 25: 1021-1031.
78. Rapp K, Lamb SE, Buchele G, et al. Prevention of falling in nursing homes: subgroup analyses of a randomized fall prevention trial. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1092-7.
79. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 571-4.
80. Sawka AM, Boulos P, Beattie K, et al. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1461-74.
81. Singh S, Sun H, Anis AH. Cost-effectiveness of hip protectors in the prevention of osteoporosis related hip fractures in elderly nursing home residents. *J Rheumatol* 2004; 31: 1607-13.
82. van Schoor NM, Asma G, Smit JH, Bouter LM, Lips P. The Amsterdam Hip Protector Study: compliance and determinants of compliance. *Osteoporos Int* 2003; 14: 353-9.
83. Warnke A, Meyer G, Bender R, Mühlhauser I. Predictors of adherence to the use of hip protectors in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 340-5.

84. Kiel DP, Magaziner J, Zimmerman S, et al. Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 413-22.
85. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
86. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319-28.
87. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39: 253-9.
88. Hansen KH, Wilson HA, Zapalowski C, Fink HA, Minisola S, Adler RA. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid -induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1089-996.
89. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. En: Rosen C, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 7th ed. Washington, DC: ASBMR, 2008, p 267-72.
90. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3224-9.
91. Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S, et al. Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1671-7.
92. Thompson JM, Modin GW, Arnaud CD, Lane NE. Not all postmenopausal women on chronic steroid and estrogen treatment are osteoporotic: predictors of bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 377-81.
93. Adler RA, Curtis JR, Saag K, Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. En: Marcus R, Feldman D, Nelsen DA, Rosen CJ, eds. *Osteoporosis*, 3rd ed. San Diego: Elsevier-Academic Press, 2008, pp 1135-66.
94. Russcher H, Smit P, van den Akker ELT, et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5804-10.
95. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-11.
96. Weinstein R. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 62-70.
97. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028-39.
98. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
99. Cumming SR, Black DM, Thompson DE, 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.
100. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate osteoporosis treatment study groups. *JAMA* 1997; 277: 1159-64.
101. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 year of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927-38.
102. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent fracture: The FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 976-82.
103. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with post-menopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
104. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
105. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 129-35.
106. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003; 32: 120-6.
107. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
108. Delmas PD, Recker RR, Chesnutt III CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 792-8.
109. Harris ST, Reginster JY, Harley C, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the Valuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone* 2009; 44: 758-65.
110. Black DM, Eastell R, Reid IR, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
111. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799-809.
112. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progesterin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2002; 287: 102-13.
113. Jackson RD, Wactawski-Wende J, La Croix AZ, et al. Effects on conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy. Results from the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 817-28.
114. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone(1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
115. Hodsman AB, Bauer D, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: A review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005; 26: 688-703.
116. Meunier P, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
117. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
118. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal

- osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1687-95.
119. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45: 1059-64.
 120. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
 121. Delmas PD, Genant HK, Crans GC, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522-32.
 122. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis. A dose response study. *BMJ* 1992; 305: 556-61.
 123. Cummings SR, San Martín J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fracture in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-65.
 124. Boonen S, Haentjens P, Vandenput L, Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. *J Intern Med* 2004; 255: 1-12.
 125. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004; 7: 255-61.
 126. Bruyère O, Roux C, Detilleux J, et al. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3076-81.
 127. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2024-30.
 128. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-57.
 129. Collins JA, Blake JM, Crosgnani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 545-60.
 130. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
 131. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103-15.
 132. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1207-16.
 133. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 65-73.
 134. Ries LAG. SEER cancer statistics review, 1975–2000. Bethesda: National Cancer Institute, 2003.
 135. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-84.
 136. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425-34.
 137. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297:1465-77.
 138. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 772-80.
 139. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
 140. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3071-8.
 141. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
 142. Peter CP, Handt LK, Smitch SM. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: possible mechanisms. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1998-2002.
 143. Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 220-4.
 144. Pazianas M, Abrahmsen BO. Safety of bisphosphonate. *Bone* 2011; 49: 103-10.
 145. Recker RR, Lewiecki M, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Amer J Med* 2009; 122: S22-S32.
 146. Shane E, Goldring S, Christakos S, et al. Osteonecrosis of the jaw: More research needed. *J Bone Min Res* 2006; 21: 1503-5.
 147. Reid I, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009; 38: 5-9.
 148. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Min Res* 2010; 25: 1-28.
 149. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonate. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1897-9.
 150. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate, and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the Alert. *Osteoporos Int* 2008; 10: 1811-2.
 151. Cole Z, Denisson E, Cooper C. Update on the treatment of post-menopausal osteoporosis. *Br Med Bull* 2008; 86: 129-34.
 152. Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2011; 89: 91-104.
 153. Lewiecki EM. Safety and tolerability of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drug Health Patient Saf* 2011; 3: 79-91.