Manejo de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas: declaración de consenso 2010 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)*

Recibido para publicación febrero 15 de 2010. Revisado y aceptado 25 de febrero de 2010

Manejo: enfoques de estilo de vida

Los enfoques sobre estilo de vida solos pueden ser insuficientes para prevenir la pérdida ósea o reducir el riesgo de fractura, pero son el pilar fundamental de los enfoques farmacológicos para la prevención o el manejo de la osteoporosis. En algunos casos, enfoques recomendados de estilo de vida pueden ser suficientes. Toda mujer postmenopáusica, independientemente de su densidad ósea o factores de riesgo clínico para osteoporosis, debe ser aconsejada de comer una dieta balanceada, obtener adecuada cantidad de calcio y vitamina D, participar en ejercicio apropiado, evitar fumar cigarrillo y consumir excesivamente alcohol e instituir medidas para prevenir las caídas. Estas recomendaciones ofrecen beneficios a la salud más allá de sus efectos sobre prevención o manejo de osteoporosis. De hecho, estas recomendaciones son tan obvias, que su importancia puede no ser apreciada. El éxito de estos enfoques es altamente dependiente de la educación de la paciente y de su motivación para instituirlas.

Nutrición

Una dieta balanceada es importante para el desarrollo y el mantenimiento del hueso, así como para la salud en general. Algunas poblaciones, como las mujeres mayores de 65 años, las mujeres edéntulas, las mujeres con apetito reducido por cualquier causa o las mujeres que hacen dietas frecuentes o tienen trastornos de la alimentación, pueden no consumir vitaminas y minerales adecuados para mantener una masa ósea adecuada. Mujeres mayores que pierden peso, a propósito o no, corren el riesgo de tener pérdida ósea acelerada y mayor riesgo de fractura de cadera[95]. Con base en el Índice de Alimentación Saludable (HEI, por sus siglas en inglés) del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, las mujeres de 60 años de edad o más no consumen las porciones diarias recomendadas de frutas, vegetales o granos. La calificación global del HEI para dichas mujeres fue de 67.4 de un posible de 100, indicando que los hábitos alimenticios deben mejorarse[96]. En el contexto específico de la prevención y el manejo de osteoporosis, el foco de la discusión recae en calcio, vitamina D, vitamina K, magnesio, proteínas e isoflavonas.

Calcio y vitamina D

Los aspectos nutricionales del calcio y la vitamina D probablemente son los más importantes. Un consumo adecuado de ambos es importante para la salud ósea y es reconocido como un componente importante de cualquier régimen de prescripción de drogas. Efectivamente, como parte de la aprobación que la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) hiciera para la etiqueta de los bisfosfonatos usados para prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, requiere que la corrección de los trastornos del metabolismo mineral, tales como deficiencia de calcio y/o vitamina D, sea mandatoria antes de iniciar la terapia. Los suplementos de calcio y vitamina D, sin embargo, no deben ser sustituidos por la intervención de una prescripción cuando se considere necesario.

Calcio. El calcio es un mineral que generalmente es deficiente en las dietas

* Traducido del inglés: Germán Barón C. MD.

norteamericanas, dado que las fuentes de calcio dietario son relativamente limitadas y concentradas. Esto se traduce en que comparado con otros minerales, el requerimiento diario de calcio es grande. El calcio generalmente puede ser visto como un agente antirresortivo débil, así como un nutriente esencial. La evidencia ha establecido el papel del adecuado consumo de calcio en la salud ósea, primariamente en el desarrollo del pico de masa ósea y en prevenir la pérdida ósea. La evidencia para la habilidad del calcio en reducir el riego de fracturas no es fuerte. Sin embargo, en un estudio doble ciego, controlado con placebo a 5 años de mujeres postmenopáusicas con edad promedio de 75 años, las 830 mujeres que cumplieron con los suplementos de calcio tuvieron una reducción significativa en la razón de riesgo para fractura de 0.66[97]. Otros tantos estudios han utilizado la combinación de calcio y vitamina D, que es difícil separar los efectos de los dos. Por ejemplo, en el estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI)[98], las fracturas de cadera fueron reducidas de manera significativa en mujeres mayores que fueron adherentes al régimen de calcio y vitamina D.

El factor primario que afecta la cantidad de calcio disponible para absorción es la cantidad de calcio ingerido. Desafortunadamente, los datos sugieren que el consumo de calcio tiende

Tabla 1. Factores de riesgo para fractura osteoporótica usados en FRAX®.

- Edad
- Sexo
- Peso[a]
- Talla[a]
- BMD baja en el cuello femoral
- Historia de fractura de cadera en los padres
- Fumadora actual de tabaco
- Uso a largo plazo de glucocorticoides
- Artritis reumatoidea
- Otras causas de osteoporosis secundaria
- Consumo de alcohol de más de dos unidades diarias

[a] El índice de masa corporal es calculado automáticamente del peso y la talla.

Adaptada del Centro de Colaboración para Enfermedades Metabólicas de la Organización Mundial de la Salud[28].

Tabla 2. Causas secundarias de pérdida ósea.

- Medicamentos
- Inhibidores de aromatasa
- Agentes citotóxicos
- Dosis excesivas de tiroxina
- Agonistas o análogos de hormona liberadora de gonadotropinas
- Heparina
- Inmunosupresores (p. ej. ciclosporina)
- Medroxiprogesterona intramuscular
- Uso prolongado de anticonvulsivantes (p. ej. fenitoína)
- Uso de glucocorticoides orales o intramusculares por más de 3 meses
- Trastornos genéticos
- Hemocromatosis
- Hipofosfatasia
- Osteogénesis imperfecta
- Talasemia
- Desórdenes del balance del calcio
- Hipercalciuria
- Deficiencia de vitamina D
- Endocrinopatías
- Exceso de cortisol
- Síndrome de Cushing
- Insuficiencia gonadal (primaria y secundaria)
- Hipertiroidismo
- Hiperparatiroidismo primario
- Diabetes mellitus tipo 1
- Enfermedades gastrointestinales
- Gastroenterostomía Billroth I
- Enfermedad hepática crónica (p. ej. cirrosis biliar primaria)
- Síndromes de malabsorción (p. ej. enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn)
- Gastrectomía total
- Otros desórdenes y condiciones
- Espondilitis anquilosante
- Enfermedad renal crónica
- Linfoma y leucemia
- Mieloma múltiple
- Trastornos nutricionales (p. ej. anorexia nerviosa)
- Artritis reumatoidea
- Mastocitosis sistémica

Tabla 3. Exámenes de laboratorio de rutina para evaluación de la osteoporosis.

Examen	**Resultado diagnóstico**	**Causa secundaria posible**
Recuento completo de células sanguíneas	Anemia	Mieloma múltiple
Calcio sérico	Elevado	Hiperparatiroidismo
	Bajo	Deficiencia de Vitamina D, malabsorción GI
Fosfato sérico	Elevado Bajo	Falla renal Hiperparatiroidismo
25.hidroxivitamina D sérica	Baja	Pobre suplementación, malabsorción GI, enfermedad celíaca
Albúmina sérica	Usada para interpretar calcio sérico, deficiencias nutricionales	
Fosfatasa alcalina sérica	Elevada	Deficiencia de vitamina D, malabsorción GI, hiperparatioridismo, enfermedad de Paget, enfermedad hepática/biliar
Excreción urinaria de calcio	Elevada	Pérdida renal de calcio, mieloma múltiple, cáncer metastático que compromete el hueso, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo
	Baja	Malabsorción GI, ingesta inadecuada de calcio y vitamina D
TSH	Baja	Hipertiroidismo (causa exceso en el recambio óseo)
	Alta	Hipotiroidismo
Electroforesis de proteínas séricas	Banda monoclonal	Mieloma múltiple
Anticuerpo contra transglutaminasa tisular	Elevada	Predictiva de enfermedad celíaca
Creatinina	Elevada	Osteodistrofia renal, posible contraindicación a bisfosfonatos

a declinar al avanzar la edad[99]. Adicionalmente, estudios del transporte intestinal sugieren que para cualquier concentración luminal de calcio, la absorción intestinal de calcio es menor en mujeres mayores[100]. La deficiencia de vitamina D, hoy reconocida como excesivamente difundida, contribuirá también a la absorción de calcio que va disminuyendo[101,102]. La insuficiencia renal puede resultar en deficiencia de 1,25-dihidroxivitamina D de manera independiente de la exposición al sol o el consumo de vitamina D. La deficiencia de estrógenos también parece producir un aumento en la excreción renal de calcio[103]. Esta combinación de circunstancias necesita un aumento en el consumo diario de calcio en mujeres mayores de 50 años y en el escenario de deficiencia de estrógenos.

La mayoría de expertos está de acuerdo con las recomendaciones publicadas para el consumo diario total de calcio de la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF)[104], los Institutos Nacionales de Salud[105], la Academia Nacional de Ciencias (NAS)[106] y Osteoporosis Canadá[107]. Dichas recomendaciones para mujeres peri y postmenopáusicas están presentadas en la Tabla 4.

Con base en los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 1999-2000, mujeres norteamericanas de 40 a 59 años y de 60 años o más tienen consumo de calcio de fuentes dietarias de 744 mg y 660 mg, respectivamente[99]. El consumo promedio de calcio en la dieta en mujeres canadienses de 50 a 70 años es reportado como de 740 mg[108]. Por ende, se puede asumir que la mujer promedio en Estados Unidos y Canadá consume en la dieta aproximadamente 500 mg diarios de calcio menos que lo recomendado de 1.200 mg diarios. Poblaciones específicas de mujeres postmenopáusicas con mayor riesgo por consumo inadecuado de calcio incluyen mujeres mayores, aquellas intolerantes a la lactosa y las que siguen una dieta vegetariana o tienen pobres hábitos alimenticios. No hay un examen de laboratorio único específico que pueda detectar la deficiencia de calcio; sin embargo, un nivel de calcio en orina de 24 horas menor a 50 mg sugiere consumo insuficiente o pobre absorción.

Las fuentes dietarias de calcio, aunque limitadas, son recomendadas como fuente primaria, debido a los otros nutrientes esenciales que se encuentran en los alimentos ricos en calcio. Los productos diarios son los mayores contribuyentes

Tabla 4. Recomendación diaria de consumo de calcio elemental en mujeres peri y postmenopáusicas.

Fundación Nacional de Osteoporosis	
Mujeres de 50 o más años de edad	1,200 mg
Institutos Nacionales de Salud	
Mujeres premenopáusicas de 25 a 50 años	1,000 mg
Mujeres postmenopáusicas menores de 65 años y utilizando terapia estrogénica	1,000 mg
Mujeres postmenopáusicas que no usan terapia estrogénica	1,500 mg
Todas las mujeres de 65 o más años de edad	1,500 mg
Academia Nacional de Ciencias	
Edad 31 a 50 años	1,000 mg
Edad 51 años o mayor	1,200 mg
Osteoporosis Canadá	
Mujeres mayores de 50 años	1,500 mg

Adaptada de Fundación Nacional de Osteoporosis 2008,[104] Institutos Nacionales de Salud 1994,[105] Academia Nacional de Ciencias 1997[106] y Osteoporosis Canadá[107].

del calcio dietario, aportando aproximadamente 80% del total del consumo de calcio en mujeres postmenopáusicas de 60 y más años. Los productos diarios también tienden a ser las mejores fuentes de calcio dietario por su alto contenido de calcio elemental, alta tasa de absorción y bajo costo comparado con su alto valor nutricional total. Para lograr la máxima absorción de calcio de las fuentes de alimentos, la selección de los mismos debe reflejar la biodisponibilidad del calcio y la presencia en la comida de otros productos que puedan inhibir la absorción del calcio (p. ej. alimentos que contienen ácido oxálico, como la espinaca y granos ricos en fitatos, como el germen de trigo)[110].

Los suplementos de calcio y los alimentos fortificados con calcio son fuentes adicionales para mujeres incapaces de consumir suficiente calcio en la dieta; la mayoría de mujeres requerirá adicionalmente 600mg a 900 mg diarios en su consumo diario para lograr los niveles recomendados. Los suplementos de calcio están disponibles en una variedad de sales de calcio, tales como carbonato y citrato. La sal específica tiende a determinar el tamaño de la tableta y la concentración de calcio elemental en la misma. Por ejemplo, una tableta de 1.250 mg de carbonato de calcio contiene 500 mg de calcio elemental.

La sal de calcio también puede afectar las condiciones que rodean su administración. Los suplementos de citrato de calcio son bien absorbidos cuando se toman con las comidas o con el estómago vacío; el carbonato de calcio se absorbe mejor con las comidas. En todos los casos, es mejor toman el calcio repartido en dosis para mejorar la absorción.

El consumo total de calcio hasta 1.500 mg diarios no parece incrementar el riesgo de desarrollar cálculos renales e incluso puede reducirlo[111]. Parece que no hay beneficios en consumir más allá de 1.500 mg diarios. Los suplementos de calcio están contraindicados en mujeres con cálculos renales que contienen calcio hasta que no se haya evaluado su perfil bioquímico urinario. La NAS estableció que el límite superior de tolerabilidad en el consumo de calcio para adultos es de 2.500 mg diarios. Se deben evitar cantidades mayores.

Las recomendaciones diarias de consumo total de calcio se refieren exclusivamente a calcio elemental. La cantidad de calcio elemental que es necesaria en un suplemento es la diferencia entre el consumo total recomendado y el consumo dietario de calcio elemental.

Los estudios de intervención con calcio no han reportado eventos adversos serios. En un ensayo en el que se usaron 600 mg de calcio elemental dos veces al día como carbonato de calcio, el estreñimiento fue el único evento adverso que ocurrió con mayor frecuencia en el grupo tratado respecto al placebo[97]. Algunas mujeres tuvieron dificultad tragando la tableta si esta era grande o tuvieron otros efectos gastrointestinales (GI) tales como distensión o flatulencia. La tolerabilidad puede verse mejorada usando suplementos masticables o líquidos, cambiando el tipo de sal de calcio o reduciendo la dosis. Los efectos adversos GI pueden relacionarse con una sal de calcio específica, el tomar más calcio del requerido o el no dividir las dosis.

Vitamina D. La vitamina D es realmente una prohormona esteroidea más que una vitamina, ya que puede ser producida en el cuerpo humano a través de la interacción de la luz solar con la piel. Sin embargo, este nutriente generalmente es caracterizado como una vitamina. Es esencial para la regulación fisiológica y la estimulación de la absorción intestinal de calcio[112]. El Permiso Dietario Recomendado (RAS) de la NAS-1997 para vitamina D es de 400 UI/día para mujeres de 51 a 70 años y de 600 UI/día para mujeres mayores de 70 años. La opinión actual de expertos, sin embargo, es que este nivel de consumo es inadecuado para la deficiencia de vitamina D para un óptima salud el hueso[113,114]. La NOF recomienda que las mujeres postmenopáusicas deben obtener de 800 a 1.000 UI de vitamina D diarias[104]. En Canadá, el consumo recomendado para mujeres menores de 50 años es de 400 UI/día y de 800 UI/día para mujeres mayores de 50 años[107] (se está considerando una revisión).

Aunque la vitamina D es producida por una interacción entre los rayos ultravioleta de la luz y el 7-dehidrocolesterol en la piel, el uso de protectores solares con un factor de protección

de 8 o más bloqueará la producción de vitamina D en 97.5%[115]. La exposición no protegida de la piel a los rayos del sol no se recomienda como disculpa por la deficiencia de vitamina D[116]. Pieles de colores más oscuros resultan en menor producción de vitamina D que las claras. Además, la edad, la localización geográfica, la hora del día y la estación, afectan la producción de vitamina D.

Las fuentes de vitamina D de la dieta son limitadas a productos diarios fortificados con aceites de pescado. Por lo tanto, el uso de un suplemento que contenga vitamina D es la forma más práctica de abordar la suficiencia de vitamina D. Una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D se ha encontrado en adultos jóvenes con aparente adecuada exposición que viven en latitud 21°, así como en mujeres postmenopáusicas que reciben tratamiento para osteoporosis y que viven en todas las regiones de Estados Unidos continental[117,101]. Mujeres que son mayores, frágiles, crónicamente enfermas, dedicadas al hogar o institucionalizadas y aquellas que viven en latitudes más al norte están particularmente en mayor riesgo de sufrir de deficiencia de vitamina D[104]. El suplementar 800 UI a 1.000 UI diarias de vitamina D a lo largo de todo el año parece ser apropiado para todas las mujeres. La NAS ha establecido que el límite superior para el consumo seguro de vitamina D es 2.000 UI/día[106]. Sin embargo, muchas autoridades consideran que esta cantidad es abiertamente conservadora[118]. Dosis mayores de 10.000 UI/día pueden asociarse con riesgos de hipercalciuria e hipercalcemia.

En el presente existe controversia acerca de si el suplemento disponible para venta libre preferido es vitamina D3 (colecalciferol)[119-121]. La vitamina D3 o la vitamina D2 (ergocolecalciferol) se encuentran en varios productos de venta libre, aunque la vitamina D3 se ha vuelto muy común. La única forma de prescripción de vitamina D que se encuentra es vitamina D2. La mayoría de multivitamínicos contienen como mínimo 400 UI de vitamina D por tableta, aunque formulaciones recientes de multivitaminas dirigidas a mujeres pueden contener 800 UI.

Muchos suplementos de calcio están combinados con vitamina D. La vitamina D contenida en dichas combinaciones con suplementos de calcio o multivitaminas. Es considerada una prohormona de la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D, que en último término es producida en el riñón. Por lo tanto, el consumo de calcio y vitamina D2 o D3 al tiempo no es relevante para la absorción del calcio apenas consumido, pero es una combinación conveniente.

La opinión del consenso de expertos es que niveles de 25(OH)D que son indicativos de suficiencia de vitamina D en el contexto de salud ósea son como mínimo 20 ng/ml (50 nmol/L)[113,114]. Estos niveles para 25(OH)D en suero fueron escogidos primariamente con base en los estudios que indican que los niveles de PTH son más bajos cuando los niveles de 25(OH)D oscilan entre 28 ng/ml y 45 ng/ml (70 nmol/L - 110 nmol/L) y la absorción de calcio hace una meseta de eficiencia con concentraciones séricas de 25(OH)D de aproximadamente 32 ng/ml (80 nmol/L) o superiores[122]. Parece que no hay justificación para lograr aumentos en suero de 25(OH)D por encima de 60 ng/ml (150 nmol/L)[117].

Como una guía burda, el nivel sérico de 25(OH)D, con una dosis estable aumentará cerca de 1 nmol/L por μg diario de colecalciferol. Por lo tanto, un individuo con un nivel de 25(OH)D de 20 ng/ml (50 nmol/L) necesitará como mínimo 30 μg de vitamina D3 adicional por día (1.200 UI) para alcanzar un nivel de 32 ng/ml (80 nmol/L) o, para usar las unidades comúnmente reportadas en los Estados Unidos, la 25(OH)D sérica aumentará aproximadamente 1 ng/ml por cada 100 UI/día de colecalciferol adicional[121,122]. Al medir 25(OH)D en suero es importante reconocer que un nuevo estado estable no se logra antes de 3 meses de una nueva dosis de vitamina D. Además, no todas la pruebas para 25(OH)D pueden capturar 25(OH)D2 así como 25(OH)D3. Esto es extremadamente relevante si se usa vitamina D2 como suplemento en lugar de vitamina D3 o si se está usando una dosis alta de prescripción de vitamina D2 (p. ej. 50.000 UI semanales por 8 semanas) para repleción rápida en un individuo con deficiencia de vitamina D.

Varios estudios han mostrado que entre 60% y 100% de los individuos –ya sea institucionalizados

o viviendo libremente, usando suplementos de vitamina D o no– tienen niveles séricos de 25(OH)D menores a 32 ng/ml (80 nmol/L). La NOF recomienda la medición de 25(OH)D en pacientes en riesgo para deficiencia de vitamina D[104]. Sin embargo, la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D, una causa tratable de pérdida ósea, es parte del racional para una recomendación más general de la medición de 25(OH)D en pacientes con baja masa ósea. También es importante anotar que el nivel de 1,25 dihidroxivitamina D no es la medida apropiada para evaluar las reservas de vitamina D. La deficiencia de vitamina D es casi universal en individuos mayores de 90 años[122].

El efecto de la vitamina D sola sobre el riesgo de fractura se está volviendo más claro y parece depender fuertemente tanto de aceptación como de dosis. Varios estudios grandes que evalúan el efecto de la vitamina D en dosis que oscilan entre 400 UI/día y 800 UI/día combinadas con 1.000 mg de calcio elemental fallaron en demostrar un beneficio sobre reducción en el riesgo de fracturas[98,123]. Sin embargo, un metaanálisis[124] de 12 ensayos clínicos aleatorizados en mujeres postmenopáusicas (edad promedio 71-85 años) encontró que las dosis de vitamina D mayores de 700 UI/día a 800 UI/día se asociaron a reducciones significativas en el riesgo tanto de fractura de cadera como vertebrales, mientras que no se observó disminución en el riesgo en ensayo o cohortes que usaron dosis de 400 UI de vitamina D. En el WHI[98], aunque no se observó reducción en el riesgo de fractura de cadera con el uso de calcio y vitamina D en la cohorte total, cuando el análisis se limitó a las mujeres adherentes hubo una reducción significativa en el riesgo de fractura de cadera con 400 UI de vitamina D y 1.000 mg de calcio elemental por día.

Los estudios han encontrado que la vitamina D (600 UI/día - 700 UI/día) con suplementos de calcio puede disminuir la tasa de pérdida ósea en la postmenopausia, especialmente en mujeres mayores[125]. Resultados del WHI[98] encontraron que quienes recibieron calcio (1.000 mg/día) más vitamina D (400 UI/día) tuvieron un pequeño, pero significativo aumento del 1% en la BMD de la cadera. También se ha encontrado que la suplementación de vitamina D mejora la fuerza muscular[126], el balance[127,128] y reduce el riesgo de caídas[129].

Vitamina K

El valor de consumo adecuado actual de vitamina K es 90 μg diarios[130]. La forma predominante de vitamina K es la vitamina K1 (filoquinona), encontrada en vegetales de hoja verde, aunque la biodisponibilidad de esta forma de vitamina K se asume que no es más del 20%. Aproximadamente el 34% de la vitamina K es obtenida de grasas y aceites en la dieta norteamericana. El consumo promedio de vitamina K es de aproximadamente 340 μg/día. En un estudio, el suplemento de vitamina K1 (1 mg/día) en conjunto con calcio, magnesio, zinc y vitamina D pareció asociarse con efectos benéficos en el remodelado óseo y la densidad ósea en el cuello femoral[131]. Otro estudio en el cual se dieron 2 mg/día de vitamina K1 en conjunto con calcio y vitamina D, sugirió un efecto benéfico sobre la densidad en el radio ultradistal, pero no en el cuello femoral o el trocánter.[132] Un tercer estudio sugirió que no había ningún beneficio con 5 mg/día de vitamina K_1 en prevención de la pérdida ósea en la columna lumbar y el fémur proximal en mujeres postmenopáusicas con consumo adecuado de vitamina D que tenían osteopenia[133].

No hay efectos adversos conocidos de dosis altas de vitamina K en mujeres sanas, pero se carece de evidencia fuerte de que la vitamina K1 sea útil en la prevención o el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Los suplementos de vitamina K están contraindicados en mujeres que toman warfarina.

Magnesio

Otro nutriente, magnesio, es a veces mencionado como un suplemento necesario para la salud ósea y/o para la absorción del calcio. La RDA para el magnesio es de 320 mg/día en mujeres de 31 años o más. El magnesio es abundante en los alimentos[106]. Vegetales de hoja verde, granos no procesados y nueces son ricos en magnesio. A pesar de esto, el consumo

dietario de magnesio generalmente está por debajo de la RDA, reportado como un consumo medio de 258 mg/día en mujeres de 40 a 59 años y de 236 mg/día en mujeres de 60 años y mayores[97]. El consumo total de magnesio generalmente es dependiente del consumo calórico total; el consumo de magnesio tiende a caer luego de los 70 años. La deficiencia de magnesio, tal como se ve en la desnutrición avanzada por cualquier causa, puede resultar en hipocalcemia y resistencia a la vitamina D. Los datos que soportan un papel de la suplementación de magnesio en la prevención o el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, sin embargo, no son conclusivos[134-136]. La suplementación de magnesio no parece estimular o inhibir la absorción de calcio[137]. En mujeres con pérdida excesiva de magnesio (generalmente debida a enfermedad GI [p. ej. diarrea, vómito], diuréticos de asa o quimioterapia), los suplementos podrían ser apropiados[138,139].

Proteínas

Para mujeres mayores de 75 años, los datos del Estudio Framminghan para Osteoporosis, un estudio de cohorte longitudinal, sugiere que el consumo adecuado de proteínas puede minimizar la pérdida ósea[140,141]. Los suplementos de proteínas (20 g/día) en pacientes mayores (edad promedio 82 años) que han sufrido una fractura de cadera, han mostrado una menor estancia hospitalaria (media de 69 días vs. 102 días para placebo) luego de una fractura de cadera y puede mejorar los desenlaces clínicos mientras se está en el hospital[142]. Comparados con los controles, quienes recibieron proteínas también tuvieron significativamente menores tasas de complicaciones y mortalidad 7 meses luego de la fractura de cadera.

Ha surgido preocupación en el pasado porque el consumo alto de proteínas pueda resultar en excreción elevada de calcio urinario y aumento en la producción de ácido, ambos deletéreos para la salud ósea. Sin embargo, un balance negativo de calcio probablemente sólo resultará si el consumo diario de calcio es inadecuado. El efecto negativo de la acidez de la proteína dietaria en el esqueleto es relativamente menor. Más que reducir el consumo de proteínas, una medida más apropiada sería incrementar el consumo de frutas y vegetales por su efecto alcalinizante[143]. La proteína de la dieta globalmente se asocia de manera positiva con el mantenimiento de la salud del hueso y el músculo. Por lo tanto, algunos expertos sugieren que el consumo recomendado de proteína actual puede ser inadecuado para la salud ósea y esquelética óptima[143].

Isoflavonas

Las isoflavonas son una clase de fitoestrógenos encontradas en altas cantidades en granos de la soya, productos de soya y trébol rojo[144]. Estos son compuestos difenólicos con similaridad estructural al estrógeno. Los fitoestrógenos de la dieta de interés primario encontrados en la soya son genisteína, daidzeína y gliciteína. La ipriflavona, una isoflavona sintética disponible sin prescripción en los Estados Unidos y Canadá, no ha demostrado un efecto positivo sobre la densidad ósea, los marcadores de recambio óseo o el riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis[145].

Datos que soporten cualquier beneficio de las isoflavonas de la dieta en la prevención o el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, independientemente de su fuente, son relativamente débiles[146-148]. Beneficios en términos de densidad ósea y remodelado son menores en el mejor de los casos. En un estudio reciente de Italia, 2 años de genisteína purificada en una dosis de 54 mg/día resultó en pequeños pero significativos incrementos de la BMD en la columna lumbar y el cuello femoral comparados con placebo[149]. La genisteína fue administrada como una tableta, mas no como parte de la dieta y efectos secundarios GI aparecieron en 19% de las mujeres tratadas que las llevaron a descontinuar el estudio. Otros estudios no encuentran ningún tipo de beneficio en la prevención o tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica[149-153]. Un metaanálisis de los ensayos clínicos controlados que estudió el efecto global de las isoflavonas de la soya en la BMD concluyó que era poco probable que éstas tuviesen un efecto favorable significativo[154].

Ejercicio

Ejercicios de soportar peso y de entrenamiento de fuerza son benéficos para el desarrollo y el

mantenimiento del hueso[155-157]. Aumentos locales en la masa ósea ocurren como respuesta a actividades que causan mayor estrés al hueso. El ejemplo más dramático es la comparación de la BMD en los brazos dominante y no dominante de un jugador de tenis, en la cual en el brazo dominante es marcadamente mayor[158]. El ejercicio extremo no es necesario, sin embargo, para lograr beneficios sobre el hueso. Inclusive, formas leves de ejercicio que mejoren la agilidad y el balance pueden beneficiar el esqueleto. El levantamiento activo de peso o ejercicios de entrenamiento de fuerza pueden aumentar la masa ósea si aumentan la masa y la fuerza muscular. Aplicar estrés pasivo al hueso también muestra algo de promesa con los resultados más positivos provenientes del uso de sistemas de vibración de alta frecuencia de cuerpo total[159,160].

El ejercicio de sostener peso puede ser tan simple como una caminata enérgica. El trotar o correr aporta beneficios adicionales al esqueleto, como la carga de impacto. En mujeres postmenopáusicas recientes el entrenamiento de fuerza aporta pequeños pero significativos beneficios a la masa ósea[161]. Un metaanálisis[162] encontró que mujeres postmenopáusicas que se ejercitaban incrementaban su BMD en la columna en aproximadamente 2%. Para mujeres con niveles adecuados de estrógenos que usan TE, el entrenamiento de fuerza aporta beneficios adicionales sobre la BMD en comparación con la terapia sola[163]. La mayoría de estudios de entrenamiento de fuerza han usado resistencia progresiva obtenida con máquinas diseñadas para ese propósito (p. ej. Nautilus). Sin embargo, este entrenamiento no debe requerir máquinas costosas. Bandas de resistencia, pesos libres o barras pueden ser usadas en lugar de máquinas de resistencia. El entrenamiento de fuerza o los ejercicios de resistencia se enfocan a grupos musculares específicos. Es necesario enfocarse en los grandes músculos extensores de la espalda, los flexores y extensores de la cadera, los músculos del muslo, la espalda, el brazo superior y el antebrazo en orden de intervenir las áreas del esqueleto que con mayor frecuencia se ven afectadas por fracturas osteoporóticas.

El ejercicio para mujeres con osteoporosis no debe incluir aeróbicos con alto impacto o actividades en las que la caída sea probable, como el ejercitarse en pisos resbalosos o aeróbicos de pasos. Actividades que requieren flexión del tronco repetida o con resistencia, tales como sentadillas o tocar los pies, también deben abolirse por las cargas aumentadas que se imprimen sobre la columna durante esas actividades, las cuales pueden ocasionar una fractura de columna. En todo caso, es importante que la mujer con osteoporosis permanezca activa físicamente, tanto como le sea posible. La actividad física juega un papel importante en reducir el riesgo de caídas al mantener la fuerza muscular, la agilidad y el balance. Entre las mujeres de 75 años y mayores, los ejercicios de fortalecimiento muscular y balance han demostrado reducir el riesgo de caídas y de lesiones relacionadas con caídas en 75%[164].

Incluso, en mujeres que están severamente comprometidas desde el punto de vista físico, se pueden realizar aeróbicos dentro del agua, sin que haya impacto sobre su esqueleto, para mantener la fuerza muscular y el balance. También se pueden realizar ejercicios suaves de extensión de la columna mientras se está sentada, ayudando a fortalecer los extensores de la espalda y levantar las costillas inferiores de la pelvis. Se ha demostrado que los ejercicios que fortalecen los músculos extensores de la espalda reducen el riesgo de fracturas de la columna, tanto en mujeres sin fractura vertebral previa[165] como en aquellas con fractura previa en quienes se ha practicado vertebroplastia percutánea[166], así como mejoran la calidad de vida[167].

Prevención de caídas

Las caídas son el factor precipitante en cerca del 90% de todas las fracturas apendiculares, incluyendo la de cadera[168]. En los Estados Unidos y Canadá, aproximadamente una tercera parte de las mujeres mayores de 60 años se caen por lo menos una vez al año[80,169]. En cerca de la mitad de los casos, es una caída recurrente. La incidencia de caídas aumenta con la edad, elevándose a una tasa anual del 50% en personas mayores de 80 años. Mujeres mayores tienen un riesgo significativamente mayor de caídas que los hombres de su misma edad. Teóricamente, la intervención que más puede reducir el riesgo de una fractura apendicular de manera más

rápida es la prevención de caídas. Como resultado, la prevención de caídas debe ser un aspecto del cuidado rutinario de todas las mujeres postmenopáusicas.

Diversas intervenciones de salud han demostrado ser efectivas en reducir el riesgo de caídas. Éstas se han enfocado principalmente en ejercicios para mejorar el balance y la fuerza muscular, ajustar el uso de medicaciones (especialmente drogas psicotrópicas) y reducir los peligros de caídas en la casa[170]. Se ha encontrado que disminuir o suspender el uso de benzodiazepinas, agentes neurolépticos y antidepresivos reduce el riesgo de caerse en más del 60%[171]. Implementar medidas relativamente económicas para eliminar peligros potenciales en la casa también puede reducir el riesgo (Tabla 5), pero los estudios de intervención en peligros caseros han fallado en demostrar reducciones significativas en las fracturas[170].

Los protectores de cadera usados durante el día han mostrado reducir la probabilidad de fracturas de cadera y de pelvis por caídas en mujeres postmenopáusicas mayores (= 75 años) con historia de caídas frecuentes, aunque de por sí no reducen el riesgo de una caída[172]. Sin embargo, una revisión de Cochrane[173] encontró que la evidencia global no es conclusiva respecto a la reducción de fracturas de cadera. Aún más, las tasas de adherencia en los estudios fue baja, promediando aproximadamente 50%, primariamente debido a la inconveniencia de usar una prenda protectora día y noche.

Cese de fumar

Comparadas con no fumadoras, las mujeres fumadoras tienden a perder hueso más rápido, tener menor masa ósea y alcanzar la menopausia 2 años más temprano en promedio[174-176]. Además, algunos datos muestran que las mujeres postmenopáusicas que son fumadoras actuales tienen mayores tasas de fracturas que las no fumadoras[177]. El riesgo impartido por fumar permanece significativo incluso luego de ajustar por BMD[178].

Los mecanismos por los cuales el fumar puede afectar adversamente la masa ósea no son conocidos, aunque la evidencia sugiere que las fumadoras de cigarrillo pueden tener alterada

Tabla 5. Recomendaciones para prevención de caídas.

Iluminación
- Provea iluminación amplia
- Tenga interruptores fáciles de localizar para cuartos y escaleras
- Use luces de noche para iluminar pasillos de la alcoba al baño y la cocina
- Tenga luces en todas las escaleras

Obstrucciones
- Remueva trastos y objetos bajos
- Remueva umbrales levantados de puertas para lograr una transición suave

Pisos y alfombras
- Provea tapetes antideslizantes en pisos resbaladizos
- Repare o reemplace alfombras desgastadas, dobladas o enrolladas
- Utilice cera antideslizante en los pisos

Muebles
- Arregle los muebles de manera tal que haya paso despejado
- Remueva o evite los asientos bajos y sin brazos
- Ajuste la altura de la cama si ésta es muy alta o baja

Depósito
- Instale repisas y gabinetes a una altura asequible
- Conserve los elementos usados con frecuencia a la altura de la cintura

Baño
- Instale manijas de agarre en la bañera, ducha, cerca del sanitario
- Use una silla en la ducha y bañera
- Instale tiras o calcomanías antideslizantes en la ducha o bañera
- Eleve el sanitario si es bajo o instale un marco de seguridad

Escaleras y pasillos
- Instale pasamanos en ambos lados de la escalera
- Remueva o pegue tapetes sueltos
- Repare pasos sueltos y rotos
- Instale pasos antideslizantes en los escalones

la absorción de calcio[174,179,180] y menores niveles de 17ß-estradiol[181].

Meta-análisis han sugerido también que el riesgo de fracturas puede estar incrementado en fumadoras actuales[182]. Así, en fumadoras actuales el riesgo de fractura de cadera es similar hasta los 50 años, pero luego aumenta con la edad con una razón de riesgo de 1.17 a los 60 años, elevándose a 1.71 a los 80 años de edad. El RR es tan solo ajustado hacia abajo modestamente cuando es corregido por BMD. El consumo actual de cigarrillo está asociado a un aumento significativo en el riesgo de cualquier fractura, cualquier fractura osteoporótica y fractura de cadera en mujeres[33]. El mecanismo no es claro: puede relacionarse con menores niveles de actividad, morbilidad, riesgo de caídas o cambios en la microarquitectura[33]. Los hallazgos de la OMS indican que una historia de ser fumador confiere un riesgo sustancial para futuras fracturas, en gran medida independiente de la BMD[178].

El cesar de fumar y evitar ser fumador pasivo para aquellos no fumadores es una medida general de salud, dados los múltiples problemas asociados con fumar. Menor BMD y mayor riesgo de fractura son dos de estos problemas[156,178]. Una gran variedad de ayudas para dejar de fumar están disponibles, incluyendo productos de prescripción (con y sin nicotina) y programas de modificación de comportamiento.

Consumo de alcohol

Los datos sugieren una asociación entre el consumo moderado de alcohol y BMD incrementada en mujeres postmenopáusicas[183,184]. Sin embargo, esta observación debe ser moderada por el aumento en el riesgo de caídas y fractura osteoporótica asociado al consumo de alcohol. El nivel de consumo de alcohol asociado con incremento en el riesgo de caídas es más de siete unidades por semana, según lo establecido por el Estudio Framminghan del Corazón[185]. Se estima que dos o más unidades de alcohol en un lapso de 6 horas puede ser responsable de aproximadamente 20% de las caídas en la casa entre los adultos de edad productiva[186]. Datos de más de 11.000 mujeres de tres cohortes diferentes sugiere que el consumo de alcohol de más de dos unidades por día se asocia con un aumento en el riesgo de fractura osteoporótica[187]. Por ende, mujeres postmenopáusicas que toman deben ser aconsejadas de hacerlo de manera moderada y no exceder siete unidades de alcohol por semana, preferiblemente sin exceder dos unidades en un período de seis horas. Una unidad es considerada como 12 oz (360 ml) de cerveza, 4 oz (120 ml) de vino o 1 oz (30 ml) de licor.

Manejo: enfoques farmacológicos

Una estrategia de manejo enfocada en cambios del estilo de vida puede ser todo lo que se necesita en mujeres postmenopáusicas que tienen bajo riesgo de fractura osteoporótica. NAMS recomienda asociar una terapia con drogas para osteoporosis en las siguientes poblaciones:

- Todas las mujeres postmenopáusicas que han tenido una fractura osteoporótica vertebral o de cadera.
- Todas las mujeres postmenopáusicas que tienen niveles de BMD consistentes con osteoporosis (score-T igual o peor a -2.5) en la columna lumbar, el cuello femoral o la región de la cadera total.
- Todas las mujeres postmenopáusicas con score-T entre -1.0 y -2.5 con un riesgo a 10 años, basado en la calculadora de FRAX de fractura osteoporótica mayor (columna, cadera, hombro o antebrazo) de por lo menos 20% o fractura de cadera de por lo menos 3%.

Diversas opciones farmacológicas están disponibles para la terapia de osteoporosis, incluyendo bisfosfonatos, el modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM: conocido también como un agonista/antagonista de los estrógenos) raloxifeno, PTH, estrógenos y calcitonina. Ningún estudio ha comparado de manera prospectiva estas terapias en cuanto a su eficacia antifractura.

Con excepción del estrógeno, los efectos de las terapias en las fracturas han sido demostrados sólo en pacientes con diagnóstico, bien sea clínico o de BMD de osteoporosis. La reducción absoluta en el riesgo de fractura es mayor en pacientes con alto riesgo de fractura.

La adherencia a la terapia es pobre. En estudios de 6 meses a 1 año, las tasas de adherencia a drogas de prescripción osciló entre menos de 25% y 81%, dependiendo de la terapia[188-190]. Posiblemente la medida más importante de seguimiento para los clínicos es estimular la adherencia al plan de tratamiento e identificar las barreras para la no adherencia. El aportar una información clara a la paciente sobre su riesgo de fractura y el propósito de la terapia de osteoporosis puede ser la forma óptima de mejorar la adherencia.

Bisfosfonatos

Esta clase de drogas actúa inhibiendo la actividad de los osteoclastos, acortando su ciclo de vida y, por lo tanto, reduciendo la resorción ósea[191]. Los bisfosfonatos no tienen ningún otro efecto benéfico en el organismo fuera del hueso. El efecto adverso más común de la terapia con bisfosfonatos orales es la irritación esofágica y gástrica, afectando particularmente individuos que los dosifican de manera inapropiada. Antes de iniciar la terapia con bisfosfonatos las pacientes deben ser evaluadas para identificar posibles causas secundarias de baja masa ósea. Aquéllas con niveles bajos de calcio no deben recibir bisfosfonatos. La creatinina sérica se debe usar para estimar la tasa de filtración glomerular; el tratamiento puede ser iniciado sólo si la tasa es de 30 ml/min o mayor (= 35 ml/min con ácido zoledrónico IV).

Los ensayos clínicos han demostrado que los bisfosfonatos aumentan de manera significativa la BMD en la columna y la cadera a manera de dosis dependiente tanto en mujeres postmenopáusicas jóvenes y mayores. En mujeres con osteoporosis, los bisfosfonatos han reducido el riesgo de fracturas entre 40% y 70% y la incidencia de fractura no vertebral, incluyendo la de cadera, por aproximadamente la mitad de esta cantidad[88,191].

La mayoría de los bisfosfonatos aprobados para la terapia de osteoporosis tanto en Estados Unidos (alendronato, ibandronato y risedronato) como en Canadá (alendronato, etidronato y risedronato) están disponibles en formulaciones orales para administración diaria y en regímenes intermitentes. El ácido zoledrónico sólo está disponible como una inyección IV. Regímenes orales semanales de alendronato y risedronato, mensuales de ibandronato y risedronato y la dosis trimestral IV de risedronato han sido aprobados basados en ensayos clínicos que mostraron respuestas en la BMD equivalentes a aquellas observadas con los tratamientos diarios[192-195]. Todos los datos de fracturas con alendronato, ibandronato y risedronato son de ensayos con dosis diarias; los estudios que sirvieron de puente más allá de las dosis diarias no fueron diseñados con fracturas como desenlaces. Los datos de fractura con el ácido zoledrónico son del estudio con dosis IV anual.

Alendronato

Este bisfosfonato, comerciado como Fosamax, es aprobado como una tableta oral en Estados Unidos y Canadá para la prevención (5 mg/d ó 35 mg/semana) y tratamiento (10 mg/día ó 70 mg/semana) de la osteoporosis postmenopáusica. El alendronato también está disponible en una tableta única semanal de 70 mg con 5,600 UI de vitamina D. Varias presentaciones genéricas de alendronato están disponibles en Canadá y los Estados Unidos. Estas preparaciones están menos validadas y pueden tener diferencias en tolerabilidad y absorción con el producto de marca.

Para mujeres con menopausia temprana, 2 a 6 años de tratamiento con alendronato (= 5 mg/día) ha mostrado aumentar de manera significativa la BMD en la columna y la cadera, aproximadamente 1% a 4% desde la línea de base, mientras que ésta disminuyó en las que recibieron placebo entre 2% y 4% en el mismo período[196,197]. En mujeres mayores con osteoporosis,[198] la terapia con 10 mg diarios aumentó significativamente la BMD en la columna (8,8%) y el cuello femoral (5.9%) luego de 3 años, comparada con el placebo. En los estudios de extensión a 7 y 10 años en mujeres con baja densidad ósea[199,200], la terapia con alendronato resultó en incrementos desde la línea de base de 5% a 10% en la columna y la cadera en mujeres postmenopáusicas que tenían baja BMD u osteoporosis establecida. Dado que los grupos placebo no fueron seguidos por la duración de los estudios[199,200], los efectos antifractura del uso de la terapia con alendronato a largo

plazo no pudieron ser evaluados adecuadamente. Sin embargo, no hubo aparentemente incremento del riesgo de fractura a lo largo del tiempo.

La eficacia del alendronato en disminuir el riesgo de fracturas ha sido demostrada tan solo en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Similar a los otros bisfosfonatos, el alendronato tiene menos efectos en mujeres sin osteoporosis.

En el Estudio de Intervención de Fracturas (FIT)[201], la terapia diaria con alendronato por 2.9 años redujo significativamente el riesgo de fracturas vertebrales en 47% y de cadera en 51% en mujeres con baja BMD y fractura vertebral previa. La incidencia de fracturas vertebrales clínicas se redujo en 59% durante el primer año[202]. En un análisis compuesto de dos brazos del estudio FIT[202], 3 años de terapia con alendronato en un subgrupo de mujeres con osteoporosis (fractura vertebral o score-T igual o peor a -2.5) redujo de manera significativa el riesgo de fractura no vertebral en 27% y de nueva fractura vertebral en 50%.

Risedronato

Este bisfosfonato, mercadeado como Actonel, está aprobado en Estados Unidos y Canadá para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en tabletas orales con dosis de 5 mg/día, 35 mg/semanales, 75 mg en dos días consecutivos una vez al mes y 150 mg/mensual.

En un ensayo clínico controlado y aleatorio (RCT) de mujeres postmenopáusicas recientes (rango de edad de 40 a 61 años; edad promedio 51-52 años) con densidad ósea normal, la dosis de risedronato de 5 mg/día por 2 años produjo incrementos significativos de BMD de 5.7% en la columna lumbar y 5.4% en la cadera por encima del placebo[203]. En otro RCT en mujeres postmenopáusicas mayores (edad media de 68-69 años)[39], 3 años de terapia con risedronato (5 mg/d) resultaron en incrementos significativos de la BMD de 4.3% en la columna y 2.8% en el cuello femoral comparado con placebo. La terapia por 7 años resultó en incrementos progresivos en la BMD de 11.5% desde la línea de base (sin grupo placebo luego de 5 años)[204].

Varios RCTs han encontrado reducción del riesgo de fracturas con risedronato. En dos ensayos de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis[39,205], 3 años de tratamiento con 5 mg/día de risedronato redujeron significativamente el riesgo de fractura vertebral (en 41% - 49%) comparado con placebo. Durante el primer año de terapia, el RR de fractura vertebral se redujo 61% a 65%. Luego de 3 años de terapia las reducciones en el riesgo de fractura vertebral aún fueron estadísticamente significativas respecto al placebo. En uno de estos estudios[37], el riesgo de fractura no vertebral fue reducido significativamente en 39%. En el otro estudio[205], el riesgo de fractura no vertebral se disminuyó 33%, aunque no fue estadísticamente significativo respecto a placebo.

En el Grupo de Estudio del Programa de Intervención de Cadera[206], un RCT de 5.445 mujeres postmenopáusicas de 70 a 79 años de edad, la terapia diaria con risedronato redujo el RR de fractura de cadera en 40% en mujeres con BMD consistentes con osteoporosis. En el análisis *post hoc*, el risedronato redujo el riesgo de fractura de cadera en 60% en el grupo con fracturas vertebrales previas. Sin embargo, la terapia no redujo marcadamente el riesgo de fractura de cadera en mujeres mayores de 80 años con factores de riesgo para fractura pero en quienes no se había estudiado la BMD para confirmar osteoporosis.

En un RCT de 265 mujeres postmenopáusicas (edad promedio de 72 años), la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres tratadas con 5 mg/día de risedronato fue reducida significativamente durante los años 4 y 5 comparadas con placebo[207], y parecía permanecer reducida a lo largo de 7 años de tratamiento (no grupo placebo luego de 5 años)[204]. No se observaron eventos adversos nuevos en estos estudios.

Ibandronato

El ibandronato, mercadeado como Bonviva, está aprobado como una tableta oral diaria de 2.5 mg así como una tableta mensual de 150 mg para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. También está aprobado como una formulación IV de 3 mg para aplicación trimestral (administrada por

profesionales de la salud) para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica.

En mujeres con postmenopausia temprana (edades promedio 57.6-58.8 años) sin osteoporosis, aquellas que recibieron ibandronato oral en dosis de 2.5 mg/día tuvieron incrementos significativos de la BMD de 1.9% en la columna lumbar (vs. -0.9% para placebo) y de 1.2% en la cadera total (vs. -0.6% para placebo) luego de 2 años[208]. En mujeres mayores (edad media 69 años) con baja BMD en la columna y fracturas vertebrales, el ibandronato oral 2.5 mg/día aumentó significativamente la BMD comparada con el placebo en la columna (5.2%) y el cuello femoral (4.1%) luego de 3 años[209]. La terapia diaria con ibandronato redujo las fracturas vertebrales morfométricas en 52% a lo largo de 3 años, pero no hubo efecto importante en el riesgo de fracturas no vertebrales en la población global del estudio. En un análisis *post hoc*, una reducción de 69% en el riesgo de fractura no vertebral fue descrito, pero sólo en un subgrupo de pacientes del estudio con score-T por debajo de 3.

Ácido zoledrónico

El bisfosfonato ácido zoledrónico, mercadeado como Reclast en los Estados Unidos y Aclasta en Canadá, está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. La infusión IV anual de 5 mg es administrada por profesionales de la salud en un período no inferior a 15 minutos. Una infusión administrada cada 2 años está aprobada ahora en los Estados Unidos para la prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

En un RCT de 7.765 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (edad media 73 años), el ácido zoledrónico en una dosis IV de 5 mg aplicada cada año durante 3 años produjo incrementos significativos de la BMD de 6.7% en la columna lumbar y 6.0% en la cadera, mayor que con placebo[210]. El riesgo de fractura vertebral se redujo en 70%, el de fractura de cadera en 41% y el de fractura no vertebral en 25%. En un estudio separado de 2.127 mujeres y hombres con fractura reciente de cadera que habían recibido tratamiento posterior a la fractura con vitamina D y dosis anual de 5 mg IV de ácido zoledrónico, se redujo la incidencia de fracturas clínicas en 35% y la mortalidad por todas las causas en 28%.

Etidronato

El bisfosfonato etidronato, mercadeado como Didrocal en tabletas orales, está aprobado en Canadá para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (400 mg/día por 14 días cada 3 meses, con calcio tomado entre ciclos). En los Estados Unidos el etidronato está aprobado tan solo para el tratamiento de la enfermedad de Paget pero no como terapia para osteoporosis.

No hay estudios controlados que demuestren reducción en el riesgo de fracturas con la terapia cíclica con etidronato. Un metaanálisis[211] de 13 estudios que investigaron la terapia cíclica con etidronato para osteoporosis postmenopáusica, encontró que relativo a los grupos control, 1 a 3 años de terapia aumentó la BMD en 4.1% en la columna lumbar y 2.3% en el cuello femoral. Este análisis concluyó que el etidronato redujo de manera significativa el riesgo de fractura vertebral (37%) pero no el riesgo de fracturas no vertebrales.

Para la terapia de osteoporosis el etidronato típicamente se administra en dosis de 400 mg/día por 14 días cada 3 meses. La administración, así como con otros bisfosfonatos, es mejor con el estómago vacío antes del desayuno con sólo un vaso con agua. El calcio y la vitamina D deben continuarse como se ha detallado más arriba. Un régimen cíclico es usado porque las dosis diarias altas pueden interferir con la mineralización ósea[212]. Este no es el esquema para la enfermedad de Paget.

Eventos adversos con la terapia con bisfosfonatos

Los bisfosfonatos orales pueden causar trastornos GI superiores tales como disfagia, esofagitis y úlcera esofágica y gástrica, una contraindicación en aquellos con anormalidades esofágicas que demoran el vaciamiento o en aquellos con incapacidad para levantarse o sentarse derechos por lo menos por 30 a 60 minutos después de la ingestión. Los estudios no son adecuados para determinar diferencias en eventos adversos GI

entre los bisfosfonatos orales. Ni el ibandronato IV ni el ácido zoledrónico se han asociado a eventos adversos GI.

Todos los bisfosfonatos llevan precauciones sobre hipocalcemia y compromiso renal. El calcio sérico y la creatinina deben ser medidos en todas las pacientes antes de iniciar terapia para osteoporosis. Aunque no se han observado casos de falla renal aguda en los ensayos clínicos, pacientes que reciben ibandronato IV o ácido zoledrónico deben tener medición de creatinina antes de la administración de cada dosis.

Los bisfosfonatos orales son pobremente absorbidos; típicamente, cerca de 0.5% de una dosis oral es absorbida, incluso cuando se toma con el estomago vacío y sólo con agua. Por lo tanto, los bisfosfonatos deben tomarse como primera cosa en la mañana cuando el estómago está vacío. Comida, bebida y medicamentos (incluyendo suplementos) deben evitarse por 30 minutos (alendronato y risedronato) a 60 minutos (ibandronato) luego de la administración; la etiqueta del etidronato recomienda esperar por 2 horas.

Una enfermedad transitoria similar a la gripa, con frecuencia llamada una reacción de fase aguda, ocurre de manera infrecuente con dosis grandes de bisfosfonatos orales o IV. Esto se ha observado en raras ocasiones con dosis orales de ibandronato y risedronato mensual y con mayor frecuencia con dosis IV de ibandronato y ácido zoledrónico. Los síntomas generalmente son leves y ocurren con la primera, pero no con dosis subsecuentes y se tratan de manera sintomática.

Existe una preocupación teórica respecto a la supresión excesiva del remodelado óseo con la terapia a largo plazo con los bisfosfonatos, resultando en un esqueleto más frágil. Casos individuales y pequeñas series de casos de pacientes con fracturas inusuales de difícil curación de la región subtrocantérica del fémur se han descrito en pacientes que reciben bisfosfonatos[213-215]. No es claro si estas fracturas inusuales son el resultado del tratamiento o una consecuencia de la osteoporosis subyacente.

Lesiones de la mandíbula, usualmente luego de una extracción dental (conocidas como osteonecrosis de la mandíbula, ONJ) se han observado con el uso de bisfosfonatos, con mayor frecuencia en pacientes tratados con grandes dosis IV para enfermedades de los huesos relacionadas con cáncer[216,217]. La ONJ se ha definido como el retraso en la cicatrización de una lesión oral luego de una cirugía o una extracción por más de 6 a 8 semanas. También se han reportado casos en pacientes que reciben terapia con bisfosfonatos para osteoporosis[218,219]. La incidencia de estas lesiones no se conoce y una asociación causal entre bisfosfonatos y osteonecrosis no se ha documentado. No hay datos para recomendar descontinuar la terapia con bisfosfonatos antes de la extracción dental (aunque la terapia se puede suspender hasta que la lesión oral haya sanado). No hay datos que sugieran que la cirugía dental esté contraindicada en pacientes que reciben terapia con bisfosfonatos. El tratamiento dental de rutina está recomendado en todos los pacientes.

Seguridad a largo plazo de la terapia con bisfosfonatos

RCTs de más de 5 años de duración con alendronato y risedronato[197,199,200,204] han demostrado reducción persistente pero no progresiva del recambio óseo sin evidencia de efectos adversos inesperados o histomorfometría anormal del hueso. Números más pequeños de pacientes han sido seguidos por 7 años con risedronato y 10 años con alendronato. No hay datos disponibles sobre efectos a largo plazo (> 3 años) con ibandronato o ácido zoledrónico. La evidencia actual no soporta recomendaciones respecto a la duración óptima de la terapia con bisfosfonatos.

Descontinuación de la terapia con bisfosfonatos

Después de suspender el alendronato luego de 5 años de terapia, la BMD permanece estable o disminuye lentamente mientras los marcadores de recambio óseo permanecen por debajo de los valores basales hasta por 5 años[199,200,220]. No se conoce si la protección contra fracturas que aporta la terapia con alendronato persiste luego de la descontinuación. En un estudio[210], la incidencia de fracturas no vertebrales fue similar en pacientes que suspendieron y en aquellos

que continuaron la terapia luego de estar con alendronato por un promedio de 5 años. Sin embargo, la incidencia de fracturas vertebrales dolorosas fue significativamente mayor en aquellas pacientes que descontinuaron la terapia. En una revisión de una gran base de datos de reclamos médicos, pacientes que suspendieron la terapia con alendronato tuvieron una mayor tasa de fractura de cadera respecto a pacientes que continuaron el tratamiento[221].

El descontinuar la terapia con risedronato luego de 2 años en mujeres postmenopáusicas jóvenes (edades promedio 51-52 años) ha mostrado que resulta en pérdida ósea significativa tanto en la columna como en la cadera durante el primer año luego que el tratamiento es suspendido[203]. En mujeres mayores con osteoporosis, la suspensión luego de 3 años se asoció dentro de 12 meses con pérdida ósea y retorno de los marcadores bioquímicos a los niveles del grupo placebo[222]. El riesgo de fracturas vertebrales permaneció reducido durante 12 meses luego de descontinuar el tratamiento en pacientes que habían recibido risedronato.

No hay datos disponibles respecto a la suspensión de la terapia con etidronato, ibandronato o ácido zoledrónico.

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos

Estos agentes no esteroideos de diversas estructuras químicas actúan como agonistas y/o antagonistas de los estrógenos. El SERM raloxifeno (mercadeado como Evista en tabletas orales) está aprobado por el gobierno para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en una dosis de 60 mg/día. Ningún otro SERM está aprobado como terapia de osteoporosis, aunque varios se encuentran en desarrollo clínico. (Ver también la sección "Nuevas terapias prometedoras").

El raloxifeno tiene efectos benéficos en la BMD y disminuye el recambio óseo tal como se valora con marcadores bioquímicos. En un ensayo clínico controlado de 601 mujeres postmenopáusicas sin osteoporosis (edad media 55 años), el raloxifeno en dosis de 60 mg diarios mejoró significativamente la BMD en la columna lumbar (1.6%) y el cuello femoral (1.2%) comparado con el placebo (disminución de 0.8% y 1.2%, respectivamente)[223]. En el ensayo clínico controlado Múltiples Desenlaces en la Evaluación del Raloxifeno (MORE) se evaluaron mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (edad media 67 años)[224], tras tres años de terapia con 60 mg diarios de raloxifeno la BMD aumentó significativamente respecto al placebo: 2.6% en la columna y 2.1% en el cuello femoral.

La eficacia del raloxifeno para reducir las fracturas osteoporóticas también se demostró en el estudio MORE[224]. Después de 3 años de terapia, 60 mg diarios de raloxifeno redujeron el riesgo de fractura vertebral en 55% en mujeres con score-T de cuello femoral o columna lumbar de -2.5 o por debajo y en 30% en mujeres con score-T bajo y una fractura vertebral existente; ambos hallazgos fueron significativos respecto al placebo. Un año de extensión enmascarado del estudio MORE[225] encontró que persistía la reducción del riesgo de fractura vertebral de 50% y 38% en los dos grupos, respectivamente. Un análisis separado reveló que a un año, el raloxifeno (60 mg/día) reducía el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en 68% en la población global del estudio[226]. Ningún efecto del raloxifeno se ha observado sobre el riesgo de fractura de cadera u otra fractura no vertebral.

Adicional a sus efectos sobre el hueso, el raloxifeno se ha asociado con un menor riesgo de cáncer invasivo de la mama en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. En el estudio MORE, la incidencia global de cáncer invasivo de mama fue reducida significativamente en 76% luego de 3 años[227] y 72% luego de 4 años[228]. En una extensión de 4 años del estudio MORE - Estudio de Desenlaces Continuos Relevantes a Evista (CORE)[229] el riesgo luego de 8 años fue 59% menor en quienes recibieron raloxifeno; el riesgo de cáncer invasivo de mama con receptores de estrógenos (ER) positivos fue 66% menor. Los resultados combinados muestran que el riesgo de cáncer invasivo y de cáncer invasivo ER positivo fueron reducidos en 66% y 76% respectivamente. Debe tenerse en cuenta que los estudios MORE-CORE fueron conducidos en mujeres postmenopáusicas

seleccionadas inicialmente para riesgo de osteoporosis y no de cáncer de mama. En los Estados Unidos pero no en Canadá, el raloxifeno está indicado para la prevención del cáncer de mama en mujeres con alto riesgo.

Se observó un aumento significativo en los eventos tromboembólicos venosos (TEV) en el estudio MORE[230]. Sin embargo, en un análisis secundario de los datos de este estudio[231], no se encontraron diferencias globales significativas en el número de eventos coronarios o cerebrovasculares entre placebo y raloxifeno, aunque en un subgrupo de mujeres con mayor riesgo cardiovascular de base, el raloxifeno redujo significativamente el riesgo cardiovascular. Nuevamente debe tenerse en cuenta que el estudio MORE no fue diseñado con desenlaces cardiovasculares como primer objetivo.

En el estudio MORE-CORE, las mujeres definidas como con riesgo cardiovascular aumentado no tuvieron efecto ni benéfico ni dañino del raloxifeno[232], similar a los hallazgos reportados en el Uso del Raloxifeno para el Corazón (RUTH)[233]. El riesgo raro de accidente cerebrovascular fatal reportado en el RUTH pareciera estar confinado a mujeres con riesgo de base incrementado para accidente cerebrovascular (Calificación de Riesgo de Framingham para riesgo de Accidente Cerebrovascular = 13)[234]. Al seleccionar mujeres para terapia con raloxifeno se debe considerar el riesgo cerebrovascular de base.

Los ensayos clínicos controlados de más de 5 años de duración en mujeres con osteoporosis no han demostrado otros efectos adversos significativos[230]. La terapia con raloxifeno también puede verse asociada con aumento en los síntomas vasomotores y calambres en las piernas. Sin embargo, no aumenta el riesgo de cataratas, enfermedad de la vesícula biliar, hiperplasia o cáncer de endometrio; no produce sangrado genital ni dolor mamario[224,230].

La pérdida ósea con frecuencia reaparece cuando se suspende la terapia con raloxifeno[235,236].

Hormona pararitoidea

La PTH o sus análogos, administrados como inyección subcutánea de manera diaria, son agentes anabólicos que estimulan directamente la formación ósea osteoblástica, produciendo aumentos sustanciales en el densidad trabecular y la conectividad del hueso en mujeres con osteoporosis postmenopáusica. Este mecanismo de acción es muy diferente a aquel de los agentes antirresortivos como los estrógenos y los bisfosfonatos, los cuales reducen la resorción ósea.

El teriparatide (PTH humana recombinante 1-34), mercadeada como Forteo, está aprobada tanto en Estados Unidos como en Canadá para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo para fracturas. En los ensayos clínicos controlados, las inyecciones subcutáneas diarias de teriparatide estimularon la formación ósea y mejoraron la densidad ósea en mujeres postmenopáusicas, estuvieran recibiendo terapia estrogénica o no[237-239]. En mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral previa[239], 19 meses de tratamiento con teriparatide (20 μg/día) aumentaron de manera significativa la densidad ósea en la columna en 8.6% y en el cuello femoral en 3.5% comparado con el placebo. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales se redujo en 65% y la de nuevas fracturas no vertebrales por fragilidad en 53%, aunque el estudio no fue diseñado para examinar el efecto en fracturas de cadera. El teriparatide también está indicado para el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y en la osteoporosis masculina.

Los eventos adversos relacionados con la droga incluyen calambres musculares y de manera infrecuente hipercalcemia, náuseas y vértigo. El tratamiento con dosis altas de teriparatide ha ocasionado tumores óseos (osteosarcoma) en un modelo en ratas con dosis que oscilan entre 3 y 60 veces la de 20 μg/día usada en humanos[240], siendo incierto en significado que este hallazgo pueda tener en humanos. El teriparatide no debe ser administrado a mujeres postmenopáusicas con hipercalcemia, metástasis óseas, trastornos que predisponen a tumores óseos como la enfermedad de Paget o aquellas quienes recibieron previamente irradiación en el esqueleto. El Forteo no está indicado para usarse por más de 24 meses en Estados Unidos o de 18 meses en Canadá.

Cuando la terapia con PTH se ha suspendido, ocurre una pérdida sustancial de hueso durante el primer año[241]. Sin embargo, en los ensayos clínicos controlados que han usado PTH 1-84 y administrado alendronato luego de suspender la terapia con PTH, han demostrado mantener o mejorar la BMD[241,243], aunque el tratamiento previo con alendronato tiende a disminuir el recambio óseo y demorar los incrementos inducidos por PTH en la BMD y el recambio óseo en 3 a 6 meses[243]. No es claro si un segundo curso de PTH puede reiniciarse de manera segura luego de un período sin terapia o si esquemas diferentes a los diarios pueden ser efectivos. Una recomendación que se puede hacer es la de tratamiento con terapia antirresortiva luego de un curso de PTH. (Ver también la sección de "Nuevas terapias prometedoras").

Estrógenos

Los efectos benéficos de la terapia estrogénica (ET) o combinada estrógeno progestacional (EPT) sistémica por vía oral o transdérmica en dosis estándar sobre la preservación de la BMD están bien establecidos. Un metaanálisis en 2002,[244] de 57 ensayos clínicos controlados que compararon ET/EPT contra placebo en mujeres postmenopáusicas, encontró aumentos consistentes en la BMD en todos los sitios. En estudios de 2 años de duración, la diferencia media en la BMD luego de ET/EPT fue de 6.8% en la columna lumbar y 4.1% en el cuello femoral.

Los dos estudios más grandes y mejor controlados soportan estos hallazgos. En el Estudio de Intervención Estrógeno/Progestina en la Postmenopausia (PEPI)[245] (n= 875), dosis estándar de 0.625 mg de estrógenos conjugados, con o sin un progestágeno (bien fuera acetato de medroxiprogesterona o progesterona micronizada), por 3 años aumentaron de manera significativa la BMD de la columna en 3.5% a 5.0% con un incremento de 1.7% en la BMD de la cadera. El estudio WHI[246], un ensayo clínico controlado de 5 años en mujeres postmenopáusicas de 50 a 79 años de edad (n= 16,608), reportó que las dosis estándar diarias de EPT (0.625 mg de estrógenos conjugados más 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona) aumentaban de manera significativa la BMD de la columna y la cadera total en 4.5% y 3.7%, respectivamente, respecto a placebo.

Efectos de dosis menores a las estándar de ET/EPT sobre la BMD se han investigado. Ensayos clínicos controlados[247-251] que utilizaron dosis tan bajas como 0.3 mg diarios de estrógenos conjugados orales, 0.25 mg diarios de 17ß-estradiol micronizado oral y 0.014 mg diarios de 17ß-estradiol transdérmico reportaron incrementos significativos en la BMD de la columna y la cadera respecto a placebo. Estos ensayos fueron conducidos tanto en poblaciones de mujeres postmenopáusicas tempranas (edad media 51-52 años) o mayores (edad promedio 67-74 años). Cambios en la BMD lumbar se encontraron en el rango de 1% a 3%, significativamente mejor que en el placebo.

Mejorías significativas en la BMD también se han observado con dosis sistémicas de estrógenos administradas a través de un anillo vaginal (Femring)[252]. En un ensayo clínico controlado de 174 mujeres postmenopáusicas menores de 65 años, dosis diarias de 0.05 mg y 0.1 mg de acetato de estradiol administrados a través del anillo aumentaron significativamente la BMD en la cadera (1.7% y 1.8%, respectivamente) y en la columna lumbar (2.7% y 3.3%) comparadas con la línea de base.

Fractura

Evidencia tanto de ensayos clínicos controlados como de estudios observacionales indica que las dosis estándar de ET/EPT (incluyendo 0.625 mg diarios de estrógenos conjugados o su equivalente) reducen el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas. Dos metaanálisis han encontrado que la ET/EPT reduce significativamente el riesgo de fractura hasta en 27%[253,254].

Dos grandes estudios observacionales soportan estos datos. El estudio de Valoración Nacional de Riesgo de Osteoporosis (NORA) examinó 200.160 mujeres postmenopáusicas y reportó que el uso corriente de estrógenos se asoció con una reducción significativa en el riesgo de nueva fractura[86]. Las participantes eran por lo menos de 50 años y no tenían diagnóstico previo de osteoporosis. El Estudio del Millón de Mujeres[255], un estudio observacional prospectivo de 138,737

mujeres postmenopáusicas, reportó que el uso de ET/EPT aportaba un reducción significativa del RR en la incidencia de fracturas.

Los resultados fueron confirmados en el WHI. En ambos brazos, el de EPT[246] y el de ET[256], se observaron reducciones significativas en el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y totales comparadas con placebo. Los criterios de selección y los desenlaces evaluados en el WHI (la mujeres no fueron seleccionadas con base en un factor de riesgo establecido para osteoporosis o nivel de BMD; los desenlaces incluyeron fracturas de cadera, puño o antebrazo distal, de vértebra clínicamente identificadas y fracturas totales) están en contraste con el diseño de estudios para reducción de riesgo de fracturas con bisfosfonatos o SERMs[39,199,201,202,205,206]. En aquellos estudios, las mujeres fueron seleccionadas sobre la base de alto riesgo para osteoporosis (fractura vertebral prevalente y/o baja BMD) y las fracturas vertebrales detectadas por radiografía fueron con frecuencia un desenlace primario.

El Estudio del Millón de Mujeres[255], aunque con un diseño observacional, abordó asuntos relativos a la ET/EPT y el riesgo de fractura que no pudieron ser evaluados en los estudios WHI, tales como comparaciones entre las diferentes formulaciones de EPT, dosis y vías de administración. Cuando la disminución global del riesgo de fractura se examinó por tipo de hormona, no se encontró ninguna diferencia entre la ET y la EPT. La progestina continua o cíclica tampoco afectó los resultados. Aún más, el RR de fractura no fue diferente cuando se compararon productos específicos de estrógenos o progestágenos (estrógenos conjugados vs. estradiol; acetato de medroxiprogesterona vs. noretisterona o norgestrel/levonorgestrel). Este estudio no reportó específicamente sobre la protección posible contra fracturas aportada por dosis bajas de estrógenos (0.3 mg), pero encontró que reducciones del riesgo para dosis mayores a 0.625 mg eran similares a las de dosis de 0.625 mg o menores.

Manejo de la terapia

La indicación primaria para la ET/EPT sistémica es en aquellas mujeres que experimentan síntomas moderados a severos de la menopausia (síntomas vasomotores, atrofia genital).

En el WHI, la EPT sistémica (estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona) en dosis estándar por 5.6 años en mujeres postmenopáusicas de 50 a 79 años se asoció con un aumento significativo en el riesgo de cáncer de mama[257], accidente cerebrovascular[258,259], y eventos tromboembólicos[260]. En mujeres con antecedente de histerectomía, la ET sola por 6.8 años resultó en un aumento significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda, mientras que el cáncer de mama, la enfermedad coronaria, el tromboembolismo venoso total y la embolia pulmonar no fueron aumentados signficativamente[256]. Para mujeres postmenopáusicas de 65 a 79 años seguidas por una media de 4.0 años, el Estudio de (WHI-MS) Memoria de Iniciativa de Salud de las Mujeres[261] encontró un aumento significativo en demencia probable en aquellas que recibieron EPT. Después de un seguimiento promedio de 5.2 años hubo una tendencia no significativa de aumento en demencia probable en mujeres asignadas a ET sola.

La NAMS recomendó el uso de ET/EPT en las dosis efectivas más bajas consistentes con las metas de tratamiento[262]. Sin embargo, dosis menores de ET/EPT a las usadas en el WHI, no han sido examinadas con respecto a la eficacia en fracturas. El uso extendido de terapia hormonal es una opción para mujeres que tienen reducción establecida en la masa ósea, sin tener en cuenta la presencia de síntomas de la menopausia, para la prevención de mayor pérdida ósea y/o reducción de fracturas osteoporóticas cuando terapias alternativas no son apropiadas u ocasionan efectos secundarios, o cuando los beneficios del uso extendido, se espera, excedan los riesgos. El tiempo óptimo para iniciar la ET/EPT así como la duración adecuada de la terapia no se han establecido, pero podría utilizarse ampliamente en los primeros años luego de la menopausia. Los beneficios de la terapia hormonal en el hueso se pueden disipar rápidamente luego de la suspensión del tratamiento.

Suspensión de la terapia

Estudios han mostrado una pérdida de BMD de 3% a 6% durante el primer año luego del cese de la ET/EPT sistémica[260,263-266]. Los datos también

indican que la reducción en el riesgo de fracturas con ET/EPT no persiste luego de descontinuar la terapia. En el Estudio del Millón de Mujeres[255], la usuarias pasadas de terapia hormonal no tuvieron protección contra fracturas y las tasas de incidencia retornaron a aquellas de nunca usuarias cerca de 1 año después del cese del uso. En el estudio NORA[267], las fracturas clínicas de la cadera, la columna, el antebrazo, la muñeca o las costillas se redujeron en las usuarias actuales de ET/EPT pero no en mujeres que la habían suspendido 5 años antes. En un análisis posterior de las fracturas de cadera, las mujeres que habían suspendido la ET/EPT en los 5 años previos tenían un riesgo para fractura de cadera por lo menos tan alto como las mujeres que nunca la habían usado[268].

Calcitonina

La calcitonina de salmón está aprobada por el gobierno para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, pero no para su prevención[269]. Está disponible en los Estados Unidos como un spray nasal (mercadeado como Miacalcin Spray Nasal, Fortical Spray Nasal) y una inyección subcutánea (mercadeada como Miacalcin Inyección). Está disponible en Canadá como spray nasal (Miacalcin Spray Nasal y genéricos) y una forma inyectable (Calcimar solución, Caltine), aunque estos inyectables no están indicados para osteoporosis.

La calcitonina es un inhibidor de la resorción ósea. En su utilización clínica, sin embargo, la reducción en el recambio óseo con calcitonina es mucho menor que con otros agentes antirresortivos. Un pequeño estudio para hallar dosis de calcitonina intranasal en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis mostró incrementos significativos en la BMD de columna de 3% respecto a la línea de base[270].

En el estudio Prevención de Recurrencia de Fracturas Osteoporóticas (PROOF)[271], un ensayo clínico controlado con dosis de spray intranasal de calcitonina de 200 UI diarias por 5 años redujeron significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en 33% en comparación con placebo en 1.255 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis establecida. No se observó efecto en las fracturas no vertebrales o de cadera. Sin embargo, no se encontraron reducciones estadísticamente significativas en las fracturas con 100 UI/día o 400 UI/día. No hubo efectos mayores en la BMD de la cadera con ninguna dosis. La ausencia de una dosis respuesta, así como una tasa de abandonos de 60%, llevó a algunos expertos a dudar sobre la confiabilidad de estos datos.

La calcitonina ha demostrado que reduce el dolor óseo ocasionado por las fracturas vertebrales por compresión más rápido que el placebo inmediatamente después de una fractura[272,273]; sin embargo, no se ha demostrado que reduzca el dolor en otras situaciones[274]. Los eventos adversos relacionados con la droga incluyen náuseas, inflamación local y enrojecimiento de la cara o manos cuando la calcitonina se da como inyección e irritación nasal con la formulación en spray.

Dado que la calcitonina es un agente menos efectivo que otras terapias farmacológicas para la osteoporosis, se reserva como una alternativa para mujeres que no pueden o eligen no tomar uno de los otros agentes para osteoporosis. La eficacia de la calcitonina no ha sido observada en mujeres postmenopáusicas recientes; por ende, la etiqueta del producto recomienda su uso sólo en mujeres con osteoporosis que llevan más de 5 años en menopausia.

Terapias combinadas

Combinar agentes antirresortivos potentes se traduce en pequeños incrementos adicionales de la densidad ósea. En mujeres postmenopáusicas (edad promedio 61-62 años) con baja masa ósea, la mejoría en la BMD en la columna y la cadera fueron significativamente mayores con la combinación de alendronato y ET (8.3%) que los resultados para cada agente solo (6.0%)[275]. La combinación de risedronato y ET/EPT también ha mostrado ser favorable, aunque los efectos sobre la BMD son modestos respecto a cada agente por separado[276]. No se conoce si el aumento en la BMD resulta en mejor protección contra fractura y la seguridad a largo plazo de las terapias combinadas no ha sido evaluada. Una preocupación es si la combinación de dos terapias antirresortivas puede sobresuprimir el remodelado óseo, afectando de manera adversa la calidad ósea y por ende

aumentar la probabilidad de una fractura. Combinar agentes antirresortivos no es generalmente recomendado.

Combinar un agente anabólico como el teriparatide con uno antirresortivo ha sido considerado. Incrementos significativos en la BMD ocurrieron en un ensayo clínico controlado cuando el teriparatide se adicionó a la ET que se estaba usando[238]. Cuando se combinaron PTH 1-84 y alendronato, la respuesta de la BMD fue menor que la vista con PTH sola[241]. Con base en los datos disponibles, no se pueden hacer recomendaciones en pro o en contra de combinar drogas antirresortivas y anabólicas.

Tibolona

La tibolona está aprobada en muchos países, mas no en los Estados Unidos o Canadá para la prevención de osteoporosis. En el estudio de Intervención a Largo Plazo sobre Fracturas con Tibolona (LIFT)[277], la tibolona redujo el riesgo de fractura vertebral y no vertebral, cáncer de mama y posiblemente el cáncer de colon, pero aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres postmenopáusicas mayores con osteoporosis.

Nuevas terapias prometedoras

Varias drogas nuevas son prometedoras para el tratamiento y/o la prevención de la osteoporosis. Algunas están disponibles por fuera de Norteamérica y otras están en desarrollo clínico. Éstas incluyen el ranelato de estroncio, PTH 1-84, otros SERMs (basedoxifeno, lasofoxifeno), calcitonina oral, denosumab y odanacatib, un inhibidor de la catepsina K. Este documento solamente resumirá datos para aquellas terapias que han demostrado eficacia contra fracturas en estudios publicados.

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio oral (mercadeado como Protelos o Protos) está aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en muchos países por fuera de Norteamérica. Su dosificación incluye la disolución de 2 gm de ranelato de estroncio en agua y tomarlos antes de acostarse. Otras sales de estroncio están disponibles como suplementos, pero no hay estudios disponibles que evalúen su eficacia y seguridad.

Un gran ensayo clínico controlado en mujeres postmenopáusicas en Europa y Australia que tuvo como desenlace primario el de fracturas vertebrales[278], demostró que 3 años de terapia aumentaban significativamente la densidad ósea en la columna (15%) y el cuello femoral (8%). Comparado con el placebo, el riesgo de fracturas de columna en las mujeres tratadas con estroncio se redujo significativamente en 49% luego de 1 año y 41% tras 3 años. Un segundo ensayo clínico controlado que investigó las fracturas no vertebrales[279], reportó que luego de 3 años estas fracturas se reducían en un 16% en mujeres tratadas comparadas con el placebo. En un subgrupo de mujeres de alto riesgo (mayores de 74 años con score-T de cuello femoral menor de -2.4), la reducción de fracturas de cadera fue de 36%. Cambios modestos en marcadores de recambio óseo se han observado con la terapia de estroncio, pero el mecanismo exacto por el que el ranelato de estroncio ejerce su efecto es desconocido. Efectos adversos relacionados con la droga incluyen aumentos significativos en náuseas y diarrea que se resolvieron luego de 3 meses, así como tromboembolismo venoso. Durante la vigilancia posterior al mercadeo, casos raros de síndrome de hipersensibilidad o DRESS (Rash por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos) fueron reportados. La densidad ósea en pacientes que toman ranelato de estroncio se verá aumentada artificialmente por los efectos del mayor número atómico del ranelato de estroncio respecto al calcio.

Hormona paratiroidea 1-84

La PTH completa, PTH 1-84, es mercadeada en Europa y otros países como PreOs. En un ensayo clínico controlado de 2.532 mujeres con osteoporosis postmenopáusica, la PTH 1-84 administrada como inyección subcutánea diaria en dosis de 100 μg diarios aumentó la BMD lumbar en 6.9% y la región de la cadera total en 2.1% comparada con el placebo[280]. El riesgo de fractura vertebral se redujo en un 58%. No se

observó ningún efecto en fracturas no vertebrales. Hipercalcemia e hipercalciuria ocurrieron más comúnmente con PTH 1-84 que con placebo.

Bazedoxifeno

Este SERM ha prevenido la pérdida ósea y disminuido el recambio óseo sin estimular el endometrio en mujeres postmenopáusicas sanas con BMD normal o baja[281]. En un ensayo clínico controlado de 3 años que incluyó 6.847 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (edad promedio 66 años), el bazedoxifeno en dosis de 20 o 40 mg diarios redujo la incidencia de fracturas vertebrales en 42% y 37%, respectivamente, en el grupo de tratamiento activo[282]. Globalmente, no se observó efecto sobre las fracturas no vertebrales. El perfil de tolerabilidad del tratamiento con bazedoxifeno fue similar al del raloxifeno e incluyó aumento en los síntomas vasomotores, tromboembolismo venoso y calambres musculares comparado con el placebo.

Lasofoxifeno

El lasofoxifeno es otro SERM que aumentó la BMD en la columna lumbar y redujo los marcadores de recambio óseo modestamente más que el raloxifeno en mujeres postmenopáusicas jóvenes sin osteoporosis[283]. En un estudio de fase 3 que incluyó 8.556 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, el lasofoxifeno en dosis diarias de 0.25 mg y 0.5 mg redujo significativamente el riesgo de fracturas vertebrales comparado con el placebo en 31% y 42%, respectivamente[284]. La dosis mayor también redujo significativamente la incidencia de fracturas no vertebrales en un 22%. En ese estudio, el lasofoxifeno redujo significativamente la incidencia de cáncer de mama ER positivo. La incidencia de tromboembolismo venoso se aumentó con ambas dosis de terapia, similar a los efectos observados con estrógenos y otros SERMs. No se observaron efectos significativos del tratamiento sobre la incidencia de accidente cerebrovascular o enfermedad coronaria.

Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra el ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa B (RANKL), un miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral expresado en la superficie de los osteoblastos. Al bloquear la interacción entre RANKL y RANK, el denosumab inhibe la resorción ósea por los osteoclastos. El denosumab es dosificado como una inyección subcutánea cada 6 meses. En mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea, el denosumab aumentó la masa ósea en varios sitios del esqueleto, de manera similar o ligeramente mayor que el alendronato en dosis de 70 mg semanales[285]. En un estudio de fase 3 de 7.808 mujeres con osteoporosis, el denosumab redujo la incidencia de fracturas vertebrales en 68%, las de cadera, 40% y las no vertebrales, 20% comparado con el placebo[286].

La BMD de las regiones de la columna lumbar y la cadera total se incrementó con la terapia de denosumab comparada con placebo, 9.2% y 6.0%, respectivamente. La droga fue bien tolerada. Se observaron con mayor frecuencia infecciones de la piel con el tratamiento que con el placebo.

Recomendaciones

Las estrategias de manejo para osteoporosis en mujeres postmenopáusicas requieren evaluación de factores de riesgo para osteoporosis definida por BMD y para fractura osteoporótica, seguidos por la institución de medidas que se enfoquen en reducir los factores de riesgo a través de cambios en el estilo de vida y, si está indicado, una terapia farmacológica.

Todas las mujeres postmenopáusicas deben ser animadas a emplear prácticas de estilos de vida que reduzcan la pérdida ósea y las fracturas osteoporóticas: mantener un peso saludable, comer una dieta balanceada, obtener cantidades adecuadas de calcio y vitamina D, participar en ejercicios apropiados, evitar el consumo excesivo de alcohol, no fumar y utilizar medidas para prevenir las caídas. La revisión periódica del consumo de calcio y vitamina D y de los comportamientos de estilos de vida es útil. Luego de la menopausia, el riesgo que una mujer tiene de caídas debe ser evaluado anualmente y en cualquier momento, sus cambios en el estado físico o mental.

El examen físico debe incluir la medición anual de la talla y el peso, así como la evaluación de dolor lumbar bajo crónico, cifosis y factores de riesgo.

La medición de BMD está indicada para:

Todas las mujeres postmenopáusicas con causas médicas de pérdida ósea

Todas las mujeres de 65 años de edad o más.

La medición de BMD debe considerarse en mujeres postmenopáusicas de 50 años de edad o más que tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Fractura previa (diferente a cráneo, huesos de la cara, tobillo, dedos de manos y pies) luego de la menopausia.
- Bajo peso (menor de 57.7 kg o 127 lb) o IMC < 21 kg/m^2.
- Historia de fractura de cadera en uno de los padres.
- Fumadora actual.
- Artritis reumatoidea.
- Consumo excesivo de alcohol.

Cuando la medición de BMD está indicada, la DXA es la técnica preferida. Se deben medir la cadera total, el cuello femoral y la columna lumbar postero-anterior, utilizando el más bajo de los tres scores de BMD.

El uso rutinario de marcadores bioquímicos de recambio óseo en la práctica clínica no está generalmente recomendado.

La fractura vertebral debe ser confirmada por radiografías laterales de la columna o visualización VFA de la fractura en el momento de medir la BMD. La fractura vertebral se confirma por una pérdida de altura > 20% en la dimensión anterior, media o posterior de la vértebra en la imagen.

Un consumo adecuado tanto de calcio como de vitamina D, es importante para la salud ósea y se reconoce como un componente importante de cualquier régimen de prescripción de medicamentos para osteoporosis. La NAMS sigue las recomendaciones de la NOF de consumo de calcio de 1.200 mg/día para adultos mayores de 50 años y de vitamina D_3 de 800 a 1.000 UI diarias.

La NAMS recomienda el tratamiento farmacológico de la osteoporosis en las siguientes poblaciones:

- Todas las mujeres postmenopáusicas que tienen una fractura osteoporótica vertebral o de cadera.
- Todas las mujeres postmenopáusicas que tienen niveles de BMD consistentes con osteoporosis (score-T = -2.5) en la columna lumbar, el cuello femoral o la región de la cadera total.
- Todas las mujeres postmenopáusicas que tienen score-T entre -1.0 y -2.5 y un riesgo a 10 años, basado en la calculadora de FRAX, de fractura osteoporótica mayor (columna, cadera, hombro y muñeca) de por lo menos 20% o de fractura de cadera de por lo menos 3%.

Es importante estimular la adherencia al plan de tratamiento e identificar las barreras para no adherencia. El suministrar información clara a las mujeres sobre su riesgo de fractura y el propósito de la terapia de osteoporosis puede ser la vía óptima para mejorar la adherencia.

Durante la terapia es apropiado reevaluar las metas de tratamiento y la elección del medicamento sobre una base móvil, a través del examen periódico y del seguimiento de la medición de BMD. La medición de la BMD tiene un uso limitado en predecir la efectividad de las terapias antirresortivas para reducir el riesgo de fractura. También, las reducciones en el riesgo de fractura con la terapia pueden ocurrir de manera mucho más rápida que cambios en la BMD. Un intervalo apropiado para repetir las pruebas de BMD es entre 1 y 2 años de tratamiento. Parece que existe poco valor en repetir la prueba si la mujer está estable (dentro de los límites del error de precisión del instrumento original).

Para mujeres postmenopáusicas no tratadas, el control con DXA repetidos no es útil hasta que hayan transcurrido 2 a 5 años.

Los bisfosfonatos son drogas de primera línea para tratar mujeres postmenopáusicas con

osteoporosis. Ellos han reducido el riesgo de fracturas vertebrales en 40% a 70% y disminuido la incidencia de fracturas no vertebrales, incluyendo la de cadera, en cerca de la mitad de esta cantidad.

El SERM raloxifeno es considerado con mayor frecuencia para mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea o mujeres más jóvenes con osteoporosis. Previene la pérdida ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales, pero su efectividad en reducir otras fracturas es incierta. Riesgos y beneficios por fuera del esqueleto son importantes cuando se considera la terapia con raloxifeno.

El teriparatide (PTH 1-34) es mejor ofrecido a mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que tienen alto riesgo para fracturas. Las inyecciones subcutáneas diarias han demostrado estimular la formación ósea y mejorar la densidad ósea. La terapia está indicada por máximo 24 meses.

La indicación primaria para le ET/EPT sistémica es tratar los síntomas moderados a severos asociados con la menopausia (especialmente los vasomotores). Cuando los síntomas se han controlado o cesan, la terapia hormonal continuada puede aún considerarse por sus beneficios sobre el hueso, evaluando sus beneficios y riesgos respecto a aquellos de otras terapias alternas.

La ET/EPT puede ser una opción terapéutica por algunos años en la postmenopausia temprana.

La calcitonina no es una droga de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, ya que su eficacia contra fracturas no es fuerte y sus efectos sobre la BMD son menores que los de otros agentes. Sin embargo, es una opción para mujeres con osteoporosis que tienen más de 5 años de menopausia. La terapia con calcitonina puede reducir el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis, aunque la evidencia que documenta esta protección contra fracturas no es fuerte. No está recomendada para el tratamiento del dolor óseo, excepto aquel que es agudo producido por fracturas vertebrales por compresión.

Los datos son inadecuados para hacer recomendaciones definitivas respecto a disposiciones sobre la combinación o el uso seriado de terapias anabólicas y antirresortivas.

El tratamiento de la osteoporosis debe ser a largo plazo en la mayoría de mujeres. Si aparecen efectos adversos relacionados con las drogas, estrategias adecuadas de manejo deben instaurarse. Si estos eventos adversos persisten, se puede requerir el cambio a otro agente.

Las decisiones de descontinuar o suspender la terapia se basan en los riesgos de fractura de la mujer y su respuesta al tratamiento. Dada la falta de certeza de la seguridad de las drogas a largo plazo, se hace necesaria la monitorización cuidadosa. El riesgo de fractura luego de suspender la terapia no ha sido evaluado adecuadamente.

Bibliografía II

96. Ervin RB. Healthy eating index scores among adults, 60 years of age and over, by sociodemographic and health characteristics: United States, 1999-2002. *Adv Data* 2008;395:1-16.

97. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-875.

98. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-683.

99. Ervin RB, Wang CY, Wright JD, Kennedy-Stephenson J. Dietary intake of selected minerals for the United States population: 1999-2000. *Adv Data* 2004;341:1-5.

100. Ireland P, Fordtran JS. Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studies by intestinal perfusion. *J Clin Invest* 1973;52:2672-2681.

101. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-3224.

102. Lips P, Duong T, Oleksik A, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-1221.

103. Heaney RP, Recker RR, Ryan RA. Urinary calcium in perimenopausal women: normative values. *Osteoporos Int* 1999;9:13-18.

104. National Osteoporosis Foundation. Clinicians Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, D.C.: National Osteoporosis Foundation, 2008. Available at: http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf. Accessed August 22, 2009.

105. National Institutes of Health. NIH consensus development panel on optimal calcium Intake. Optimal calcium intake. *JAMA* 1994;272:1942-1948.

106. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, D.C. National Academy Press, 1997.

107. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167 (Suppl 10):S1-S34.

108. Statistics Canada. Canadian community health survey, cycle 2.2, nutrition (2004). Nutrient intakes from food. Provincial, regional and national summary data tables, vol. 1. http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/surveill/nutrition/commun/index-eng.php. Accessed September 3, 2009.

109. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intakes of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008;51:1073-1079.

110. The North American Menopause Society. The role of calcium in peri and postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13:862-877.

111. Heaney RP. Calcium supplementation and incident kidney stone risk: a systematic review. *J Am Coll Nutr* 2008;27:519-527.

112. Heaney RP. Optimal vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2009;24:755.

113. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.

114. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.

115. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87-98.

116. American Academy of Dermatology and AAD Association. Position statement on vitamin D. Available at: http://www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/PS/PS-Vitamin%20D.pdf. Accessed September 3, 2009.

117. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130-2135.

118. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18.

119. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854-858.

120. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-5391.

121. 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;93:677-681.

122. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1706S-1709S.

123. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al., for the RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-1628.

124. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-2264.

125. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;23:878-883.

126. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-351.

127. Pfeifer 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;15:1113-1118.

128. 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;17:656-663.

129. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.

130. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, D.C.: National Academy Press, 2001.

131. Braam LA, Knapen MH, Geusens P, et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int* 2003;73:21-26.

132. Bolton-Smith C, McMurdo ME, Paterson CR, et al. Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. *J Bone Miner Res* 2007;22:509-519.

133. Cheung AM, Tile L, Lee Y, et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO Trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2008;5:e196.

134. Mutlu M, Argun M, Kilic E, Saraymen R, Yazar S. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal postmenopausal women. *J Int Med Res* 2007;35:692-695.

135. Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1232S-1239S.

136. Odabasi E, Turan M, Aydin A, Akay C, Kutlu M. Magnesium, zinc, copper, manganese, and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis. Can magnesium play a key role in osteoporosis? *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:564-567.

137. Spencer H, Fuller H, Norris C, Williams D. Effect of magnesium on the intestinal absorption of calcium in man. *J Am Coll Nutr* 1994;13:485-492.

138. Durlach J, Bac P, Durlach V, Rayssiguier Y, Bara M, Guiet-Bara A. Magnesium status and ageing: an update. *Magnes Res* 1998;11:25-42.

139. Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. *Osteoporos Int* 1996;6:453-461.

140. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:2504-2512.

141. Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzka V. Protein intake: effects on bone mineral density and the rate of bone loss in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1517-1525.

142. Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R, et al. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr* 1992;11:519-525.

143. Heaney RP, Layman DK. Amount and type of protein influences bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1567S-1570S.

144. Branca F. Dietary phyto-oestrogens and bone health. *Proc Nutr Soc* 2003;62:877-887.

145. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Ipriflavone Multicenter European Fracture Study. *JAMA* 2001; 285:1482-1488.

146. Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SS, Woo JL. Beneficial effect of soy isoflavones on bone mineral content was modified by years since menopause, body weight, and calcium intake: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2004;11:246-254.

147. Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, et al. Critical review of health effects of soyabean phyto-oestrogens in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc* 2006;65:76-92.

148. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008;27:57-64.

149. Marini H, Minutoli L, Polito F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:839-847.

150. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:65-74.

151. Gallagher JC, Satpathy R, Rafferty K, Haynatzka V. The effect of soy protein isolate on bone metabolism. *Menopause* 2004;11:290-298.

152. Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004;79:326-333.

153. Brink E, Coxam V, Robins S, et al. Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:761-770.

154. Liu J, Ho SC, Su YX, et al. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2009; 44:948-953.

155. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporos Int* 2001;12:688-698.

156. Wilsgaard T, Emaus N, Ahmed LA, et al. Lifestyle impact on lifetime bone loss in women and men: the Tromso Study. *Am J Epidemiol* 2009;169:877-886.

157. Dook JE, James C, Henderson NK, Price RI. Exercise and bone mineral density in mature female athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:291-296.

158. Kannus P, Haapasalo H, Sievänen H, Oja P, Vuori I. The site-specific effects of long-term unilateral activity on bone mineral density and content. *Bone* 1994;15:279-284.

159. Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S. Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *J Bone Miner Res* 2004;19:352-359.

160. Rubin C, Recker R, Cullen D, Ryaby J, McCabe J, McLeod K. Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *J Bone Miner Res* 2004;19:343-351.

161. Snow-Harter C, Bouxsein ML, Lewis BT, Carter DR, Marcus R. Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: a randomized exercise intervention trial. *J Bone Miner Res* 1992;7:761-769.

162. 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;57:599-604.

163. Notelovitz M, Martin D, Tesar R, et al. Estrogen therapy and variable resistance weight training increase bone mineral in surgically menopausal women. *J Bone Miner Res* 1991;6:583-590.

164. 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;50:905-911.

165. Sinkai M, Itoli E, Wahner HW, et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002;30: 836-841.

166. Huntoon EA, Schmidt CK, Sinaki M. Significantly fewer refractures after vertebroplasty in patients who engage in back-extensor-strengthening exercises. *Mayo Clin Proc* 2008;83:54-57.

167. Hongo M, Itoi E, Sinaki M, et al. Effect of low-intensity back exercise on quality of life and back extensor strength in patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2007;18:1389-1395.

168. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-1767.

169. O'Loughlin JL, Robitaille Y, Boivin JF, Suissa S. Incidence of and risk factors for falls and

injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 1993;137:342-354.

170. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4: CD000340.

171. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:850-853.

172. Cameron ID, Cumming RG, Kurrle SE, et al. A randomised trial of hip protector use by frail older women living in their own homes. *Inj Prev* 2003;9:138-141.

173. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD001255.

174. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, et al. Cigarette smoking, obesity, and bone mass. *J Bone Miner Res* 1989;4:737-741.

175. Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1271-1276.

176. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1991;6:331-338.

177. Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk for hip fracture in women. *Arch Intern Med* 2001;161:983-988.

178. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a metaanalysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155-162.

179. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone* 2000;27:429-436.

180. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999;14:215-220.

181. Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. Cigarette smoking, serum estrogens and bone loss during hormone replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med* 1985;313:973-975.

182. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997;315:841-846.

183. Tucker KL, Jugdaohsingh R, Powell JJ, et al. Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1188-1196.

184. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kannel WB, Kiel DP. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1995;142: 485-492.

185. Felson DT, Kiel DP, Anderson JJ, Kannel WB. Alcohol consumption and hip fractures: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1988;128:1102-1110.

186. Kool B, Ameratunga S, Robinson E, Crengle S, Jackson R. The contribution of alcohol to falls at home among working-aged adults. *Alcohol* 2008;42:383-388.

187. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:737-742.

188. McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271-287.

189. Tosteson ANA, Grove MR, Hammond CS, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003;115:209-216.

190. Segal E, Tamir A, Ish-Shalom S. Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens. *Isr Med Assoc J* 2003;5:859-862.

191. McClung M. Bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:253-271.

192. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 2000;12:1-12.

193. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-111.

194. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in

postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315-1322.

195. Boniva [package insert]. Roche Laboratories; 2008.

196. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: a doubleblind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:253-261.

197. McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, et al., for the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4879-4885.

198. Liberman UA, Weiss SR, Broll JL. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-1443.

199. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al., for the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19:1259-1269.

200. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al., for the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-1199.

201. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, 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;348:1531-1541.

202. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-4124.

203. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, et al. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:396-402.

204. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-468.

205. 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.

206. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-340.

207. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120-126.

208. McClung MR, Wasnich RD, Recker R, et al., for the Oral Ibandronate Study Group. Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:11-18.

209. Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-1249.

210. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al., for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.

211. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Research Advisory Group. *Osteoporos Int* 2001;12:140-151.

212. Hodsman A, Adachi J, Olszynski W. Use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the scientific advisory board of the Osteoporosis Society of Canada. *Can Med Assoc J* 1996;155(suppl):S945-S948.

213. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential

complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-1304.

214. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2008;20:1353-1362.

215. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22:346-350.

216. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-534.

217. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-1668.

218. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-1575.

219. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104:83-93.

220. Wasnich RD, Bagger YZ, Hosking DJ, et al., for the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. Changes in bone density and turnover after alendronate or estrogen withdrawal. *Menopause* 2004;11:622-630.

221. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int* 2008;19:1613-1620.

222. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2008;19:365-372.

223. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-1647.

224. Ettinger B, Black DM, Mitlack BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-645.

225. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al., for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-3617.

226. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1140-1143.

227. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-2197.

228. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-134.

229. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al., for CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-1761.

230. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al., for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004;104:837-844.

231. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegvi A, et al., for the MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-857.

232. Ensrud K, Genazzani AR, Geiger MJ, et al. Effect of raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Cardiol* 2006;97:520-527.

233. Barrett- Connor E, Mosca L, Collins P, et al., for the Raloxifene Use for The Heart Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-137.

234. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, Mitlak B, Mosca L, Grady D. Raloxifene risk for stroke based on the Framingham stroke risk score. *Am J Med* 2009;122:754-761.

235. Neele SJ, Evertz R, De Valk-De Roo G, Roos JC, Netelenbos JC. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone* 2002;30:599-603.

236. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al., for the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514-1524.

237. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001;16:1846-1853.

238. Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997;350:550-555.

239. 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;344:1434-1441.

240. Forteo [package insert]. Eli Lilly and Company; 2004.

241. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al, for the PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:555-565.

242. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129-2134.

243. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:745-751.

244. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al, for the Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Metaanalyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Metaanalysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:529-539.

245. Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996;276:1389-1396.

246. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-1738.

247. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002;287:2668-2676.

248. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17A-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1042-1048.

249. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443-451.

250. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:897-904.

251. Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal

estradiol for preventing postmenopausal bone loss: Transdermal Estradiol Investigator Group. *Obstet Gynecol* 1999;94:330-336.

252. Al-Azzawi F, Lees B, Thompson J, Stevenson JC. Bone mineral density in postmenopausal women treated with a vaginal ring delivering systemic doses of estradiol acetate. *Menopause* 2005;12:331-339.

253. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-1037.

254. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891-2897.

255. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I, for the Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291: 2212-2220.

256. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. for the Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291: 1701-1712.

257. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al., for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-3253.

258. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al., for the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-2684.

259. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.

260. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573-1580.

261. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al., for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-2662.

262. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15:584-603.

263. Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4914-4923.

264. Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E, for the PEPI Safety Follow-up Study. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002;162:665-672.

265. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:875-883.

266. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:385-390.

267. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects of bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003;10:412-419.

268. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol* 2004;103:440-446.

269. Silverman SL. Calcitonin. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:273-284.

270. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305:556-561.

271. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. PROOF study group. *Am J Med* 2000;109:267-276.

272. Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989;11:205-209.

273. Lyritis GP, Ioannidis GV, Karachalios T, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective doubleblind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Clin J Pain* 1999;15:284-289.

274. Blau LA, Hoehns JD. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral pain. *Ann Pharmacother* 2003;37:564-570.

275. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effect in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:720-726.

276. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1890-1897.

277. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al., for the LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;14;359:697-708.

278. Meunier PJ, 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: 459-468.

279. 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;90:2816-2822.

280. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:326-339.

281. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2008;23:525-535.

282. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923-1934.

283. Cummings SR, Eastell R, Ensrud K, et al. The effects of lasofoxifene on fractures and breast cancer: 3-year results from the PEARL trial. *J Bone Miner Res* 2008;23(Suppl 1):S81.

284. McClung MR, Siris E, Cummings S, et al. Prevention of bone loss in postmenopausal women treated with lasofoxifene compared with raloxifene. *Menopause* 2006;13:377-386.

285. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821-831.

286. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al., for the FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.