

Primer Consenso Ecuatoriano para el Manejo y Prevención de Osteoporosis

JULIO DE 2022



Primer Consenso Ecuatoriano para el

Manejo y Prevención de Osteoporosis

JULIO DE 2022

— AUTORES

Carlos Ríosai, Sara Vargasa, José Gonzáleza, Claudia Vera^a, Andrés Zúñiga^{agh}, José Martínez^{agh}, Mayra Castillo^a, Raúl Jervis^a, Rosa Salazar^a, Sergio Guevara^a, Gabriela Torresa, Franklín Uguñaa, Daniel Osvaldo Messinab, José Luis Neyroc, Daniel Fernándezd, Génessis Maldonado^e, María Intriago^f, Mario Moreno^{ahi}.

COORDINADORES NACIONALES

Dr. Mario Moreno A. Dr. Carlos Ríos A.

ASESORES INTERNACIONALES

Dr. José Luis Neyro Dr. Daniel Messina

— ORTOGRAFÍA Y CUADROS

Alejandro Ríos A.

DISEÑO GRÁFICO

Daniela Mora H. Alfredo Ramírez Isabela Velarde Analía Moncayo

- a. Sociedad Ecuatoriana de Reumatología
- b. Servicio de Reumatología, Hospital Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina
- c. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Cruces, Universidad del País Vasco EHU-UPV. Baracaldo Bizkaia-España
 d. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia
- Hospital Loyola MacNeal. Berwyn, Estados Unidos
- Hospital Jackson Memorial. Miami, Estados Unidos
- Centro de Especialidades Médicas IRHED. Samborondon, Ecuador.
- h. Servicio de Reumatología, Hospital Luis Vernaza. Guayaquil, Ecuador.
- Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Guayaquil, Ecuador.



Comisión directiva 2021-2023

Dr. José Martínez

Presidente

Dra. Mayra CastilloSecretaria

Dra. Ivonne Quezada *Tesorera*

— COORDINADORES

Dra. Wendy Calapaqui *Pichincha*

Dr. Carlos Encalada *Azuay*

Dra. Amada Barcia *Manabí*

— COMITÉ CIENTÍFICO

Dra. Claudia Vera *Coordinadora*

Dr. Carlos Encalada Dr. Andrés Zúñiga Dr. Antonio Wong Dra. Amada Barcia Dr. Carlos Ríos Dr. Franklín Uguña



RESUMEN

En Ecuador se considera que alrededor del 19% de los adultos mayores de 65 años presentan osteoporosis. Al momento, no existe un consenso nacional para el manejo y prevención de osteoporosis. Debido a esto la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología presentó el proyecto para la elaboración del primer consenso ecuatoriano para el manejo y prevención de osteoporosis. Se invitó a participar a un panel de especialistas en múltiples áreas y amplia trayectoria. El consenso se llevó a cabo mediante el método Delphi. Se crearon seis dimensiones de trabajo: definición y epidemiología de la osteoporosis, herramientas de predicción del riesgo de fractura, tratamiento no farmacológico, tratamiento farmacológico, calcio y vitamina D, y osteoporosis inducida por glucocorticoides. Luego de tres rondas de trabajo, se obtuvo un consenso para el manejo y prevención de osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

Debido al incremento de la expectativa de vida en la población mundial, la evaluación y el manejo de la osteoporosis se ha vuelto más relevante. En Ecuador se considera que alrededor del 19% de los adultos mayores de 65 años presentan osteoporosis(1). Al momento, no existe un consenso nacional para el manejo y prevención de osteoporosis. Debido a esto la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología presentó el proyecto para la elaboración del primer consenso ecuatoriano para el manejo y prevención de osteoporosis.

METODOLOGÍA

Consenso

En un consenso no es necesario que todos los participantes lleguen a un acuerdo(2), se debe establecer un rango específico previo a la realización del consenso. Se tomó como medida el porcentaje de aceptación del 80% entre los participantes(3).

Participantes

Se tomó en consideración especialistas en el campo de la reumatología, endocrinología, traumatología y ginecología, debido a que la heterogeneidad del grupo otorga más credibilidad a la metodología del consenso y la experiencia de cada participante contribuye inmensamente a una discusión adecuada(4,5).



Método Delphi

Descrito por primera vez en 1960, desarrollado para obtener un consenso acerca de un tema específico de una manera sistemática(6). El método Delphi es empleado cuando se debe obtener un consenso de un grupo grande de especialistas que no pueden ser reunidos en un sitio específico debido a motivos logísticos o económicos(7). El proceso está representado en la figura 1. Se creó un cuestionario, el cual incluía la escala Likert e inclusión de comentarios. La primera ronda se realizó en diciembre de 2021, seguido de la segunda ronda en febrero de 2022 y tercera ronda en marzo de 2022. Los datos fueron compartidos con los especialistas al final de cada ronda.

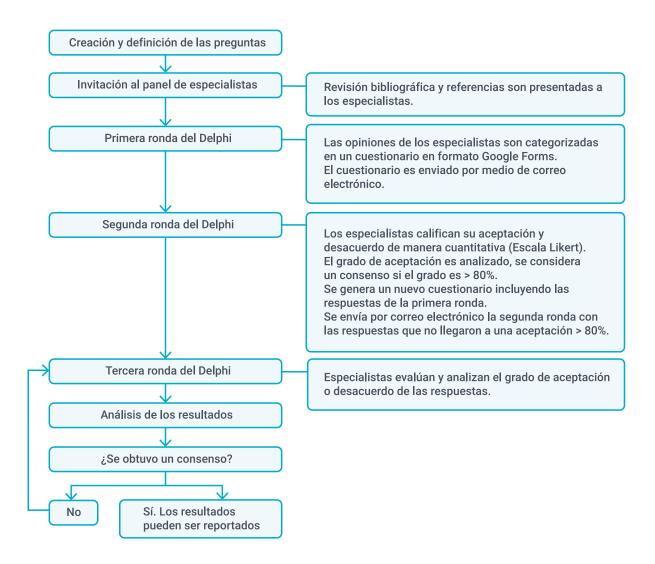


Figura 1 Metodología Delphi

Sistema de clasificación de las recomendaciones y niveles de evidencia

La clase de recomendación indica la fortaleza de la recomendación, teniendo en cuenta la magnitud y beneficios en proporción a los riesgos. El nivel de evidencia clasifica la calidad de la evidencia científica que respalda la intervención en base al tipo, cantidad y consistencia de los estudios clínicos aleatorizados y otras fuentes (8)(Tabla 1 y 2).



Clase (fuerza) de las recomendaciones

| CLASE 1 (FUERTE) | Beneficio >>> Riesgo | |
|---|------------------------------|--|
| Evidencia y/o acuerdo general sobre si la utilidad/eficacia del tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo. | Es recomendable, es indicado | |
| CLASE IIA (MODERADO) | Beneficio >> Riesgo | |
| Evidencia es contradictoria y/o presenta divergencia de opiniones sobre la utilidad/eficacia del tratamiento o procedimiento dado que el peso de la evidencia/opinión está a afavor de la utilidad/efiacia. | Debería ser considerado | |
| CLASE IIB (DÉBIL) | Beneficio > Riesgo | |
| La utilidad/eficacia está menos establecida por evidencia/opinión. | Puede ser considerado | |
| CLASE III (NO BENEFICIOS) | Riesgo > Beneficio | |
| Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento o procedimiento dado no es útil/efectivo y en algunos casos, puede ser dañino. | No es recomendable | |

Tabla 1 Clase de recomendación

Niveles (calidad) de evidencia

| NIVEL A | CALIDAD DE EVIDENCIA |
|---|----------------------|
| Evidencia de alta calidad de más de un estudio clínico aleatorizado Meta-análisis de alta calidad en base a estudios clínicos aleatorizados Uno o más estudios clínicos aleatorizados corroborados con registros de alta calidad | Alto |
| NIVEL B-R (ALEATORIZADOS) | |
| Evidencia de moderada calidad de más de un estudio clínico aleatorizado Meta-análisis de moderada calidad en base a estudios clínicos aleatorizados | Moderado |
| NIVEL B-NR (NO ALEATORIZADOS) | |
| Evidencia de moderada calidad de uno o más estudios no aleatorizados, observacionales o registros de estudios Meta-análisis de los estudios no aleatorizados, observacionales | Moderado |
| NIVEL C-DL (DATA ILIMITADA) | |
| Estudios aleatorizados o no aleatorizados con limitaciones del diseño o ejecución. Meta-análisis de dichos estudios | Bajo |
| NIVEL C-OE (OPINIÓN DE ESPECIALISTAS) | |
| Basado en consensos de especialistas o experiencia clínica | Bajo |
| NIVEL D | |
| Cualquier estimado de efecto es incierto, basado en opiniones de especialistas, sin evidencia de investigación directa | Muy bajo |

Tabla 2 Niveles de evidencia basados en calidad.



Definición y epidemiología de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por disminución de la densidad mineral ósea con alteraciones de su micro y macroarquitectura, lo que implica disminución de la resistencia del hueso, aumento de la fragilidad y del riesgo de fractura. Es de origen multifactorial participando en su etiología factores genéticos, biomecánicos y ambientales(9).

En Ecuador, 19% de los adultos mayores de 65 años presentan osteoporosis(1); según datos del Ministerio de Salud Pública, la fractura de antebrazo es la décima causa de ingreso hospitalario con 10.426 casos anuales(10). López y col. reportaron una incidencia anual cruda de 123 casos por 100,000 habitantes, 74.6 por 100,000 hombres y 165.8 por 100,000 mujeres(11). La tasa de mortalidad por fractura de cadera ha aumentado de 4.4% en hombres y 2.9% en mujeres(12) a 5.1% en hombres y 3.8% en mujeres(13).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de osteoporosis son: edad avanzada, historia de fractura previa, terapia con glucocorticoides, historia familiar de fractura de cadera, tabaquismo, consumo de alcohol. diagnóstico establecido de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico(14–16), espondilitis anguilosante(14), osteoporosis secundaria (hipogonadismo, síndromes de malabsorción, enfermedad hepática enfermedad inflamatoria crónica. intestinal, diabetes mellitus tipo I v II, enfermedad renal crónica, anemia células falciforme)(17). Además recientemente se ha identificado a la gastrectomía y diversas formas de cirugía bariátrica (bypass gástrico) como factores de riesgo para osteoporosis y fracturas(18).

Fracturas por fragilidad

Las fracturas por fragilidad son aquellas que ocurren espontáneamente o por un trauma menor, como una caída desde una altura de pie o menos y que no involucran manos, pies, cara o cráneo (9, 19, 20). Las fracturas por fragilidad son el resultado de fuerzas mecánicas que normalmente no provocarían fracturas. La densidad ósea disminuida es un factor de riesgo importante para las fracturas por fragilidad. Los lugares más comunes de fractura por fragilidad son la columna (fracturas vertebrales vertebral compresión), la cadera y la muñeca(9). Las fracturas por fragilidad también ocurren en el húmero, las costillas y la pelvis. Las fracturas por estrés no se consideran fracturas por fragilidad ya que se deben a lesiones repetitivas(9,19,20).

Se ha estimado que solo una de cada tres fracturas por fragilidad es identificada y solo un pequeño porcentaje requiere hospitalización(21,22). Robinson y col. demostraron que la raza blanca, obesidad, edad entre 70-79 años e historia previa de fractura luego de los 50 años son factores de riesgo para desarrollar fracturas por fragilidad(22).

Evaluación del riesgo de caídas

Las caídas están relacionadas con una menor calidad de vida, aumento de la mortalidad y morbilidad(23). Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de todos los años vividos con discapacidad, las caídas son la tercera causa más común de aumento de mortalidad y morbilidad(24). Aproximadamente, el 30% de las personas mayores de 65 años tienen al menos una caída al año, 15% tienen más de dos caídas anuales y el 5% de todas las caídas resultan en fracturas(25–27). Lo que recalca la importancia de determinar el riesgo de caída para la prevención de fracturas (Tabla 3).



| FACTORES INTRÍNSECOS | FACTORES EXTRÍNSECOS |
|--|--|
| Demográficos: | Medicamentos: |
| Marcha y equilibrio Fuerza muscular Visión Cognición | Características del domicilio: Ausencia de barandas de seguridad Baños sin alfombras antideslizantes Presencia de alfombras sueltas |
| Enfermedades/síntomas: Vértigo/mareos Enfermedades cardiovasculares Demencia Depresión | Muebles inestablesPoca iluminación Calzado inapropiado |

Tabla 3 Factores intrínsecos y extrínsecos del riesgo de fractura.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Densitometría

En la práctica clínica, el Examen de Densidad Ósea (DXA) es la única tecnología que nos permite realizar una clasificación diagnóstica(28); es útil para monitorear los cambios de la Densidad Mineral Ósea (DMO) y la exposición a radiación que provoca es muy baja con los actuales densitómetros(29). Según la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) las indicaciones para la realización de una DXA en mujeres son las siguientes(28):

- Edad 65 años o mayor.
- En mujeres posmenopáusicas menores de 65 años, se indica una densitometría si tienen un factor de riesgo de densidad mineral ósea baja, como:
 - » Bajo peso corporal (IMC ≤19kg/m2)
 - » Fractura previa por fragilidad
 - » Uso de medicamentos de alto riesgo
 - » Enfermedad o afección asociada con la pérdida ósea
 - » Mujeres durante la transición menopáusica con factores clínicos de riesgo de fractura, como bajo peso corporal (inferior a 57 Kg), fractura previa o uso de medicamentos de alto riesgo.



- Hombres mayores de 70 años.
- Para los hombres <70 años, se indica una densitometría si tienen un factor de riesgo de baja masa ósea, como:
 - » Bajo peso corporal
 - » Fractura previa
 - » Uso de medicamentos de alto riesgo
 - » Enfermedad o afección asociada con pérdida ósea
- Adultos con una fractura por fragilidad*.
- Adultos con una enfermedad o condición asociada con baja masa ósea o pérdida ósea.

- Adultos que toman medicamentos asociados con baja masa ósea o pérdida ósea.
- Cualquier persona considerada para terapia farmacológica contra la osteoporosis.
- Cualquier persona que no reciba terapia en la que la evidencia de pérdida ósea conduzca al tratamiento.

*En pacientes con historia de fractura por fragilidad no es necesario realizar una densitometría para iniciar el tratamiento; sin embargo, es necesaria para establecer el diagnóstico, evaluar la respuesta al tratamiento y precisar el riesgo de fractura(30).

Criterios diagnósticos

La OMS ha establecido una clasificación de densitometría según el T-score(29). Esta clasificación puede ser aplicada para mujeres perimenopáusicas, postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años de todas las razas, un T-score de -2.5 o menos (Tabla 4).

| DIAGNÓSTICO | T-SCORE |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| Normal | ≥ 1.0 |
| Baja masa ósea | Entre -1.0 y -2.5 |
| Osteoporosis | ≤ 2.5 |
| Osteoporosis severa (Establecida) | ≤ -2.5 y fractura de fragilidad |

Tabla 4 Diagnóstico de osteoporosis.

Los sitios de evaluación son tres: cadera, columna lumbar y antebrazo(31). Cualquier cadera puede ser medida, si no ha sido operada previamente. Se recomienda la medición del antebrazo solo cuando las mediciones de la columna lumbar y cadera no son interpretables(32).

El estándar internacional de referencia de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis es un T-score de -2.5 DS o menos en el cuello femoral o en la columna lumbar (L1-L4) (28). Debido a esto se utiliza el T-Score para mujeres postmenopáusicas y hombres mayores a 50 años, ya que predicen mejor el riesgo de futuras fracturas. El Z-score es utilizado para el diagnóstico de baja masa ósea para la edad cronológica cuando el Z-score es igual o menor a -2.0 DS en mujeres premenopáusicas, hombres menores a 50 años y niños(28).



Criterios clínicos

Los criterios clínicos para el diagnóstico de osteoporosis se pueden realizar ante la presencia de una fractura por fragilidad, independientemente de la densidad mineral ósea (20,33). La Alianza Nacional de Salud Ósea (National Bone Health Alliance) establece un diagnóstico clínico de osteoporosis en pacientes con presencia de fracturas de bajo impacto con un T-score menor a -2.5.

Morfometría vertebral

La utilidad de la morfometría ósea radica en la evaluación de fracturas vertebrales(34). Las fracturas vertebrales son el tipo más común de fracturas por fragilidad. Esta modalidad puede ser realizada en el momento que se realiza una densitometría ósea convencional; las ventajas de este método es su menor costo, menor exposición a la radiación en comparación a la radiografía de columna convencional(35). La sensibilidad y especificidad de la morfometría ósea para la detección de fracturas moderadas a severa son del 87-93% y 83-93%, respectivamente(36).

Según la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) las indicaciones para la realización de una morfometría ósea son(28):

- T-score < -1.0 y uno o más de los siguientes criterios:
- Sexo femenino, ≥70 años
- Sexo masculino, ≥80 años
- Antecedente de pérdida de altura > 4 cm en menos de dos años
- Fractura vertebral previa
- Terapia con glucocorticoides (≥ 5mg diarios por ≥ 3 meses)
- Fractura vertebral previa no documentada pero reportada por el mismo paciente.

Radiografías

En la osteoporosis las fracturas vertebrales son un problema clínico común. Debido a esto la presencia de fracturas vertebrales son causa de morbimortalidad y confiere un riesgo de 5 a 12.6 veces de otras fracturas vertebrales y un riesgo de 2.3-3.4 veces de fractura de cadera(37,38). Las indicaciones para obtener una radiografía de columna dorsolumbar se describen en la tabla 5(39,40):

INDICACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE RADIOGRAFÍAS

Pacientes con T-score < -1 asociado con uno o más de los siguientes parámetros:

- Mujeres mayores a 70 años
- Pérdida de altura mayor a 4 cm en menos de dos años
- Antecedentes de fractura de columna
- Terapia con glucocorticoides (>5mg/día de prednisolona por al menos 3 meses)
- Hipercifosis
- Dolor en columna torácica o lumbar de más de 15 días de evolución sin causa aparente
- Antecedentes de fractura de cadera secundaria a trauma de baja intensidad

Tabla 5 Indicaciones para la realización de radiografías.



Resonancia magnética nuclear

Ante la presencia de síntomas de compresión lumbar se debe realizar una Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La RMN permite diferenciar entre una fractura maligna o benigna y aplastamiento vertebral agudo o crónico(41,42).

Laboratorios clínicos

Marcadores de recambio óseo

No es habitual medir rutinariamente los marcadores de recambio óseo en pacientes que inician la terapia de osteoporosis(43). Sin embargo, sería recomendable medirlos en pacientes específicos como aquellos donde la absorción o eficacia del fármaco no es la adecuada o aquellos con poca adherencia al tratamiento. En Ecuador, el marcador de recambio óseo disponible es la desoxipiridinolina o Pirilinks-D, este marcador se excreta sin metabolizar en la orina y debido a esto es un marcador específico de la resorción ósea y actividad osteoclástica(44).

Calcio sérico

Antes de iniciar la terapia antirresortiva es necesario excluir causas secundarias de osteoporosis(9). Para el análisis del calcio es necesario la medición de calcio sérico total y en casos como cirrosis, síndrome nefrótico, desnutrición, síndromes de malabsorción y paraproteinemias se debe realizar la corrección del calcio en relación a la albúmina(45).

Fósforo

No existe evidencia de que la medición de fósforo altere la decisión del inicio de tratamiento, sin embargo, si existe una sospecha de una alteración del metabolismo fosfocálcico u osteoporosis secundaria es necesario realizar la medición(9).

25-hidroxivitamina-D

A pesar de estar ubicados en la línea ecuatorial y con niveles altos de radiación solar, la población toma medidas para evitar la exposición solar. Debido a esto existe una deficiencia de vitamina D considerable en Ecuador(46,47). Aproximadamente el 70% de los ecuatorianos tienen niveles inferiores a 30 ng/dL, siendo los niveles normales superiores 30 ng/dL(48).

Creatinina

La mayoría de los medicamentos de elección para el manejo de la osteoporosis, como los bifosfonatos, tienen excreción renal. Se debe medir niveles de creatinina y rango de filtración glomerular(9).

Fosfatasa alcalina

En pacientes previo al tratamiento para osteoporosis es importante evaluar otras causas de pérdida de masa ósea(49). Si existen niveles elevados de fosfatasa alcalina, el siguiente paso es confirmar el origen de la elevación, esta puede ser hepática u ósea(50). Además, la fosfatasa alcalina es un marcador no específico de resorción ósea.

Misceláneos

En pacientes con sospecha de osteoporosis secundaria o causas inexplicables de pérdida de masa ósea se debe incluir la medición de paratohormona (PTH), hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol, prolactina, perfil tiroideo, velocidad de eritrosedimentación, factor reumatoide, hierro, ferritina, capacidad de unión al



hierro, homocisteína, anticuerpos de transglutaminasa tisular para detectar enfermedad celíaca, electroforesis de proteínas urinarias y séricas, marcadores de formación y resorción ósea, excreción urinaria de cortisol(51).

RECOMENDACIONES

- La densitometría ósea central medida por DXA es el método de elección para el diagnóstico de osteoporosis (I; A).
- 2. Para el diagnóstico de osteoporosis se debe observar un valor de T-score de -2.5 o menos en el cuello femoral o en columna lumbar (I; A).
- 3. Se debe realizar una morfometría vertebral ante un T-score menor a -1.0 y uno o más de los siguientes criterios: sexo femenino ≥ 70 años, sexo masculino, ≥80 años, antecedente de pérdida de altura > 4 cm en menos de dos años, fractura vertebral previa, terapia con glucocorticoides (≥ 5mg diarios por ≥ 3 meses) y/o fractura vertebral previa no documentada pero reportada por el mismo paciente (I; A).
- **4.** Se debe tomar una radiografía de columna dorsolumbar en pacientes con osteoporosis (I; B-R).

- Ante la presencia de síntomas de compresión lumbar se debe realizar una resonancia magnética nuclear (I; B-NR).
- **6.** No es recomendable medir los marcadores de recambio óseo rutinariamente (IIa; A).
- Se debe medir calcio sérico en los pacientes con osteoporosis antes de iniciar tratamiento (I; B-R)
- **8.** Se debe medir 25-hidroxivitamina D en pacientes con osteoporosis antes de iniciar tratamiento (IIa; B-R).
- Se debe medir creatinina sérica en pacientes con osteoporosis antes de iniciar tratamiento (I; B-R).
- Se debe medir fosfatasa alcalina sérica en pacientes con osteoporosis antes de iniciar tratamiento (IIa; C-OE).

Herramientas de predicción del riesgo de fractura

La herramienta de evaluación de riesgo de fractura o FRAX por sus siglas en inglés, es un modelo de riesgo de fractura desarrollado en el 2008 por la Universidad de Sheffield, estima la probabilidad a 10 años del riesgo de fractura de cadera y mayor osteoporótica (columna vertebral, húmero proximal o antebrazo) en pacientes entre 40-90 años utilizando factores de riesgo clínico para fracturas y densitometría ósea, cuando está disponible(52). Está disponible en su página web oficial (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/) y en dispositivos móviles mediante una aplicación. En Ecuador fue propuesto en el año 2009 y actualizado en el 2019(53).

La herramienta FRAX puede ser utilizada en todos los pacientes de 40-90 años con sospecha de riesgo de fractura. Se recomienda que todas las mujeres postmenopáusicas y hombres mayores a 50 años deben ser evaluados para osteoporosis(54).

Los valores de intervención de FRAX se estiman en función de la evaluación del riesgo absoluto de fracturas y análisis específicos de cada país(9). Guías internacionales han establecido que se debe iniciar tratamiento cuando los valores de FRAX superen ≥20% para fractura mayor osteoporótica y 3% para fractura de cadera(9,55).



Curvas de evaluación e intervención

Las curvas de evaluación e intervención son herramientas que permiten la evaluación de osteoporosis basados en el score de FRAX. Se crearon a partir de las recomendaciones del Reino Unido para la identificación de individuos con riesgo de fractura, desarrollada por el Grupo Nacional de Guías de Osteoporosis (NOGG) (56,57). Para Ecuador estas curvas fueron publicadas en el 2019 (53,58,59).

Mayor probabilidad de fractura (%)

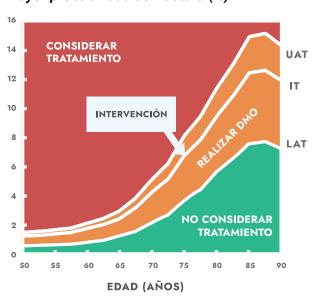


Figura 2 Curva de evaluación e intervención para población ecuatoriana(53).

El objetivo del uso de umbrales de evaluación es mejorar la evaluación del riesgo en pacientes cerca al umbral y disminuir el número de densitometrías requeridas(60). Las personas probabilidad FRAX debajo del umbral de evaluación inferior no requieren mayor intervención (color verde), mientras que aquellas por encima del umbral de evaluación superior se pueden considerar para tratamiento sin la realización de una densitometría (color rojo). Las personas con probabilidad FRAX dentro de los límites de los umbrales de evaluación deberían someterse a densitometría y su FRAX se debe recalcular utilizando la DMO (color naranja). Sin embargo, el criterio clínico según los factores de riesgo debe tener prioridad al momento de evaluar cada paciente.

Puntaje trabecular óseo (TBS)

El Puntaje Trabecular Óseo (TBS) por sus siglas en inglés, es un complemento del análisis densitométrico y evalúa el riesgo de fractura mediante la evaluación de la microarquitectura trabecular(61,62). El software utiliza datos derivados de imágenes densitométricas de columna lumbar y genera un índice de textura de colores grises. Niveles superiores a 1.35 de TBS se consideran normales y representan una microarquitectura fuerte y resistente a las fracturas, mientras que un TBS bajo refleja microarquitectura débil propensa a las fracturas(61,62).

RECOMENDACIONES

- 1. Se debe utilizar el FRAX en todos los pacientes de 40-90 años con sospecha de riesgo de fractura (I; A).
- 2. Se puede utilizar el FRAX Ecuador para la evaluación de osteoporosis en pacientes ecuatorianos (IIa; C-DL).
- 3. Se recomienda aplicar las curvas de evaluación e intervención en pacientes ecuatorianos en base al FRAX Ecuador para la determinación del riesgo de fractura (IIb; C-DL).



MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Nutrición y metabolismo óseo

La ingesta adecuada de proteínas en adultos es de 0.8gr/kg/día y en adultos mayores a 65 años en ausencia de enfermedad renal crónica la ingesta adecuada es de 1.0-1.2gr/kg/día, con el fin de preservar la masa muscular(63). Estudios sugieren que una mayor ingesta de proteínas puede estar asociada a un menor riesgo de fracturas de cadera(64) y pérdida ósea(65–68).

Ejercicio

Se ha demostrado que ejercicios de resistencia, balance y coordinación tienen efectos positivos en la masa muscular, disminuyendo el riesgo de caídas. Un meta-análisis realizado por Cadore y col. demostró una disminución de caídas de hasta el 58% en sujetos que realizaron ejercicios de resistencia(69). Debido a los beneficios del ejercicio para reducir el riesgo de caídas se recomienda al menos 30 minutos de ejercicio 3 veces por semana. Igualmente, un meta-análisis realizado por Kemmler y col. demostró una disminución del riesgo de fracturas en adultos mayores(70).

El ejercicio más efectivo para incrementar la densidad mineral ósea de cuello femoral es el de alta fuerza con carga de peso (entrenamiento de fuerza de resistencia progresiva), mientras que un programa combinado (más de un tipo de ejercicio) es más efectivo para columna lumbar(69). En cuanto a la intensidad del ejercicio, se recomienda un régimen de ejercicio con carga de peso regular que faciliten el cumplimiento a largo plazo, debido a que ejercicios de alta intensidad pueden llevar al abandono de la actividad. Además, algunos estudios han demostrado la utilidad del Taichí como ejercicio complementario en pacientes con osteopenia y osteoporosis(71).

Consumo de alcohol

El alcohol aumenta el remodelado óseo e incrementa el riesgo de fractura. El consumo elevado de alcohol (más de 2 bebidas alcohólicas por día), resulta en una entidad descrita como osteopenia inducida por alcohol(72). Además, el alcohol puede interferir con el equilibrio del calcio disminuyendo su absorción, aumento de los niveles de PTH, disminución en la producción de la 1,25-dihidroxivitamina D y disminución de la producción de estrógenos. En adultos mayores riesgo aumenta debido a que el alcohol incrementa el riesgo de caídas(73).

Bebidas carbonatadas

El consumo de bebidas carbonatadas se ha incrementado en los últimos años, en jóvenes adolescentes se ha demostrado una disminución de densidad mineral ósea debido al desplazamiento de bebidas con alto valor nutricional(74-77). embargo, Samano y col. demostraron que en adultos, las bebidas carbonatadas se asocian a pérdida de masa ósea debido al contenido de cafeína(78,79), además, estas bebidas contienen niveles elevados de ácido fosfórico, el cual interfiere con la absorción de calcio y contribuye al riesgo de osteoporosis(80). Debido a esto se recomienda la suspensión de bebidas carbonatadas con el fin de no intervenir con la absorción de calcio y por su alto contenido calórico evitar alteraciones del peso y enfermedades metabólicas.

Cafeína

El consumo de hasta 400mg de cafeína al día parece ser seguro en adultos, una taza de café tiene aproximadamente 133mg de cafeína(81,82). Varios estudios han demostraron una correlación inversa entre la ingesta de cafeína y la densidad ósea. Harris y col. determinaron que el consumo de cinco o más tazas de café se asocia a una



disminución de la densidad mineral ósea, además(83), Rapuri y col. evidenciaron que más de 18 onzas de café preparado, acelera la pérdida ósea en columna lumbar de mujeres posmenopáusicas de edad avanzada(84). Debido a esto, se recomienda la ingesta limitada de café (hasta tres tazas por día) con el fin de prevenir la pérdida mineral ósea.

Tabaquismo

Fumar acelera la pérdida ósea y es un factor de riesgo de fractura de cadera en las mujeres(85–88). La nicotina promueve la apoptosis del osteoblasto y disminuye

su efecto osteoformador, además, afecta la proliferación y diferenciación de los osteoblastos generando así un factor de riesgo para osteoporosis(89). Dejar de fumar puede revertir la pérdida de densidad mineral ósea y disminuir el exceso de riesgo de fractura de cadera después de aproximadamente 10 años de dejar el consumo de tabaco.

Corsé ortopédico

Varios estudios y guías internacionales no recomiendan el uso de corsé como tratamiento de primera línea para fracturas vertebrales osteoporóticas(90–93).

RECOMENDACIONES

- Se recomiendan los ejercicios de resistencia, balance y coordinación para el aumento de masa muscular y disminución de riesgo de fracturas (IIa; B-NR).
- Se recomienda suspender por completo el consumo de alcohol y tabaco en pacientes con riesgo de fractura y diagnóstico de osteoporosis (IIa; B-NR).
- Se recomienda disminuir el consumo de bebidas carbonatadas en pacientes con riesgo de fractura y diagnóstico de osteoporosis (IIb; B-NR).
- Se recomienda limitar el consumo de cafeína (hasta tres tazas por día) con el fin de prevenir la pérdida mineral ósea (IIa; B-NR).
- 5. No se recomienda el uso de corsé como tratamiento de primera línea para fracturas vertebrales osteoporóticas (IIa; C-DL).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Recomendamos la intervención farmacológica en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores a 50 años con(9,94):

- Historia de fracturas por fragilidad
- Factores de riesgo para osteoporosis
- T-score ≤2.5 en cuello de fémur o columna lumbar
- T-score entre -1 a -2.5 en cuello de fémur o columna lumbar y un FRAX ≥3% de fractura de cadera y ≥20% en columna lumbar (9,94)
- Pacientes con uso de glucocorticoides prolongado, equivalente a 5 mg de prednisolona por más de tres meses

Se debe iniciar tratamiento en pacientes que cumplan con los criterios previamente discutidos (mujeres postmenopáusicas u hombres mayores a 50 años con antecedentes de fractura por fragilidad, DMO entre -1.0 y -2.5 factores de riesgo para osteoporosis)(9,94).

Las terapias aprobadas para el tratamiento de osteoporosis se encuentran a continuación en la tabla 6 (95):



Terapias aprobadas para el tratamiento de osteoporosis

| Clase Método de administración y dosis | | Reducción del riesgo de fractura | Efectos adversos | Uso aprobado para osteoporosis | |
|--|---|---|--|-----------------------------------|--|
| BISFOSFONATOS | | | | | |
| Alendronato | Oral: 70 mg/semana | Vertebral, no vertebral y cadera | | | |
| Risedronato | Oral: 35mg/semana o 150mg/mensual (en una dosis única o dos dosis de 75mg en días consecutivos) | Vertebral, no vertebral y cadera | Comunes: esofagitis, malestar general*. Raros: ONM, fracturas femorales atípicas. | Tratamiento y prevención | |
| Ibandronato | Oral: 150 mg/semana; IV: 3mg cada 3 meses | Vertebral | | | |
| Ácido zoledrónico | IV: 5mg/anual | Vertebral, no vertebral y cadera | Comunes: primera dosis reacción aguda*. Raros: ONM, fracturas femorales atípicas. | Tratamiento y prevención | |
| BIOLÓGICO | | | | | |
| Denosumab | Subcutáneo: 60mg cada 6 meses | Vertebral, no vertebral y cadera | Posibles: celulitis en sitio de administración o reacciones cutáneas. Raros: ONM, fracturas femorales atípicas | Tratamiento | |
| ANABÓLICO | | | | | |
| Romosozumab (no disponible en Ecuador) | Subcutáneo: 210mg cada mes por máximo 1 año | Vertebral | Comunes: artralgia y cefalea. Precauciones: eventos cardíacos (infarto, stroke), hipersensibilidad, hipocalcemia, osteonecrosis y fracturas femorales atípicas | Tratamiento | |
| Teriparatida (no disponible en Ecuador) | Subcutáneo: 20µg/día | Vertebral y no vertebral | Comunes: náuseas, calambres en miembros inferiores. Raros: hipercalcemia y osteosarcoma | Tratamiento | |
| Abaloparatida (no disponible en Ecuador) | Subcutáneo: 80 µg/día | Vertebral y no vertebral | Comunes: náuseas, calambres en miembros inferiores. Raros: hipercalcemia y osteosarcoma | Tratamiento | |
| MSRE | | | | | |
| Raloxifeno (no disponible en Ecuador) | Oral: 60mg/día | Vertebral | Tromboembolismo venoso, hipertermia, calambres en miembros inferiores, náuseas. | Tratamiento y prevención | |
| Bazedoxifeno (no disponible en Ecuador) | Oral: 20mg/día | Vertebral y no vertebral | Tromboembolismo venoso, hipertermia, calambres en miembros inferiores, náuseas. | Tratamiento y prevención | |
| ESTRÓGENOS | | | | | |
| Tibolona | Oral: 2.5mg/día | Vertebral y no vertebral | Aumento de la recurrencia de cáncer de mama(96). | | |
| 17 β-estradiol | Oral 0.025-0.10mg/día; transdérmico: 2 veces por semana | No existe datos de estudios aleatorizados | | Tratamiento y prevención | |
| Dosis-Ultra-Baja de 17 β-estradiol | Oral: 0.014 mg/día | No existe datos de estudios aleatorizados | Tromboembolismo venoso, aumento del riesgo de cáncer de | | |
| Combinación Bazedoxifeno-Estrógenos Conjugados (no disponible en Ecuador) | Oral: 20mg/0.45mg diarios | Vertebral, no vertebral y cadera | mama (no significativo) y enfermedad cardiovascular. | Prevención | |

Tabla 6 Terapias aprobadas para el tratamiento de osteoporosis.

Terapias disponibles para el manejo de osteoporosis. Adaptado de Black et al. IV: Intravenoso, ONM: Osteonecrosis Mandibular. MSRE: Modulador Selectivo del Receptor de Estrógeno. *Pueden manifestar síntomas similares a un resfriado común (fiebre, artralgias, cefaleas), después de la primera administración en hasta un tercio de los pacientes. Los síntomas son auto limitados (3 días) posterior a la infusión.



Bifosfonatos

Los bifosfonatos son los medicamentos de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis debido a que inhiben la acción osteoclástica, adhiriéndose a los sitios de unión de hidroxiapatita(97,98). Además, disminuyen el crecimiento y reclutamiento de células progenitoras de osteoclastos y promueven la apoptosis de los osteoclastos(97,98).

Los bifosfonatos actúan uniéndose a la hidroxiapatita e inhibiendo la enzima *farnesil difosfato sintasa*, en la ruta biosintética del colesterol, esto genera una supresión de proteínas y resorción ósea osteoclástica(99).

Alendronato

Alendronato es un bifosfonato oral indicado para prevención y tratamiento de osteoporosis en hombres y mujeres postmenopáusicas, prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides y enfermedad de Paget(9,94). La dosis indicada para tratamiento es de 70mg/semana o 10mg/día(100,101).

Risedronato

Risedronato es un bifosfonato oral indicado para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y hombres, prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides y enfermedad de Paget(9,20,95). Existen diferentes formulaciones: 5mg/día, 35mg/semanales o 150mg/mensuales.

Ibandronato

Ibandronato es un bifosfonato disponible por vía oral (150mg una dosis mensual) y vía intravenosa (3mg/3mL cada 3 meses). Esta indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. No se ha demostrado que ibandronato prevenga las fracturas de cadera o no vertebrales(39,95,102).

Ácido zoledrónico

Ácido zoledrónico es un bifosfonato intravenoso, que se administra una vez al año en una infusión de al menos 30 minutos de duración. Su eficacia ha sido evaluada en una serie de ensayos clínicos. El estudio HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly), demostró una reducción del riesgo de fractura vertebral en un 70% en un período de tres años en comparación al placebo y reducción del riesgo de fractura de cadera en un 41%(103).

Debido a que los bifosfonatos orales tienen poca absorción (al menos alrededor del 1% de la dosis), se deben tomar con el estómago vacío. Se debe tomar con al menos 240 mL (8oz) de agua. Después de la administración el paciente no debe comer, beber o ingerir suplementos vitamínicos por al menos 30 minutos (alendronato) o una hora (ibandronato) y debe permanecer sentado o en pie.



Las contraindicaciones para el uso de bifosfonatos incluyen pacientes con historial de desórdenes gástricos y esofágicos, incapacidad de seguir las instrucciones de dosificación (posición vertical al menos 30-60 minutos) o enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular <30ml/min). En pacientes que se han sometido a cirugía bariátrica (anastomosis quirúrgicas, derivación gástrica Roux-en-Y) los bifosfonatos también están contraindicados.

La elección del medicamento inicial dependerá del paciente, del cumplimiento de tratamiento, de la naturaleza de las contraindicaciones o intolerancia, la gravedad de la osteoporosis y el riesgo de fractura. Los bifosfonatos intravenosos son una alternativa (Ácido zoledrónico, ibandronato) al igual que el empleo de denosumab.

Feriado terapéutico

El feriado terapéutico se considera como interrupción temporal del medicamento de hasta 5 años, que debe ser evaluado anualmente con DMO y marcadores de recambio óseo para verificar la evolución del paciente. Este período puede ser mayor o menor dependiendo de la DMO y las circunstancias clínicas de cada paciente(95).

En mujeres posmenopáusica en tratamiento para osteoporosis con bifosfonatos, se recomienda que se reevalúe el riesgo de fractura después de 3-5 años y las mujeres que continúan en alto riesgo de fracturas deben continuar la terapia, mientras que aquellas que tienen un riesgo de fracturas bajo a moderado debería evaluarse de forma individual y en función de los factores de riesgos presentes la posibilidad de un feriado terapéutico(95).

Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal con la afinidad de inhibir el factor nuclear ligando kappa-B (RANKL), el cual se caracteriza por diferenciar osteoclastos(104–108). Debido a su mecanismo de acción denosumab inhibe la formación de osteoclastos, disminuye la resorción ósea, aumenta la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fractura.

Los estudios del uso de denosumab a largo plazo son de 10 años (109–111). Se ha evidenciado que su uso está asociado a disminución de la incidencia de fracturas y aumento de la densidad mineral ósea(104), en cada uno de los 10 años de seguimiento(112,113).

Se ha evidenciado un aumento del riesgo de fractura en pacientes que suspenden denosumab. Las fracturas ocurren después de 8-16 meses de la última dosis de denosumab, lo que genera preocupación sobre un efecto rebote en el riesgo de fractura cuando se disipan los efectos del medicamento(109-111,114).

Si denosumab es descontinuado se debe realizar una terapia secuencial con antirresortivos con el fin de prevenir pérdida de masa ósea(115,116). Algunos estudios han demostrado que el uso de bifosfonatos como alendronato y ácido zoledrónico, mantiene los niveles de masa ósea y puede ser iniciado a partir del sexto mes después de la suspensión(117,118).



Romosozumab

Romosozumab es un inhibidor selectivo de esclerostina aprobado por la Federal Drugs Administration (FDA) en abril 2019 (119) y por NICE en junio 2022 (120), para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con un riesgo elevado de fractura, o pacientes que han presentado intolerancia, o falla a otras terapias disponibles (121,122). La dosis indicada es 210mg SC mensuales por 12 meses.

Está contraindicado en pacientes con hipocalcemia, antecedentes de reacciones de hipersensibilidad incluido angioedema, eritema multiforme y urticaria (122). Los pacientes que reciban romozosumab deben ser informados de las posibles complicaciones, eventos cardíacos mayores, reacciones de hipersensibilidad, hipocalcemia, osteonecrosis del maxilar inferior, fracturas atípicas subtrocantéricas y femorales (122).

En el estudio FRAME (Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis) los efectos adversos ocurrieron en 2% de los pacientes que recibieron al menos una dosis de romozosumab. Estos se caracterizan por artralgias, cefaleas, espasmos musculares, edemas periféricos, astenias, insomnios y parestesias (121).

El efecto anabólico del romozosumab disminuye después de las 12 dosis mensuales, debido a esto, la terapia debe ser limitada a 12 meses. Si se requiere continuar el tratamiento para osteoporosis, se debe considerar el uso de agentes antirresortivos (121,123).

Terapia de reemplazo hormonal

La Terapia Hormonal de la Menopausia (THM) se usa comúnmente para tratar los síntomas vasomotores y el síndrome genitourinario de la menopausia (124). Los beneficios de la THM sobrepasan el riesgo de cáncer en mujeres sanas y sintomáticas cuando se inicia dentro de los primeros 10 años de la menopausia o en menores a 60 años.

Las contraindicaciones para la THM son, antecedente de cáncer de mama, enfermedad coronaria, historia de eventos tromboembólicos o venosos, accidente cerebrovascular y/o enfermedad hepática activa (124). Los medicamentos de terapia hormonal de la menopausia que tienen beneficios sobre el metabolismo óseo son los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (Raloxifeno y bazedoxifeno), tibolona y terapia de estrógeno/progestina (95).

Raloxifeno

Raloxifeno inhibe la resorción ósea y reduce el riesgo de fractura vertebral (39,125). Debido a los estudios de seguridad y eficacia de ocho años y reducción del riesgo de cáncer de mama, puede considerarse como una opción alternativa de tratamiento para reducir el riesgo de fracturas vertebrales en pacientes en los que bifosfonatos y denosumab no son adecuados o en pacientes con un riesgo elevado de fractura y riesgo de cáncer de mama. La terapia con raloxifeno debe ser continua, Siris y col. demostraron que los niveles de DMO se incrementaron durante 7 años de terapia con raloxifeno en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Los niveles de DMO disminuyeron a los 2 años de suspensión de la terapia.

Los efectos adversos más comunes del raloxifeno son sofocos, calambres en miembros inferiores y edema periférico (126,127); además, existe un incremento en el riesgo de eventos venosos tromboembólicos y riesgo cardiovascular.



Bazedoxifeno

Bazedoxifeno tiene una eficacia similar a raloxifeno en la prevención y tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (128). En un ensayo aleatorizado de tres años en 6847 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, la incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales fue menor en mujeres bajo tratamiento con bazedoxifeno (20 o 40mg/día) o raloxifeno (60mg/día) en comparación al placebo, con una tasa de fractura para bazedoxifeno de 2.3%, raloxifeno 2.5% y placebo 4.1%(129). Los efectos adversos más comunes por el uso de bazedoxifeno fueron calambres y sofocos, sin embargo, la incidencia de trombosis venosa profunda fue menor con bazedoxifeno en comparación al raloxifeno(129). Su uso en la prevención de cáncer de mama no ha sido estudiado completamente. No está disponible en Ecuador.

Estrógeno/progestina

Las posibles indicaciones para el tratamiento con estrógeno/progestina en mujeres posmenopáusicas incluyen síntomas menopáusicos persistentes y mujeres con una indicación de tratamiento antirresortivo con intolerancia a los otros medicamentos. El mecanismo de acción radica en la activación de los receptores de estrógeno (REα y REβ), lo que produce una disminución de la actividad osteoclástica, al inhibir la producción del receptor RANKL y aumentando la síntesis de osteoprotegerina (130). En el estudio Women's Health Initiative (WHI), el tratamiento combinado de estrógeno/progestina redujo el riesgo de fractura de cadera y vertebral, incluso entre mujeres no seleccionadas por su riesgo de osteoporosis o por tener ese diagnóstico (131). La terapia de estrógeno/progestina es el medicamento de primera línea para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con sintomatología climatérica.

Las contraindicaciones para la THM son antecedente de cáncer de mama, enfermedad coronaria, historia de eventos tromboembólicos o venosos, accidente cerebrovascular y/o enfermedad hepática activa (131).

Tibolona

La tibolona es un esteroide sintético cuyos metabolitos tienen propiedades estrogénicas, androgénicas y progestogénicas. Reduce los síntomas vasomotores en comparación con el placebo, pero tiene menos evidencia que la terapia con estrógenos (96). También tiene un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea y puede tener un efecto modesto para los síntomas de disfunción sexual. El mecanismo de acción de tibolona no es conocido completamente, sin embargo, se cree que el fármaco sufre diferentes transformaciones metabólicas selectivas que llevan a una activación de los estrógenos, progestágenos y/o andrógenos (96,132). El estudio LIFT (Long-Term Intervention on Fracture with Tibolone), analizó el efecto de tibolona sobre el riesgo de fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas (133). El uso de tibolona disminuyó el riesgo de fractura vertebral, con 70 casos versus 126 casos por 1000 personas/año y un menor riesgo de fractura no vertebral, con 122 casos versus 166 casos por 1000 personas/año (133).

Agentes anabólicos: Teriparatida

Teriparatida es una formulación recombinante de los primeros 34 aminoácidos de la



Hormona Paratiroidea Endógena (PTH). La actividad farmacológica es similar a la actividad fisiológica de la PTH e incluye la función estimulante de los osteoblastos, el aumento de la absorción gastrointestinal de calcio y el aumento de la reabsorción tubular renal de calcio (134). No está disponible en Ecuador.

El mecanismo de acción de teriparatida es similar a la actividad fisiológica de la PTH, incluye estimular la función de los osteoblastos, aumentar la absorción de calcio gastrointestinal y aumentar la reabsorción tubular renal de calcio (134).

Se recomienda el uso de teriparatida para las siguientes condiciones(135):

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura (definido como antecedentes de fractura osteoporótica o múltiples factores de riesgo de fractura).
- Tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal con alto riesgo de fractura(136).
- Tratamiento de hombres y mujeres con osteoporosis inducida por

- glucocorticoides asociada con glucocorticoides sistémicos crónicos con una dosis de prednisona ≥5 mg/día (o equivalente) con alto riesgo de fractura(136).
- Pacientes que han fallado o son intolerantes a otra terapia de osteoporosis disponible(125).
- Modernamente se ha preconizado como inicio de la terapia secuencial en el manejo a largo plazo de la osteoporosis seguida de un antirresortivo(125).

Teriparatida tiene una etiqueta de seguridad debido a que, en modelos animales se presenció un incremento de la incidencia de osteosarcoma, dependiente de la dosis y duración del tratamiento. No se debe prescribir teriparatida en pacientes con un riesgo basal elevado de osteosarcoma (Enfermedad de Paget y pacientes pediátricos)(137).

La duración del tratamiento con teriparatida no debe exceder los dos años debido a la duración acumulada de la vida media(134,138). Debido a que los beneficios de la terapia anabólica se pierden rápidamente después de la interrupción, generalmente se recomienda iniciar una terapia antirresortiva (bifosfonato o denosumab como alternativa) para mantener las ganancias de densidad ósea después de un ciclo de teriparatida(39,125,139).

Abaloparatida

Abaloparatida es un análogo del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP[1-34]). Su uso está indicado únicamente para la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con muy alto riesgo (fracuras vertebrales graves o múltiples fracturas previas), o como una opción terapéutica en pacientes a quienes la terapia de primera línea no son toleradas o ineficaces(95,135). No está disponible en Ecuador.

Abaloparatida actúa como agonista del receptor PTH1 (PTH1R), lo que da como resultado la estimulación de la función osteoblástica y el aumento de la masa ósea(140,141).



La eficacia de reducción de fractura se ha demostrado durante un período de 18 meses(142), debido a esto la duración del tratamiento con abaloparatida o cualquier otra terapia con hormona paratiroidea (teriparatida) no debe exceder los 2 años. Se recomienda iniciar una terapia antirresortiva (bifosfonato o denosumab como alternativa) para mantener las ganancias de densidad ósea después de un ciclo de abaloparatida.

Terapia combinada

Existen tres tipos de tratamientos aprobados como monoterapia: antirresortivos (bifosfonatos, denosumab, moduladores selectivos del receptor de estrógeno y estrógeno), formadores óseos (teriparatida y abaloparatida) y acción dual (romosozumab). La eficacia de estos medicamentos ha llevado a estudiar la posibilidad de combinarlos con el fin de incrementar la densidad mineral ósea.

La combinación más estudiada ha sido entre antirresortivos y formadores óseos o anabólicos (tabla 7).

| Terapia | Comparación | Participantes | Características de la osteoporosis | Duración del estudio | DMO Lumbar (%) | DMO cadera (%) |
|---|----------------------------------|---------------------------------|--|-------------------------|-------------------|--------------------|
| PTH + alendronato Estudio PaTH (143) | PTH/alendronato | 238 mujeres postmenopáusicas | T score < -2.5 o T score -2 y factor de riesgo | 12 meses | 6.3 vs. 6.1/4.6 | 0.3 vs. 1.9/NA |
| Teriparatida + ac. Zoledrónico (144) | Ac. zoledrónico/ Teriparatida | 412 mujeres postmenopáusicas | T score < -2.5 o T score -2 y fractura previa | 12 meses | 7.5 vs. 7.0/4.4 | 2.3 vs 1.1/2.2 |
| Teriparatida + denosumab Estudio DATA (145) | Teriparatida /Denosumab | 94 mujeres postmenopáusicas | T score < -2.5 o T score -2 y factor de riesgo | 24 meses | 12.9 vs. 9.5/8.3 | 6.3 vs. 2.0/3.2 |

Tabla 7 Estudios de terapias combinadas

La combinación entre dos antirresortivos no demostró beneficios. A pesar de que se evidenció un incremento en la densidad mineral ósea, la limitación principal de los estudios fue no analizar los efectos en el riesgo de fractura. Debido a esto, se necesitan más estudios de alta calidad metodológica para determinar la eficacia y seguridad del riesgo de fractura.

Terapia secuencial

La terapia secuencial se divide en tratamiento antirresortivo sustituido por otro tratamiento antirresortivo, tratamiento antirresortivo sustituido por formador óseo o de doble acción y tratamiento formador óseo o de doble acción seguido de tratamiento antirresortivo. En la tabla 8 se describen los estudios de terapia secuencial. Se ha demostrado que existe un incremento de masa mineral ósea con terapia secuencial, sin embargo, se considera que el tratamiento debe ser individualizado de acuerdo a las características del paciente (146).



| Primer tratamiento | Segundo tratamiento | Tercer tratamiento | Participantes | Características de la osteoporosis | DMO Lumbar (%) | DMO cadera (%) |
|--|--|--|----------------------------------|--|---|---|
| Alendronato > 6 (promedio 36) meses (147) | Alendronato/ Denosumab 1 2 meses | | 504 mujeres postmenopáusicas | T score < -2 | 1.9/3.0 | 1.01/1.9 |
| Alendronato > 2 (media 6.2-6.4) años (148) | Denosumab/ Ácido zoledrónico | | 643 mujeres postmenopáusicas | T score < -2.5 | 3.2/1.1 | 1.9/0.6 |
| Raloxifeno/ Alendronato 18-36 meses (139) | Teriparatida 18 meses | | 59 mujeres postmenopáusicas | T score < -2 | 10.2/4.6 | 1.8/0.3 |
| Alendronato/ Risendronato > 24 (promedio 37.6) meses (149) | Teriparatida 1 año | | 331 mujeres postmenopáusicas | T score < -2 y fractura o T score < -2.5 | 3.6/5.1 | -1.7/-0.3 |
| Bifosfonato/ Tratamiento naive Estudio EUROFOS (150,151) | Teriparatida 2 años | | 503 mujeres postmenopáusicas | T score < -2.5 y fractura | 10.2/13.1 | 2.3/3.8 |
| Denosumab 2 años Estudio DATA SWITCH (152) | Teriparatida 2 años | | 83 mujeres postmenopáusicas | T score < -2.5 o T score -2 y factor de riesgo | 14.3 | 2.8 |
| Bifosfonato (1 año) / alendronato 3 años (media de 6.2 años) Estudio STRUCTURE (153) | Romozosumab/ Teriparatida 1 año | | 436 mujeres postmenopáusicas | T score < -2.5 y fractura previa | 9.8/5.4 | 2.9/-0.5 |
| Teriparatida (promedio 18 meses) Extensión estudio FPT (154,155) | Bifosfonato/ sin tratamiento | | 1262 mujeres postmenopáusicas | T score < -2 y fractura o T score < -2.5 | 14/5 | N/A |
| Teriparatida 2 años Estudio DATA SWITCH (152) | Denosumab 2 años | | 83 mujeres postmenopáusicas | T score < -2.5 o T score -2 y factor de riesgo | 18.3 | 6.6 |
| Teriparatida 9 meses Estudio CONFORS (156) | Teriparatida + Alendronato/ Raloxifeno + placebo 9 meses | Alendronato/ Raloxifeno/ Placebo 12 meses | 125 mujeres postmenopáusicas | Osteoporosis severa | 14.6/12.6. 7.7 | 11.2/3.2/3. 4 |
| Abaloparatida/ placebo 18 meses Extensión estudio ACTIVE (157,158) | Alendronato 6-24 meses | | 1139 mujeres postmenopáusicas | T score < -2 y fractura o T score < -2.5 | 6 meses: 12.5/3.5 24 meses: 14.5/6.5 | 6 meses: 5.5/1.4 24 meses: 6.4/2.8 |
| Romosozumab/ Alendronato 1 año Estudio ARCH (142) | Alendronato 2 años | | 4093 mujeres postmenopáusicas | T score < -2.5 y fractura | 14.9/8.5 | 7.0/3.6 |
| Romosozumab/ Placebo 1 año Estudio FRAME (159) | Denosumab 1 año | | 7180 mujeres postmenopáusicas | T score < -2.5 | 17.6/5.0 | 8.8/2.9 |

Tabla 8 Terapia secuencial



Evaluación de respuesta terapéutica

Las guías (ISCD/NOF) recomiendan realizar una densitometría de control (columna lumbar y cadera) uno o dos años después del inicio o cambio de la terapia, con intervalos más largos una vez establecido el efecto terapéutico(9,160). En condiciones asociadas a pérdida ósea rápida, como el uso de glucocorticoides, es apropiado realizar densitometrías con más frecuencia.

Falla terapéutica

Se considera falla terapéutica en una paciente con osteoporosis, con una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, adherencia al tratamiento documentada y niveles de marcadores óseos bajos, que presenta cualquiera de los siguientes escenarios(161):

- Presencia de una fractura mayor osteoporótica dentro del primer año de tratamiento.
- Múltiples fracturas osteoporóticas.
- Reducción en la densidad mineral ósea cuando ésta sea significativa, es decir cuando sobrepase el cambio mínimo significativo que es de 0.03 g/cm2.

RECOMENDACIONES

- Se debe iniciar tratamiento con medicamentos antiosteoporóticos en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores a 50 años con historia de fractura por fragilidad, factores de riesgo para osteoporosis, T-score ≤2.5 en cuello de fémur o columna lumbar, T-score entre -1 a -2.5 en cuello de fémur o columna lumbar y un FRAX ≥3% de fractura de cadera y ≥20% en columna lumbar, y/o pacientes con uso de glucocorticoides prolongado (más de tres meses) (I; A).
- Ante la presencia de contraindicaciones a los bifosfonatos orales se debe considerar el uso de bifosfonatos intravenosos o el uso de anticuerpos monoclonales como el denosumab (IIa; C-OE).
- 3. El tratamiento con bifosfonatos debe reevaluarse luego de 3-5 años, ante la posibilidad de crear un feriado de la terapia (IIa; B-R).

- **4.** Luego de un feriado de bifosfonatos se recomienda evaluar el riesgo de fractura en intervalos de 1, 2 a 4 años (I; A).
- 5. No se recomienda realizar un feriado con denosumab, debido al aumento del riesgo de fractura (III; A).
- 6. Recomendamos el uso de terapia de reemplazo hormonal en pacientes sin riesgo o antecedente de cáncer de mama, enfermedad coronaria o historia de eventos tromboembólicos con síntomas del climaterio o dentro de los primeros 10 años de la menopausia o menores a 60 años (IIa; B-R).
- 7. No recomendamos el uso de terapia combinada para el tratamiento de pacientes con osteoporosis postmenopáusicas (III; B-R).
- 8. Recomendamos evaluar la respuesta a la terapia con densitometrías óseas uno o dos años después del inicio o cambio de la terapia (IIa; B-NR).



Calcio y Vitamina D

El calcio juega un papel fundamental en la mineralización ósea, forma parte de los cristales de hidroxiapatita, los cuales confieren resistencia a la estructura ósea(162). Consumo inadecuado de calcio conducen a un pico de masa ósea subóptimo y mineralización ósea deficiente, aumentando el riesgo de fractura y osteoporosis.

La absorción de calcio a nivel intestinal es baja, aproximadamente solo el 35% es absorbido de los alimentos. Existen dos tipos de mecanismos de absorción de calcio, mediante difusión pasiva o mediante los receptores de vitamina D(163). El mecanismo de absorción es mediado por la PTH, la cual frente a niveles inferiores de calcio aumenta la producción de calcitriol, la forma renal activa de la vitamina D.

La ingesta adecuada de calcio por suplementación o dieta, debe ser de 1200 mg de calcio elemental por día en adultos(9). Un método aproximado para estimar la ingesta de calcio en la dieta es sumar el número de porciones de lácteos consumidos por día y multiplicar por 250 mg. Una porción es 8 oz (240 ml) de leche o yogur o 1 oz (29 g) de queso duro.

| Alimentos | Calcio elemental, miligramos | | |
|--|---|--|--|
| Leche (semidescremada, 2% o entera, 8 oz [240 mil]) | 300 | | |
| Yogur (6 oz [168 g]) | 250 | | |
| Jugo de naranja (suplementado con calcio, 8 oz [240 mil]) | 300 | | |
| Tofu suplementado con calcio (1/2 taza [113 gr]) | 435 | | |
| Queso (1 oz [28 gr]) | 195 – 335 (rigidez del queso = mayor calcio) | | |
| Queso cottage (1/2 taza [113 gr]) | 130 | | |
| Helado (1/2 taza [113 gr]) | 100 | | |
| Leche de soya enriquecido con calcio (8 oz [240 mil]) | 300 | | |
| Granos (1/2 taza cocinada [113 gr]) | 60-80 | | |
| Vegetales de hoja color verde oscuro (1/2 taza cocinados [113 gr]) | 50-135 | | |
| Berro sin cocinar o crudo 120 g | 188 | | |
| Brócoli crudo 120 g | 112 | | |
| Ruibarbo crudo 120 g | 103 | | |
| Zanahoria cruda 120 g | 36 | | |
| Almendras (24 unidades) 30g | 75 | | |
| Avellanas 30 g | 56 | | |
| Nueces 30 g | 28 | | |
| Naranja (media naranja) 150 g | 60 | | |
| Grosella (grosella seca) 120 g | 72 | | |
| Higos secos 60 g | 96 | | |
| Pasas (uvas secas) 40 g | 31 | | |

Tabla 9

Las guías NOF recomiendan que la suplementación de calcio sea la siguiente: Mujeres > 50 años: 1200 mg/día, hombres de 50-70 años: 1000 mg/día, hombres > 71 años: 1200 mg/día. Se ha demostrado que dosis superiores a 1200 mg no tienen un efecto positivo en el



metabolismo óseo. Dosis superiores a 2000 mg aumentan el riesgo de nefrolitiasis; el meta-análisis de Lewis y col. (2015) no demostró un aumento del riesgo cardiovascular (9,39).

Existen varias formulaciones de suplementación de calcio, las más comunes son carbonato de calcio y citrato de calcio(9). El carbonato de calcio tiene mayor cantidad de calcio elemental ya que cuenta con el 40%, en comparación al citrato de calcio que contiene 21% de calcio elemental(164). El citrato de calcio, por su capacidad quelante sobre los cristales de oxalato cálcico no solo no incrementa el riesgo de litiasis renal, sino que lo disminuye.

La dosis recomendada de ingesta de calcio elemental es de 1.2 gramos diarios. Un gramo de carbonato de calcio es igual a 400mg de calcio elemental. El carbonato de calcio debe administrarse en ayunas ya que se requiere un medio ácido para su absorción. Produce mayor cantidad síntomas gastrointestinales como estreñimiento y dolor abdominal. Además, se asocia a un aumento de la incidencia de nefrolitiasis.

1.2 gramos de citrato de calcio (1 tableta) corresponde a 316mg de calcio elemental. Por tanto, la dosis recomendada de suplementación con citrato de calcio será de 1.2 a 4.8 gramos (1-4 tabletas) (9). Se puede administrar con o sin comidas, tiene mejor absorción que el carbonato de calcio y se asocia a menos efectos gastrointestinales y renales.

Vitamina D

La vitamina D es una hormona esteroide pleotrópica, su función principal es el mantenimiento de la homeostasis del calcio. La mayor parte se forma a partir de la conversión de 7-dihidrocolesterol D3 mediante pre-vitamina ultravioleta en los queratinocitos. La

vitamina D3 es luego convertida en 25-hidroxicolecalciferol (25-OHD3) el hígado por la enzima 25-hidroxilasa y finalmente en el túbulo proximal del riñón, la enzima 25-hidroxivitamina D-α-1-hidroxilasa la convierte en su forma activa, 1,25-dihidrocolecalciferol(165). El mecanismo de acción permite la absorción de calcio a nivel intestinal, además, se ha demostrado que los receptores de vitamina D permiten la diferenciación de osteoblastos y promueven la proliferación de células condrogénicas (166,167).

Los datos de estudios de varios países demuestran que las concentraciones séricas de 25(OH)D deberían estar entre 25-50ng/ml, lo que corresponde a una ingesta diaria de vitamina D de 400-800 UI (10-20µg) (168,169). Ningún tratamiento farmacológico contra la osteoporosis ha sido probado en un solo ensayo clínico sin la adición al tratamiento de diferentes dosis de calcio más vitamina D, por lo que su concurso es obligado al iniciar cualquier tratamiento de osteoporosis.

pacientes con osteoporosis En suplementación dependerá de los niveles séricos de cada paciente, las guías recomiendan una suplementación de 800-1000 UI de vitamina D diarios(170).

Dosis elevadas de vitamina D

Se ha descrito megadosis como el consumo o la administración de nutrientes en dosis suprafisiológicas que exceden la ración dietética recomendada en diez o más veces(171). Se considera una megadosis de vitamina D la dosis superior de 100.000 UI(172). Existe una diferencia entre las dosis elevadas y las megadosis, las dosis elevadas corresponden a 2-3 veces más la dosis recomendadas y son utilizadas en poblaciones especiales como obesos, pacientes bajo uso de glucocorticoides, anti-fúngicos o anti-virales(173).



Varios estudios demuestran que aunque las megadosis de vitamina D son eficaces para aumentar los valores séricos de 25(OH)D, sin embargo, no son eficaces para reducir el riesgo de caídas(172,174). Smith y col. estudiaron la frecuencia de caídas a diferentes dosis de ergocalciferol (400, 800, 1600, 2400, 3200, 4000 y 4800 UI diarios) durante un año, fue evidente que en los grupos que recibieron de 1600-3200 UI de vitamina D, la frecuencia de caídas fue menor en comparación con los grupos que recibieron dosis superiores a 4000 UI; dejando en evidencia que dosis elevadas y megadosis no reducen el riesgo de caída.

Recomendaciones de las guías publicadas por la Sociedad Clínica de Endocrinología (175):

- Para adultos deficientes en vitamina
 D: 50.000 UI de vitamina D2 o
 D3 semanales durante 8 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 1.500-2.000 UI/día.
- Para obesos, pacientes con malabsorción y pacientes tratados con fármacos que afectan el metabolismo de vitamina D: 6.000 a 10.000 UI/día de vitamina D2 o D3 para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 3.000-6.000 UI/día.

TERAPIAS NO RECOMENDADAS

Calcitriol

El calcitriol es el metabolito más activo de la vitamina D, su uso de puede causar hipercalcemia y/o hipercalciuria(176). No se recomienda el uso de calcitriol como suplemento de vitamina D en osteoporosis. El uso de calcitriol está indicado en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica, en los cuales el control de la calcemia y la calciuria deben ser constantes.

Andrógenos

El efecto de la combinación de andrógenos y estrógenos en la DMO no parece superior al efecto del estrógeno solo. Además de tener efectos virilizantes no deseados(177,178).

RECOMENDACIONES

- Se recomienda la suplementación de 1200 mg/día de calcio elemental en mujeres mayores a 50 años y hombres entre 50-70 años (I; A).
- 2. Se recomienda la suplementación de 800-1000 UI de vitamina D diarios (I; A).
- 3. No recomendamos la suplementación de altas dosis de vitamina D de forma permanente (III; C-DL).
- No recomendamos el uso de calcitriol y andrógenos para el tratamiento de osteoporosis (I; A).

Osteoporosis inducida por glucocorticoides

La Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides (OIG) es la causa más común de osteoporosis secundaria; se ha demostrado que la exposición prolongada de 2.5-5mg diario de prednisona eleva el riesgo de fractura vertebral y de cadera (179). La OIG afecta con mayor frecuencia las áreas de hueso trabecular (columna lumbar y fémur proximal), las fracturas pueden ocurrir en aproximadamente 30-50% de los pacientes que reciben corticoides de manera prolongada (180).

La duración prolongada de la enfermedad, el IMC bajo y la DMO total baja de la cadera podrían ser factores de riesgo de fractura vertebral en pacientes en tratamiento con glucocorticoides (GC) para enfermedades reumatológicas (181). Además de los siguientes factores:



- Historia personal de fractura
- Historia de fractura en pariente de primer grado
- Enfermedades autoinmunes: Artritis espondilitis reumatoide. lupus. anguilosante, etc.
- Fumador actual
- Bajo peso (<57 kg)
- Edad avanzada
- Menopausia temprana (mujeres menores de 45 años)
- Baja ingesta de calcio
- Actividad física inadecuada o sedentarismo
- Alcoholismo
- Caídas recientes
- Demencia
- Déficit visual
- Pobre estado de salud: enfermedad crónica
- Niveles de densidad ósea disminuidos

Los corticoides tienen un efecto directo e indirecto sobre el metabolismo al bloquear las acciones de la vitamina D y la absorción de calcio, lo que conlleva a una disminución del calcio sérico y aumenta los niveles de PTH (182); sin embargo, la elevación de PTH no explica en su totalidad la pérdida ósea por exposición a glucocorticoides(183). Durante el período inicial de tratamiento con corticoides, aumenta la resorción ósea lo que genera una disminución brusca de la densidad ósea y aumenta el riesgo de fractura. El mecanismo específico por el cual los corticoides inducen la resorción ósea es por la activación del receptor RANKL y el Factor Estimulante de Macrófagos (MCSF), estos dos componentes son parte fundamental de la osteoclastogénesis junto con la disminución simultánea del receptor de osteoprotegerina(184). GC induce la apoptosis de los osteoblastos (aumento de la resorción y disminución de la formación ósea).

Es importante obtener una historia clínica detallada, evaluación del estado nutricional, determinación de la densidad mineral ósea; en caso de pérdida de altura mayor o igual a 4cm o 1.5 pulgadas, es recomendado realizar radiografías de columna torácica y lumbar o morfometría ósea. Además de la obtención de datos de laboratorio del metabolismo fosfocálcico(179).

En los pacientes que inicien tratamiento con glucocorticoides durante más de 3 meses a una dosis >5mg/día, es necesario, instaurar tratamiento preventivo de pérdida de masa ósea y en aquellos pacientes que ya están en tratamiento, se debe realizar una densitometría ósea con el fin de valorar la reducción de masa ósea y el posible riesgo de fractura(136).

Se recomienda que los pacientes que glucocorticoides de prolongada deben realizar ejercicios de fuerza muscular, evitar el alcohol y suspender el uso de tabaco, además de evaluar el riesgo de caídas y tomar domésticas hábitos medidas y de personales para prevenirlas.

RECOMENDACIONES

Recomendamos tratamiento para el manejo de osteoporosis en pacientes con uso prolongado de glucocorticoides (≥ 5mg/día durante más de 3 meses) (IIa; B-R).

CONCLUSIÓN

Este es el primer consenso ecuatoriano para el manejo y prevención osteoporosis.



ANEXOS



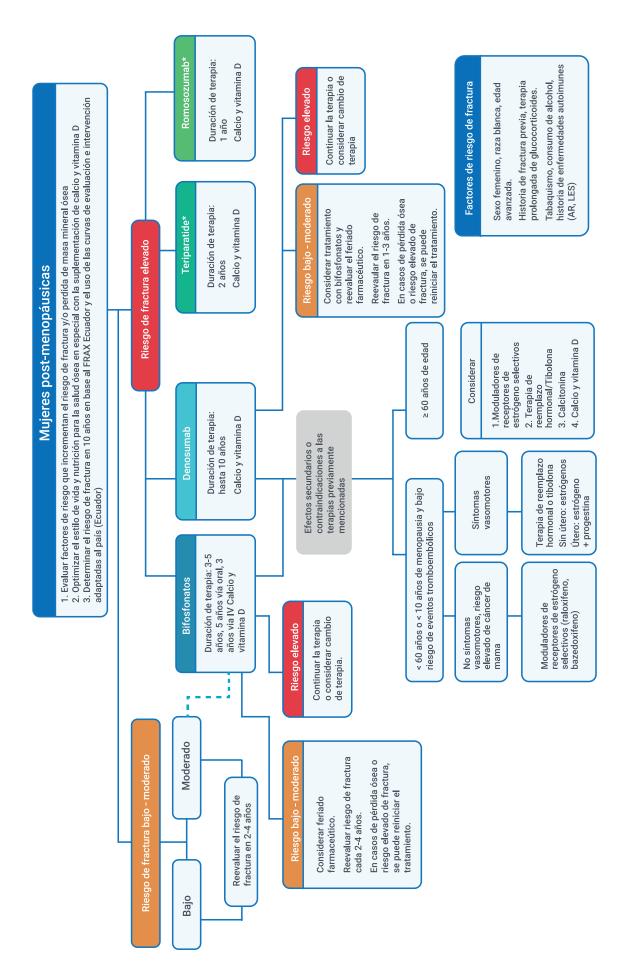


Figura 3 Flujograma de tratamiento de Osteoporosis post menopáusica según consenso SER 2022



ANEXO:

COORDINADORES Y COLABORADORES

Coordinadores generales

Carlos Ríos Acosta, MD

Universidad de Especialisdades Espíritu Santo, Facultad de Medicina. Guayaquil, Ecuador.

Centro de Reumatología y Rehabilitación. Guayaquil, Ecuador.

Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.

Mario Moreno Álvarez, MD

Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Guayaquil, Ecuador.

Hospital Luis Vernaza. Guayaquil, Ecuador.

Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.

Génessis Maldonado Vélez, MD, MACR

Medicina Interna, Hospital Loyola MacNeal. Berwyn, Estados Unidos.

Colaboradores especiales

Daniel Osvaldo Messina

Servicio de Reumatología, Hospital Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina,

José Luis Neyro

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Cruces, Universidad del País Vasco EHU-UPV. Baracaldo Bizkaia, España.

Daniel Fernández

Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia

Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia



REFERENCIAS



- 1. Betancourt Ortiz S. Densidad mineral Ósea, calcio dietético y factores presuntivos de riesgo de osteoporosis en mujeres ecuatorianas de la tercera edad. Nutr Hosp. 2014;30(2):372–84.
- 2. Linstone HA, Turoff M. The delphi method. Addison-Wesley Reading, MA; 1975.
- 3. Nair R, Aggarwal R, Khanna D. Methods of Formal Consensus in Classification/Diagnostic Criteria and Guideline Development. Semin Arthritis Rheum. 2011;41(2):95–105.
- **4.** Jackson S. Team composition in organizational settings: Issues in managing an increasingly diverse work force. In: Worchel S, Wood W, Simpson J, editors. Group Process and Productivity. Sage, London, UK; 1992. p. 138–73.
- 5. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. Am J Public Health. 1984 Sep;74(9):979–83.
- 6. Dalkey NC. Delphi. Routledge; 2018.
- **7.** Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH. Group techniques for program planning: A guide to nominal group and Delphi processes. Scott, Foresman,; 1975.
- **8.** GRADE Working Group. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [Internet]. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. 2013. Available from: guidelinedevelopment.org/handbook.
- 9. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359–81.
- 10. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Registro Estadístico Camas y Egresos Hospitalarios 2017 [Internet]. Quito, Ecuador; 2017. Available from: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadísticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_ Hos_2017/Presentacion_CEH_2017.pdf
- 11. Lopez E, Chedraui P, Franco KG, Blum DM, Riofrío JP, Bajaña AS. Osteoporotic hip fractures in older adults in Ecuador 2016. Rev Osteoporos y Metab Miner. 2018;10(2):63–70.
- 12. Orces CH. Epidemiology of hip fractures in Ecuador. Pan Am J Public Heal. 2009;25(5):438–42.
- 13. Lopez-Gavilanes E, Diaz-Curel M, Orces C, Navarro-Chavez M, Bautista-Litardo N, Hernandez-Bonilla M, et al. Trends in Mortality Rates Due to Osteoporotic Hip Fractures in Ecuador from 1997 to 2016. Int J Osteoporos Metab Disord. 2018;11(1):23–8.
- Montala N, Juanola X, Collantes E, Muñoz-Gomariz E, Gonzalez C, Gratacos J, et al. Prevalence of Vertebral Fractures by Semiautomated Morphometry in Patients with Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol [Internet]. 2011 May 1;38(5):893 LP 897. Available from: http://www.jrheum.org/content/38/5/893.abstract
- 15. Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2016 Apr;27(4):1413–23.
- 16. Tedeschi SK, Kim SC, Guan H, Grossman JM, Costenbader KH. Comparative Fracture Risks Among United States Medicaid Enrollees With and Those Without Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ). 2019 Jul;71(7):1141–6.
- 17. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005 Jun;16(6):581–9.
- 18. Lewiecki EM, Bilezikian JP, Kagan R, Krakow D, McClung MR, Miller PD, et al. Proceedings of the 2019 Santa Fe Bone Symposium: New Concepts in the Care of Osteoporosis and Rare Bone Diseases. J Clin Densitom [Internet]. 2019; Available from: https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.09.006
- 19. Morin SN, Lix LM, Leslie WD. The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. J Bone Miner Res. 2014;29(7):1675–80.



- 20. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteoporos Int. 2014;25(5):1439–43.
- 21. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med. 1999 Jun;159(11):1215–20.
- 22. Robinson WA, Carlson BC, Poppendeck H, Wanderman NR, Bunta AD, Murphy S, et al. Osteoporosis-Related Vertebral Fragility Fractures: A Review and Analysis of the American Orthopaedic Association's Own the Bone Database. Spine (Phila Pa 1976) [Internet]. 2019; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31770343
- 23. Jia H, Lubetkin El, DeMichele K, Stark DS, Zack MM, Thompson WW. Prevalence, risk factors, and burden of disease for falls and balance or walking problems among older adults in the U.S. Prev Med (Baltim) [Internet]. 2019;126(April):105737. Available from: https://doi.org/10.1016/j. ypmed.2019.05.025
- **24.** Murray C, Lopez A. Global and regional descriptive epidemiology of disability: incidence, prevalence, health expectations and years lived with disability. Bostton; 1996.
- **25.** Tinetti M, Speechley M, Ginter S. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. N Eng J Med. 1988;1701–7.
- **26.** Blake A, Morgan K, Bendall M, Dallosso H, Ebrahim S, Arie T, et al. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. Age Ageing. 1988;17:365–72.
- **27.** Tromp A, Pluijm S, Smitt J. Fall-risk screening test: a prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. J Clin Epidemiol. 2001;54:833–44.
- 28. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Periprosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. J Clin Densitom [Internet]. 2019;22(4):453–71. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.001
- 29. Kanis J, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. WHO Collaborating Centre. Sheffield: University of Sheffield; 2007.
- **30.** Celi M, Rao C, Scialdoni A, Tempesta V, Gasbarra E, Pistillo P, et al. Bone mineral density evaluation in osteoporosis: Why yes and why not? Aging Clin Exp Res. 2013;25(1 SUPPL.):47–9.
- 31. Andreoli A, Bazzocchi A, Celi M, Lauro D, Sorge R, Tarantino U, et al. Relationship between body composition, body mass index and bone mineral density in a large population of normal, osteopenic and osteoporotic women. Radiol Med [Internet]. 2011/06/04. 2011 Oct;116(7):1115–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21643640
- **32.** Hamdy RC, Petak SM, Lenchik L, Committee IS for CDPDP and SA. Which central dual X-ray absorptiometry skeletal sites and regions of interest should be used to determine the diagnosis of osteoporosis? J Clin Densitom [Internet]. 2002;5 Suppl:S11–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12464707
- 33. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: A method for setting intervention thresholds. Osteoporos Int. 2001;12(5):417–27.
- **34.** Ferrar L, Jiang G, Adams J, Eastell R. Identification of vertebral fractures: an update. Osteoporos Int. 2005 Jul;16(7):717–28.
- 35. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Nov;91(11):4215–22.



- **36.** Schousboe JT, Debold CR. Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):281–9.
- **37.** Ross PD. Clinical consequences of vertebral fractures. Am J Med. 1997 Aug;103(2A):30S-42S; discussion 42S-43S.
- **38.** Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. Osteoporos Int. 1999;10(3):214–21.
- 39. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS 2016-EXECUTIVE SUMMARY. Endocr Pract. 2016 Sep;22(9):1111-8.
- 40. Kaptoge S, Armbrecht G, Felsenberg D, Lunt M, O'Neill TW, Silman AJ, et al. When should the doctor order a spine X-ray? Identifying vertebral fractures for osteoporosis care: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res [Internet]. 2004/09/07. 2004 Dec;19(12):1982–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15537441
- **41.** Uetani M, Hashmi R, Hayashi K. Malignant and benign compression fractures: differentiation and diagnostic pitfalls on MRI. Clin Radiol. 2004 Feb;59(2):124–31.
- 42. Griffith JF, Guglielmi G. Vertebral fracture. Radiol Clin North Am. 2010 May;48(3):519–29.
- **43.** Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover uses and limitations. Ann Clin Biochem. 2014 Mar;51(Pt 2):189–202.
- 44. Park SG, Jeong SU, Lee JH, Ryu SH, Jeong HJ, Sim YJ, et al. The Changes of CTX, DPD, Osteocalcin, and Bone Mineral Density During the Postmenopausal Period. Ann Rehabil Med [Internet]. 2018/06/27. 2018 Jun;42(3):441–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29961742
- **45.** Guiducci L, Maffei S, Sabatino L, Zyw L, Battaglia D, Vannucci A, et al. Significance of the ionized calcium measurement to assess calcium status in osteopenic/osteoporosis postmenopausal outpatients. Gynecol Endocrinol [Internet]. 2017;33(5):383–8. Available from: http://dx.doi.org/10. 1080/09513590.2016.1270932
- **46.** Maldonado G, Paredes C, Guerrero R, Ríos C. Determination of Vitamin D Status in a Population of Ecuadorian Subjects. Sci World J. 2017;3831275:1–6.
- **47.** Orces CH. Vitamin D Status among Older Adults Residing in the Littoral and Andes Mountains in Ecuador. Sci World J. 2015;545297:8.
- **48.** Maldonado G, Guerrero R, Ríos C. Prevalencia de vitamina D en pacientes con enfermedades autoinmunes en Ecuador: estudio restrospectivo. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2017;24(4):205–10. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.08.001
- 49. Henriksen K, Leeming DJ, Christiansen C, Karsdal MA. Use of bone turnover markers in clinical osteoporosis assessment in women: current issues and future options. Womens Health (Lond Engl) [Internet]. 2011 Nov;7(6):689–98. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22040210
- 50. Leeming DJ, Alexandersen P, Karsdal MA, Qvist P, Schaller S, Tankó LB. An update on biomarkers of bone turnover and their utility in biomedical research and clinical practice. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2006/08/16. 2006 Oct;62(10):781–92. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912870
- 51. Stumpf U, Hesse E, Böcker W, Kammerlander C, Neuerburg C, Schmidmaier R. Differential diagnoses of osteoporosis TT Differenzialdiagnosen der Osteoporose. Z Gerontol Geriatr [Internet]. 2019/07/11. 2019 Aug;52(5):414–20. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31297588



- 52. WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). [Internet]. [cited 2020 Jan 13]. Available from: http://www.shef.ac.uk/FRAX
- **53.** Gavilanez EL, Johansson H, Mccloskey E, Harvey NC, Bajana AS, Blum DM, et al. Assessing the risk of osteoporotic fractures: the Ecuadorian FRAX model. Arch Osteoporos. 2019;14(93).
- **54.** Kanis J. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. World Health Organization Collaborating Centre University of Sheffield. Sheffield, UK; 2008.
- **55.** Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. Cmaj. 2010;182(17):1864–73.
- 56. Compston J, Cooper A, Cooper C. On behalf of the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) et al (2009) Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmeno- pausal women and men from the age of 50 years in the UK. Maturitas. 2009;62:105–8.
- 57. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey E V., et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. Arch Osteoporos. 2016;11(1):1–101.
- 58. Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, Sanchez A, Messina O, Jaller JJ, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. Osteoporos Int. 2018;29(3):707–15.
- **59.** Maldonado G, Intriago M, Larroude M, Aguilar G, Moreno M, Gonzalez J, et al. Common errors in dual-energy X-ray absorptiometry scans in imaging centers in Ecuador. Arch Osteoporos. 2020;15(1).
- 60. Maldonado G, Intriago M, Guerrero R, Messina OD, Rios C. FRAX-based assessment and intervention threshold curves for osteoporosis evaluation in Ecuador. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2020;27(3):155-60. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812320300505
- 61. Martineau P, Leslie WD. The utility and limitations of using trabecular bone score with FRAX. Curr Opin Rheumatol [Internet]. 2018 Jul;30(4):412–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/29528866
- **62.** Compston J. FRAX–Where are we now? Maturitas [Internet]. 2015/07/31. 2015 Nov;82(3):284–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277257
- 63. Deer RR, Volpi E. Protein intake and muscle function in older adults. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015 May;18(3):248–53.
- **64.** Wengreen HJ, Munger RG, West NA, Cutler DR, Corcoran CD, Zhang J, et al. Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. J Bone Miner Res. 2004;19(4):537–45.
- 65. Rizzoli R, Bonjour J-P. Dietary protein and bone health. Vol. 19, Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. United States; 2004. p. 527–31.
- 66. 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(12):2504–12.
- 67. Kim J, Kim B, Lee H, Choi H, Won C. The Relationship between Prevalence of Osteoporosis and Proportion of Daily Protein Intake. Korean J Fam Med. 2013 Jan;34(1):43–8.
- **68.** Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with



- recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1998 May;128(10):801-9.
- **69.** Cadore EL, Rodríguez-Mañas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: A systematic review. Rejuvenation Res. 2013;16(2):105–14.
- 70. Kemmler W, Teschler M, Goisser S, Bebenek M, Stengel S Von, Bollheimer LC, et al. Prevalence of sarcopenia in Germany and the corresponding effect of osteoarthritis in females 70 years and older living in the community: results of the FORMoSA study. 2015;1565–73.
- 71. Zhang Y, Chai Y, Pan X, Shen H, Wei X, Xie Y. Tai chi for treating osteopenia and primary osteoporosis: a meta-analysis and trial sequential analysis. Clin Interv Aging. 2019;14:91–104.
- 72. Luo Z, Liu Y, Liu Y, Chen H, Shi S, Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of alcohol-induced osteopenia. Cell Mol Life Sci. 2017;74(24):4443–53.
- 73. Zhu K, Prince RL. Lifestyle and Osteoporosis. Curr Osteoporos Rep. 2015;13(1):52–9.
- 74. Wyshak G. Teenaged girls, carbonated beverage consumption, and bone fractures. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 2000 Jun;154(6):610–3. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10850510
- 75. McGartland C, Robson PJ, Murray L, Cran G, Savage MJ, Watkins D, et al. Carbonated soft drink consumption and bone mineral density in adolescence: the Northern Ireland Young Hearts project. J Bone Miner Res [Internet]. 2003 Sep;18(9):1563–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12968664
- 76. Whiting SJ, Healey A, Psiuk S, Mirwald R, Kowalski K, Bailey DA. Relationship between carbonated and other low nutrient dense beverages and bone mineral content of adolescents. Nutr Res [Internet]. 2001;21(8):1107–15. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531701003244
- 77. Fitzpatrick L, Heaney RP. Got soda? J Bone Miner Res [Internet]. 2003 Sep;18(9):1570–2. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12968665
- **78.** Tucker KL, Morita K, Qiao N, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham osteoporosis study. Am J Clin Nutr. 2006;84(4):936–42.
- 79. Sámano R, Rodríguez Ventura AL, Godínez Martínez EY, Rivera B, Medina Flores M, Sánchez B, et al. Association of consumption of carbonated beverages and decalcification in woman on reproductive and non-reproductive age of Mexico City TT Asociación del consumo de bebidas carbonatadas y descalcificación en mujeres en edad reproductiva y no reproducti. Nutr Hosp [Internet]. 2013;28(5):1750-6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24160242
- **80.** Amato D, Maravilla A, Montoya C, Gaja O, Revilla C, Guerra R, et al. Acute effects of soft drink intake on calcium and phosphate metabolism in immature and adult rats. Rev Invest Clin [Internet]. 1998;50(3):185–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763881
- **81.** Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. J Food Sci. 2010 Apr;75(3):R77-87.
- **82.** Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. BMJ. 2017 Nov;359:j5024.
- 83. Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 1994 Oct;60(4):573–8.
- **84.** Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. Am J Clin Nutr. 2001 Nov;74(5):694–700.



- **85.** Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2005 Feb;16(2):155–62.
- **86.** Marques EA, Elbejjani M, Gudnason V, Sigurdsson G, Lang T, Sigurdsson S, et al. Cigarette smoking and hip volumetric bone mineral density and cortical volume loss in older adults: The AGES-Reykjavik study. Bone. 2018 Mar;108:186–92.
- 87. Rom O, Reznick AZ, Keidar Z, Karkabi K, Aizenbud D. Smoking cessation-related weight gain-beneficial effects on muscle mass, strength and bone health. Addiction. 2015 Feb;110(2):326–35.
- **88.** Thorin MH, Wihlborg A, Akesson K, Gerdhem P. Smoking, smoking cessation, and fracture risk in elderly women followed for 10 years. Osteoporos Int. 2016 Jan;27(1):249–55.
- 89. Marinucci L, Balloni S, Fettucciari K, Bodo M, Talesa VN, Antognelli C. Nicotine induces apoptosis in human osteoblasts via a novel mechanism driven by H 2 O 2 and entailing Glyoxalase 1-dependent MG-H1 accumulation leading to TG2-mediated NF-kB desensitization: Implication for smokers-related osteoporosis. Free Radic Biol Med [Internet]. 2018;117(May 2017):6–17. Available from: https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.017
- **90.** Goodwin VA, Hall AJ, Rogers E, Bethel A. Orthotics and taping in the management of vertebral fractures in people with osteoporosis: A systematic review. BMJ Open. 2016;6(5):1–7.
- 91. Chang V, Holly LT. Bracing for thoracolumbar fractures. Neurosurg Focus. 2014;37(1):E3.
- **92.** Jin YZ, Lee JH. Effect of Brace to Osteoporotic Vertebral Fracture: a Meta-Analysis. J Korean Med Sci. 2016 Oct;31(10):1641–9.
- **93.** Prost S, Pesenti S, Fuentes S, Tropiano P, Blondel B. Treatment of osteoporotic vertebral fractures. Orthop Traumatol Surg Res. 2021 Feb;107(1S):102779.
- 94. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2012 Jun;97(6):1802–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22675062
- 95. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2019 May 1;104(5):1595–622. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907953
- 96. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane database Syst Rev. 2016 Oct;10:CD008536.
- 97. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. J Clin Invest. 1996 Jun;97(12):2692–6.
- 98. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. J Clin Invest. 1991 Dec;88(6):2095–105.
- 99. Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. Curr Osteoporos Rep. 2003 Sep;1(2):45–52.
- 100. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. J Rheumatol. 2009 Aug;36(8):1705–14.
- 101. Yeap S, Fauzi A, Kong N, Halim A, Soehardy Z, Rahimah I. A comparison of calcium, calcitriol, and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2008;35(12):2344–7.



- 102. Adler R, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greespan SL, McKinney R Jr, Pignolo RJ S DE. Managing osteoporosis patients after long-term bisphosphonate treatment. J Bone Min Res. 2016;31(1):16–35.
- 103. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med [Internet]. 2007 May 3;356(18):1809–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476007
- 104. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jun;93(6):2149-57.
- 105. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, De Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: A randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res. 2009;24(1):153–61.
- 106. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. J Bone Miner Res. 2007;22(12):1832-41.
- **107.** Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Obstet Gynecol Surv. 2009;64(12):805–7.
- **108.** McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2006;354(8):821–31.
- 109. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. J Bone Miner Res. 2017;32(6):1291–6.
- 110. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: 9 clinical cases report. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(2):354–8.
- 111. Symonds C, Kline G. Warning of an increased risk of vertebral fracture after stopping denosumab. Cmaj. 2018;190(16):E485–6.
- 112. Costa AG, Bilezikian JP. How Long to Treat with Denosumab. Curr Osteoporos Rep. 2015;13(6):415–20.
- 113. Dempster DW, Brown JP, Fahrleitner-Pammer A, Kendler D, Rizzo S, Valter I, et al. Effects of long-term denosumab on bone histomorphometry and mineralization in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(7):2498–509.
- 114. Cummins S, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Beck Jensen J-E, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. J Bone Miner Res. 2018;33(2):188-9.
- 115. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. Bone. 2017;105:11–7.
- **116.** Lukert BP. Which Drug Next? Sequential Therapy for Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):879–81.
- 117. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, MacArios D, Siddhanti S, et al. Final results of the DAPS (denosumab adherence preference satisfaction) study: A 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2012;23(1):317–26.
- 118. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Yavropoulou MP, Makras P. Combination and sequential treatment in women with postmenopausal osteoporosis. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2020;21(4):477–90. Available from: https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1717468



- 119. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture. FDA News Release. 2019.
- **120.** Thorley J. NICE approves romosozumab for postmenopausal osteoporosis. Lancet Rheumatol [Internet]. 2022 Jul 7; Available from: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00188-6
- 121. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016;375(16):1532–43.
- **122.** U.S. Food and Drug Administration. Romosozumab FDA Label [Internet]. 2019. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761062s000lbl.pdf
- **123.** McClung M, Grauer A, Boonen S, Bolognese M, Brown J, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. New Eng J Med. 2014;370(5):412–20.
- **124.** Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: An endocrine society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(7):s1–66.
- **125.** Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1595–622.
- 126. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med. 2006 Jul;355(2):125–37.
- 127. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, 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 Jun;281(23):2189–97.
- **128.** Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoeck HC, Kendler DL, Lewiecki EM, 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 Apr;23(4):525–35.
- 129. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, 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 Dec;23(12):1923–34.
- 130. Guañabens N, Moro-Álvarez MJ, Casado E, Blanch-Rubió J, Gómez-Alonso C, Díaz-Guerra GM, et al. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. Endocrine [Internet]. 2019;64(3):441–55. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-01919-8
- 131. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal WomenPrincipal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA [Internet]. 2002 Jul 17;288(3):321–33. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321
- **132.** Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jan;87(1):16–23.
- **133.** Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. New Eng J Med. 2008 Aug;359(7):697–708.
- **134.** Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001 May;344(19):1434–41.
- 135. Pepe J, Body J-J, Hadji P, McCloskey E, Meier C, Obermayer-Pietsch B, et al. Osteoporosis in Premenopausal Women: A Clinical Narrative Review by the ECTS and the IOF. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2020 Aug 1;105(8):2487–506. Available from: https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa306



- 136. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ). 2017 Aug;69(8):1521–37.
- 137. Licata AA. Osteoporosis, teriparatida, and dosing of calcium and vitamin D. Vol. 352, The New England journal of medicine. United States; 2005. p. 1930–1.
- 138. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, et al. Effects of Teriparatida Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. J Bone Miner Res. 2018 May;33(5):783–94.
- 139. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. J Bone Miner Res [Internet]. 2017/01/23. 2017 Feb;32(2):198–202. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27925287
- 140. Harslof T, Langdahl BL. New horizons in osteoporosis therapies. Curr Opin Pharmacol. 2016 Jun;28:38–42.
- **141.** Leder BZ. Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Protein Analogs in Osteoporosis Therapy. Curr Osteoporos Rep. 2017 Apr;15(2):110–9.
- 142. Bone HG, Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY, et al. ACTIVExtend: 24 Months of alendronate after 18 months of abaloparatida or placebo for postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(8):2949–57.
- 143. Black D, Greenspan S, Ensrud KE, Palermo L, McGowan J, Lang T, et al. The Effects of Parathyroid Hormone and Alendronate Alone or in Combination in Postmenopausal Osteoporosis Dennis. N Eng J Med. 2003;349:1207–17.
- 144. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatida [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2011;26(3):503–11.
- 145. Tsai JN, Uihlein A V, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatida and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. Lancet [Internet]. 2013 Jul 6;382(9886):50–6. Available from: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60856-9
- 146. Langdahl B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: Combined and sequential approaches. Bone [Internet]. 2020;139:115516. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115516
- 147. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. J Bone Miner Res. 2010;25(1):72–81.
- 148. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(8):3163-70.
- 149. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatida on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. J Bone Miner Res. 2004;19(5):745–51.
- **150.** Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, Watts NB, Luckey M, Adachi J, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatida after therapy with alendronate or risedronate. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(10):3785–93.
- 151. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass E V., et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatida treatment in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):852–60.



- **152.** Cosman F, Wermers RA, Recknor C, Mauck KF, Xie L, Glass E V., et al. Effects of teriparatida in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: Differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(10):3772–80.
- **153.** Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V, Wallace P, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and Teriparatida Transitions in Postmenopausal Osteoporosis. Lancet. 2015;386(9999):1147–55.
- 154. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatida treatment. J Bone Miner Res. 2005;20(9):1507–13.
- **155.** Langdahl BK, Gimeno E, Hyldstrup L, Dokoupilova E, Lakatos P, Bolognese M, et al. The pro-remodeling effect of teriparatida therapy is associated with loss of cortical mass at the hip in the structure study. Calcif Tissue Int. 2017;100:S22-3.
- **156.** Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatida in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Intern Med. 2004;164(18):2024–30.
- 157. Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, Pavo I, Haschka J, Schima W, et al. Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatida: Effects on areal and volumetric bone mineral density The confors study. J Bone Miner Res. 2014;29(8):1777–85.
- 158. Cosman F, Miller P, Williams G, Hattersley G, Hu M, Valter I. Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparatida Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIVExtend Trial. Mayo Clin Proc. 2017;92(2):200–10.
- 159. Ferrari S, Libanati C, Lin CJF, Brown JP, Cosman F, Czerwiński E, et al. Relationship Between Bone Mineral Density T-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. J Bone Miner Res. 2019;34(6):1033–40.
- 160. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. J Clin Densitom. 2019 Oct;22(4):453-71.
- 161. Confavreux CB, Paccou J, David C, Mehsen N, Leboime A, Thomas T. Defining treatment failure in severe osteoporosis. Jt bone spine [Internet]. 2010 Dec;77 Suppl 2:S128–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21211750
- 162. Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, Mishra G, Mueck A, et al. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide. Maturitas [Internet]. 2018;107:7–12. Available from: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.10.004
- 163. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]. 2010 Aug;47(4):181–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21182397
- 164. Weisman SM. The calcium connection to bone health across a woman's lifespan: a roundtable. J Reprod Med [Internet]. 2005 Nov;50(11 Suppl):879–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422277
- **165.** Maldonado G, Paredes C, Guerrero R, Ríos C. Determination of Vitamin D Status in a Population of Ecuadorian Subjects. Sci World J. 2017;2017:1–6.
- 166. Olivares-Navarrete R, Sutha K, Hyzy S, Hutton D, Schwartz Z, McDevitt T, et al. Osteogenic differentiation of stem cells alters vitamin D receptor expression. Stem Cells Dev. 2012;21:1726–35.
- **167.** Woeckel V, Bruedigam C, Koedam M, Chiba H, van der Eerden B, van Leeuwen J. 1-a,25-Dihydroxyvitamin D3 and rosiglitazone synergistically enhace osteoblast-mediated mineralization. Gene. 2014;512:438–43.



- **168.** Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017;12(1).
- **169.** Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013;24(1):23–57.
- 170. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, et al. Vitamin D testing and treatment: A narrative review of current evidence. Endocr Connect. 2019;8(2):R27–43.
- 171. Narvaez J, Maldonado G, Guerrero R, Messina OD, Ríos C. Vitamin D Megadose: Definition, Efficacy in Bone Metabolism, Risk of Falls and Fractures. Open Access Rheumatol Res Rev. 2020;12:105–15.
- 172. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, John Orav E, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly high-dose Vitamin D treatment for the prevention of functional decline a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2016;176(2):175–83.
- 173. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–30.
- 174. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. JAMA J Am Med Assoc. 2010;303(18):1815–22.
- 175. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney R. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911–30.
- 176. Liao EY, Zhang ZL, Xia WB, Lin H, Cheng Q, Wang L, et al. Calcifediol (25-hydroxyvitamin D) improvement and calcium-phosphate metabolism of alendronate sodium/vitamin D 3 combination in Chinese women with postmenopausal osteoporosis: A post hoc efficacy analysis and safety reappraisal. BMC Musculoskelet Disord. 2018;19(1):1–8.
- 177. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med. 1998 Aug;339(9):599–603.
- 178. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med. 1997 Jul;337(2):91–5.
- 179. Maldonado G, Messina O, Moreno M, Rios C. Osteoporosis in rheumatic diseases and glucocorticoid induced. Rev Osteoporos y Metab Miner. 2017;9(1):38–48.
- **180.** Rodriguez Pereira R, Freire de Carvalho J, Paula A. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Rev Bras Reum. 2012;52(4):569–93.
- 181. Mori Y, Izumiyama T, Baba K, Mori N, Fujii H, Ishii T, et al. Evaluation of risk factors of vertebral fracture in Japanese female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. J Orthop Surg Res [Internet]. 2020;15(1):290. Available from: https://doi.org/10.1186/s13018-020-01813-4
- **182.** Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. Am J Med 123:877–884. Am J Med. 2010;123:877–84.
- **183.** Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: Pathophysiology and management. Eur J Endocrinol. 2015;173(3):R131–51.
- **184.** Hofbauer L, Gori F, Riggs B, Lacey D, Dunstan C, Spelsberg T, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid- induced osteoporosis. Endocrinology. 1999;140:4382–9.





SOCIEDAD ECUATORIANA **DE REUMATOLOGÍA**

Con el auspicio de:

