

## Guías Latinoamericanas de Osteoporosis

---

### Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la osteoporosis: declaración de posición de la Federación Latinoamericana de Endocrinología

O. GÓMEZ<sup>1</sup>, A. P. TALERO<sup>2</sup>, M. B. ZANCHETTA<sup>3</sup>, M. MADEIRA<sup>4</sup>, C. A. MOREIRA<sup>5</sup>, C. CAMPUSANO<sup>6</sup>, A. M. ORJUELA<sup>7</sup>, S. CERDAS P<sup>8,9</sup>, M. P. DE LA PEÑA RODRÍGUEZ<sup>10</sup>, A. A. REZA<sup>11</sup>, C. VELAZCO<sup>12</sup>, B. MENDOZA<sup>13</sup>, L. R. UZCÁTEGUI<sup>14</sup>, P. N. RUEDA<sup>15</sup>

#### Resumen

La declaración de posición de la Federación Latinoamericana de Endocrinología sobre la osteoporosis fue desarrollada por endocrinólogos de 9 países. Abarca la definición, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad, la identificación de barreras a la salud, y propuestas para mejorar la atención de enfermedades en la región.

**Introducción:** Existe una brecha en la comprensión de la osteoporosis en América Latina. El objetivo de este trabajo es expresar la posición de la Federación Latinoamericana de Endocrinología (FELAEN) sobre el cuidado de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas para cerrar mejor esta brecha.

**Métodos:** Se formó un panel de expertos integrado por 11 endocrinólogos de 9 países. Se realizó una búsqueda de datos con un enfoque conceptual, y la selección de datos se basó en la jerarquía de la pirámide EBHC. Los datos no publicados se consideraron para los datos epidemiológicos locales y la opinión de expertos para la identificación de barreras a la atención médica. Se realizó un consenso de expertos basado en la metodología Delphi. Se pidió a los expertos que respondieran en una escala Likert de 5 puntos a dos respuestas proporcionadas a preguntas de orientación.

**Resultados:** Se acordó el consenso sobre la respuesta de las preguntas con la mediana más alta en la escala Likert y se sintetizó en 16 declaraciones que cubren la definición de osteoporosis, enfoque diagnóstico, opciones de tratamiento y seguimiento. Además se identificaron temas clínicos, necesidades insatisfechas en osteoporosis en relación con datos epidemiológicos locales, barreras para el tratamiento y clasificación errónea de programas dentro de los sistemas de salud.

---

1 Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina de la Pontificia, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

2 Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Bogotá, Colombia.

3 Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM), Sociedad Argentina de Endocrinología (SAEM), Buenos Aires, Argentina.

4 Departamento de Metabolismo Óseo y Mineral de la Sociedad Brasileira de Endocrinología y Metabolismo (SBEM), Universidade Federal Do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil.

5 Servicio de Endocrinología del Hospital de Clínicas de UFPR (SEMPR), Departamento de Metabolismo Óseo y Mineral de la Sociedad Brasileira de Endocrinología y Metabolismo (SBEM), Universidade Federal Do Parana (UFPR), Curitiba, Brazil.

6 Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, Unidad de Endocrinología de la Clínica Universidad de los Andes, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED), Santiago, Chile.

**Conclusiones:** A través de un proceso basado en reconocidas herramientas metodológicas, se desarrolló la posición de FELAEN sobre la osteoporosis. Esto permitió plantear un escenario óptimo para la atención de la enfermedad y ayudó a identificar brechas de conocimiento.

Existe una gran variabilidad en el abordaje de la osteoporosis en América Latina y persisten barreras en todas las etapas de la atención de la salud.

## Abstract

**Summary:** The Latin American Federation of Endocrinology position statement on osteoporosis was developed by endocrinologists from 9 countries. It encompasses the definition, diagnosis, treatment, and follow-up of the disease, the identification of barriers to healthcare, and proposals to improve the disease care in the region.

**Introduction:** There is a gap in the understanding of osteoporosis in Latin America. The objective of this work is to state the position of the Latin American Federation of Endocrinology on osteoporosis care in postmenopausal women to better bridge this gap.

**Methods:** An experts' panel was formed comprising of 11 endocrinologists from 9 countries. A data search was conducted with a conceptual approach and data selection was based on the hierarchy of the EBHC pyramid. Unpublished data was considered for local epidemiological data and expert opinion for the identification of barriers to healthcare. An expert consensus based on the Delphi methodology was carried out. Experts were asked to respond on a 5-point Likert Scale to two provided answers to guiding questions.

**Results:** Consensus was agreed on the answer for the questions with the higher median on the Likert scale and synthesized on 16 statements covering the definition of osteoporosis, diagnostic approach, treatment options, and follow-up. Besides clinical topics, unmet needs in osteoporosis were identified in relation to local epidemiological data, barriers to treatment, and misclassification of programs within health systems.

**Conclusions:** Through a process based on recognized methodological tools, FELAEN's position on osteoporosis was developed. This made it possible to state an optimum scenario for the care of the disease and helped to identify knowledge gaps.

There is great variability in the approach to osteoporosis in Latin America and barriers in all the stages of healthcare persist.

**Keywords:** Bone density conservation agents, Bone diseases, Densitometry, Health services, Osteoporotic fractures.

**Palabras clave:** agentes de conservación de la densidad ósea, enfermedades óseas, densitometría, servicios de salud, fracturas osteoporóticas.

## Resumen de declaraciones

1. La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por baja masa ósea, deterioro de la microarquitectura de tejido óseo y disminución de la calidad ósea que conduce a un aumento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a fracturas.
2. Para proteger la salud ósea se requiere ingesta adecuada de calcio, niveles óptimos de vitamina D, actividad física que incluya fuerza, equilibrio y ejercicios de resistencia, limitar la ingesta de alcohol y evitar el tabaco.
3. Se debe evaluar el riesgo de osteoporosis en mujeres de 50 años de edad o más o al

comienzo de la menopausia, con un historial médico detallado, examen físico, y evaluación del riesgo de fractura con FRAX®.

La medición de la DMO debe considerarse de acuerdo con el perfil de riesgo.

4. El diagnóstico de osteoporosis se realiza en presencia de fracturas por fragilidad, o con una puntuación T menor o igual a -2,5 en la columna lumbar, el cuello femoral, el total de cadera, o radio 33% en el contexto clínico adecuado.
5. La evaluación inicial para sospecha de causas secundarias de la osteoporosis puede estar respaldada por pruebas de laboratorio, como hemograma, niveles de vitamina D, fósforo, hormona paratiroidea intacta (PTH), creatinina, fosfatasa alcalina, transaminasas, calcio sérico y urinario, y excreción de creatinina en orina de 24 h.
6. Se debe considerar la medición de la DMO en mujeres de 65 años o más y en mujeres menores de 65 años que tienen un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis. Si se hace, debe medirse con DXA en la columna y cadera.
7. Hay herramientas de diagnóstico adicionales para DXA como VFA, TBS, REMS y FS, que deben implementarse en los países de América Latina para mejorar el abordaje inicial de la osteoporosis.
8. En personas con osteopenia sin fracturas por fragilidad o en centros de salud que no cuentan con DXA, el FRAX® es útil para evaluar la necesidad de iniciar el tratamiento.
9. La suplementación con calcio y vitamina D debe considerarse en pacientes con osteoporosis si en su dieta la ingesta de calcio es inferior a 1200 mg por día y los niveles de vitamina D son inferiores a 30 ng/ml.
10. Los bisfosfonatos están indicados para el tratamiento de osteoporosis pos-

menopáusica y en pacientes con osteopenia y factores de riesgo de fractura.

11. El denosumab está indicado como alternativa para el tratamiento inicial de la osteoporosis posmenopáusica con un alto riesgo de fractura.
12. La teriparatida está indicada para el tratamiento de la osteoporosis con riesgo alto o muy alto de fractura y la osteoporosis con antecedentes de fractura vertebral.
13. El romosozumab está indicado para el tratamiento de la osteoporosis con un riesgo muy alto de fractura o múltiples fracturas vertebrales y debe administrarse por un año.
14. Están indicados los moduladores selectivos del receptor de estrógeno como alternativa para el tratamiento de la osteoporosis con riesgo de fractura vertebral o para mujeres posmenopáusicas más jóvenes con riesgo de cáncer de mama.
15. La terapia de reemplazo de estrógenos está indicada como alternativa para el tratamiento de la osteoporosis u osteopenia en mujeres menores de 60 años, con intensos síntomas vasomotores o climatéricos, y que no tienen ninguna contraindicación.
16. El seguimiento de la osteoporosis posmenopáusica debe basarse en las características de cada paciente, incluyendo la evaluación individual del riesgo de fractura y el estado de salud general.

## Introducción

La morbilidad por osteoporosis aumenta progresivamente en América Latina, situación posiblemente relacionada con el acelerado envejecimiento de la población en la mayoría de los países de la región <sup>1</sup>, lo que conduce a un aumento de las fracturas y complicaciones por fragilidad ósea.

Según la Comisión Económica para América y el Caribe (CEPAL), la población de América Latina en 2020 se estimó en 652 millones, 15,4% mayores de 50 años ( $\approx$  100 millones).

La esperanza de vida promedio estimada para 2020 en la región fue de 75,7 años, lo cual representa un aumento de 5,7 años sobre la esperanza de vida en 2000, con un incremento correspondiente en el total de población en riesgo<sup>2</sup>. Por otro lado, existe una considerable variación de hasta 10 veces en el riesgo de fractura de cadera y otras fracturas osteoporóticas entre países de la región, como se encuentra en los estudios de validación de FRAX®<sup>3</sup> y los estudios de prevalencia<sup>4</sup>.

En el estudio latinoamericano de osteoporosis vertebral (LAVOS, por sus siglas en inglés), que proporciona la mayoría de los datos epidemiológicos conocidos de osteoporosis en América Latina, se estimó una prevalencia de un 14,77% para todas las fracturas vertebrales en la osteoporosis en pacientes de todas las edades. Esto aumentó con la edad al 6,9% para el grupo de 50 a 59 años y al 27% para los mayores de 80 años<sup>4</sup>. Aparte del estudio LAVOS, datos epidemiológicos heterogéneos de fracturas vertebrales y de cadera, e incidencia de osteopenia, y prevalencia de osteoporosis y escasa mortalidad están disponibles en la International Osteoporosis Foundation (IOF)<sup>5</sup> y en algunos estudios locales (tabla complementaria 1).

Es relevante señalar que las variaciones observadas en la incidencia de fracturas entre poblaciones en América Latina son probablemente debido a diferencias en la ascendencia de sus habitantes. Por ejemplo, en el sur de Brasil, en el municipio de Joinville, donde el 83% de la población es caucásica, la incidencia anual de fractura de cadera en mujeres es de 268,8/100.000 habitantes y de 153/100.000 habitantes en hombres —superior a la del norte del país, donde la población es principalmente hecha de pueblos indígenas— y aumenta significativamente después de los 75 años<sup>6</sup>.

En cuanto a la diversidad en el tratamiento de enfermedades, en Colombia el sistema sanitario incluye el 100% de todas las tecnologías

sanitarias relacionadas con la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación de la osteoporosis<sup>7</sup>. En el resto de países de la región, no hay acceso cubierto completo a algunas tecnologías como DXA y para algunos fármacos<sup>8</sup>. Como consecuencia de la diversidad en la estructura de las políticas y sistemas de salud en América Latina, la cobertura de los gastos en el manejo de la osteoporosis se divide de manera diversa entre sistemas de salud subvencionados por el estado, sistemas de seguros privados, o gastos de bolsillo; un escenario que conduce a diferencias entre los países y a las inequidades en el acceso a la atención en salud<sup>9</sup>. Según un estudio de estimación de costos de cuatro países de América Latina, basados en la modelización de enfermedades carga de las tasas de incidencia de fracturas osteoporóticas, el costo anual más bajo de atención se estimó en \$ 94.265.619 (USD) en Colombia y el más alto en \$ 410.739,402 (USD) en México, lo cual demuestra alta variabilidad en el costo de la atención en la región<sup>10</sup>.

Es un desafío proponer un marco vinculante debido a la variabilidad en el abordaje de la enfermedad en los países latinoamericanos. El objetivo de este trabajo es establecer la posición de la Federación Latinoamericana de Endocrinología (FELAEN)<sup>11</sup> sobre la atención de la osteoporosis en pacientes mujeres posmenopáusicas. La posición tiene como objetivo conciliar conceptos clínicos sobre la presentación de la enfermedad en América Latina, la relevancia de las herramientas disponibles en la identificación de poblaciones de alto riesgo, y el uso de herramientas de diagnóstico además de la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), utilizando un enfoque multidisciplinario de la fractura con el propósito de reducir la aparición de la enfermedad en población de mayor riesgo.

## Métodos

El desarrollo de esta posición de consenso siguió un protocolo basado en la Guía Metodológica para la Elaboración de las Guías de Práctica Clínica (GPC) del Ministerio de Salud<sup>12</sup> y la elaboración de directrices de la

Lista de verificación de la Red Internacional de Directrices (GIN, por sus siglas en inglés) y la Universidad McMaster<sup>13</sup>. El proceso se dividió en 5 etapas: preparación, formulación, desarrollo, redacción/preparación y socialización.

La población objetivo de la investigación incluye mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis, en riesgo o con antecedentes de fracturas por fragilidad. El asunto clínico central es la definición de osteoporosis y su diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento. Los usuarios objetivo de la posición son los profesionales médicos en instituciones de salud de todos los niveles de complejidad que brindan atención a pacientes con osteoporosis.

## Participantes

El Grupo de Desarrolladores (GD) estaba integrado por un panel de especialistas en endocrinología que son miembros de FELAEN y asociaciones afiliadas. Un equipo coordinador, que incluía dos endocrinólogos y un epidemiólogo, supervisó el proceso a través de todas las etapas. La participación de los expertos fue considerada después de que posibles conflictos de intereses fueron declarados individualmente. Ninguno de los profesionales tenía impedimento para participar en el proceso.

## Evidencia

Se realizó una búsqueda de GPC en las bases de datos de las organizaciones que recolectan o producen GPC, incluido el repositorio de GIN, las publicaciones oficiales de sociedades de países no latinoamericanos de endocrinología y agencias gubernamentales. Los repositorios oficiales de GPC y las publicaciones de las autoridades del sector sanitario y las asociaciones médicas de América Latina también se examinaron. La identificación de literatura relevante se complementó con la selección manual de la lista de referencias de las GPC identificadas y sugerencias de los miembros del DG. Siguiendo la jerarquía de la pirámide de información sanitaria, basados en evidencia <sup>14</sup>, fueron seleccionadas fuentes identificadas como de buena

calidad después de aplicar herramientas de la evaluación de calidad de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>15</sup> y la herramienta de evaluación de la calidad GPC del Centro Internacional de Evidencia de Salud Aliada (ICAHE, por sus siglas en inglés)<sup>16</sup>.

## Proceso de consenso

Se realizó un consenso de expertos basado en la metodología Delphi<sup>17</sup>. Un conjunto de preguntas orientadoras fue propuesto por el equipo coordinador y refinado mediante discusión con el conjunto DG. La lista cubría la definición, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la osteoporosis con preguntas como «¿Qué hábitos de vida saludable se deben promover para mantener la salud de los huesos?» y «¿Cuánto tiempo debe durar la terapia con bisfosfonatos?».

Se pidió a cada miembro del panel que de forma anónima, en una escala Likert, seleccionara entre las dos respuestas a las preguntas orientadoras. El consenso se acordó después de tres rondas de discusión para la respuesta con la puntuación media más alta, siempre que fuera mayor o igual a 4.

## Resultados

El desarrollo de la declaración de posición comenzó con la preparación del protocolo y terminó después de la discusión de los hallazgos entre los miembros del panel (socialización) y la revisión y la aprobación del borrador final del manuscrito por el DG. Las declaraciones sobre los aspectos más relevantes del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la osteoporosis en la posmenopausia se derivaron de la información evaluada y lo acordado por el DG.

## Argumento de posición

La posición de FELAEN sobre la osteoporosis posmenopáusica es respaldada por las declaraciones presentadas y discutidas a continuación:

1. La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por una baja masa ósea, deterioro de la microarquitectura del tejido óseo y disminución de la calidad ósea que conduce a un aumento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a fracturas.

La definición de osteoporosis como una enfermedad caracterizada por una reducción en la calidad del tejido óseo ha sido promovida por el Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel, la Fundación Europea de Osteoporosis y Enfermedad Ósea y la American National Osteoporosis Foundation por consenso de 1991<sup>18</sup>, actualizado para incluir la consideración de que es una enfermedad sistémica, como un concepto fundamental en su enfoque<sup>19</sup>. El aumento en la fragilidad ósea es atribuible al deterioro de la microarquitectura ósea, que se traduce en una disminución de su función de resistencia biomecánica y se asocia con un aumento en la ocurrencia de fracturas por fragilidad, definidas como fracturas debidas a caídas desde la propia altura o menos o por fuerzas mecánicas de baja energía que normalmente no causan fracturas<sup>20,21</sup>.

Los sitios anatómicos más comunes para las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas son la columna vertebral, el antebrazo, y fémur/cadera, con una densidad de incidencia estimada de 1250/100.000 personas/año (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%] 648-2173), 703/100.000 personas/año (IC del 95% 411-1381) y 325/100.000 personas/año (95% CI 106-757), respectivamente<sup>22</sup>.

2. Para proteger la salud ósea se necesita ingesta adecuada de calcio; niveles óptimos de vitamina D; actividad física que incluya ejercicios de fuerza, equilibrio y resistencia; limitar la ingesta de alcohol, y evitar el tabaco.

La salud ósea se refleja en la integridad y la densidad mineral del hueso. Estas características se derivan de la acción coordinada de depósito y reabsorción ósea, un proceso que depende de los patrones de acumulación de minerales relacionados con el sexo y la edad, que comienza desde la etapa fetal y culmina hacia el final de la segunda década de la vida con fusión epifisaria<sup>23</sup>.

Para mantener la salud de los huesos es recomendable seguir una dieta saludable; tener hábitos de estilo de vida que permitan un desarrollo esquelético óptimo; maximizar el pico de acreción; minimizar la pérdida de masa ósea, y preservar la integridad estructural. Los principales factores relacionados con la salud ósea son la ingesta de calcio (siguiendo recomendaciones específicas por edad), el mantenimiento de niveles de 25-hidroxivitamina D (vitamina D) y la actividad física.

Algunas recomendaciones específicas son las siguientes:

- Mantener una ingesta total de calcio entre 800 y 1200 mg por día, según la edad y el riesgo de fractura. Este nivel puede lograrse con la ingesta dietética de calcio, y suplementos si es necesario<sup>24</sup>.
- Mantener niveles de vitamina D iguales o superiores a 30 ng/ml. Promover la exposición segura a la luz solar como principal fuente natural de vitamina D y suplemento cuando sea necesario<sup>25,26</sup>. Se recomienda exponer la piel desnuda al sol durante 10 a 15 minutos al día<sup>27</sup>.
- Aunque no se recomienda un régimen de ejercicio específico, el entrenamiento de resistencia tiene un efecto osteogénico positivo cuando se asocia con cargas mecánicas entre 3,5 y 4,2 g. Este efecto se ha observado mejor en estudios con rutinas de ejercicio realizadas al menos 3 días a la semana con al menos 100 repeticiones por sesión, principalmente con actividades que implican saltos<sup>23</sup>.

3. Se debe evaluar el riesgo de osteoporosis en mujeres de 50 años o más o al comienzo de la menopausia con un historial médico detallado, examen y evaluación del riesgo de fractura con FRAX®. La medición de la DMO debe considerarse de acuerdo con el perfil de riesgo.

Las mujeres identificadas como de alto riesgo de fractura deben someterse a una evaluación de los factores que contribuyen a la baja densidad de masa ósea, el riesgo de caídas, las

causas o antecedentes de fracturas por fragilidad, las causas secundarias de osteoporosis, la disminución de la altura, el dolor de espalda baja y la deformidad de la columna, como hiper cifosis dorsal.

La historia clínica es el instrumento principal para el enfoque de diagnóstico inicial; debe incluir un examen físico detallado y puede complementarse con pruebas de laboratorio para evaluar el metabolismo óseo y las causas secundarias de osteoporosis, radiografía de columna lateral, determinación del riesgo de fractura por FRAX® y DXA según el perfil de riesgo del paciente<sup>24</sup>.

Los factores que contribuyen a la baja densidad ósea y al aumento de riesgo de fractura que deben tenerse en cuenta durante la evaluación son el uso de glucocorticoides sistémicos, la edad (tener 65 años o más), las fracturas previas, los antecedentes familiares de osteoporosis, los antecedentes de caídas, los antecedentes familiares de fractura de cadera, la osteoporosis secundaria, el índice de masa corporal (IMC) menor de 18,5 kgm<sup>2</sup>, el tabaquismo, el alcoholismo, la visión reducida, los problemas de movilidad, y la sarcopenia<sup>20</sup>.

4. El diagnóstico de osteoporosis se realiza en presencia de fracturas por fragilidad, o con una puntuación T menor o igual a -2,5 en la columna lumbar, el cuello femoral, la cadera total o el 33% del radio en el contexto clínico adecuado.

La osteoporosis se diagnostica clínicamente en presencia de fracturas por fragilidad, independientemente de la presencia de alteraciones en el metabolismo óseo y la DMO. Por tanto, los pacientes con puntajes T en el rango de osteopenia y fracturas por fragilidad también deben ser diagnosticados con osteoporosis. Además, el diagnóstico debe realizarse cuando se informa una puntuación T menor o igual a -2,5 en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total o el 33% de radio, incluso en ausencia de fractura. El radio debe evaluarse solo cuando no es factible probar la cadera o la columna, especialmente si se sospecha hiperparatiroidismo, o a petición del paciente.

El diagnóstico también debe considerarse en personas con osteopenia y un mayor riesgo de fractura basado en el umbral de FRAX® específico del país<sup>24,28</sup>.

Si se producen una o más fracturas (por fragilidad o de otro tipo) en pacientes con una puntuación T informada inferior a -2,5, el diagnóstico es osteoporosis grave<sup>29</sup>.

El riesgo de fractura se clasifica según la presencia de factores de riesgo, además del diagnóstico de osteoporosis o la presencia de fracturas. Los pacientes pueden ser considerados de muy alto riesgo con alguna de las siguientes características: fracturas osteoporóticas en los últimos 12 meses, fracturas durante el tratamiento farmacológico de la osteoporosis, fracturas múltiples, uso de medicamentos que alteran la calidad ósea, DMO muy baja (puntuación T menor a -3), alto riesgo o antecedentes de caídas, o alta probabilidad de fractura según FRAX®.

Pacientes con diagnóstico de osteoporosis sin ninguna de las características antes mencionadas se consideran en alto riesgo de fractura<sup>30</sup>.

5. La evaluación inicial para sospecha de causas secundarias de osteoporosis puede estar respaldada por pruebas de laboratorio, como hemograma, niveles de vitamina D, fósforo, niveles de hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés), creatinina, fosfatasa alcalina, transaminasas, calcio sérico y urinario, y excreción de creatinina en orina de 24 h.

Los factores que causan o contribuyen a una DMO baja se han informado en más del 50% de las mujeres posmenopáusicas, cuya identificación y tratamiento tiene un importante efecto sobre el curso de la osteoporosis<sup>31</sup>. Dado que estos factores se han identificado en hasta el 40% de las mujeres diagnosticadas con osteoporosis primaria que no tienen evidencia clínica de causas secundarias, su evaluación sistemática es recomendada en mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis y personas con factores de riesgo de fractura independientemente de su edad<sup>24</sup>.

Debido a la diversidad de causas secundarias de osteoporosis, incluyendo alteraciones endocrinas, gastrointestinales, reumatológicas, hematológicas, respiratorias, metabólicas o del sistema renal, asociadas al consumo de drogas y relacionadas con la inmovilidad, las pruebas básicas de laboratorio deben complementarse con pruebas adicionales de acuerdo con los hallazgos de la evaluación clínica.

6. Se debe considerar la medición de la DMO en mujeres de 65 años o más y en mujeres menores de 65 años que tienen un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis. De hecho, debe medirse por DXA en la columna y cadera.

La medición de la DMO es el principal criterio utilizado para el diagnóstico y el seguimiento de la osteoporosis. Se reporta en g/cm<sup>2</sup> y se mide por DXA en diferentes puntos del esqueleto. Los sitios de medición más comunes son la columna lumbar y la cadera. Se prefiere la cadera debido a la disminución de precisión de la medición en la zona lumbar en presencia de escoliosis y deformidad vertebral. El discriminante potencial de la prueba en todo el rango de riesgo de enfermedad (área bajo la curva) es del 65% (IC del 95%: 62-67%) para cualquier fractura osteoporótica importante en pacientes sin tratamiento previo<sup>20</sup>.

En mujeres con osteoporosis sin antecedentes de fractura, se ha demostrado que la medición de la DMO es un buen predictor de fracturas osteoporóticas. Ajustada por edad, una disminución de 1 en desviación estándar (DE) en la DMO medida en la cadera se asocia con un riesgo relativo (RR) de fractura de 1,4 (95% CI 1,4-1,6) en el antebrazo, 2,6 (95% CI 2,0-3,5) en la cadera, 1,8 (95% CI 1,1-2,7) para fracturas vertebrales y 1,6 (IC del 95% 1,4-1,8) para todos los sitios<sup>32</sup>. Por el contrario, en un 40% se ha observado una disminución del riesgo de fractura para cada aumento de 1 DE en la DMO en la cadera (Hazard Ratio [HR] 0,60; IC del 95%: 0,52 a 0,69)<sup>33</sup>.

Para la interpretación de la medición de la DMO por DXA en mujeres posmenopáusicas, se prefieren la evaluación de la puntuación T y la clasificación densitométrica de la OMS<sup>29, 34</sup>.

- Normal: una DMO que no es más de 1 SD por debajo del valor normal promedio para un adulto joven.
- Baja masa ósea o baja densidad ósea (osteopenia): DMO con una puntuación T entre -1 y -2,5 DE del valor normal para un adulto joven.
- Osteoporosis: un valor de DMO inferior a -2,5 DE del valor normal para un adulto joven.

7. Hay herramientas de diagnóstico adicionales para DXA como VFA, TBS, REMS y FS que deben implementarse en los países de América Latina para mejorar el enfoque de la osteoporosis.

La evaluación de fracturas vertebrales (VFA) es un diagnóstico de tecnología DXA que permite obtener imágenes de la zona torácica y lumbar, columna vertebral, para buscar la presencia de fracturas vertebrales. Este es un método conveniente y confiable, de bajo costo y baja radiación.<sup>35</sup> La VFA se indica cuando la puntuación T es menor que .1 y uno o más de los siguientes factores están presentes: mujer de 70 años o más, disminución de más de 4 cm de altura, una fractura vertebral autoinformada pero no documentada, y terapia de corticosteroides en dosis equivalentes a prednisona 5 mg o más por día durante 3 meses o más<sup>36</sup>. Se puede repetir si la paciente continúa teniendo un alto riesgo de fractura o si persisten los factores de riesgo para su indicación<sup>35</sup>.

Como las mujeres de 70 años o más tienen un mayor riesgo de desarrollo de fracturas vertebrales, el panel lo considera apropiado para evaluar la columna en busca de fracturas, independientemente de la presencia de factores de riesgo adicionales y el resultado de la medición de DMO. Esto se puede hacer usando la VFA o radiografía lateral de la columna lumbar y torácica si no está disponible.

El Trabecular Bone Score (TBS) es un índice de textura que evalúa las variaciones en la escala de grises de la imagen obtenida por DXA de la columna lumbar. Refleja la calidad

trabecular y sirve como una aproximación para la evaluación de la microarquitectura ósea correlacionada con la densidad de conectividad del hueso trabecular, su número y la separación trabecular. Se interpreta determinando el variograma de la imagen proyectada de la región de interés, calculada como la suma de la diferencia de cuadrados de la escala de grises entre píxeles a una distancia determinada. Un TBS reducido indica que la microarquitectura ósea puede estar deteriorada y está asociada con riesgo de osteoporosis importante y fractura de cadera y vertebral en mujeres posmenopáusicas<sup>37</sup>. Usado junto con FRAX®, el TBS ha mostrado una mejora en la clasificación de riesgo de fractura, especialmente en pacientes con resultados cerca del umbral de tratamiento y mujeres menores de 65 años de edad<sup>38</sup>.

La multiespectrometría ecográfica de radiofrecuencia (REMS, por sus siglas en inglés) es una técnica de ultrasonido basada en el análisis de señales sin filtrar de ultrasonido sin procesar, obtenidas durante una ecografía de la columna lumbar y/o el cuello femoral<sup>39</sup>, cuyo resultado se informa como la DMO ecográfica expresada en g/cm<sup>240</sup>. En un estudio prospectivo de 1516 mujeres italianas de 30 a 90 años, la puntuación T vertebral REMS fue significativamente menor en pacientes con fracturas por fragilidad (mediana [Me] = -2,9; cuartil 1 [Q1] = 3,6 — Cuartil 3 [Q3] = -1,9), comparadas con aquellas sin fractura (Me = -2,2 [C1 = -2,9—C3 = -1,2]). La sensibilidad fue del 65,1% y la especificidad del 57,7% para la identificación de fracturas vertebrales incidentes (OR = 2,6; IC del 95%: 1,77-3,76) y de 40,2% y 79,9%, respectivamente, para las fracturas de fémur (OR = 2,81; IC del 95%: 1,80-4,39).

La DXA correspondiente fue del 84,8% para las fracturas vertebrales y el 84,2% para las fracturas femorales<sup>39</sup>.

Fragility Score (FS) es un parámetro de ultrasonido que estima la fragilidad esquelética basada en una ecografía transabdominal de las vértebras lumbares. Ha mostrado una buena correlación con el riesgo de fractura estimado por FRAX® para cualquier fractura mayor ( $r = 0,51$ ) o fractura de cadera ( $r = 0,46$ ). Esto es especial-

mente cierto cuando la medición de la DMO del cuello femoral por DXA se suma ( $r = 0,71$  por fractura mayor;  $r = 0,70$  para fractura de cadera), lo que demuestra que el FS es directamente proporcional al riesgo estimado de fractura<sup>41</sup>.

Para utilizar correctamente estas ayudas de diagnóstico, se requiere una adecuada implementación de cada tecnología y conocimiento de su método de interpretación.

**8.** En personas con osteopenia sin fracturas por fragilidad o en los centros de salud que no cuentan con DXA, FRAX® es útil para evaluar la necesidad de iniciar el tratamiento.

FRAX® es un algoritmo que considera otros factores, que la DMO no contempla, para estimar el riesgo de fractura a 10 años. Es una herramienta complementaria a la medición de la DMO que puede ser útil para seleccionar la mejor intervención terapéutica según la magnitud del riesgo. También se puede considerar como instrumento educativo para mejorar la salud del paciente, el conocimiento sobre la enfermedad y sus factores de riesgo<sup>21</sup>.

Con el uso de FRAX® como herramienta de detección en entornos comunitarios para mujeres entre 70 y 85 años, de siete regiones de Inglaterra, la proporción de las fracturas osteoporóticas encontradas fue similar en mujeres tamizadas y no tamizadas (12,9% vs. 13,6%; HR ajustado = 0,94; 95% CI = 0,85-1,03). Sin embargo, en un análisis secundario preespecificado, esta estrategia se asoció con un 28% de reducción relativa de fracturas de cadera en comparación con la atención estándar (2,6% frente a 3,5%; FCa = 0,72; IC del 95% = 0,59-0,89)<sup>43</sup>.

Datos epidemiológicos de países con riesgo de fractura y mortalidad, y las tasas de fractura, se utilizaron para desarrollar FRAX®<sup>21</sup>. Para su correcto uso, se debe considerar el modelo de país. En siete países de América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México y Venezuela), se ha establecido el tratamiento umbrales de evaluación<sup>3</sup>.

**9.** Se debe considerar la administración de suplementos de calcio y vitamina D en pacien-

tes con osteoporosis si su calcio en la ingesta de la dieta es inferior a 1200 mg por día y los niveles de vitamina D son inferiores a 30 ng/l.

Existe una controversia en la definición de suficiencia de vitamina D basada en la concentración plasmática medida, específicamente en referencia a las posiciones adoptadas por la Endocrine Society (ENDO) y el Institute of Medicine (IOM) —ambos, instituciones estadounidenses— que reflejan diferentes enfoques y valoraciones de pruebas<sup>44</sup>.

El IOM emitió una respuesta a las recomendaciones de suplementación de vitamina D de la ENDO CPG, en la que reconoce los puntos en común entre ambos enfoques, ya que la vitamina D y el calcio son esenciales para la salud ósea y que no es necesario realizar un cribado de rutina en la población en general. Sin embargo, advierte de una diferencia fundamental del nivel plasmático en el que la suplementación debe tenerse en cuenta: el IOM considera que mantener la vitamina D en niveles superiores a 30 ng/ml no proporciona ningún beneficio adicional a mantener un nivel superior a 20 ng/ml<sup>45</sup>.

La Sociedad Brasileña de Endocrinología y Metabolismo (SBEM) y la Sociedad Brasileña de Patología Clínica/La Medicina de Laboratorio (SPBC) emitieron un consenso sobre la referencia de valores del nivel plasmático de vitamina D; afirman que valores entre 20 y 60 ng/ml son suficientes para la población menor de 65 años e idealmente deberían permanecer entre 30 y 60 ng/ml en adultos mayores, personas con antecedentes de caídas recurrentes, personas que se han sometido a cirugía bariátrica, mujeres embarazadas, pacientes tratados con medicamentos que interfieren con el metabolismo de la vitamina D, y los pacientes diagnosticados con osteoporosis, hiperparatiroidismo secundario, osteomalacia, diabetes mellitus tipo 1, cáncer, enfermedad crónica de riñón o enfermedades de malabsorción. El nivel de deficiencia se definió como menos de 20 ng/ml, y para niveles superiores a 100 ng/ml, debe considerarse el riesgo de toxicidad<sup>46</sup>.

A la luz de los beneficios adicionales para las poblaciones en riesgo como las mujeres

posmenopáusicas con osteoporosis<sup>47</sup>, el Consenso brasileño de SBEM y la SPBC<sup>46</sup> adoptaron un nivel en plasma inferior a 30 ng/ml como punto de corte para evaluar la necesidad de iniciar la suplementación con vitamina D en esta población. Para la población en general, según lo propuesto por el IOM, el valor de 20 ng/ml se acepta como suficiente para mantener salud ósea en individuos sanos<sup>48</sup>. Durante la discusión para seleccionar este punto de corte, uno de los panelistas afirmó que 20 ng/ml deben considerarse como un umbral para el tratamiento en la osteoporosis posmenopáusica (AARA).

Además de las personas tratadas por osteoporosis, la suplementación también debe tenerse en cuenta si la ingesta de calcio es menor de 1000 mg por día en adultos menores de 50 años o menor de 1200 mg por día en adultos mayores de 50 años.

El uso de suplementos debe considerarse como adicional a la ingesta diaria de calcio y se debe tomar en dosis de 500 a 600 mg (en cualquier preparación) para optimizar la absorción. Si el paciente requiere un mayor suplemento diario, la dosificación debe ser dividida. La suplementación con vitamina D se puede iniciar con dosis de 1000 a 2000 UI por día, tituladas hasta que se alcanza suficiencia<sup>30</sup>.

La suplementación con calcio y vitamina D reduce el hiperparatiroidismo y la remodelación ósea, tiene un ligero efecto sobre la DMO<sup>21</sup>, y se ha asociado con una disminución en el riesgo de fractura de cadera (RR = 0,84; IC del 95%: 0,74-0,96) y cualquier tipo de fractura (RR = 0,95; IC del 95% 0,90-0,99) cuando es coadministrado<sup>49</sup>.

Sin embargo, los suplementos de calcio y vitamina D se han asociado con un mayor riesgo de cálculos renales (RR = 1,17; IC del 95%: 1,03-1,34). También pueden causar distensión abdominal y estreñimiento (RR = 1,04; IC del 95% 1,00-1,08), y aunque no tienen un efecto significativo sobre la mortalidad, esta se ha relacionado con altas dosis de estos suplementos; algunos estudios han demostrado una asociación poco clara con un aumento de riesgo de

infarto de miocardio<sup>49</sup>. Verificando el efecto de suplementación exclusiva de calcio, sin evidencia de aumento se ha encontrado incidencia de litiasis renal cuando se compara con placebo (reducción del riesgo absoluto [ARR] = 0,00%; IC del 95%: 0,88% a 0,87%), pero se ha sugerido que no hay asociación con este evento (RR = 0,68; IC del 95% 0,14-3,36)<sup>50</sup>. Es importante tener en cuenta que en los adultos mayores de 70 años que tenían antecedentes de caídas, suplementos de vitamina D con dosis mensuales de 60.000 UI o 24.000 UI más calcidiol se asociaron con un mayor número de caídas en comparación con la suplementación sola con 24.000 UI<sup>51</sup>.

**10.** Los bisfosfonatos están indicados para el tratamiento de osteoporosis posmenopáusica y pacientes con osteopenia y factores de riesgo de fractura. Los bisfosfonatos son el tratamiento de elección para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas en la mayoría de los países donde existe una amplia experiencia con estos medicamentos<sup>52</sup>.

En comparación con el placebo, los bisfosfonatos reducen el riesgo de fractura vertebral (OR = 0,54; IC del 95% 0,45 a 0,65), fractura no vertebral (OR = 0,78, 0,72 a 0,84), fractura de cadera (OR = 0,70; IC del 95%: 0,60 a 0,81) y cualquier tipo de fractura osteoporótica (OR = 0,70; IC del 95%: 0,65 a 0,76)<sup>53</sup>. Las diferencias en los bifosfonatos pueden orientar la elección del tratamiento según el perfil de riesgo del paciente: el alendronato reduce el riesgo de lesiones vertebrales, de cadera y de muñeca; el risedronato puede reducir el riesgo de fracturas no vertebrales; el ácido zoledrónico puede reducir el riesgo de cualquier fractura osteoporótica y fracturas vertebrales, y el ibandronato puede reducir el riesgo de fracturas vertebrales, pero no fracturas no vertebrales o de cadera<sup>54</sup>.

El tratamiento con bisfosfonatos debe durar entre 3 y 5 años, con evaluación periódica del riesgo de fractura para definir la duración óptima del tratamiento para el paciente. Si persiste el riesgo de fractura del paciente, se debe continuar el tratamiento. Para mujeres consideradas en riesgo bajo a moderado, se debe considerar la suspensión del tratamiento temporal y supervisado<sup>52</sup>.

Los bifosfonatos orales pueden asociarse con efectos adversos como reacciones gastrointestinales, esofagitis y dispepsia. El efecto adverso más frecuente de la aplicación parenteral de ácido zoledrónico es un síndrome similar a la gripe, que aproximadamente uno de cada cuatro pacientes experimenta principalmente después de la primera dosis. Efectos adversos con menor frecuencia incluyen osteonecrosis de la mandíbula y fracturas atípicas. En ambos casos su presentación depende de comorbilidades, tiempo y dosis de tratamiento<sup>52</sup>. Como se eliminan por los riñones, se recomienda su uso en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) mayor de 30 ml/min para la administración oral de bisfosfonatos y en pacientes con TFG mayor 35 ml/min para zoledronato. La administración intravenosa rápida puede causar disminución temporal o permanente de la TFG, especialmente en ancianos o pacientes que estén utilizando diuréticos o fármacos potencialmente nefrotóxicos. El uso está contraindicado si hay evidencia de hipersensibilidad o hipocalcemia<sup>30</sup>.

**11.** El denosumab está indicado como alternativa para el tratamiento inicial de la osteoporosis posmenopáusica con un alto riesgo de fractura. El denosumab reduce el riesgo de fractura de cadera (RR = 0,56; IC del 95%: 0,35-0,90), fracturas no vertebrales (RR = 0,80; 95% IC 0,67-0,96) y fracturas vertebrales (RR = 0,32; IC del 95% 0,22-0,45)<sup>55</sup>. Es seguro de usar en pacientes con enfermedades crónicas, enfermedad renal (ERC) en todas las etapas, incluidos los pacientes con TFG  $\leq$  35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En pacientes con ERC estadio I a III, el fármaco ha aumentado la DMO y ha reducido la aparición de fracturas en todos los sitios. En pacientes con ERC en estadio IV, se ha observado un aumento de la DMO en la cadera sin reducción de la tasa de fracturas<sup>52</sup>.

Se ha observado el efecto terapéutico de denosumab temprano durante el tratamiento (después del primer año) y ha permanecido estable hasta 10 años, mostrando una reducción en el riesgo de fractura, un aumento sostenido de la DMO y una baja tasa de fracturas en todos

los sitios, especialmente en la cadera (0-0,61% por año)<sup>30,56</sup>.

No hay datos para un tiempo de tratamiento superior a 10 años, por lo que el riesgo de fractura y la respuesta en la DMO deben ser reevaluados periódicamente para decidir si se continúa la terapia<sup>52</sup>. Debe seguirse la suspensión de denosumab sin demora por la administración de otro agente antirresortivo. Generalmente se recomienda un bisfosfonato oral después del tratamiento con denosumab, debido a la regresión del efecto sobre la DMO al nivel basal a los 12 meses, el progresivo aumento del riesgo de fractura vertebral y el riesgo de fracturas posteriores después de la primera fractura<sup>57</sup>.

Aunque las reacciones adversas al medicamento son poco frecuentes, se ha informado enrojecimiento e infecciones en el sitio de aplicación con el uso de denosumab, así como un bajo riesgo de hipocalcemia ( $\approx 0,05\%$ ) sin aumento significativo en la incidencia de enfermedades sistémicas. No se ha observado infecciones, malignidad o alteraciones esqueléticas en comparación con el placebo<sup>52</sup>. La incidencia de fracturas atípicas y osteonecrosis de la mandíbula es baja y puede estar relacionada con la presencia de factores de riesgo adicionales<sup>56</sup>.

**12.** La teriparatida está indicada para el tratamiento de la osteoporosis con riesgo alto o muy alto de fractura y osteoporosis con antecedentes de fractura vertebral.

En un metaanálisis en red, la teriparatida redujo el riesgo de fracturas no vertebrales (RR = 0,62; IC del 95%: 0,47-0,80) y fracturas vertebrales (RR = 0,27; IC del 95%: 0,19-0,38), sin evidencia de un efecto significativo sobre las fracturas de cadera (RR = 0,64; IC del 95%: 0,25-1,68) en comparación con el placebo<sup>55</sup>.

Otro metaanálisis que evaluó su efecto sobre la incidencia de fracturas de cadera y miembros superiores en mujeres y hombres con osteoporosis mostró una reducción en el riesgo de fractura de cadera (OR = 0,44; IC del 95%: 0,22-0,87) después del tratamiento por un promedio de 18 meses, sin evidencia de una reducción en el riesgo de fractura en el miembro superior<sup>58</sup>.

Está indicada para el tratamiento de pacientes con osteoporosis que tienen un riesgo muy alto de fractura, como aquellos con antecedentes de fractura vertebral o fracturas vertebrales múltiples<sup>52</sup> o pacientes que tienen factores de alto riesgo, como los que presentan antecedentes de tratamiento con corticosteroides, aquellos que tienen o tuvieron una nueva fractura durante el tratamiento con agentes antirresortivos, o aquellos en los que los agentes antirresortivos están contraindicados<sup>21,30</sup>.

El tratamiento con teriparatida debe administrarse durante 2 años: la duración para la que se ha obtenido el mayor beneficio observado en términos de aumento de la DMO<sup>59</sup>. En pacientes que reciben tratamiento con teriparatida, se debe considerar un régimen de extensión con un agente antirresortivo para prevenir disminución de la DMO y pérdida de eficacia en la prevención de fracturas<sup>60</sup>.

Se han notificado como reacciones adversas más frecuentes, con frecuencia inferior al 5%, mareos, calambres en las extremidades inferiores, reacciones en el lugar de aplicación y dolor de cabeza. Suelen ser leves y no requieren la suspensión del tratamiento<sup>21</sup>. Puede ocurrir hipercalcemia transitoria leve, aumentos leves del ácido úrico renal y la excreción de calcio. No se han registrado casos de osteosarcoma en asociación con teriparatida en humanos<sup>60</sup>.

**13.** El romosozumab está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con un riesgo muy alto de fractura o múltiples fracturas vertebrales y debe administrarse por una año.

El romosozumab se ha indicado para el tratamiento de osteoporosis grave o de muy alto riesgo y en pacientes que han fracasado en el tratamiento con agentes antirresortivos<sup>52</sup>. Esto se ha considerado como una opción de retratamiento en pacientes que han recibido terapia anabólica con teriparatida o abaloparatida<sup>30</sup>. Comparado con placebo, romosozumab ha demostrado que reduce el riesgo de fractura de cadera (RR = 0,44; IC 95% 0,24-0,79), fracturas no vertebrales (RR = 0,67; IC del 95%: 0,53 a 0,86) y fracturas vertebrales

(RR = 0,33; IC del 95%: 0,22 a 0,49)<sup>55</sup>. Este efecto se mantiene para fracturas vertebrales (HR = 0,27; intervalo de credibilidad del 95% [CrI] 0,13-0,52) y para las fracturas de cadera con romosozumab seguido mediante una terapia de extensión con alendronato (RR = 0,39; 95% CI 0,21-0,72) en análisis posteriores<sup>61</sup>. Para mantener la ganancia en DMO y reducir el riesgo de fractura, el tratamiento con romosozumab puede ir seguido de un régimen de extensión con un agente antirresortivo<sup>52</sup>.

El efecto adverso más común, informado hasta en un 5% de los pacientes, es la infección en el lugar de aplicación<sup>52</sup>. Se observaron diferencias no significativas en la frecuencia de presentación de reacciones adversas en comparación con teriparatida (RR = 1,03; IC del 95%: 0,80-1,34), placebo (RR = 1,00; IC del 95% 0,98 a 1,02) o alendronato (RR = 0,96; IC del 95%: 0,93 a 1,00)<sup>62</sup>. Persiste la incertidumbre en relación con el efecto de romosozumab sobre el riesgo cardiovascular<sup>30,52</sup>. La Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) emitió una advertencia para su uso en pacientes con riesgo cardiovascular; está contraindicado para pacientes que han tenido un ataque al corazón o un derrame cerebral en el último año y debe suspenderse si el paciente experimenta cualquiera de estos eventos durante el tratamiento<sup>63</sup>.

**14.** Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno están indicados como alternativa para el tratamiento de la osteoporosis con riesgo de fractura vertebral o para mujeres posmenopáusicas más jóvenes con riesgo de cáncer de mama.

Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) son una opción para el tratamiento de pacientes con osteoporosis en los que las fracturas vertebrales se consideran de mayor riesgo, como mujeres con baja DMO en la columna o antecedentes de fractura, y pueden ser especialmente útiles en mujeres con menopausia con riesgo de fractura vertebral y cáncer de mama<sup>21</sup>. El riesgo de fractura vertebral disminuye tanto con el uso de raloxifeno (HR = 0,60; IC del 95%: 0,52-0,69) como de bazedoxifeno (HR = 0,61; IC del 95%: 0,48 a 0,77). Su uso es recomendado en mujeres con

osteoporosis que tienen niveles bajos de riesgo de tromboembolismo venoso, alto riesgo de cáncer de mama, o que no sean adecuadas para el tratamiento con otros agentes antirresortivos. Otros efectos adversos que limitan el uso de los SERM son la aparición de calambres en las extremidades inferiores y los sofocos. El uso de raloxifeno se ha asociado con un menor riesgo de cáncer de mama durante y hasta 5 años después que el tratamiento ha terminado<sup>52</sup>.

**15.** La terapia de reemplazo de estrógenos está indicada como alternativa para el tratamiento de la osteoporosis u osteopenia en mujeres menores de 60 años, con intensa actividad vasomotora o con síntomas climatéricos y que no tienen ninguna contraindicación.

Los estrógenos son una alternativa de tratamiento para mujeres con osteoporosis que tienen síntomas climatéricos asociados. Los resultados sobre el riesgo de fractura observados con la terapia con estrógenos provienen principalmente de estudios con mujeres que no tenían un alto riesgo de fractura. La reducción del riesgo se ha evidenciado en fracturas vertebrales (HR = 0,66; IC del 95% 0,49 a 0,89), fractura de cadera (HR = 0,71; IC del 95%: 0,52 a 0,98) y fractura no vertebral (HR = 0,79; IC del 95% 0,70-0,90), con un efecto adicional sobre los síntomas climatéricos.

Los efectos adversos potenciales incluyen tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, demencia, cálculos en la vesícula biliar e incontinencia urinaria. Los resultados del estudio de la Iniciativa de la salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés) han demostrado que la mayoría de estos riesgos disminuyen cuando se suspende el tratamiento<sup>30,52</sup>. Durante los primeros 6 años de la menopausia, la terapia con estrógenos se ha asociado con una disminución en la progresión subclínica de enfermedad aterosclerótica. Este resultado no ha sido evidenciado cuando se inicia la terapia en mujeres que han sido posmenopáusicas durante más de 10 años<sup>64</sup>.

**16.** El seguimiento de la osteoporosis posmenopáusica debe basarse en las caracterís-

ticas de cada paciente, incluyendo la evaluación individual del riesgo de fractura y el estado general de salud.

Varias asociaciones científicas coinciden en que reducir el riesgo de fractura es el principal objetivo del tratamiento de la osteoporosis.

Sin embargo, han aceptado en su GPC la dificultad de determinar parámetros universales de vigilancia y respuesta a la terapia<sup>21,30,52,65,66</sup>.

Esta dificultad se debe al hecho de que la osteoporosis es una enfermedad compleja causada por la interacción entre genética, factores metabólicos y ambientales que dependen de las características individuales de cada paciente<sup>67</sup>.

Como seguimiento general para pacientes posmenopáusicas con osteoporosis, se propone el siguiente plan:

- La frecuencia de seguimiento debe establecerse de acuerdo con el riesgo de fractura y los cambios en el estado de salud de cada paciente.
- En la consulta inicial y el seguimiento, el riesgo de fractura debe evaluarse, y la adopción y el mantenimiento de los hábitos de vida favorables a la salud ósea deben ser enfatizados.
- La aparición de dolor de espalda y disminución de la estatura debe ser monitoreada.
- Para pacientes con osteoporosis con fracturas y aquellos que estén recibiendo tratamiento farmacológico, se podrían realizar chequeos cada 6 meses para evaluación clínica y laboratorio básico. Se pueden solicitar pruebas para evaluar el metabolismo óseo.
- La valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico incluye revisión de la prescripción, verificación de la administración del fármaco y la evaluación de la adherencia.
- La sospecha de fracaso terapéutico o deterioro de la condición inicial del pa-

ciente debe ir seguida de una evaluación de causas secundarias de osteoporosis.

- Dado que el seguimiento de estos pacientes puede durar hasta 30 años de vida para las mujeres posmenopáusicas, se deben considerar tratamientos farmacológicos secuenciales.
- En pacientes con osteopenia u osteoporosis sin fracturas, la monitorización DXA se puede realizar cada 2 a 3 años.
- En pacientes con osteoporosis con fracturas, la monitorización de DXA podría realizarse cada 1 a 3 años.

La densitometría DXA no puede considerarse como el único parámetro de decisión debido al error de medición inherente de la técnica y la variabilidad de la respuesta a la terapia dentro del paciente. Por esta razón, la calibración del equipo siguiendo las directrices de la ISCD es recomendada<sup>34</sup> junto con la comparación de mediciones repetidas de los pacientes, teniendo en cuenta el mínimo cambio significativo de las medidas del equipo y el rumbo de la enfermedad. Una mayor velocidad de modificación en la ganancia de DMO se ha observado con tratamiento farmacológico en comparación con la disminución de la DMO observada en diferentes etapas prepatológicas<sup>59,65</sup>.

Dentro del abordaje de pacientes con osteoporosis, se puede incluir el uso de marcadores de remodelación ósea. Estos son una medida indirecta de la actividad osteoblástica y osteoclástica que proporcionan una estimación de la tasa de remodelación ósea, considerada como un índice dinámico que permite evaluar la respuesta terapéutica a corto plazo<sup>68</sup>. Estos marcadores tienen una relación inversamente proporcional con la DMO; pero dada la baja fuerza de asociación de esta relación, ellos no se consideran una estrategia diagnóstica adecuada. Los marcadores de formación ósea, propéptido N-terminal de tipo I protocolágeno (P1NP) e isómero  $\beta$  de resorción ósea del telopéptido carboxi-terminal de colágeno I ( $\beta$ CTX-1), se han recomendado para identificar pacientes con tasas relativamente altas o bajas

de remodelado óseo y para detectar causas secundarias de la osteoporosis debido a su disponibilidad biológica y validación analítica, especificidad ósea y características que puede facilitar la normalización<sup>69</sup>. Para evaluar la adherencia a bisfosfonatos, se recomienda obtener una medida de P1NP y  $\beta$ CTX-1 antes de iniciar el tratamiento, junto con seguimiento a los 3, 6 y 12 meses<sup>69,70</sup>. La medida de P1NP puede ser útil para evaluar la adherencia a terapias anabólicas y debe realizarse antes de comenzar, con la primera evaluación del primer al tercer mes y luego a los 6 y 12 meses<sup>70</sup>. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las pruebas para los marcadores de remodelación ósea pueden ser costosas o no estar disponibles en la mayoría de los países latinoamericanos.

## **Fármacos biosimilares**

Considerando que el tratamiento de la osteoporosis también está sujeto al uso de medicamentos biosimilares y teniendo en cuenta su inclusión en la lista de medicamentos, la existencia de una definición operativa de biosimilares fue investigada en las regulaciones o comunicaciones emitidas por los órganos competentes de cada país.

## **Barreras para la atención médica de la osteoporosis en Latinoamérica**

Las barreras para la atención de enfermedades percibidas por los miembros del panel fueron discutidas durante el proceso de consenso. Reconociendo que no se utilizó una metodología formal para asegurar la representatividad de sus respuestas, basadas en su extensas carreras profesionales, sientan las bases para explorar áreas de mejora dentro del proceso de intervención de la enfermedad.

Las barreras declaradas por el panel han sido previamente admitidas. Otros problemas estructurales previamente reconocidos para la región se han relacionado con la falta de gestión administrativa e integración de las acciones necesarias para implementar enfoques de la osteoporosis en todos los países<sup>8</sup>.

Estos problemas pueden empezar a resolverse con la creación de programas de tratamiento bien articulados dentro de los sistemas de salud de los países, educación sanitaria para pacientes y profesionales de la salud, y la recopilación de información local de epidemiología.

## **Discusión**

FELAEN es una organización sin ánimo de lucro que agrupa asociaciones de endocrinología en América Latina y busca aumentar la visibilidad de la osteoporosis y la generación de políticas públicas para mitigar su impacto<sup>11</sup>. La posición de FELAEN se resume en 16 afirmaciones que pretenden servir como resumen de lo que sugiere la federación como base para programas integrales de tratamiento de la osteoporosis en países de la región.

La revisión de datos epidemiológicos permite establecer variaciones en la incidencia de fracturas en la región latinoamericana no explicadas por las fuentes de error en la captura de casos. Esa variabilidad debe analizarse de forma heterogénea para implementar medidas y estrategias locales para la prevención de fracturas osteoporóticas.

Existe una gran preocupación por las barreras estructurales a la atención de la osteoporosis que surgen de situaciones de carácter político, naturaleza económica y social que conducen a diferencias en la atención de la osteoporosis en América Latina. Tales barreras obstaculizan la atención oportuna de la enfermedad y la consecución del objetivo de reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas y la morbilidad y mortalidad asociadas a ellas.

Se percibe la baja disponibilidad de densitometría ósea como principal barrera diagnóstica. Aún más grave, hay una percepción de debilidad en los protocolos institucionales que pueden conducir a fracturas por fragilidad relacionadas con la osteoporosis que no se reconocen como tales y fallas en la comunicación entre los profesionales que tratan a pacientes con fracturas. La prevención secundaria también se percibe como deficiente.

También existen diferencias en la disponibilidad y la cobertura y disparidades en el acceso a fármacos antiosteoporóticos. Surge una nueva preocupación a partir de la introducción al mercado de fármacos biotecnológicos innovadores como romosozumab, incluido recientemente en las recomendaciones de tratamiento de la ENDO<sup>71</sup> y la AACE/AC CPG<sup>30</sup>, y la llegada de medicamentos biotecnológicos competidores, teniendo en cuenta la aprobación de medicamentos biosimilares de teriparatida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) en 2017<sup>72</sup> y la FDA en 2019<sup>73</sup>, así como el lanzamiento de un estudio para determinar la comparabilidad de un biosimilar de denosumab que ha estado en la fase de contratación desde julio de 2019<sup>74</sup>.

Una limitación en el desarrollo de esta declaración de posición es que el panel de expertos estuvo formado únicamente por endocrinólogos, conduciendo a una posible visión de la enfermedad guiada por la experiencia y el contexto en el que estos profesionales hacen su práctica. Esta situación surge de la selección de los expertos solo a través de las asociaciones de endocrinología nacional afiliadas a FELAEN. A pesar de eso, la posición fue desarrollada para dirigirse hacia todos los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de pacientes con sospecha o diagnóstico de osteoporosis.

Para contribuir a la satisfacción de las necesidades insatisfechas en la osteoporosis, FELEAN hace disponible su posición de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica para toda la comunidad latinoamericana, como un pedido de acciones para frenar la carga de la enfermedad. Para lograr este objetivo, el panel aconseja actualizar la información sobre la enfermedad, fomentar a los profesionales de la salud de la región el hacer uso de los datos clínicos actuales y pedir políticas gubernamentales que tengan el potencial para mejorar la atención médica de la osteoporosis.

Tales acciones incluyen la comisión de estudios para recopilar datos epidemiológicos locales, el desarrollo de contextos específicos CPG, la asignación de recursos guiada por EBM y mejores prácticas clínicas, la implementación de

la detección de programas de diagnóstico precoz y la creación de servicios de enlace de fracturas (FLS, por sus siglas en inglés) para tratar a pacientes con fracturas osteoporóticas y para prevenir fracturas posteriores. Los FLS demostraron reducir las fracturas posteriores en pacientes de Argentina, Brasil, Colombia y México<sup>75</sup>.

Respecto a las diferencias en el enfoque diagnóstico inicial, principalmente debido a la distribución desigual de DXA entre países y entre las divisiones administrativas en algunos países, el panel propone el uso de FRAX® para reducir el retraso en el diagnóstico y el inicio de tratamiento.

Por último, esta declaración de posición también está destinada a servir como punto de partida para lograr una menor fragmentación en el viaje del paciente de osteoporosis en América Latina, destacando las prácticas actuales basadas en la evidencia, reconocidas por asociaciones médicas internacionales. Esto también establece la base conceptual para lograr un marco común para tratar pacientes en la región.

Información complementaria: La versión online contiene material complementario disponible en <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00974-x>.

Agradecimientos a Amgen Biotecnológica S. A. S. Colombia. A los doctores Pablo Enrique Fletcher, John Jairo Duque, Rubén Lutfi, Cristina Alonso Rego, Imperia E. Brajkovich, José Napoleón Alvarado, Pedro Pineda y Pablo Augusto Carvalho, y Maricela Vidrio de la junta de FELAEN.

Financiamiento: Este trabajo fue apoyado por AMGEN Biotecnológica S. A. S.

Colombia, que conocía la versión final pero no tuvo participación en el diseño, el desarrollo, los resultados o la discusión de la declaración de posición.

## Conflicto de Intereses

P. N. Rueda ha recibido el apoyo de Lilly para un evento académico y ha sido ponente para Lilly y Sanulac.

A. P. Talero ha asistido a eventos académicos con el apoyo de Amgen y Novo Nordisk y ha recibido honorarios por conferencias de MSD.

M. B. Zanchetta ha sido patrocinado en un evento académico de Amgen; ha sido un orador para Lilly, Takeda y Amgen; y recibió una beca de Ultragenyx.

M. Madeira asistido a eventos académicos con el apoyo de Amgen y Ache y ha recibido becas de investigación de Shire y Alexion.

C. A. Moreira asistió a eventos académicos con el apoyo de Amgen y Ultragenyx y ha recibido becas de investigación y académicas de Ultragenyx.

C. Campusano recibió apoyo para un evento académico y ha recibido honorarios por conferencias de Tecnofarma y anteriormente trabajó como director médico en la Clínica Universidad de Los Andes.

A. M. Orjuela asistió a un evento académico patrocinado por Amgen y ha recibido honorarios por conferencias de Lilly, Amgen y Farma.

S. Cerdas P ha recibido el apoyo de MD Pharma, Janssen Cilag, Asofarma y Pfizer y ha sido ponente para Asofarma y MD Pharma.

M. P. de la Peña Rodríguez ha sido un orador en eventos académicos para Lilly y Amgen y recibió becas de investigación de Lilly.

A. A. Reza asistió a un evento académico con el apoyo de Merck.

C. Velazco asistió a eventos académicos apoyados por Lilly, Grupo Mallen y Asofarma; ha sido ponente de Asofarma, Lilly, y Novartis; y recibió becas de investigación de Novartis y Astellas.

B. Mendoza recibió apoyo para asistir a eventos académicos de Gador y becas de investigación de Urufarma.

L. R. Uzcátegui no tiene nada que declarar.

O. Gómez asistió a eventos académicos con el apoyo de GSK y Roche y consultó para Pharmed.

## Referencias

1. Aranco N, Stampini M, Ibarraran P, Medellín N. (2018). Panorama de envejecimiento y dependencia en América Latina y el Caribe.
2. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). (2019). Anuario Estadístico de América Latina y el Caribe, 2018. Santiago.
3. Clark P, Denova-Gutierrez E, Zerbini C, Sanchez A, Messina O, Jaller JJ et al. (2018). FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos Int.* 29(3):707-15.
4. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR et al. (2009). The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: The Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int.* 20(2):275-82.
5. International Osteoporosis Foundation. (2012). Latin America Regional Audit.
6. Silva DMW, Lazaretti-Castro M, Freitas Zerbini CA, de, Szejnfeld VL, Eis SR, Borba VZC. (2019). Incidence and excess mortality of hip fractures in a predominantly Caucasian population in the South of Brazil. *Arch Osteoporos.* 14(1):47.
7. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. (2015). Decreto N.º 38/015.
8. Albergaria B-H, Chalem M, Clark P, Messina OD, Pereira RMR, Vidal LF. (2018). Consensus statement: osteoporosis prevention and treatment in Latin America—current structure and future directions. *Arch Osteoporos.* 13(1):90.
9. Laurell AC, Giovanella L. (2018). Health policies and systems in Latin America. En: *Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health*. Oxford University Press.
10. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK et al. (2019). The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ.* 22(7):638.44.

11. FELAEN (2019) FELAEN – Federación Latinoamericana de Endocrinología [Internet]. [citado 11 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://felaen.org/inicio/>
12. Grupo de Actualización de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica, con Evaluación Económica en el SGSSS Colombiano (2014). Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá.
13. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R et al. (2014). Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *Can Med Assoc J*. 186(3):E123-42.
14. Alper BS, Haynes RB. (2016). EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. *Evid Based Med*. 21(4):123-5.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2014). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. [citado 21 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html#>
16. Grimmer K, Dizon JM, Milanese S, King E, Beaton K, Thorpe O et al. (2014). Efficient clinical evaluation of guideline quality: development and testing of a new tool. *BMC Med Res Methodol*. 14(1):63.
17. Humphrey-Murto S, Varpio L, Gonsalves C, Wood TJ. (2017). Using consensus group methods such as Delphi and Nominal Group in medical education research. *Med Teach*. 39(1):14-9.
18. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease, American National Osteoporosis Foundation. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1991;90(1):107-10.
19. European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease, National Osteoporosis Foundation, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94(6):646-50.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Osteoporosis: Assessing the risk of fragility fracture. 2012.
21. Royal Australian College of General Practitioners, Osteoporosis Australia. Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age, 2<sup>nd</sup> edition. 2017.
22. Naves Díaz M, Bernardino Díaz López J, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebolgar A, B. Cannata Andía J. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte mayor de 50 años durante un periodo de 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(17):650-3.
23. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R et al. (2016). The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 27(4):1281-386.
24. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL et al. (2016). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment. *Endocr Pract*. 22(Supplement 4):1-42.
25. Mendoza B, Ronco AL. Estacionalidad de la vitamina D plasmática: su importancia en la clínica y en la salud. *Revista Médica del Uruguay*. 2016;32:80—6.
26. Hoel DG, Berwick M, de Gruijl FR, Holick MF. (2016). The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermatoendocrinology*. 8(1):e1248325.
27. Religi A, Backes C, Chatelan A, Bulliard J-L, Vuilleumier L, Mocozet L et al. (2019). Estimation of exposure durations for vitamin D production and sunburn risk in Switzerland. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 29(6):742-52.
28. Lewiecki EM. Osteoporosis: Clinical Evaluation. En: Feingold K, Anawalt B, Boyce A, editores. *Endotext*. South Dartmouth: MDTText.com, Inc.; 2000.
29. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltayev N. (1994). The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 9(8):1137-41.

30. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A et al. (2020). American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2020 Update. *Endocr Pract.* 26(5):564-570.
31. Hudec S, Camacho P. (2013). Secondary Causes of Osteoporosis. *Endocr Pract.* 19(1):120-128.
32. Marshall D, Johnell O, Wedel H. (1996). Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 312(7041):1254-9.
33. Dhiman P, Andersen S, Vestergaard P, Masud T, Qureshi N. Does bonemineral density improve the predictive accuracy of fracture risk assessment? A prospective cohort study in Northern Denmark. *BMJ Open.* 2018;8(4): e018898.
34. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD). 2019 ISCD Official Positions Adult [Internet]. 2019 [citado 18 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://iscd.app.box.com/s/5r713cfzvf4gr28q7zdcg2i7169fv86>.
35. Borges JLC, Sousa da Silva M, Ward RJ, Diemer KM, Yeap SS, Lewiecki EM. Repeating Vertebral Fracture Assessment: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):484-8.
36. Rosen HN, Vokes TJ, Malabanan AO, Deal CL, Alele JD, Olenginski TP et al. (2013). The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Vertebral Fracture Assessment. *J Clin Densitom.* 16(4):482-488.
37. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. (2015). Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom.* 18(3):309-330.
38. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Hans D et al. (2017). Clinical Utility of Using Lumbar Spine Trabecular Bone Score to Adjust Fracture Probability: The Manitoba BMD Cohort. *J Bone Miner Res.* 32(7):1568-1574.
39. Adami G, Arioli G, Bianchi G, Brandi ML, Caffarelli C, Cianferotti L et al. (2020). Radiofrequency echographic multi spectro-metry for the prediction of incident fragility fractures: A 5-year followup study. *Bone.* 134:115297.
40. Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, Cianferotti L, Cavalli L, Caffarelli C et al. (2019). Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporos Int.* 30(2):391-402.
41. Greco A, Pisani P, Conversano F, Soloperto G, Renna MD, Muratore M et al. (2017). Ultrasound Fragility Score: An innovative approach for the assessment of bone fragility. *Measurement.* 101:236-242.
42. Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, Branco JC, Bruyere O, Cavalli L et al. (2019). Radiofrequency echographic multispectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art—outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Mus. *Aging Clin Exp Res.* 31(10):1375-89.
43. Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Clarke S, Fong-Soe-Khieo R, Fordham R et al. (2018). Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet* 391(10122):741-747.
44. Pramyothin P, Holick MF. (2012). Vitamin D supplementation. *Curr Opin Gastroenterol.* 28(2):139-150.
45. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA et al. (2012). IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(4):1146-1152.
46. Aguiar Moreira C, dos S. Ferreira C, Madeira M, Carvalho Silva B, Setsuo Maeda S, Cidade Batista M, et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/ Laboratory Medicine (SBPC). *Arch Endocrinol Metab.* 2020;1-17.
47. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(7):1911-1930.

48. Institute of Medicine, Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross A, Taylor C, Yaktine A, editores. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011.
49. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.
50. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M et al. (2018). Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults. *JAMA*. 319(15):1600.
51. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):175.
52. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D (2019). Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 104(5):1595-622.
53. Zhou J, Ma X, Wang T, Zhai S (2016). Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporos Int*. 27(11):3289-300.
54. DynaMed. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. T113815, Osteoporosis [Internet]. 2018 [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113815>. Registration and login required.
55. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K et al. (2019). Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 104(5):1623-30.
56. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR et al. (2017). 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 5(7):513-523.
57. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen J-EB, 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):190-8.
58. Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodríguez M (2019). Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Bone* 120:1-8.
59. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J et al. (2009). Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS)\*. *J Bone Miner Res*. 24(4):726-736.
60. Chen C-H, Elsalrawy AH, Ish-Shalom S, Lim S-J, Al-Ali NS, Cunha-Borges JL et al. (2019). Study description and baseline characteristics of the population enrolled in a multinational, observational study of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis: the Asia and Latin America Fracture Observational Study (ALAFOS). *Curr Med Res Opin*. 35(6):1041-9.
61. Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittoes N, Selby P et al. (2020). Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 130:115081
62. Liu Y, Cao Y, Zhang S, Zhang W, Zhang B, Tang Q et al. (2018). Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Climacteric*. 21(2):189-95.
63. Food and Drugs Administration - FDA. Highlights of prescribing information - Evenity [Internet]. 2019 [citado 30 de mayo de 2020]. Disponible en: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)
64. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J et al. (2016). Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 374(13):1221-31.
65. Sanchez-Rodriguez D, Bergmann P, Body JJ, Cavalier E, Gielen E, Goemaere S, et al. The

Belgian Bone Club 2020 guidelines for the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*. 2020.

66. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. (2019). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 30(1):3-44.
67. Al Anouti F, Taha Z, Shamim S, Khalaf K, Al Kaabi L, Alsafar H. (2019). An insight into the paradigms of osteoporosis: from genetics to biomechanics. *Bone Reports*. 11:100216
68. Nishizawa Y, Miura M, Ichimura S, Inaba M, Imanishi Y, Shiraki M et al. (2019). Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition). *Clin Chim Acta*. 498: 101-7.
69. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, Bruyere O, Chapurlat R, Cooper C et al. (2019). Algorithm for the use of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis, assessment and follow-up of treatment for osteoporosis. *Adv Ther*. 36(10):2811-24.
70. Wu C-H, Chang Y-F, Chen C-H, Lewiecki EM, Wuster C, Reid I, et al. Consensus statement on the use of bone turnover markers for short-term monitoring of osteoporosis treatment in the Asia-Pacific Region. *J Clin Densitom*. 2019.
71. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3).
72. European Medicines Agency - EMA. Summary of product characteristics-Terrosa. 2017.
73. Food and Drugs Administration - FDA. Highlights of prescribing information - Bonsity. 2019.
74. ClinicalTrials.gov. Study Investigating PK, PD, Efficacy, safety, and immunogenicity of biosimilar denosumab (GP2411) in patients with postmenopausal osteoporosis [Internet]. 2019 [citado 4 de junio de 2020]. Disponible en: [https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03974100](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03974100)
75. Aziziyeh R, Perlaza JG, Saleem N, Guiang H, Szafranski K, McTavish RK. Benefits of fracture liaison services (FLS) in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ*. 2021;24(1):96-102.