

SALUD ÓSEA Y MENOPAUSIA

DR. LUIS F. DANCKERS P.

GINECÓLOGO.

CLÍNICA SAN PABLO, LIMA, PERÚ.

EX PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD PERUANA DEL CLIMATERIO.

Experto en menopausia por FLASCYM y NAMS.

ldanckers@hotmail.com

RESUMEN

El objetivo de este artículo es ver como la salud ósea en la mujer se ve tremendamente afectada por los cambios hormonales ocasionados en la menopausia. La fisiopatología de la osteoporosis la revisaremos dando las observaciones de cómo el estrógeno es una piedra fundamental en la salud del hueso. Procuraremos detallar la importancia de la epidemiología de esta enfermedad y su influencia en las mujeres, así como el actual del manejo de la osteoporosis. El Ginecólogo ocupa un lugar preponderante en el cuidado de la salud de la mujer, y tiene los medios necesarios para poder dar tratamiento a la osteoporosis primaria, que es la más frecuente. Es bien conocido que los índices de fracturas en la mujer post - menopáusica son mayores que las pre menopáusicas. El uso de los diferentes fármacos y sus aplicaciones, permitirán un tratamiento adecuado y correcto. Daremos una visión de las diferentes formas de tratarla.

SUMMARY

The objective of this study is to observe how women bone health is severely affected by hormonal changes during menopause. The physiopathology of osteoporosis will be review emphasizing how estrogens constitute the cornerstone of bone health. The epidemiology and influence of osteoporosis in women health will be address in detail and we point out the current management of osteoporosis. The gynecologist plays a main role in women health and is fully

capable of treat primary osteoporosis, the most common cause of osteoporosis. It is well known than the rate of bone fractures is higher in postmenopausal women compared to premenopausal.

The use of different medications and their presentations will allow an adequate goal-directed treatment. We will review the different approaches to manage Osteoporosis.

Key words: Osteoporosis, hormonal therapy, tibolone, biphosphonates, raloxifen, strontium ranelate, PTH, denosumab, ondanacetib.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día cada vez hay más información acerca de la necesidad de tener medidas preventivas de patologías. Sabemos que la osteoporosis ocupa un lugar preponderante en el afán de la mujer al llegar a la menopausia, de tomar una actitud preventiva. Por ello la salud ósea se torna en un hecho a tener en cuenta en esta etapa de la vida.

Lamentablemente, en el Perú no disponemos de cifras sobre este tema. El trabajo de los Doctores Gustavo León y Armando Calvo, realizado en 1998 en un centro privado, es un esfuerzo con este fin. Ellos evaluaron pacientes entre 39 y 51 años, y encontraron osteoporosis en 14.3% y osteopenia en 44.3%, detectando que el mayor factor de riesgo era la menopausia en 36 % y baja dieta en calcio.

Entonces, el objetivo será tener una actitud preventiva en tanto se dé

ARTÍCULO RECIBIDO: 13-10-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 18-12-08

la deficiencia de estrógenos, para evitar las consecuencias del hipoes-trogenismo que a nivel óseo produce una desmineralización marcada en el inicio de la menopausia.

La palabra osteoporosis recién se conoce hace más o menos 150 años, de acuerdo a la evaluación hecha por Schapira (1). Sin embargo, fue Albright (2) quien ve la relación entre osteoporosis postmenopáusicas y mujeres ooforectomizadas. Este hecho creo que marca la relación entre menopausia y salud ósea.

La osteoporosis solía definirse como una enfermedad caracterizada por una baja masa ósea, y deterioro de la micro-arquitectura del tejido óseo, lo que lleva a un incremento de la fragilidad ósea, y como consecuencia, un aumento en el riesgo de fracturas (3). Sin embargo hoy en día se está ya utilizando otro concepto y es que es un desorden esquelético caracterizado por una disminución de la fortaleza (resistencia) ósea, lo cual incrementa el riesgo de fractura (4).

La osteoporosis se puede clasificar en dos tipos: La Primaria, es decir, la posmenopáusica que es alrededor del 95% y la Secundaria, que implica la Idiopática, Senil y Juvenil, de tan sólo 5% (5).

En Latinoamérica en el año 2000, se contabilizó 40 millones de mujeres entre 45 y 64 años, población que ha ido incrementándose cada año y que está expuesta cada vez más a esta enfermedad (6).

En la siguiente tabla (Tabla 1) podemos observar el crecimiento de la población femenina en el Perú. Datos proporcionados por el INEI (Instituto Nacional de Estadística e Informática).

Como podemos observar, la población femenina entre 45 y 64 años de ser el 26.74% del total de mujeres va a pasar a casi el 49.34% en el año 2050. Dada esta situación esta población femenina está expuesta a este serio problema, y se va a incrementar con el transcurrir de los años (7).

Las fracturas de cadera se tornan cada más frecuente y se ve cómo poblaciones de Europa, Asia y Latinoamérica se incrementa la incidencia, llegando a cifras como en esta última de 500,000 por año (8).

Se debe de recordar que existen factores de riesgo los cuales están ligados al desarrollo de osteoporosis o que contribuyen individualmente

al desarrollo de la enfermedad. Hay factores de riesgo que no pueden ser cambiados, de esa forma tenemos el sexo, siendo mayor en las mujeres por el hecho de presentar la menopausia. La edad es otro factor importante ya que a más edad los huesos son menos densos, más frágiles. Otro factor es la estatura y peso, la gente baja y delgada favorece el desarrollo de esta enfermedad. La raza caucásica o la asiática es de alto riesgo en relación con la afro-americana y latina. La historia familiar siempre hay que tenerla en cuenta pues es evidente la presencia de una predisposición familiar para ello.

A su vez tenemos otros factores de riesgo que sí pueden ser cambiados como por ejemplo la amenorrea, menopausia, anorexia, baja ingesta de Calcio y vitamina D. Uso de glucocorticoides o anticonvulsivantes, sedentarismo, tabaquismo y exceso de alcohol.

Uno de los puntos importantes a tener en cuenta es la actitud preventiva, siendo de imperiosa necesidad que desde la niñez se logre un nivel de alimentación adecuado para Calcio, para que al llegar al pico de masa ósea sea más elevado. Luego, cuando se llega a la edad de la menopausia es necesario tener un aporte importante de calcio, el cual deberá tener una cantidad de 1500 mg/día y ello se logrará con la ingesta de leche, queso, yogurt, espinaca, brócoli, sardinas, etc. No debemos olvidar la importancia de la vitamina D, la cual es necesaria para la absorción del calcio por vía intestinal; pero esto a veces no ocurre adecuadamente pues hay carencia de dicha vitamina. Las cantidades son de 800 UI. (9).

El ejercicio es importante, sobre todo aquellos que tengan que ver contra la gravedad. De ahí que las caminatas, subir y bajar escaleras pueden ayudar a lograr mejoría al respecto. No debemos de olvidar que el sedentarismo aumenta el riesgo de osteoporosis.

El cigarrillo es un factor nocivo para los huesos, tanto como para los pulmones y el corazón. Las mujeres que fuman tienen niveles más bajos de estrógenos que las no fumadoras, además que la absorción de calcio es menor.

El alcohol daña el esqueleto aún en mujeres jóvenes y varones. Las

TABLA 1. (7)

Año	Mujeres entre 45 y 64 años	Total de mujeres	Total de población
2000	3.446.732	12.889.482	25.939.329
2005	4.037.355	13.895.325	27.946.774
2020	6.441.905	16.922.398	33.923.224
2050	10.626.321	21.533.360	42.811.226

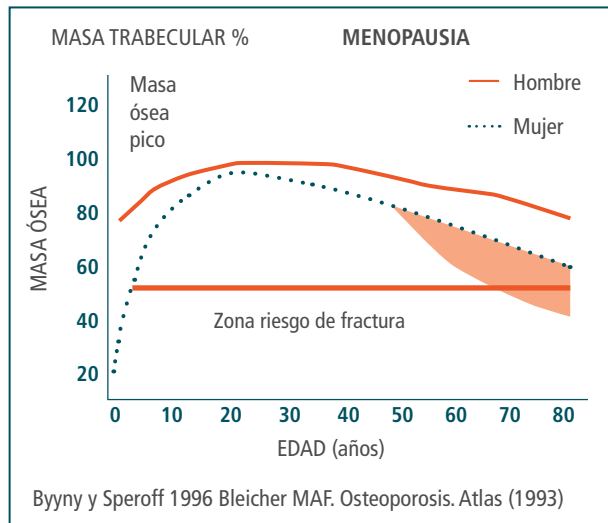
personas que beben en grandes cantidades suelen tener mayor riesgo de fractura y elevado riesgo de caídas (9).

FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS

- Sexo Femenino
- Edad Avanzada
- Deficiencia Estrógenica
 - Menopausia temprana (< 45 años) o con ooforectomía bilateral
 - Amenorrea prolongada en premenopausia (>1 año)
- Bajo peso / IMC
- Historia familiar de osteoporosis
- Tabaquismo
- Historia de fractura en edad adulta
- Baja ingesta de calcio
- Actividad física inadecuada
- Uso de Glucocorticoides

Hay que recordar que ciertos medicamentos estimulan la pérdida ósea, así tenemos los llamados glucocorticoides, que son usados ampliamente en enfermedades como la artritis reumatoide, asma, lupus eritematoso, otras enfermedades de los pulmones, riñones e hígado, los cuales hacen que baje la densidad ósea y aumente el riesgo de fracturas. Otros medicamentos como los anticonvulsivantes, tal como la fenitoína y barbitúricos; análogos de la GnRH usados para los tratamientos de endometriosis; uso

GRÁFICO 1. LA PÉRDIDA DE HUESO SE ACELERA DESPUÉS DE LA MENOPAUSIA

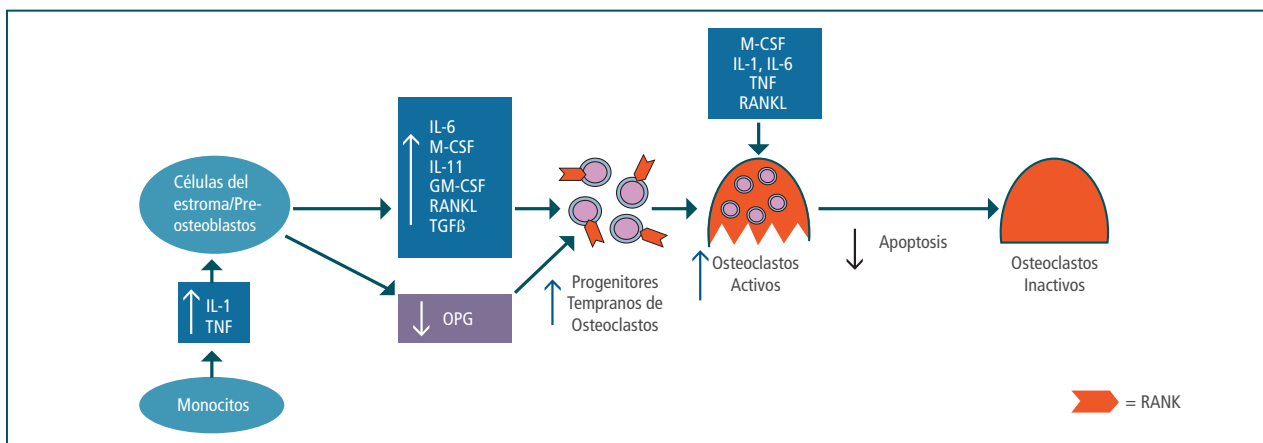


excesivo de antiácidos que contienen aluminio; ciertos tratamientos para el cáncer y también el exceso de hormona tiroidea (9). Gráfico 1.

Como sabemos el punto máximo de masa ósea se logra entre los 20 y 30 años (10) y luego cuando se llega a la menopausia empieza una pérdida brusca que puede llegar al 3-6% por año y hace que la paciente, al bajarle la densidad mineral ósea, pueda tener mayor riesgo de fractura en poco tiempo que la pueda invalidar (11).

En el estado de hipostrogenismo inicial el recambio óseo se incrementa marcadamente (12) dado que la resorción llega al 90%, en tanto que el índice de formación sólo llega al 45%, bajando luego estos

DIFERENCIACIÓN Y ACTIVACIÓN DE LOS OSTEOCLASTOS EN LA DEFICIENCIA ESTROGÉNICA



¹Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21:115-137.

²Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1043-1051.

³Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997;89:309-319.

⁴Hughes DE, Boyce BF. Apoptosis in bone physiology and disease. *J Clin Pathol Mol Pathol.* 1997;50:132-137.

porcentajes (13). Es en este punto donde debemos de hacer hincapié en la deficiencia de estrógenos dispara la elevación de interleucinas como la IL-1, IL-6 y TNF. (14).

MANEJO CLÍNICO

Obviamente que la incidencia de fracturas variará con la edad, pues el índice de fractura de radio distal se mantiene en forma casi constante desde los 35 años en adelante; pero las fracturas de columna se empiezan a elevar a partir de los 55 años, en tanto que las de cadera se incrementan a partir de los 70 años (15).

Además del factor de edad se debe tener en cuenta el factor sexo, pues está demostrado que la incidencia de fracturas de la mujer es tres veces mayor que la del hombre (16). Y si a esto agregamos que una mujer mayor de 65 años tendrá entre 33 a 45% de riesgo de padecer cualquier tipo de fractura, vemos pues la probabilidad de fracturarse de las mujeres es mayor (17).

Al evaluar a la mujer para el tratamiento de Osteoporosis debemos buscar aquella que tenga factores de riesgo, y se le solicitará la densitometría ósea (DMO), para ver los cambios que indicarán si tenemos que dar medicamentos para la prevención o tratamiento de esta enfermedad (18). El uso de marcadores óseos será fundamentalmente para evaluar la efectividad de la terapia y seguimiento, más no para hacer diagnóstico. Se recomienda realizar una medición basal de los marcadores denominados Telopéptidos, sea en sangre u orina, los cuales miden la reabsorción ósea, es decir la "desmineralización" del hueso o la Fosfatasa Alcalina que mide la formación ósea. Luego se repetirán a los 3 ó 6 meses para ver la efectividad del medicamento utilizado (19) (20).

El manejo clínico procurará una prevención precoz, para evitar llegar a la fractura, que es la manifestación de la evidencia de una osteoporosis severa complicada.

No debemos de olvidarnos del uso de calcio y vitamina D, pues definitivamente ayudan al dar minerales importantes para revertir esta patología. El calcio en forma de carbonato se absorbe un 40% y es la forma más frecuente de presentación. Sin embargo otras preparaciones incluyen los citratos de calcio, el cual se podría incluso utilizar en pacientes con facilidad de desarrollar litiasis (21). Hay estudios como los de Chapuy y Dawson-Hughes (22) (23) que revelan que el calcio asociado con la vitamina D pueden mejorar el riesgo de fracturas. Sin embargo Shea en una revisión de Cochrane revela que el calcio sólo tiene un pequeño efecto en la densidad del hueso (24). Por otro lado, en una revisión de 29 estudios randomizados con 63.897 personas, Tang propone que el uso de calcio con vitamina D en gente mayor de 50 años en dosis de 1200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D sería un tratamiento preventivo (25).

El uso de la Terapia Hormonal (TH) será entonces una alternativa interesante para las mujeres, pues a la par que les brinda una serie de beneficios plenamente demostrados en su salud, permitirá una prevención y tratamiento de la Osteoporosis. Esto último es avalado por estudios observacionales como el de Grady y el de Lufkin (26) (27), los cuales

señalan una disminución de hasta 50% el riesgo de fracturas en cinco años. Además los marcadores óseos revelan una disminución del recambio óseo entre 25 y 50% por año (28). Sin embargo el estudio WHI reveló por primera vez la disminución del riesgo de fractura en un 34% al utilizar estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona en un estudio randomizado doble ciego (29). Sin embargo a raíz de dicho estudio, provocó una disminución de su uso y por consiguiente disminuyó la potencial reducción del riesgo de fractura, lo que llevó a un aumento de fracturas de 43.008 por año en mujeres de 65 a 69 años (30).

En lo referente a los fitoestrógenos, estos podrán ser utilizados para alivio de los síntomas vasomotores en algunos casos; pero con la salvedad que aún no se dispone de trabajos a gran escala que hablen de las bondades de estos, en problemas de osteoporosis para reducir el riesgo de fractura. Sin embargo Tempfer en una revisión de 25 estudios randomizados, controlados, concluye que basados en la evidencia disponible, los fitoestrógenos sólo deben de usarse en mujeres seleccionadas, como aquellas que tienen síntomas vasomotores leves a moderados, en la postmenopausia natural temprana. No ha sido probada que da protección al cáncer de mama, fractura ósea o enfermedad cardiovascular (31).

Actualmente se viene utilizando una sustancia llamada Tibolona, la cual tiene la denominación de STEAR (Selective, Tissue Estrogenic Activity Regulator), es decir que actúa en un tejido que responde al estrógeno en forma selectiva, por ejemplo en mamas lo bloquea, pero en hueso lo estimula (32). Tiene varias ventajas sobre la TH convencional, al no tener aparente acción sobre la mama y disminuir el riesgo de cáncer de mama (33). Su acción a nivel óseo es similar a la TH y se utiliza fundamentalmente en la prevención de la osteoporosis (34). En agosto de este año se publicó en el New England Journal of Medicine la conclusión del estudio LIFT (Late Intervention of Fracture with Tibolone), el cual demuestra que en mujeres de 68 años en promedio disminuyó el riesgo de fractura vertebral en 45% y de no vertebral en 26%. El inconveniente fue que el incremento del riesgo relativo del stroke a 2.19 motivó la suspensión del estudio luego de 34 meses (35). Debemos de señalar que dicho incremento era esperable pues son pacientes con daño endotelial, por el estado hipoestrogénico que las llevo a la osteoporosis. Por esto siempre debemos recordar que la utilización de TRH y Tibolona deberá de ser en la postmenopausia temprana.

Otra sustancia que actualmente se viene utilizando es el Raloxifeno, que pertenece al llamado grupo de los Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (SERM), el cual tiene la ventaja de mejorar la calidad del hueso permitiendo una elevación de la DMO del orden de 2 a 4 % por año, con la reducción de los marcadores óseos en los primeros 3 meses de 25 % (36). Todo esto lleva consigo a que se disminuya el riesgo de fractura en una cifra importante, 55%, en aquellas pacientes que no tiene fracturas anteriores y del 30% en las que ya tuvieron fracturas previas (36). De otra parte disminuye el riesgo de cáncer de mama hasta en 91% con receptores de estrógenos positivo (37). El año pasado concluyó el estudio STAR, el cual comparó el efecto del raloxifeno versus tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama y el efecto fue similar, por lo que sería una fortaleza de este producto pues daría tratamiento a la osteoporosis, preferentemente vertebral y

daría una protección al cáncer de mama (38). Obviamente no se usará para la paciente que se encuentra en el inicio de la menopausia.

Una droga aprobada por FDA para tratamiento es la Calcitonina, que se obtiene del salmón por ser ésta más potente que la humana. La vía de administración es la nasal o intramuscular. Su acción es fundamentalmente disminuyendo el número de osteoclastos y la capacidad resortiva, y de esta manera aumenta también la capacidad resortiva. En el estudio PROOF se demuestra que actúa muy bien en recambio óseo acelerado ya que disminuye los marcadores óseos en 40% y disminuye el riesgo de fracturas en 30%, pese a aumentar la DMO en tan sólo 1.37% por año (39). Una de sus principales objeciones es que su potencia disminuye con el tiempo, aproximadamente en dos años por formar anticuerpos.

Los Bifosfonatos son un grupo amplio de medicamentos para la osteoporosis, tanto para la prevención como tratamiento y actualmente se utilizan el Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Ácido Zoledronico. El primero tiene una gran eficacia pues disminuye el riesgo de fractura en un 50%, debido a una disminución del número de osteoclastos, aumentando su apoptosis y su frecuencia de activación (40). El Alendronato tiene una presentación semanal la cual al brindar una cómoda posología tiene una buena aceptabilidad.

El Risedronato es una molécula la cual eleva la DMO en 5% por año y disminuye el riesgo de fractura entre 40 y 60%. El estudio VERT y el HIP han demostrado las bondades de este medicamento para el tratamiento de la osteoporosis y sin generar problemas digestivos (41) (42).

Por otro lado, se vienen utilizando otros bifosfonatos como el Ibandronato, el cual tiene un efecto beneficioso en la osteoporosis y la ventaja es que al ser su aplicación mensual por vía oral, haría que el cumplimiento del tratamiento alcance cifras muy elevadas (43). También se usa por vía endovenosa cada tres meses (44).

El Ácido Zoledronico se usa por vía endovenosa y su aplicación es anual (45). Tiene buenos resultados y a nivel de cadera también.

Todos los medicamentos mencionados anteriormente son de acción anti resortiva. Dentro de los medicamentos de acción no resortiva, sino más bien formadores de hueso está la Paratohormona (PTH) 1-34 (Teriparatide), es decir que contiene los primeros 34 aminoácidos de la PTH. Como bien sabemos la PTH, dada en forma sostenida estimula la actividad osteoclástica; pero dada en forma de pulsos intermitentes estimula la formación ósea. Su utilización es por auto inyección por vía subcutánea, diaria a 20 mcg y permitiría aumentar la DMO hasta en 30% en dos años, y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en un 65%, lo cual sería una alternativa importante en casos de osteoporosis severa (46).

Una sustancia a tener en cuenta por su forma de actuar es el ranelato de estroncio, el cual tiene un mecanismo dual de acción, incrementando la formación y disminuyendo la resorción ósea (47).

Finalmente hay ciertas sustancias que se encuentran en estudio como el denosumab el cual es un anticuerpo monoclonal para los receptores de la actividad del factor nuclear - B ligando (RANKL), que es el principal mediador para la resorción osteoclástica. El RANKL es el activador

del osteoclasto y está implicado en la patogénesis de la osteoporosis postmenopausica. Denosumab inhibe la acción del RANKL, por lo que se reduce la acción del osteoclasto y por lo tanto disminuye la resorción ósea. Aumenta la DMO y reduce los marcadores de resorción en forma rápida y reversible.

Actualmente está el estudio sobre la reducción de riesgo de fractura denominado FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months) (48) el cual se presentó en el Congreso de la Sociedad Americana de Investigación Ósea en Montreal por Cummings. Es un estudio fase 3 de 36 meses de duración, en el que participaron 7868 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y recibieron 60 mg subcutáneo (SC) de denosumab (n = 3902) o placebo (n = 3906) cada 6 meses. El tratamiento con denosumab resultó estadísticamente significativo en la reducción de nuevas fracturas vertebrales, nuevas no vertebrales y en cadera comparado con placebo, no habiendo incremento de eventos adversos.

Otra sustancia es la odanacatib que es un inhibidor del catepsina k, el cual es una proteasa de los osteoclastos que degrada el colágeno de la matriz ósea. Los estudios pre clínicos y de fase 1 demuestran que odanacatib inhibe la resorción ósea. En estudios presentados en Montreal ahora en setiembre 2009 indican el incremento la DMO en 5.5 % en columna lumbar y 3.2% en cadera, además disminuyeron los marcadores óseos (49).

TRATAMIENTO

1) Eliminar factores de riesgo

2) Calcio y Vitamina D

3) Ejercicios

4) Alimentación adecuada

5) Medicamentos a elegir

TRH/THE
TIBOLONA
SERMS
BISFOSFONATOS
CALCITONINA
PTH
RANELATO DE ESTRONCIO

CONCLUSIONES

- La población tiende a ser cada vez mayor, por lo que la esperanza de vida aumenta y el riesgo de osteoporosis se ve incrementado.
- La terapia contra la osteoporosis debe ser individualizada.
- Elección adecuada de estilo de vida, comidas, ejercicios, y si hay enfermedades concomitantes.
- Mejores perspectivas con fármacos desarrollados con la biología molecular como los Bisfosfonatos, SERMS, Tibolona y PTH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schapira D., Schapira C. Osteoporosis: The evaluation of a scientific term. *Osteoporosis Int.* 1992 Jul; 2(4):164-7. Review.
2. Albright F. Postmenopausal Osteoporosis. *JAMA* 1941; 116.
3. Anónimo. Assessment of fracture and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series. Vol 843. Geneva Switzerland: World Health Organization, 1994, 129.
4. The National Institutes of Health (NIH) sponsored a Consensus Development conference on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy 2000. March 27-29. *17(1):1-36.*
5. Riggs BL, Osteoporosis. In: Wygaarden J, Smith L, Claude Bennett J, (ed) *Cecil Tratado de Medicina Interna*. México. Interamericana Mc Graw Hill. 1994:1661-62.
6. Boletín demográfico No 66. América Latina: Población por años calendario y edades simples: 1995-2000 CEPAL. Julio 2000.
7. Perú: Estimación y proyección de población 1950-2050. Set. 2001. INEI. Boletín de Análisis Demográfico N° 35. cuadro 27 páginas 50 – 51.
8. Cooper C, Melton LJ. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: Marcus R et al, eds. *Osteoporosis*. Academic Press; 1996.
9. Riggs BL, Osteoporosis. In: Wygaarden J, Smith L, Claude Bennett J, (ed.) *Cecil Tratado de Medicina Interna*. México. Interamericana Mc Graw Hill. 1994:1661-62.
10. Bleiecher MAF. *Osteoporosis Atlas*. 1993.
11. Ferrari S, Rizzoli R, Slosman D, et al. Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:358–361.
12. Lindsay R. The effect of sex steroids on the skeleton in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1993-6.
13. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC y col. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996 Mar; 11(3):337-49.
14. Jilka RL. Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency: a 1998 update. *Bone.* 1998 Aug; 23(2):75-81. Review.
15. Riggs B, Mellton LJ, Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med.* 1986 Jun 26;314 (26):1676-86. Review.
16. Mellton LJ Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992 Sep; 7(9):1005-10.
17. Genant HK, Engelke K, Fuerst T et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996 Jun; 11(6):707-30.
18. Carranza Lira S, Murillo A. Tratamiento de la Osteoporosis. En: Carranza Lira S. (ed.) *Atención Integral del Climaterio*. México Mc Graw-Hill Interamericana. 1998; 291-310.
19. Gambacciani M, Genazzani AR. Hormone replacement therapy: the benefits in tailoring the regimen and dose. *Maturitas* 2001 Dec 14; 40(3):195-201.
20. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 303-323.
21. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Calcium citrate: reduced propensity for the crystalization of calcium oxalate in urines resulting from induced hypercalciuria of calcium supplementation. *J Clin Endocr Metab* 1985; 61: 1223.
22. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD et al. Effect of calcium and cholecalciferol Treatment for three years on hip fractures in elderly women *BMJ* 1994;308:1081-2.
23. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997 Sep 4; 337(10):670-6.
24. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, et al: the Osteoporosis Methodology Group; and the Osteoporosis Research Advisory Group Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD004526.
25. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analr. *Lancet.* 2007 Aug 25; 370(9588):657-66.
26. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. .Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Inter Med* 1992; 117: 1016-37.
27. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Inter med* 1992; 117: 1-9.
28. Delmas PD, Hardy P, Garnero P y col. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 2000 Jun;26(6):553-60.
29. Writing Group for the Women's Health Initiative. *Jama.*

2002;288:321-333.

30. Gambacciani M, Ciaponi M, Genazzani AR. The HRT misuse and osteoporosis epidemic: a possible future scenario. *Climacteric*. 2007 Aug; 10(4):273-5.

31. Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril*. 2007 Jun;87(6):1243-9.

32. Markiewicz L, Gurpide E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD-14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1990. Apr; 35(5):535-41.

33. Gompel A, Kandouz M, Siromachkova M y col. El efecto de Tibolona sobre la Proliferación; diferenciación y Apoptosis en las células mamarias normales. *Gynecol Endocrinol* 1997; 118(S1)77-79.

34. Riggs B. Tibolone as an alternative to estrogen for the prevention of postmenopausal osteoporosis in selected postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jul; 81(7):2417- 8.

35. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14; 359(7):697-708.

36. Bruce Ettinger; Dennis M. Black, Bruce H. Mitlak; y col; for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treated with Raloxifene. Results from a 3 year Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 1999; 282: 637-645.

37. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treatment*. 2001; 65: 125-134.

38. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006 Jun 21;295(23):2727-41.

39. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000 Sep; 109(4):267-76.

40. Cummings SR, Black DM, Thompson DE,. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998Dec

23-30; 280(24):2077-82.

41. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis Int*. 2000; 11: 83-91.

42. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Hip Intervention Program Study Group Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001 Feb 1; 344(5):333-40.

43. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006 May; 65(5):654-61.

44. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporosis Int*. 2003 Oct; 14(10):801-7.

45. Black D, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.

46. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone(1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001; 344:1434-1441.

47. Reginster JY et al. Efecto de Ranelato de Estroncio en la Reducción de Fracturas a 5 años en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas. *Osteoporosis Int*. 2006;17:S11-12. OC31.

48. Cummings SR, McClung MR, Christiansen C, et al. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: Results from the FREEDOM trial. Program and abstracts from the American Society of Bone and Mineral Research 30th Annual Meeting, September 12-16, 2008; Montréal, Québec, Canada. Abstract 1286.

49. McClung M, Bone H, Cosman E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of odanacatib (MK-822) in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: 24-month results. Program and abstracts from the American Society of Bone and Mineral Research 30th Annual Meeting, September 12-16, 2008; Montréal, Québec, Canada. Abstract 1291.

EL AUTOR DECLARA QUE ES INVESTIGADOR DE MERCK SHARP & DOHME. CONFERENCISTA DE BAYER SCHERING, SCHERING PLOUGH.
EN EL PASADO FUE CONFERENCISTA DE ELI LILLY.