

# OSTEOPOROSIS MENOPAÚSICA: TRATAMIENTO

Dr. Edgar Hiram García-Vázquez (1), Dr. Gerardo Fernández Menéndez (1), Dra. Anahí Mar-Fernández (1),  
Dra. Abigail Ávila-López (1), Dr. Aldo Izaguirre (1), Dr. Juan Miguel Jiménez Andrade (1)

## RESUMEN

La enfermedad osteoporótica en mujeres adultas es un importante factor asociado a disminución de la calidad de vida en dichas personas. Las limitaciones para caminar o realizar actividades de la vida diaria son importantes alrededor de todo el mundo. La mortalidad producida por la condición es estadísticamente importante, teniendo una elevación en estos próximos años por las estadísticas proyectadas. El manejo integral con tratamiento no farmacológico y farmacológico es la piedra angular para disminuir estas estadísticas. Este es el caso de fármacos como el denosumab o teriparatida, los cuales se han estudiado mejorando su eficacia en sus respectivas indicaciones de manejo. La presente revisión está basada en artículos originales de las bases de datos PubMed, EBSCO, Elsevier y MedLine, entre otras.

## ABSTRACT

Osteoporotic disease in adult women is an important factor associated with decreased quality of life. Limitations to walk or perform activities of daily living are important around the world. The mortality produced by the condition is statistically important, having an elevation in the next few years due to the projected statistics. Comprehensive management with non-pharmacological and pharmacological management is the cornerstone to reduce these statistics. This is the case of drugs such as denosumab or teriparatida, which have been studied to improve their efficacy in their respective management indications. This review is based on original articles from the databases PubMed, EBSCO, Elsevier and MedLine, among others.

Correspondencia: aldo.izaguirre@docentes.uat.edu.mx Fecha de recepción: noviembre 2022 / Fecha de aceptación: diciembre 2022

edgar.garcia.vazquez@outlook.com. ORCID ID: 0000-0002-0595-6752. CVU: 1249305. Tel. cel: 899-126-6708

fernandezgf1@hotmail.com

anahimar30@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-3424-317X. CVU: 1249236

abby.avila@outlook.com. ORCID ID: 0000-0002-0064-3378. CVU: 1249307

aldo.izaguirre@docentes.uat.edu.mx. ORCID ID: 0000-0001-5769-9359. CVU 254456. SNI-I. Autor corresponsal

jimenezandrdejim@gmail.com

Adscripciones.

(1) Departamento de Investigación. Facultad de Medicina "Dr. Alberto Romo Caballero", Universidad Autónoma de Tamaulipas; Tampico (Tamaulipas), México. Circuito Universitario s/n, Congregación Hidalgo. C. P. 89000. Tampico (Tamaulipas), México.

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es clínicamente importante debido a que es el principal factor de riesgo para las fracturas. Las fracturas por osteoporosis de la cadera, columna y antebrazos están asociadas a la limitación para caminar, y contribuyen a deformidad física, dolor crónico, pérdida de la independencia y disminución de la calidad de vida (1) en todo el mundo (2,3).

Las fracturas de cadera debido a osteoporosis son especialmente devastadoras, contribuyendo al 5 % de todas las causas de mortalidad en hombres y mujeres (4), con un 20-30 % de mortalidad en un año (5). El costo para tratar estas fracturas en Europa es elevado, con un precio de 29 millones de euros, con un aumento esperado del 25 % para el 2025 (6).

### La admisión hospitalaria por fracturas de cadera se visualiza a incrementar en la población geriátrica

Debido a la población geriátrica, se ha visto que la admisión a los hospitales por fractura de cadera ha incrementado en los últimos años. Las tasas son de dos a tres veces más altas por cada cinco años que se adicionan de edad (7). La incidencia de osteoporosis en América Latina se espera que sea el doble dentro de 30 años (8). Para los pacientes con osteoporosis, el dolor, la alteración en la movilidad y la incomodidad asociadas con las fracturas predisponen a aumentar la utilidad de los recursos institucionales a largo plazo, servicio de atención y rehabilitación en América Latina (9).

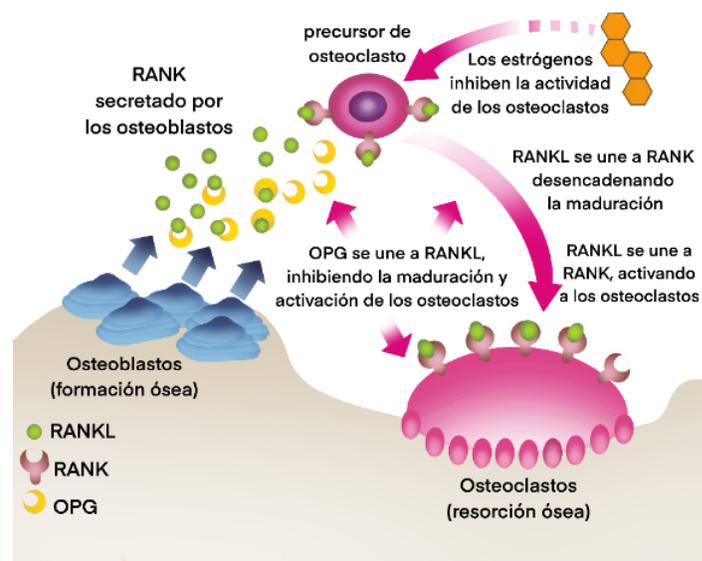
Para las mujeres, el número absoluto de fracturas ha aumentado 3.3 % (fracturas/año) (7). Sin embargo, se observó una disminución cuando las tasas de fracturas se ajustaron por edad y se expresaron por 100 000 habitantes, lo que indica que el envejecimiento contribuye como factor de riesgo en el aumento de los números absolutos. En Asia, después de una fractura de cadera el riesgo de muerte es el doble que el de la población general de la misma edad en el primer año, y este exceso de riesgo de muerte persistía aun pasados los años (8). Los riesgos de morbilidad y mortalidad después de las fracturas de cadera son y serán una enorme carga para el sistema de salud en los próximos años. Con base en esto, es necesario implementar nuevas estrategias preventivas para detener estas tendencias.

### Fisiopatología de la osteoporosis en las mujeres

Debido al aumento de la esperanza de vida, más de un tercio de la vida de la mujer promedio transcurre después de la menopausia. La cantidad de masa ósea alcanzada en el momento de la menopausia es importante para el riesgo posterior de fractura. El cese de la función ovárica después de la menopausia se asocia a una disminución abrupta de los niveles de estrógeno circulante. A comparación de los hombres, las mujeres cuentan con una forma y densidad menor de hueso y la caída en los niveles de estrógenos provoca una rápida aceleración en la pérdida ósea que comienza desde un año antes a la menopausia y continúa durante otros tres años antes de desacelerar ligeramente, con una tasa moderada de pérdida ósea en los siguientes 4-8 años (10).

La disminución promedio de la densidad mineral ósea (DMO) durante la transición a la menopausia es de alrededor

de 10 %, lo que significa que la mitad de las mujeres están perdiendo hueso aún más rápido, hasta un 20 % de pérdida en los 5-7 años que rodean la menopausia (12). Además, alrededor del 25 % de las mujeres posmenopáusicas pueden clasificarse como perdedoras óseas rápidas, según lo medido por tasas de pérdida ósea y los marcadores de resorción ósea. Aproximadamente el 8 % de las mujeres de mediana edad tienen osteoporosis (13) y dos tercios de todas las fracturas de cadera ocurren en mujeres (7).



Fuente: Brandan N. (s/f). Regulación hormonal del balance fosfocálcico.

Figura 1. Fisiopatología de formación y resorción ósea por osteoblastos y osteoclastos

### Tratamiento de osteoporosis

Se ha demostrado que las pautas e intervenciones tanto farmacológicas como las no farmacológicas son claras y rentables para la población blanco (14,15). Se puede considerar el tratamiento si la mujer tiene una fractura por fragilidad previa (16), un puntaje en T de DEXA BMD <2.5 o puntajes T entre -1 y -2.5 con alto riesgo de fractura.

### OPCIONES NO FARMACOLÓGICAS

#### Ejercicio

Dado que las fracturas son el resultado de caídas, mejorar el tono muscular y el equilibrio a través del ejercicio puede reducir el riesgo de caídas. Los ejercicios de resistencia tienen efectos significativos de bajos a moderados sobre los cambios en la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas (17). Tanto el entrenamiento de resistencia con carga alta como el de carga baja parecen igualmente efectivos y tienen efectos similares en la DMO del cuello femoral y la columna lumbar en personas de edad avanzada (18). Ejercicios de equilibrio populares en Asia (19), el taichí y el yoga pueden mejorar el tono muscular y la salud mental, los cuales son fac-

tores que afectan el riesgo de osteoporosis. Recientemente se ha demostrado que el entrenamiento de fuerza y de impacto de alta intensidad es eficaz y no induce eventos adversos bajo condiciones altamente supervisadas en mujeres posmenopáusicas por lo demás sanas con masa ósea baja o muy baja (20). Pero, el no tener un antecedente de actividad física puede reducir el efecto del ejercicio. Las mujeres se quejan de dolor en las articulaciones y problemas en las rodillas que desalientan el ejercicio. Se requieren nuevos programas e innovaciones para programas de ejercicios de fácil acceso, especialmente en esta era COVID-19 de distanciamiento social.

### Calcio y vitamina D

El valor de la administración de calcio y vitamina D para la prevención de fracturas osteoporóticas no está claro. La vitamina D se deriva principalmente de la síntesis cutánea, siendo las mujeres chinas quienes tienen las concentraciones más altas de vitamina D y las mujeres indias quienes tienen el riesgo de sufrir una deficiencia de vitamina D (21). En un gran ensayo aleatorizado realizado por investigadores de Women's Health Initiative (WHI) en el que participaron más de 36 000 mujeres posmenopáusicas, el calcio (1000 mg diarios de suplementos de calcio elemental) más vitamina D (400 UI diarias) no tuvieron un efecto significativo sobre las fracturas (22). En el ensayo de WHI, las mujeres asignadas al grupo de calcio con vitamina D tenían un 17 % más de riesgo de cálculos renales que las mujeres asignadas a un placebo, muy probablemente debido a una ingestión alta de calcio al inicio (1150 mg/día en cada grupo). Para su salud ósea óptima, las mujeres deben tener una ingestión total de calcio de 1000 a 1500 mg/día, preferiblemente a través de sus dietas. La suplementación de vitamina D de 600-800 UI/día está indicada en aquellas con síntesis cutánea deficiente.

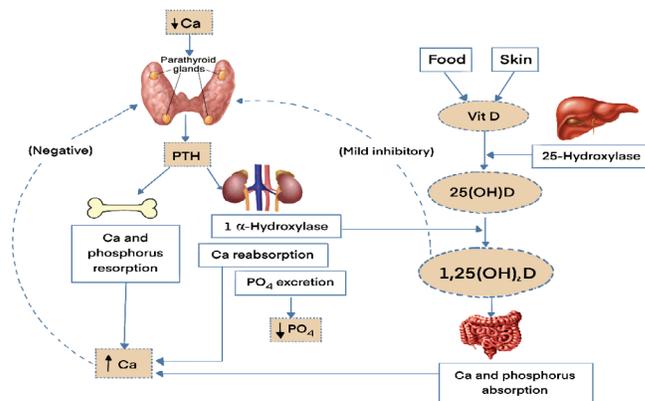


Fig. 1. Schematic of calcium homeostasis. Solid line represents stimulatory interaction, dashed line indicates negative feedback

Fuente: Song L. Calcium and bone metabolism indices. *Advances in Clinical Chemistry*, 2017; 82, 1-46. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.005>

Figura 3. Diagrama de homeostasis del calcio. Las líneas continuas representan la interacción simultánea, las líneas discontinuas representan el feedback negativo

De acuerdo con National Institutes of Health (NIH), la cantidad de calcio necesaria dependerá de la edad y el sexo en las mujeres adultas de 51 a 70 años con recomendación de 1000 mg/día, donde la mayor cantidad de calcio será obtenida de productos como la leche, el yogur y el queso, que son considerados las principales fuentes de calcio, pero también se obtiene de las sardinas, salmón y algunas verduras o bebidas. En el caso de suplementos dietéticos de calcio, hay dos presentaciones principales: el carbonato de calcio y el citrato

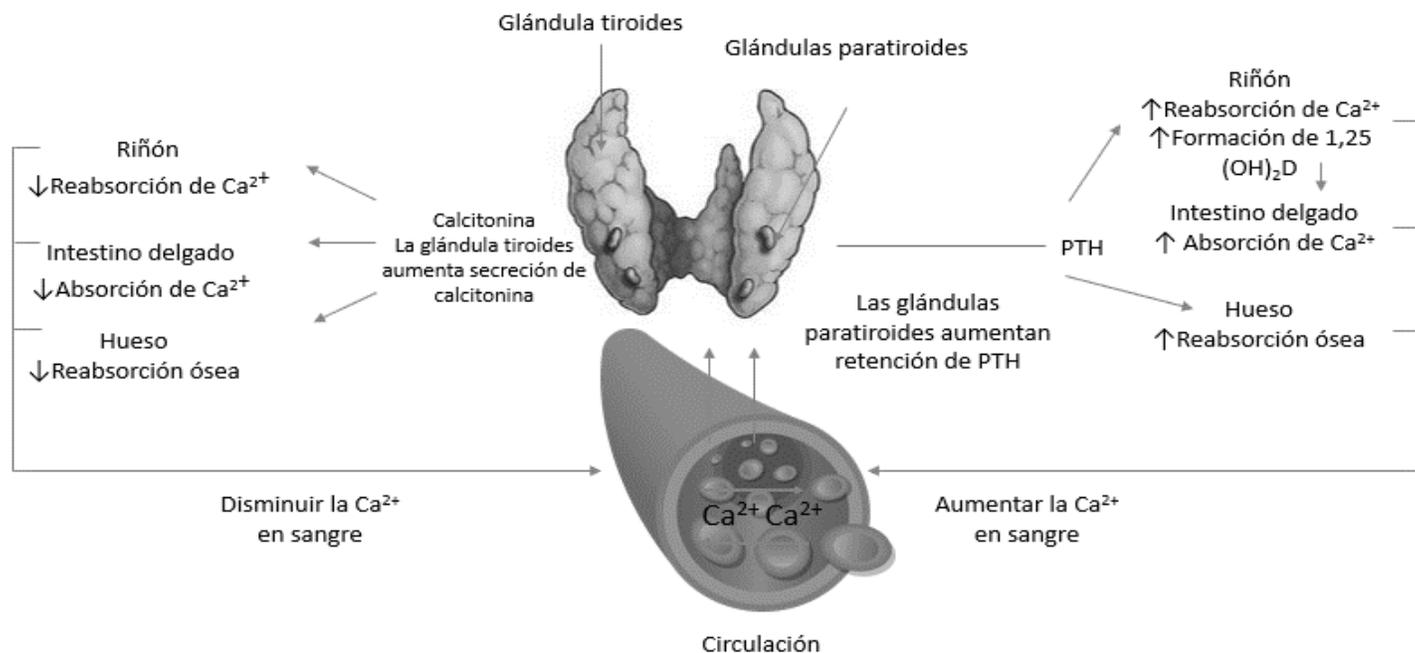


Figura 2. Homeostasis del calcio

de calcio (23).

Los productos lácteos, considerados como las mejores fuentes de calcio, además de su fácil acceso, permiten alcanzar la ingesta diaria recomendada (IDR) con 3-4 porciones, a diferencia de igualar la misma IDR en otro grupo de alimentos como verduras o alimentos integrales que necesitan entre 5 y 12 porciones, según sea el caso (24).

### Reducir el riesgo de caídas en el hogar

Además del ejercicio, la evaluación de los peligros en el hogar, el calzado adecuado, la retirada de medicamentos “de riesgo” (cuando sea posible) y el uso de un programa multidisciplinario para evaluar los factores de riesgo son estrategias para reducir potencialmente el riesgo de caídas.

### Terapias farmacológicas

Dado que el riesgo de osteoporosis aumenta abruptamente con la abstinencia de estrógenos en la menopausia, es lógico que primero se considere el reemplazo de estrógenos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres de mediana edad (25). Este fue el caso antes del estudio de época de WHI en 2002, que informó que los riesgos para la salud de la terapia hormonal para la menopausia (THM) superan sus beneficios (26). En los últimos años ha habido una reconsideración de los datos, lo que ha llevado a una visión más matizada del patrón completo de riesgos y beneficios de la THM (27,28). El concepto de una “ventana de oportunidad” en los diez años posteriores a la menopausia y antes de los 60 años ha ganado reconocimiento (29). El uso de THM en mujeres sanas antes de la edad de 60 años no aumentó la mortalidad por todas las causas en el estudio de WHI. Estos hallazgos llevaron al siguiente esquema basado en la edad para considerar la THM y otras modalidades de tratamiento por el tratamiento farmacológico de la osteoporosis en mujeres de mediana edad.

### Antes de los 50 años: se recomienda el remplazo de estrógenos

El estrógeno es uno de los pocos fármacos con efectos tanto anabólicos como antirresortivos sobre las células óseas (2). Los ensayos controlados aleatorios y los estudios observacionales muestran que una THM en dosis estándar reduce las fracturas de cadera en un 28 %, las fracturas de vértebras en un 35 % y otras fracturas no vertebrales en un 27 % (30). La THM utiliza niveles más bajos de hormonas en comparación con las formulaciones de anticonceptivos orales que requieren dosis suprafisiológicas para suprimir la ovulación, lo que aumenta su nivel de seguridad. La relación riesgo-beneficio es más favorable para las mujeres con deficiencia de estrógenos debido a POI y menopausia temprana. Estas mujeres, especialmente aquellas que experimentan la menopausia quirúrgica, sufren con frecuencia síntomas vasomotores angustiantes, que la THM resuelve en gran medida. La THM también protege contra el síndrome genitourinario de la menopausia (GSM), que afecta el tracto genitourinario inferior y se caracteriza por prurito vulvar, sequedad vaginal, dispareunia, polaquiuria, urgencia, nicturia, incontinencia de urgencia e infección del tracto urinario. La terapia debe continuar hasta al menos la edad de la menopausia (49 años) (25).

Las mujeres sin útero deben recibir estrógeno solo. Los estrógenos naturales administrados de forma no oral en forma de parches o geles transdérmicos ofrecen ventajas tales como un menor riesgo de accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso (TEV) y cálculos biliares al evitar el efecto hepático de primer paso (31), sin embargo, no hay ECA directos para validar este efecto. Los estrógenos equinos conjugados (CEE), tal como los utiliza Women’s Health Initiative, se aíslan de la orina de yeguas preñadas y comprenden sulfato de estrona (más que débil el estradiol) y mezclas de más de diez componentes menores de diferentes formas activas de estrógenos. Otras preparaciones de estrógeno comunes incluyen el hemihidrato de estradiol y el valerato. El etinilestradiol es un estrógeno sintético. Se ha demostrado que dosis ultrabajas de estrógeno (0.014 mg/día) previenen reducciones en la DMO en mujeres posmenopáusicas sin causar hiperplasia uterina y han sido aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) (32).

El progestágeno es necesario en mujeres con útero intacto, ya que la exposición crónica al estrógeno sin oposición aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer. Las progestinas comúnmente utilizadas incluyen acetato de medroxiprogesterona (MPA), acetato de noretindrona y progesterona natural. Cuando se combina progestágeno adecuado con estrógeno en forma secuencial (10-14 días por mes), el riesgo de neoplasia endometrial no es mayor que en mujeres no tratadas (33). Si el progestágeno se toma de forma continua, el riesgo es menor. Con respecto al riesgo de cáncer de mama, WHI observó una mayor incidencia para CEE y MPA en comparación con un placebo, pero una incidencia reducida con CEE solo (34). Un metaanálisis reciente de la evidencia epidemiológica mundial concluyó que tomar cinco años de THM a los 50 años aumentaría la incidencia de cáncer de mama a los 50-69 años: aproximadamente una de cada 60 usuarias de estrógeno más progestágeno al día, una de cada 70 usuarias de estrógeno más progestágeno intermitente, y una de cada 200 usuarias de preparados solo con estrógenos. No hubo mayor riesgo para el estrógeno solo si se analizaron los ECA (35).

### Rutas de administración

El estrógeno sistémico se puede prescribir como tabletas orales, parches transdérmicos, aerosoles y geles. La administración transdérmica evita el efecto hepático de primer paso sobre los factores de coagulación sin aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, TEV y cálculos biliares, sin embargo, no hay ECA directos para validar esta suposición. Los progestágenos están disponibles en tabletas y cápsulas orales o combinados con estrógeno en parches, sistemas intrauterinos, inyectables, geles o tabletas vaginales.

### Consideraciones de seguridad

En todas las edades, WHI informó que el uso de terapia hormonal para la menopausia se asoció con seis accidentes cerebrovasculares adicionales, ocho casos de TEV y cuatro casos de embolia pulmonar por cada 10 000 mujeres, en comparación con placebo (36). No obstante, la misma revisión no

encontró ningún mayor riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres menores de 60 años o dentro de los diez años de la menopausia. Los datos de observación más nuevos y el nuevo análisis de estudios más antiguos por edad o tiempo desde la menopausia, incluido WHI, sugieren que para las mujeres saludables con menopausia reciente menores de 60 años los beneficios de la THM (estrógenos solos o con progestágeno) superan sus riesgos, con menos eventos cardiovasculares en mujeres más jóvenes en comparación con mujeres mayores.

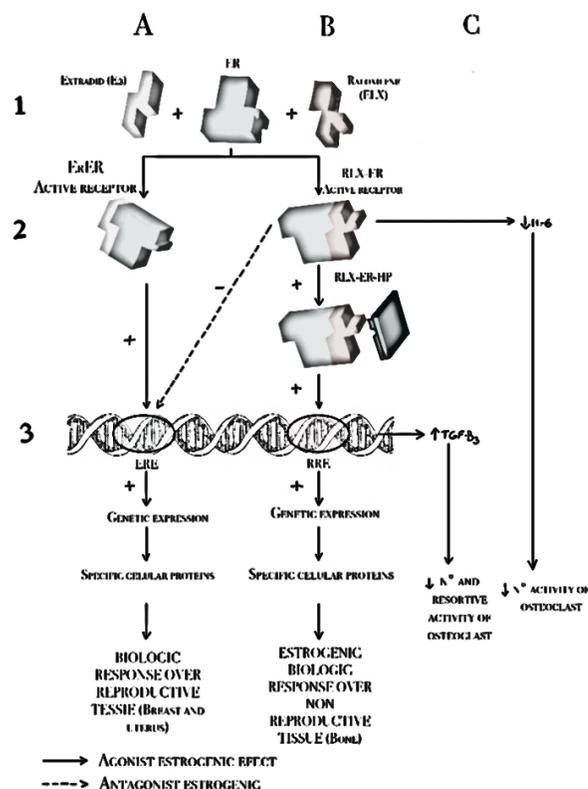
Las contraindicaciones potenciales para la THM incluyen hemorragia vaginal inexplicable, enfermedad hepática activa grave, cáncer de mama o de endometrio sensible a los estrógenos previos, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, demencia, antecedentes personales o alto riesgo hereditario de enfermedad tromboembólica e hipertrigliceridemia. Los efectos secundarios comunes incluyen náuseas, hinchazón, aumento de peso, retención de líquidos, cambios de humor, sangrado intermenstrual (primeros 3-6 meses), dolores de cabeza y sensibilidad en mamas.

### De 50 a 59 años: considere la terapia hormonal para la menopausia

La THM se puede recomendar a mujeres en el grupo de edad de 50 a 59 años, especialmente aquellas con síntomas menopáusicos y GSM. Los ensayos de Women's Health Initiative no identificaron un aumento significativo del riesgo de enfermedad cardíaca en mujeres aleatorizadas para recibir estrógeno solo o terapia de estrógeno-progestágeno que tenían menos de 60 años o dentro de los diez años de la menopausia. Aunque el riesgo de accidente cerebrovascular aumentó con la THM oral, es un evento raro en este grupo de edad, con un riesgo atribuible absoluto de menos de 0.5 casos adicionales por cada 1000 mujeres por años (25). Los eventos trombóticos venosos también aumentaron con el uso de THM oral, pero los grandes estudios observacionales no identifican un mayor riesgo con el estradiol transdérmico (31).

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM) activan distintos receptores tisulares para el estrógeno. El raloxifeno, un SERM aprobado por la FDA para tratar la osteoporosis, inhibe la reabsorción ósea, aumenta la densidad mineral ósea de la columna y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en 40 %. Las fracturas no vertebrales o de cadera no se reducen (30). El uso a largo plazo de raloxifeno disminuye el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres de alto riesgo, pero aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos.

La tibolona es un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, progestágenas y androgénicas. El efecto sobre el hueso es similar a la de la THM y los bisfosfonatos con un 30 % menos riesgo de fracturas de cadera (37). Para los síntomas de la menopausia, la tibolona es más efectiva que un placebo, pero menos efectiva que la terapia hormonal. Los efectos secundarios y las contraindicaciones son los mismos que los de THM oral.



Fuente: Rey JR, Cervino EV, Rentero ML, Crespo EC, Álvaro AO, Casillas M. Raloxifene: mechanism of action, effects on bone tissue, and applicability in clinical traumatology practice. *Open Orthop J.* 2009 Feb 20; 3:14-21. doi: 10.2174/1874325000903010014. PMID: 19516920; PMCID: PMC2687107

Figura 4. Mecanismo de acción del raloxifeno

### Mayores de 60 años: se prefieren los bisfosfonatos; use la terapia hormonal con precaución

Aunque todavía se puede considerar la terapia hormonal en personas con síntomas vasomotores o GSM problemáticos, debe evitarse en aquellas con mayor riesgo de cáncer de mama (38), enfermedad cardiovascular o TEV (39). Aunque los metaanálisis indican que la terapia con estrógenos u hormonas después de 60 años no afectó el riesgo de cardiopatía coronaria ni la mortalidad por todas las causas, aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular y TEV (36).

Los bisfosfonatos pueden ser la intervención preferida en mujeres mayores de 60 años. Los bisfosfonatos como clase representan la gran mayoría de las recetas para el tratamiento de la osteoporosis y están disponibles en preparaciones genéricas. Los bisfosfonatos inhiben la remodelación ósea, y todos los bisfosfonatos orales han demostrado en ensayos aleatorios que reducen el riesgo de fracturas. Aunque los datos de ensayo aleatorizados y la experiencia clínica indican que en general son seguros, suele producirse irritación gastrointestinal y dolor muscular. También se han observado dos efectos adversos raros, pero más graves: fracturas femorales atípicas (es decir, fracturas en diáfisis del fémur que tienen una orientación transversal y características morfológicas

cas no conminutas, muestran engrosamiento cortical lateral focal, ocurren con un traumatismo mínimo y pueden ser bilaterales) y osteonecrosis de la mandíbula, que se define como hueso expuesto en la región maxilofacial que no cicatriza en ocho semanas. Los riesgos son mayores si el uso es prolongado y se recomienda la evaluación del receso del fármaco después de uno a dos años para risedronato, tres a cinco años para alendronato y tres a seis años para ácido zoledrónico (40). Si se experimenta una nueva fractura, el riesgo de fractura ha aumentado o la DMO sigue siendo baja (puntuación T del cuello femoral  $\leq -2.5$ ), se debe reanudar el tratamiento antiosteoporótico.

Los bisfosfonatos orales ahora se usan en dosis semanales (alendronato y risedronato) o dosis mensuales (ibandronato y risedronato). La irritación gastrointestinal se puede minimizar siguiendo las instrucciones de dosificación, cambiando a una forma efervescente o usando risedronato. Sin embargo, la adherencia a los bisfosfonatos orales es baja, con menos del 40 % de las personas a las que se les recetan preparados orales que los toman después de un año (27). Los bisfosfonatos intravenosos (ibandronato y ácido zoledrónico) son alternativas para los pacientes con poca adherencia a estos medicamentos. El uso de bisfosfonatos debe limitarse a personas con función renal adecuada (aclaramiento de creatinina  $> 35$  ml por minuto) y niveles séricos normales de vitamina D.

## DENOSUMAB

Denosumab fue el primero de una clase de anticuerpos monoclonales que fueron aprobados para la osteoporosis. Su acción es distinta de la de los bisfosfonatos, ya que inhibe la resorción ósea al unirse al ligando activador del receptor del factor nuclear  $\kappa\beta$  para reducir la activación de los osteoclastos y la resorción ósea. A diferencia de los bisfosfonatos, puede usarse en mujeres con función renal comprometida. Un ensayo grande que involucró a mujeres con una puntuación T de DMO de menos de -2.5 pero no menos de -4.0 en la columna lumbar o la cadera total mostró que el tratamiento con denosumab (60 mg administrados dos veces al año por inyección subcutánea) resultó en un riesgo significativamente menor de fracturas vertebrales (en 68 %), fracturas de cadera (en 40 %) y fracturas no vertebrales (en 20 %) en comparación con un placebo (41). Requieren un nuevo examen de sus costos y beneficios (42).

## TERIPARATIDA

La teriparatida es uno de los raros agentes anabólicos que funciona principalmente aumentando la formación ósea en lugar de disminuir la reabsorción. El medicamento debe reservarse para pacientes con muy alto riesgo de fracturas, especialmente fracturas vertebrales, debido a su costo y necesidad de inyecciones diarias. En un ensayo de 21 meses en el que participaron mujeres con DMO baja y fracturas vertebrales previas, la teriparatida (20  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) se asoció con un menor riesgo de fracturas vertebrales (en 65 %) y fracturas no vertebrales (en 35 %) que el riesgo con un placebo, pero no

con un menor riesgo de fracturas de cadera (43). Después de suspender la teriparatida, sus beneficios se pierden rápidamente y, por lo tanto, debe seguirse con un agente antirresorptivo. Como se han observado osteosarcomas con la administración a largo plazo y en dosis altas, su uso debe limitarse a dos años.

## REFERENCIAS

1. Chandran M, McCloskey EV, Thu WPP, *et al.* FRAX® based intervention thresholds for management of osteoporosis in Singaporean women. *Arch Osteoporos* 2018; 13:130.
2. Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 374:254-62. Erratum in: *N Engl J Med* 2016; 374:1797.
3. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* 2020; 26:564-70.
4. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1789-858. Erratum in: *Lancet* 2019; 393:e44.
5. Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, *et al.* Screening to prevent osteoporotic fractures: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 319:2532-51.
6. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: Medical Management, Epidemiology and Economic Burden. *Arch. Osteoporos* 2013; 8:136.
7. Yong EL, Ganesan G, Kramer MS, *et al.* Hip fractures in Singapore: ethnic differences and temporal trends in the new millennium. *Osteoporos Int* 2019; 30:879-86.
8. Yong EL, Ganesan G, Kramer MS, *et al.* Risk factors and trends associated with mortality among adults with hip fracture in Singapore. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e1919706.
9. World Population Ageing 2017: Highlights. New York (NY): United Nations (UN) Department of Economic and Social Affairs; 2017.
10. Greendale GA, Sowers M, Han W, *et al.* Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res* 2012; 27:111-8.
11. Nikitovic M, Wodchis WP, Krahn MD, *et al.* Direct health-care costs attributed to hip fractures among seniors: a matched cohort study. *Osteoporos Int.* 2013; 24:659-669.
12. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142:155-70.
13. Thu WPP, Logan SJS, Cauley JA, Kramer MS, Yong EL. Ethnic differences in bone mineral density among mid-life women in a multi-ethnic Southeast Asian cohort. *Arch*

Osteoporos 2019; 14:80.

14. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, *et al*. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31:16-35. Erratum in: *J Bone Miner Res* 2016; 31:1910.

15. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, *et al*. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol*. 2017 Mar 23; 7:1-12. doi: 10.1016/j.jbo.2017.03.001.

16. Beaudoin C, Jean S, Moore L, *et al*. Number, location, and time since prior fracture as predictors of future fracture in the elderly from the general population. *J Bone Miner Res* 2018; 33:1956-66. CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol* 2017; 7:1-12.

17. Souza D, Barbalho M, Ramirez-Campillo R, Martins W, Gentil P. High and low-load resistance training produce similar effects on bone mineral density of middle-aged and older people: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Gerontol* 2020; 138:110973.

18. Zhang YP, Hu RX, Han M, *et al*. Evidence base of clinical studies on Qi Gong: a bibliometric analysis. *Complement Ther Med* 2020; 50:102392.

19. Shojaa M, von Stengel S, Kohl M, Schoene D, Kemmler W. Effects of dynamic resistance exercise on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on exercise parameters. *Osteoporos Int* 2020; 31:1427-44.

20. Cheong WF, Ji S, Cazenave-Gassiot A, *et al*. Predictors of circulating vitamin D levels in healthy mid-life Singaporean women. *Arch Osteoporos* 2021; 16:26.

21. Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, *et al*. High-intensity resistance and impact training improves bone mineral density and physical function in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis: The LIFTMOR Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res*. 2018 Feb; 33(2):211-220. doi: 10.1002/jbmr.3284.

22. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, *et al*. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83. Erratum in: *N Engl J Med* 2006; 354:1102.

23. National Institutes of Health. Datos sobre el calcio. [Internet] 2022. Citado el 6 de octubre de 2022. Disponible en: [Http://Ods.Od.Nih.Gov](http://ods.od.nih.gov)

24. Fulgoni VL, Huth PJ, Dirienzo DB, Miller GD. Determinación del número óptimo de porciones lácteas para garantizar una baja prevalencia de ingesta inadecuada de calcio en los estadounidenses. *J Am Coll Nutr*. 2004 Diciembre; 23(6):651-9. Doi: 10.1080/07315724.2004.10719407. PMID: 15637213

25. Shifren JL, Crandall CJ, Manson JE. Menopausal hormone therapy. *JAMA* 2019; 321:2458-9.

26. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288:872-81.2

27. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24:728-53.

28. Pinkerton JV, Kaunitz AM, Manson JE. Concern about US Preventive Services Task Force recommendation on hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women. *Menopause* 2018; 25:476.

29. Davey DA. Menopausal hormone therapy: a better and safer future. *Climacteric* 2018; 21:454-61.

30. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, *et al*. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:1623-30.

31. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019; 364:k4810. Erratum in: *BMJ* 2019; 364:l162.

32. Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:898-907.

33. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142:83-9.

34. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al*. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310:1353-68.

35. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019; 394:1159-68.

36. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, *et al*. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3):CD002229.

37. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, *et al*. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD008536.

38. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135:603-9.

39. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, *et al*. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16:15-23.

40. Anagnostis P, Paschou SA, Mintzioti G, *et al*. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas* 2017; 101:23-30.

41. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, *et al*. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*

2009; 361:756-65. Erratum in: N Engl J Med 2009; 361:1914.

42. Tsoordi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, *et al.* Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017; 105:11-7.

43. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, *et al.* Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.