

Efectividad del alendronato más calcio y vitamina D, comparado con calcio y vitamina D para la prevención de la fractura de cadera

(Hip fractures prevention: Effectiveness with alendronate plus calcium+vitamin D compared with calcium +vitamin (control group))

Laura Monge-Vargas, Desirée Sáenz-Campos y Roxana Usaga-Carrasquilla

Resumen

Objetivo: establecer la efectividad del alendronato, comparado con un grupo control, para prevenir la fractura de cadera y perfilar la mortalidad a corto plazo.

Métodos: estudio observacional, analítico, con todos los pacientes atendidos en la Seguridad Social con tratamiento con alendronato, calcio y vitamina D (grupo A), o con calcio y vitamina D (grupo control, C), que recibieron tratamiento continuo por 1 año como mínimo, y lo mantuvieron durante el periodo de observación y seguimiento, 3 años o hasta que ocurrió el evento de fractura, según el registro institucional por diagnóstico y la condición de egreso (vivo o fallecido).

Resultados: en total se incluyó una muestra de 10395 pacientes que cumplieron con el tratamiento continuo previo y durante el seguimiento a 3 años; n= 5 570 (53,58%) expuestos al alendronato 70 mg semanal junto con calcio y vitamina D y como control, n= 4 825 (46,42%) que recibieron calcio y vitamina D. Durante el seguimiento a 3 años de ambos grupos, se registró un total de 108 fracturas de cadera; el evento ocurrió en el 1,08% de los pacientes que recibieron alendronato y en el 0,99% del control. La efectividad del tratamiento con alendronato (junto con calcio y vitamina D) para prevenir la fractura de cadera, se estableció en el 98,92%, similar a lo registrado para el grupo control (99,01%). La mortalidad aguda por fractura de cadera registrada en un tiempo máximo de 35 días de hospitalización (Cuadro 2), en el grupo alendronato alcanzó el 11,66% y todas eran mujeres. En el grupo control, la mortalidad aguda llegó al 22,91% y un 72,72% eran mujeres.

Conclusiones: no hubo diferencias significativas en los grupos evaluados en número de fracturas ni mortalidad. Los adultos mayores resultaron más vulnerables para sufrir este evento y para un desenlace fatal a corto plazo.

Descriptores: alendronato, osteoporosis, fractura de cadera, calcio, colecalciferol, vitamina D3.

Abstract

Objective: To establish the effectiveness of alendronate, compared to a control group, in preventing hip fracture and outline the short-term mortality.

Methods: Observational, analytical study, with all patients treated at the Social Security, for at least 1 continuous year, with alendronate, calcium and vitamin D (group A) and control group (C) with calcium and vitamin D, follow up by three years or until the event occurred (hip fracture) according to the institutional record for diagnosis and discharge status (alive or deceased). Subgroup analyzes > 65 years.

Results: The total sample included 10395 patients that followed the pretreatment and the 3-year follow up. Group A n = 5.570 (53.58%) exposed to weekly 70mg alendronate with calcium and vitamin D, 95% female, mean age 69 years, median treatment period before event 749 days. Control group C n = 4.825, that received calcium and vitamin D, 89% female, 66 years old and 775 days of treatment, respectively. During the studied period (three years) 108 fractures were registered, 60 in group A (1.08%) and 48 in group C (0.99%). The effectiveness of the treatment with alendronate (with calcium and vitamin D) to prevent hip fracture was established in the 98.92%, similar to that registered for the control group (99.01). The acute mortality for hip fracture, registered in a maximum time of 35 days of hospitalization (table 2), in the alendronate group reached the 11.66% and were all women. In the control group acute mortality reached 22.91% and 72.72% were women.

Conclusions: Alendronate showed similar effectiveness to control to prevent hip fractures. Older adults were more vulnerable to suffer this event and a short-term fatal outcome.

Keywords: alendronate, osteoporosis, hip fracture, calcium, cholecalciferol, D3 vitamin.

Fecha recibido: 22 de marzo 2016

Fecha aprobado: 11 de agosto 2016

Las fracturas asociadas con la osteoporosis son comunes en los adultos mayores y conforman uno de los grandes problemas de salud pública, causan dolor que puede ser severo, llevan a la discapacidad y reducen la calidad de vida; además, las fracturas a nivel vertebral o de cadera están asociadas con una reducción en la expectativa de vida. En especial, la fractura de cadera requiere hospitalización, resulta ser fatal en un 20% y genera discapacidad permanente hasta en un 50% de los afectados.¹

El tratamiento de la osteoporosis tiene como objetivo fundamental disminuir la posibilidad de que ocurran las fracturas osteoporóticas; para ello, además de las medidas no farmacológicas, se cuenta con medicamentos indicados para prevenir tales fracturas y mejorar la densidad mineral ósea, con los bifosfonatos como agentes de elección.²

La eficacia del alendronato en la prevención de las fracturas osteoporóticas se estableció mediante ensayos clínicos aleatorizados, fundamentalmente en mujeres postmenopáusicas, y ha sido confirmada mediante múltiples revisiones.^{3,7} En las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, el uso de alendronato se asocia con una disminución significativa en la aparición de nuevas fracturas, así como en la ocurrencia de las fracturas vertebrales clínicas y de las fracturas no vertebrales en las diferentes localizaciones; sin duda, los bifosfonatos orales han mostrado eficacia como grupo, pero el beneficio no ha sido tan claramente establecido para la prevención de la fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas,⁴ sobre todo cuando se demostró que el beneficio del alendronato para prevenir la fractura osteoporótica de la cadera, surge de la prevención secundaria³ y que para prevenir una fractura no vertebral en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, se requiere dar tratamiento a 50-60 personas por un periodo de 1-3 años.^{6,7}

En la Seguridad Social de Costa Rica (Caja Costarricense de Seguro Social, CCSS), se tienen dos bifosfonatos: alendronato y ácido zoledrónico (Fuente: Lista Oficial de Medicamentos, <http://www.ccss.sa.cr/lom>); no obstante, específicamente para el manejo de la osteoporosis documentada se dispone del alendronato para uso por vía oral (formulación 70 mg semanal

desde 2005) y para favorecer la efectividad, se promueve el uso conjunto con calcio (tabletas de 300-600 mg) y vitamina D (D₃, colecalciferol) en solución 10 000 UI/mL.^{8,9}

El consumo semanal del alendronato durante el periodo 2008-2012 había sido creciente a través de los años (Fuente: Análisis de comportamiento del alendronato CCSS, 2008-2012. Noviembre 2014, Área de Farmacoeconomía, CCSS), pero ahora está descendiendo y en 2015, la institución registró el consumo de 790 079 tabletas para unos 15153 pacientes en tratamiento.

El sistema de salud público es universal y las personas con el diagnóstico de fractura de cadera son hospitalizadas. En el país, en el año 2000 se reportó específicamente en mayores de 50 años, una incidencia de 34/100 000 habitantes y una mortalidad del 20% a 1 año.¹⁰ Más recientemente, en la población general y por cualquier causa, para 2007 se comunicó un promedio quinquenal de 1829 casos/año;¹¹ según la estadística institucional, la ocurrencia va en aumento, alcanzando los 2346 casos/año (Fuente: Registro de los casos con diagnóstico de fractura de cadera al egreso en todas las

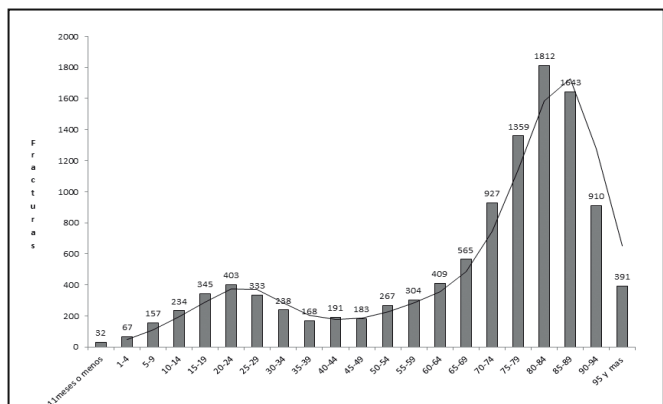


Figura 1. Distribución del acumulado quinquenal de las personas con fractura de cadera, distribuido según los grupos etarios (Fuente: Análisis de comportamiento del alendronato CCSS, 2008-2012. Noviembre 2014, Área de Farmacoeconomía, CCSS)

unidades, con condición al egreso (vivo o fallecido) y estancia hospitalaria, Área de Estadística de Salud CCSS 2013), con una mayor frecuencia a partir de los 65 años (Figura 1).

Para el presente trabajo, el interés se focalizó en los pacientes con osteoporosis que reciben su tratamiento (alendronato 70 mg/semana, calcio y vitamina D) y presentan un evento de fractura de cadera, bajo la hipótesis de que la administración continua de tales fármacos sería efectiva para disminuir la ocurrencia del evento, con un seguimiento a 3 años, en concordancia con los resultados disponibles sobre la eficacia del alendronato. En consecuencia, como la seguridad social brinda esa terapia triple bajo prescripción médica especializada, a todos los pacientes con diagnóstico de osteoporosis, según los lineamientos institucionales vigentes, y dado que los medicamentos son despachados en intervalo mensual a los pacientes por las farmacias institucionales en todo el país, se planteó el presente estudio para establecer la efectividad del alendronato en la prevención de la fractura de cadera, y perfilar la mortalidad asociada con dicho evento, en pacientes que habían recibido al menos 12 meses continuos de tratamiento triple (alendronato+calcio+vitamina D) al momento de iniciar el seguimiento, y cuyo tratamiento se mantuvo continuo hasta que ocurría el evento o se completaba los 3 años de seguimiento; para la comparación, como grupo control se incluyó una cohorte simultánea de pacientes en tratamiento con calcio y vitamina D. Además, de forma secundaria, se realizó un análisis en un subgrupo de mayores de 65 años de edad, en relación con el evento de la fractura y la mortalidad.

Procedimientos

Estudio observacional, analítico, en el contexto de los estudios de utilización de medicamentos para la evaluación de resultados e impacto de intervenciones en salud pública, según artículo 7 de la Ley 9234, sobre la investigación biomédica y su reglamento.^{12,13}

Entre todos los pacientes que recibían el tratamiento triple (alendronato, calcio y vitamina D3) en la seguridad social en 2009-2012 (en 89 centros: 62 áreas de salud, 17 hospitales regionales y periféricos, 10 hospitales nacionales o especializados), identificados mediante el registro de las recetas médicas despachadas, emitido por el Sistema Integrado de Farmacias (SIFA), para el grupo alendronato se seleccionó individualmente a todos aquellos que habían recibido dicho tratamiento en forma continua por al menos los 12 meses previos inmediatos. Como control, del mismo registro SIFA se seleccionó individualmente a todos los pacientes que a nivel institucional recibieron el tratamiento con calcio y vitamina D, también en forma continua por al menos los 12 meses previos inmediatos.

Cada caso se registró en una base de datos diseñada al efecto, para el seguimiento por 3 años o hasta ocurrir el evento; durante el periodo de seguimiento, también a partir del registro SIFA sobre el despacho mensual, se confirmó individualmente el mantenimiento de la terapia en ambos grupos; se excluyó del análisis a todo paciente que suspendió el despacho institucional de los medicamentos prescritos durante el periodo de seguimiento.

El registro de ambos grupos se cruzó con el registro institucional de los pacientes con diagnóstico de fractura de cadera al egreso en todos los hospitales del país, con especificación individualizada de la condición al egreso (vivo o fallecido) y la estancia hospitalaria, provisto por el Área de Estadística de Salud en la CCSS; dicho reporte informó cada caso con el evento de interés y se cruzó con los pacientes de ambos grupos (alendronato y control). Con la identificación de los eventos en ambos grupos, cada caso fue seguido para identificar los fallecidos y definir la mortalidad aguda, se registró el periodo entre el evento y el desenlace fatal (días de hospitalización).

Como se dispuso de la información directa de las personas, en todo momento se procedió en concordancia y cumplimiento de los principios bioéticos vigentes para garantizar la confidencialidad y el respeto a sus derechos.^{12,13}

La efectividad del alendronato (con calcio y vitamina D) se estableció a partir del número absoluto y relativo del evento registrado durante el periodo de los 3 años de seguimiento (2010-2012); la mortalidad se registró como desenlace al egreso en aquellas personas que presentaron el evento; de igual forma se procedió para el grupo control.

La variable edad se procesó para establecer promedio y desviación estándar (DE) en cada grupo. Para el análisis de subgrupo se estratificó los resultados según edad (mayores y menores de 65 años) y se hizo la comparación directa de los eventos entre ambos grupos de tratamiento.

Para el procesamiento de los datos y análisis estadístico se utilizó los programas EXCEL® 2010, SPSS®19, Epi Info 7 y Egret®. Para el análisis inferencial se calculó el estadígrafo con el intervalo de confianza al 95% (IC95%), en procura de comparar el riesgo para fractura de los pacientes que tomaron alendronato, y del grupo control, se estimó el riesgo relativo (RR) y la diferencia absoluta de riesgo (DAR), así como la incidencia del evento y la mediana de sobrevida libre de fractura; para el análisis del subgrupo se estratificó los datos y se aplicó una comparación de riesgos.

Resultados

En total se incluyó una muestra de 10395 pacientes que cumplieron con el tratamiento continuo previo y durante el seguimiento a 3 años; n= 5 570 (53,58%) expuestos al alendronato 70 mg semanal, junto con calcio y vitamina D y como control, n= 4 825 (46,42%), que recibieron calcio y vitamina D; en promedio, los pacientes habían recibido el tratamiento por más de 2 años al iniciar el seguimiento (Cuadro 1). La gran mayoría de los pacientes en ambos grupos fueron mujeres (Figura 2).

Durante el seguimiento a 3 años de ambos grupos, se registró un total de 108 fracturas de cadera; el evento ocurrió en el 1,08% de los pacientes que recibieron alendronato y en el 0,99% del control (Cuadro 2), RR 1,68 IC95% 0,74 a 1,58; DAR -0,08 IC95% -0,31 a 0,47.

Cuadro 1. Caracterización de los pacientes atendidos en la Seguridad Social con tratamiento continuo (n= 10,395), distribuidos según grupo de tratamiento, Costa Rica

Características	Grupo alendronato	Grupo control	Total
N° de pacientes	5570	4825	10395
Edad (años) promedio ± DE	68,90 ± 11,90	66,49 ± 14,36	67,78 ± 13,16
Duración previa del tratamiento (días) promedio ± DE	749 ± 249	775 ± 254	761 ± 251

La incidencia del evento para el grupo con alendronato fue 1,52/1 000 personas (IC95% 1,16 a 1,96) y para el grupo control 1,28/1 000 personas (IC95% 0,94 a 1,70).

En el grupo con alendronato, la fractura ocurrió en pacientes con un rango de edad entre los 47 y los 97 años, mientras que en el grupo control se registró a partir de los 58 años y hasta los 101 años.

La mediana de sobrevida libre de fractura superó el periodo de seguimiento de 3 años, para los pacientes del grupo con alendronato fue 1205 días IC95% 1179 a 1230 (equivalente a unos 3,2 años IC95% 2,8–3,6), mientras que en el grupo control resultó de 1174 días IC95% 1041 a 1307 (equivalente a unos 3,3 años IC95% 3.2-3.4).

La efectividad del tratamiento con alendronato (junto con calcio y vitamina D) para prevenir la fractura de cadera se estableció en el 98,92%, similar al registrado para el grupo control (99,01%).

La mortalidad aguda por fractura de cadera registrada en un tiempo máximo de 35 días de hospitalización (Cuadro 2), en el grupo alendronato alcanzó el 11,66% y todas eran mujeres. En el grupo control, la mortalidad aguda llegó al 22,91% y un 72,72% eran mujeres, ya que este desenlace se registró en personas de ambos sexos.

Análisis del grupo de mayores de 65 años:

En el grupo alendronato fueron incluidos 3706 adultos mayores (66,53% de la muestra) y 2723 pacientes (56,43% de la

Cuadro 2. Pacientes con fractura de cadera distribuidos según el grupo de tratamiento y mortalidad aguda a 35 días, Costa Rica

Características	Grupo alendronato	Grupo control	Total
N° de pacientes	5570	4825	10395
N° de fracturas	60	48	108
N° de fallecidos (%)	7 (11,66)	11 (22,91)	18 (16,67)

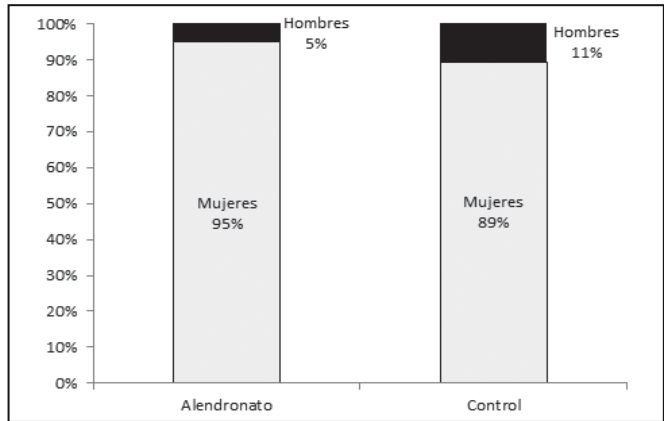


Figura 2. Distribución de los pacientes (n= 10,395) según sexo, en cada grupo de tratamiento

muestra) en el grupo control. Se registró un total de 96 eventos, que representó el 88,89% de las fracturas registradas durante el periodo de seguimiento (Figura 3); en el grupo alendronato ocurrieron 52 fracturas (86,67%), mientras que en el grupo control se registró 44 eventos (91,66%), RR 0,87 IC95% 0,58 a 1,29. El 100% de las personas fallecidas por fractura de cadera eran mayores de 65 años.

Al estratificar en subgrupos, con las personas de 65 a 79 años se registró un total de 33 fracturas (34,37%), 22 fracturas en el grupo control y 11 en el grupo alendronato; mientras en el subgrupo de los adultos mayores de 80 años, casi se duplicó al ocurrir un 65,62% de los eventos (63 fracturas), distribuidos un 47,62% en el grupo alendronato y un 52,38% en el control.

Discusión

El estudio tenía como propósito establecer la efectividad del uso crónico del alendronato con calcio y vitamina D para prevenir la fractura de cadera en pacientes con osteoporosis, comparando con el grupo control que solo recibió tratamiento con calcio y vitamina D; en todos los casos, los medicamentos

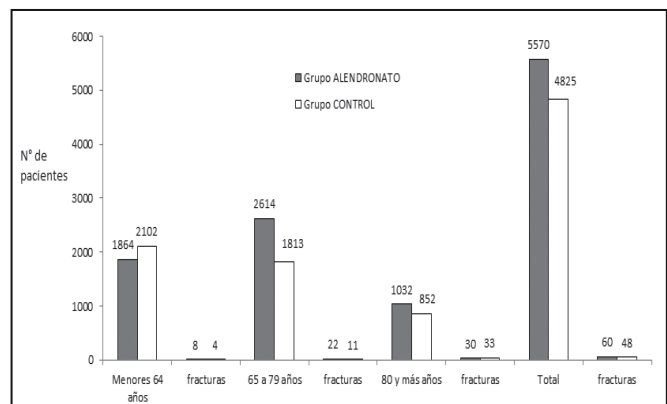


Figura 3. Distribución absoluta de los pacientes y de las fracturas de cadera registradas durante 3 años de seguimiento, según grupo etario y grupo de tratamiento

fueron suplidos periódicamente a cada paciente, según la prescripción médica especializada dentro del sistema público de seguridad social, y se verificó el despacho continuo de previo por al menos 1 año y durante el periodo de seguimiento por 3 años.

En ese contexto, la efectividad del alendronato para prevenir la fractura de cadera alcanzó el 98%; sin embargo, la incidencia de la fractura de cadera y la mortalidad aguda no se diferenciaron estadísticamente de los eventos que ocurrieron en el grupo control. En otras palabras, al perfilar el beneficio real de las intervenciones farmacológicas en el contexto de la práctica médica habitual, se pone en evidencia precisamente que el uso crónico del alendronato junto con calcio y vitamina D para prevenir la fractura de cadera no resultó significativamente más efectivo que el uso continuado de calcio y vitamina D, que también ha probado ser eficaz.^{8,9} Este es un resultado válido y aceptable en concordancia con los reducidos beneficios adicionales que son atribuidos al fármaco para prevenir la fractura de cadera, sobre todo cuanto el análisis aplica al contexto de la prevención primaria.³ En este sentido, una limitación del trabajo fue precisamente que no se estratificó la selección y el análisis de los pacientes según correspondía a la prevención primaria o secundaria.

Otro aspecto por tomar en consideración al analizar los resultados de este estudio, surge del hecho de que un mayor grado de compromiso en la calidad ósea se asocia con un mayor riesgo de fractura.^{2,14} En nuestro contexto, la terapia triple aplica para los pacientes con el diagnóstico de osteoporosis, según los lineamientos institucionales vigentes; mientras que los pacientes del grupo control que recibieron calcio+vitamina D tendrían al menos osteopenia y, por tanto, un menor riesgo de fractura; así pues, se puede interpretar que el alendronato habría generado un beneficio en los pacientes al mostrar una equiparación del número de los eventos. Así, sería la falta del tratamiento con el bifosfonato o un fallo en su efectividad, lo que permite sustentar una expectativa mayor en el número de fracturas de cadera en pacientes con osteoporosis.

Por otra parte, la información disponible sobre el registro de la fractura de cadera en el país muestra que el número de eventos es creciente, con ocurrencia preponderante en los adultos mayores. Sin duda, ese perfil concuerda con el conocido crecimiento de esta fracción poblacional y el incremento en la expectativa de vida. Por eso, es muy importante considerar el análisis de resultados en el subgrupo conformado por los pacientes mayores de 65 años, en concordancia con la indicación oficial del medicamento Fosamax® para el tratamiento de la osteoporosis tanto para mujeres como hombres. Con este estudio también se pone en evidencia precisamente que los adultos mayores sufren la mayoría de los eventos de fractura de cadera y muestran la mayor mortalidad a corto plazo; en muchos casos, como reflejo de una débil condición de salud de los pacientes y de la presencia de comorbilidades. Lo anterior es muy relevante en salud pública, al considerar que este subgrupo conforma un sector poblacional en crecimiento y está ampliamente reconocido como portador de osteoporosis; en procura de su beneficio se dispone de los bifosfonatos en la Seguridad Social que, precisamente por su evidencia de eficacia, son confirmados como los medicamentos de elección.^{2,14-18} Sin embargo, queda claro que también en este grupo etario,

el manejo de la osteoporosis con el propósito de prevenir la fractura de cadera, requiere de intervenciones que van más allá de los medicamentos y del ejercicio físico.^{19,20}

Los resultados del estudio contextualizado de la práctica clínica, son útiles como insumo para una discusión sobre la efectividad de la terapia con bifosfonatos orales que se agrega al calcio y la vitamina D, ya que sin duda alguna el propósito preciso y claro siempre es beneficiar a los pacientes. Este estudio controlado y realizado con una gran muestra, ambas fortalezas para optimizar su poder y la validez externa, hace permisible la discusión técnica sobre la racionalidad de la intervención triple (alendronato+calcio+vitamina D) para prevenir las fracturas de cadera a pesar de que este medicamento ostenta un posicionamiento terapéutico y está muy reconocido según las guías para la práctica clínica,¹⁵⁻¹⁸ sin embargo, no está exento de riesgo por efectos adversos e interacciones, sobre todo ante la medicación múltiple tan usual en los adultos mayores.

Además, como las fracturas osteoporóticas también se asocian con una mayor morbilidad, en particular la fractura de cadera, es claro que como parte de su gestión sanitaria, el sistema público debe ofrecer siempre las medidas más eficaces, efectivas y eficientes, con el propósito de reducir la incidencia de tales fracturas. Entonces, al reconocer que la causa de la fractura de cadera es más bien multifactorial y que la contribución farmacológica sería muy limitada, es procedente potencializar las intervenciones no farmacológicas y, como eje fundamental, las diversas medidas para la prevención de las caídas.²¹⁻²³ Esto es de vital relevancia, ya que es ampliamente conocido que las caídas en las personas mayores conducen a que ocurra la fractura de cadera; de modo que al disminuir tales fracturas, sin duda se contribuye a potencializar la calidad de vida en las personas con osteoporosis y hasta se podrá disminuir la mortalidad, lo cual es de sumo interés en el contexto de la atención a la salud. Por tanto, el trabajo actual constituye una contribución para el proceso de clarificar las intervenciones más efectivas y eficientes en nuestro contexto.²⁴

Finalmente, como conclusiones, con este estudio se demostró que para prevenir las fracturas de cadera en el contexto de la atención médica habitual, el alendronato con calcio y vitamina D resultó tan efectivo como el calcio con vitamina D, por lo que la intervención sobre otros factores sería muy relevante para ampliar la prevención de este tipo de fractura. También, el estudio confirmó que los adultos mayores integran el grupo poblacional más vulnerable para sufrir una fractura de cadera y para un desenlace fatal tras este evento, a corto plazo.

Referencias

1. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. Issued: August 2012. NICE clinical guideline 146. Hallado en <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146/chapter/introduction>. Acceso el 09-06-2015.
2. Rosen HN, Drezner MK: UpToDate® Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. Apr 17, 2015. Hallado en <http://www.uptodate.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/contents/overview-of-the-management-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women?source=mac hineLearning&search=osteoporosis+tratamiento&selectedTitle=1~150§ionRank=1&anchor=H8#H8>. Acceso el 10-08-2015.

3. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, *et al*. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 7, 2015. Art. No. CD001155. DOI: 10.1002/14651858.CD001155.pub1. Hallado en <http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD001155>. Acceso el 17-08-2015.
4. Freemantle N, Cooper C, Diez-Pérez A, Gitlin M, Radcliffe H, Sheperd S, Roux C. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24: 209-217.
5. Crandall CJ, Newberry SJ, Gellad WG, Diamant A, Lim YW, Suttrop M, *et al*. Treatment to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report. *Comparative Effectiveness Review No. 53*. (Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS-290-2007-10062-L.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; March 2012. Report No.: 12-EHC023-EF. Hallado en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92566/>. Acceso el 08-06-2015.
6. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, *et al*. Comparative effectiveness of pharmacological treatments to prevent fractures. *Ann Intern Med* 2014, 161: 711-723.
7. MacLean C, Newberrry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, *et al*. Systematic Review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008, 148: 197-213.
8. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub4. Hallado en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000227.pub4/full>. Acceso el 09-06-2015.
9. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells GA, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. Art. No.: CD000952. DOI: 10.1002/14651858.CD000952. Hallado en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000952/full>. Acceso el 09-06-2015.
10. Sancho Rojas CA, Arguedas Chaverri C. Epidemiología de la fractura de cadera de origen osteoporótico en Costa Rica en un periodo de cinco años. *REEMO*, 2000, 9 (2, marzo-abril): 66-69.
11. López G, Chacón K, Rivera A. Incidencia de fractura de cadera en Costa Rica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2007, LXIV. 125-132.
12. Ley Reguladora de Investigación Biomédica. *La Gaceta* N° 79 — Viernes 25 de abril de 2014
13. Decreto N° 39061-S Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica. *La Gaceta* N° 138 – Viernes 17 de julio de 2015
14. Dynamed® Bisphosphonates for treatment and prevention of osteoporosis. Updated 2015 Jul 13 09:10:00 AM. Hallado en <http://web.b.ebscohost.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/dynamed/detail?sid=d9533206-cc73-454e-ad7a-efce27e28304%40sessionmgr110&vid=1&hid=109&bdata=jmxhbm9ZXMmc2l0Z1tleW5hbWVklWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=9-00139&db=dme>. Acceso el 21-08-2015.
15. Florence R, Allen S, Benedict L, Compo R, Jensen A, Kalogeropoulou D, *et al*. Diagnosis and treatment of osteoporosis. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013 Jul. 87 p. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47543&search=biphosphonates>. Acceso el 21-04-2015.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Osteoporosis. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2012 Sep. 17 p. (ACOG practice bulletin; no. 129). <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38413&search=biphosphonates>. Acceso el 21-04-2015.
17. Michigan Quality Improvement Consortium. Management and prevention of osteoporosis. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium; 2014 Jan. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47804&search=biphosphonates>, 21-04-2015.
18. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, *et al*. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2014; 25: 2359-81.
19. Kendrick D, Kumar A, Carpenter H, Zijlstra GAR, Skelton DA, Cook JR, *et al*. Exercise for reducing fear of falling in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD009848. DOI: 10.1002/14651858.CD009848.pub2. Hallado en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009848.pub2/full>. Acceso el 09-06-2015.
20. Hopewell S, Adedire O, Copley BJ, Sherrington C, Clemson LM, Close JCT, *et al*. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD012221. DOI: 10.1002/14651858.CD012221. Hallado en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012221/full>. Acceso el 09-08-2016.
21. Medical Advisory Secretariat. Prevention of falls and fall-related injuries in community-dwelling seniors: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2008; 8. Hallado en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377567/pdf/ohas-08-78.pdf>. Acceso el 21-08-2015.
22. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, *et al*. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD007146. DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub3. Hallado en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007146.pub3/epdf>. Acceso el 12-08-2015.
23. Winter H¹, Watt K, Peel NM. Falls prevention interventions for community-dwelling older persons with cognitive impairment: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2013; 25: 215-27.
24. Mechanick JI, Harrell RM, Allende-Vigo MZ, Alvayero C, Arita-Melzer O, Aschner P, *et al*. Transculturalization Recommendations For Developing Latin American Clinical Practice Algorithms In Endocrinology--Proceedings Of The 2015 Pan-American Workshop By The American Association Of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology. *Endocr Pract*. 2016; 22: 476-501.