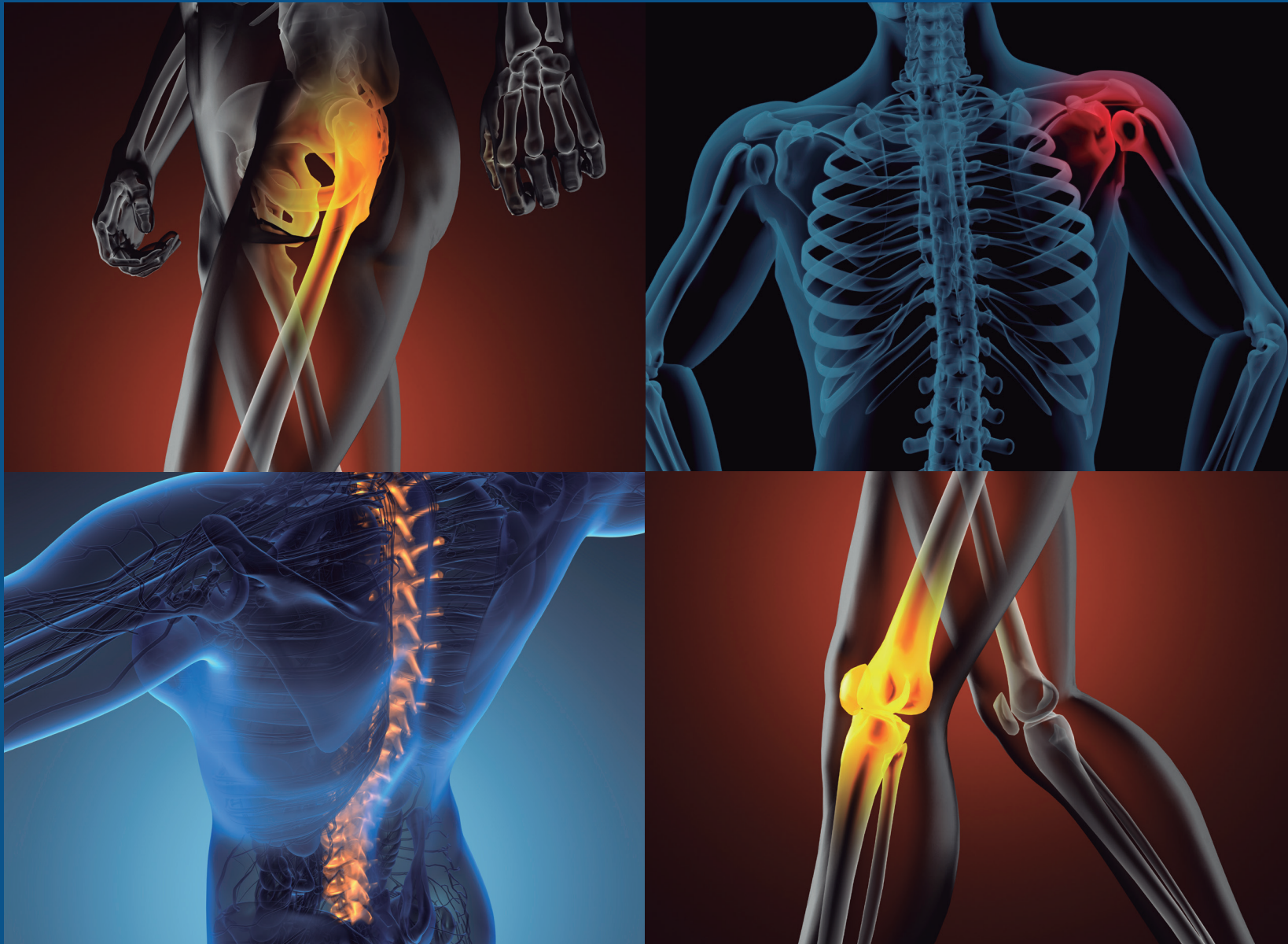


# SCHOMM

Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral



## GUÍAS DE DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

SOCIEDAD CHILENA DE REUMATOLOGIA  
SOCIEDAD CHILENA DE OSTEOLOGIA Y METABOLISMO MINERAL

2018

**GUIAS DE DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS**  
Edición 2018

Sociedad Chilena de Reumatología  
Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral

Esta publicación puede ser reproducida sin fines comerciales y con el permiso previo por escrito de la Sociedad Chilena de Reumatología o Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral.

Resguardo Legal: Los editores no garantizan la precisión de la información acerca de técnicas y medicamentos contenida en estas guías. El usuario debe corroborar tal información consultando la literatura relacionada.

© SOCIEDAD CHILENA DE OSTEOLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL  
RUT.: 73.452.000-4  
Sociedad Científica sin Fines de Lucro  
Bernarda Morín 488, Providencia - Tel. (56-2) 27535500

# GUÍAS DE DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

SOCIEDAD CHILENA DE REUMATOLOGIA  
SOCIEDAD CHILENA DE OSTEOLOGIA Y METABOLISMO MINERAL  
2018

GUIAS DE DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Edición 2018

Sociedad Chilena de Reumatología  
Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral

Editores

Dra. Marina Arriagada  
Dr. Roberto Arinovich

---

PARTICIPANTES

---

Dr. Roberto Arinovich Schenker  
Especialista en Medicina Interna y Reumatología  
Presidente Fundación Chilena de Osteoporosis  
Ex Presidente Sociedad Chilena de Reumatología  
Ex Presidente International League of Associations for Rheumatology ILAR  
Ex Presidente Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral  
Maestro de la Osteología Iberoamericana (SIBOMM)

Dra. Mabel Arinovich Numhauser  
Reumatóloga BIOMER  
Secretaria Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral  
Directora Fundación Chilena de Osteoporosis

Dra. Marina Arriagada Maldini  
Especialista en Medicina Interna y Reumatología  
Vicepresidente Fundación Chilena de Osteoporosis  
Ex Presidenta Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral  
Ex Presidenta Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral  
Maestro de la Osteología Iberoamericana (SIBOMM)

Dra. Claudia Campusano M.  
Endocrinóloga Subdirector Médico Clínica Universidad Los Andes  
Ex Presidenta Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral  
Miembro Board International Osteoporosis Foundation

Dr. Carlos Fuentealba Perez / FACP  
Reumatólogo Hospital Clínico San Borja - Arriarán, Clínica Santa María y  
Clínica Dávila  
Profesor agregado de Medicina Universidad de Chile  
Ex Presidente Sociedad Chilena de Reumatología  
Director y Ex Presidente Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral

Dr. Héctor Gajardo Lamas  
Especialista en Medicina Interna y Endocrinología  
Clínica Santa María de Santiago e Integramédica  
Profesor Asistente Universidad de Chile  
Vicepresidente Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral

Dr. Pedro Paulo Marín Larraín  
Profesor Titular Departamento Medicina Interna – Geriátría  
Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile  
Director Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral  
Director Fundación Chilena de Osteoporosis  
Director ALMA Academia Latinoamericana Medicina del Adulto Mayor

Dr. Oscar Neira Quiroga / FACP - FACR  
Profesor de Medicina Universidad de Chile  
Médico Internista y Reumatólogo Hospital del Salvador  
Clínica Alemana de Santiago  
Ex Presidente Sociedad Chilena de Reumatología  
Ex Presidente Sociedad Chilena de Osteología y metabolismo Mineral

Dra. Sofía Oviedo  
Endocrinóloga.  
Profesor Asociado de Medicina Universidad de Chile  
Directora y Ex Presidenta Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral  
Directora Fundación Chilena de Osteoporosis

Dra. Rossana Pruzzo C.  
Especialista en Medicina Nuclear Fundación Arturo López Perez

Dr. Juan Pablo Riedemann González M.Sc. / FACP  
Médico Reumatólogo y Epidemiólogo Clínico  
Presidente Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral  
Profesor de Medicina Departamento Medicina Interna  
Facultad de Medicina Universidad de la Frontera

Dr. Tomás Sepúlveda  
Jefe Unidad de Reumatología Servicio de Medicina  
CDT Complejo Asistencial Hospital Barros Luco Santiago  
Director Sociedad Chilena de Osteología y metabolismo Mineral

---

Esta publicación puede ser reproducida sin fines comerciales y con el permiso previo por escrito de la Sociedad Chilena de Reumatología o Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral.

Resguardo Legal: Los editores no garantizan la precisión de la información acerca de técnicas y medicamentos contenida en estas guías. El usuario debe corroborar tal información consultando la literatura relacionada.

## CONTENIDO

1.	Introducción a la Osteoporosis	9	4.3.1.	Los sitios que medir con DXA	26
1.1.	Definición	9	4.3.2.	Regiones de interés	26
1.2.	Aspectos Económicos de la Osteoporosis	9	4.4.	Indicaciones de densitometría ósea	26
1.2.1.	La carga de la enfermedad	9	4.5.	Diagnóstico según clasificación de criterios OMS	26
1.2.2.	Diseños de estudios económicos	10	4.5.1.	En mujeres posmenopáusicas	27
1.3.	Impacto de la osteoporosis en el mundo	10	4.5.2.	En mujeres premenopáusicas desde 20 años hasta la menopausia	27
1.4.	Costos de las fracturas en Chile	14	4.5.3.	En hombres de 20 años o más	27
1.5.	Impacto sobre la calidad de vida	14	4.5.4.	En niños de ambos sexos menores de 20 años	27
			4.6.	Marcadores óseos	27
2.	Patogenia de la osteoporosis	16	4.7.	Evaluación para osteoporosis secundaria	27
2.1.	Definición	16	4.8.	Evaluación de riesgo de fractura FRAX	28
2.2.	Origen, composición y fisiología del tejido óseo	16			
2.2.1.	Composición	16	5.	Prevención y tratamiento de la osteoporosis	30
2.2.2.	Fisiología del Hueso	17	5.1.	Introducción	30
2.3.	Patogenia de la osteoporosis	18	5.2.	Intervenciones no farmacológicas	30
2.4.	Fisiopatología de la osteoporosis	19	5.2.1.	Calcio y Vitamina D	30
			5.2.2.	Otros factores dietéticos	35
3.	Factores de Riesgo de Osteoporosis y de Fracturas Osteoporóticas	22	5.2.3.	Actividad física	38
3.1.	Edad	22	5.2.4.	Prevención de caídas	39
3.2.	Trauma	22	5.3.	Intervenciones farmacológicas en osteoporosis posmenopáusica	49
3.3.	Factores genéticos	22	5.3.1.	Introducción	49
3.4.	Factores Nutricionales	22	5.3.2.	Estrógenos	49
3.5.	Sedentarismo	23	5.3.3.	Bifosfonatos	51
3.6.	Tabaquismo	23	5.3.4.	Moduladores selectivos de receptores de estrógenos SERMs	55
3.7.	Consumo de alcohol	23	5.3.5.	Hormona paratiroidea	56
3.8.	índice de masa corporal IMC	23	5.3.6.	Denosumab	57
3.9.	Hipogonadismo	23	5.3.7.	Terapias combinadas y secuenciales	60
3.10.	Medicamentos	23	5.4.	Intervenciones farmacológicas para otros tipos de osteoporosis	62
3.11.	Patologías crónicas	23	5.4.1.	Osteoporosis inducida por glucocorticoides OPIG	62
3.12.	Obesidad y Cirugía Bariátrica	23	5.4.2.	Osteoporosis en el hombre	65
			5.5.	Consideraciones sobre el tratamiento de la Osteoporosis	68
4.	Diagnóstico de la osteoporosis	25	5.5.1.	Quien debe ser tratado farmacológicamente	68
4.1.	Introducción	25	5.5.2.	Duración del tratamiento y vacaciones	69
4.2.	Métodos	25	5.5.3.	Monitoreo del tratamiento	70
4.2.1.	DXA	25			
4.2.2.	pDXA o SXA	25	6.	Recomendaciones	71
4.2.3.	QUS	25	6.1.	Recomendaciones para el Médico y Profesionales de la Salud	71
4.2.4.	Rx	25	6.2.	Recomendaciones para la Población	71
4.3.	Sitios a medir	26	6.3.	Recomendaciones para las Autoridades de Salud	71

# 1. Introducción a la Osteoporosis

## 1.1 Definición

La osteoporosis es una enfermedad en la cual la cantidad y la calidad del hueso están disminuidas, lo que aumenta el riesgo de fractura, especialmente de fracturas de columna, muñecas y caderas, produciendo morbilidad y mortalidad importante y afectando a numerosa población.

En 1994 la OMS propuso una definición operacional de la osteoporosis basada en medición de densidad ósea (DMO) y en la presencia de fracturas <sup>(1)</sup>. Según esta clasificación encontramos cuatro categorías:

- **NORMAL**

DMO no más de 1 desviación estándar bajo el adulto joven normal.

- **OSTEOPENIA**

DMO entre 1 y 2,5 desviaciones estándar bajo el adulto joven normal.

- **OSTEOPOROSIS**

DMO más de 2,5 desviaciones estándar bajo el adulto joven normal.

- **OSTEOPOROSIS SEVERA**

DMO más de 2.5 desviaciones estándar bajo el adulto joven normal en presencia de una o más fracturas por fragilidad.

Esta definición tiene varias limitaciones y se aplica por el momento, solo a mujeres caucásicas posmenopáusicas.

La progresión de la enfermedad es gradual a través de los años y no produce síntomas hasta que se complica con fractura, por este motivo es llamada la epidemia silenciosa. Existen datos impactantes cuyas causas, consecuencias, prevención y tratamiento serán abordados en este documento, algunos de estos datos son:

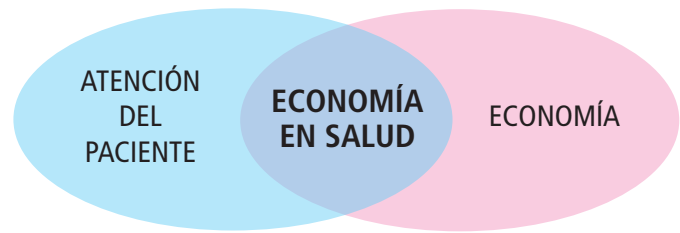
- La osteoporosis afecta a una de cada 3 mujeres y a uno de cada 5 hombres sobre 50 años.
- Después de una fractura vertebral aumenta significativamente el riesgo de tener una nueva fractura de columna dentro del año.
- Para el adulto mayor que sobrevive a una fractura de cadera, solo 1 de cada 3 recupera su nivel de independencia previo a la fractura.
- El impacto económico para el país, y más importante aún, el impacto en sufrimiento humano es lo que pretendemos disminuir con la difusión del conocimiento de la osteoporosis.

## 1.2 Aspectos Económicos de la Osteoporosis

Al mencionar la palabra “economía” se evocan múltiples comprensiones, que van desde el simple concepto de ahorro, hasta el complejo análisis de la situación monetaria de un país.

La economía en salud se preocupa de los aspectos económicos relacionados con la salud y está presente cada vez más en la toma de decisiones en el área.

En un mundo de recursos limitados y necesidades habitualmente ilimitadas, el uso racional de los recursos, tanto a nivel de grupos de población, así como de individuos específicos, es de importancia indiscutible. Esta área es el ámbito de acción de la economía en salud, la que sirve de conexión entre la salud y la economía.



El tener recursos limitados implica optar por utilizar los recursos en algunas actividades. Al hacerlo, necesariamente se renuncia a la oportunidad de utilizar esos recursos para otras actividades alternativas y se pierden los posibles beneficios asociados con ese uso alternativo de los recursos. Esto se llama el costo de oportunidad. En la economía de la salud se busca asegurar que las actividades elegidas tengan beneficios que superen sus costos de oportunidad; en otras palabras, que las actividades más beneficiosas sean elegidas dentro de los recursos disponibles.

### 1.2.1 La carga de la enfermedad

La importancia relativa de diferentes problemas de salud puede valorarse estimando la carga de la enfermedad. Este concepto corresponde al impacto que tiene un problema de salud, medido por aspectos como la mortalidad, la morbilidad, el costo financiero u otras medidas.

En el caso de osteoporosis (OP), la carga de la enfermedad puede ser cuantificada, entre otras cosas, mediante el número de fracturas (Fx), el número de personas que sufren las consecuencias de una fractura o los años de vida perdidos debido a la fractura.

Otra forma de medir la carga de la enfermedad es mediante la estimación de sus costos, que corresponde a una medida de la carga cuantificada en términos monetarios.

Los costos habitualmente se clasifican como directos, indirectos e intangibles. Los costos directos constituyen costos de salud en que se incurre para enfrentar (prevenir, resolver, recuperar) una enfermedad específica; los indirectos se refieren a las pérdidas de productividad asociadas a la enfermedad, y los intangibles corresponden al valor monetario de la reducción de la salud.

El impacto de la OP en términos de los costos intangibles puede ser valorado con una medida multidimensional como los QALY. Este acrónimo en inglés significa “Quality Adjusted Life Years” (Años de vida ajustados por calidad - AVAC) e incorpora tanto cantidad como calidad de vida.

Los QALY o AVAC se obtienen multiplicando la duración de la vida (cantidad en años) con una utilidad de salud entre 0 (muerte) y 1 (salud perfecta). Por ejemplo, una persona que vive 5 años con una utilidad (calidad de vida) de 0,8, implicará que tuvo solo 4 QALY o AVAC para esos 5 años de vida.<sup>(2)</sup>

En otras palabras, corresponde a los años de vida vividos normales más los años vividos con calidad de vida (relacionada con salud) deteriorada. A este cálculo de años de vida ajustado por calidad, se le puede asignar un valor monetario. Por acuerdo internacional de la OMS, se valora un QALY de acuerdo con la realidad de cada país con el valor equivalente a 2 PIB per cápita. En Chile ello sería equivalente a unos US\$ 47.126.<sup>(3)</sup>

### 1.2.2 Diseños de estudios económicos

La evaluación económica (EE) de las tecnologías sanitarias (intervenciones preventivas o terapéuticas por ejemplo) es la máxima expresión de la evaluación, pues integra, además de la efectividad y seguridad, los costos y los resultados sanitarios, donde se pueden simular diferentes escenarios.

Los estudios económicos de una condición de salud entregan información sobre las consecuencias de una enfermedad, y pueden ayudar a una mejor toma de decisiones en salud. Información comparativa permitirá decidir sobre la asignación de recursos para la investigación, el desarrollo, financiamiento y evaluación de nuevas tecnologías sanitarias (denominada ETESA). Los resultados de los estudios de costo de enfermedad (o también llamados estudio de evaluación económica parcial) también pueden ser utilizados para evaluar las consecuencias a largo plazo y estimar el impacto de las acciones médicas.<sup>(4)</sup>

Por otra parte, las evaluaciones económicas deberían reflejar el curso natural de la enfermedad y ser lo suficientemente extensos como para capturar todos los eventos y costos relacionados, pudiendo tomar diferentes perspectivas. Una de las más usadas es la perspectiva del pagador de los cuidados de salud (incluye todos los costos llevados por el sistema de salud, ya sea público o privado) o una perspectiva social (incluye todos los costos que la enfermedad implica para la sociedad en su conjunto).

Por otra parte, los estudios completos de evaluación económica, que permiten comparaciones entre diferentes condiciones de salud, incluyen tanto los costos como los efectos o consecuencias. Entre ellos tenemos:

- Estudios de costo-beneficio, cuya característica principal es que tanto los costos como los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades monetarias (pesos, dólares, Euros). Desde el punto de vista de la economía en salud, se considera la forma de análisis más ortodoxa.
- Estudios de costo-efectividad, en que se comparan los efectos de las distintas opciones en alguna forma de unidad clínica; entre ellas se pueden mencionar, por ejemplo, los años de vida ganados, los ingresos hospitalarios evitados, el número de casos prevenidos, las vidas salvadas y las complicaciones evitadas. Los resultados pueden presentarse como valor medio de la razón de costos a efectividad, o bien como incremento de dicha razón (costo-efectividad incremental).
- Los estudios de costo-utilidad, que buscan valorar la vida ganada no solo en términos de cantidad (años de vida), sino también de calidad. Las unidades obtenidas son los años de vida

ajustados por calidad (AVAC) y los resultados se presentan de la misma forma que en el análisis de costo-efectividad, pero usando como denominador de la fracción los AVAC obtenidos en lugar de la efectividad.

- Los análisis de minimización de costos se utilizan cuando no hay diferencia entre los efectos de las alternativas comparadas. En este caso se selecciona la opción menos costosa.

### 1.3 Impacto de la osteoporosis en el mundo

Los aspectos económicos de las enfermedades, si bien en Chile son un tema relativamente nuevo, han sido ampliamente estudiados en países del hemisferio norte.

Una de las evaluaciones más completas del impacto de la osteoporosis a nivel de países fue publicada recientemente<sup>(5)</sup> y presenta en forma detallada un análisis de la epidemiología, las innovaciones diagnósticas, el uso de las terapias y el impacto de las fracturas en 27 países de la Comunidad Europea<sup>7</sup>.

Con el objetivo de entregar una perspectiva general, se resumen a continuación los aspectos más importantes. Realizaron un estudio de costos desde una perspectiva social, donde se estimaron los costos de la osteoporosis usando un modelo de cálculo<sup>(6)</sup> que parte de la prevalencia de las fracturas y se multiplica por sus consecuencias.

Las fracturas tienen consecuencias inmediatas, pero también por muchos años después de ocurridas; para los fines del estudio las separaron en Fx incidentes y Fx anteriores. Se definieron como costos de Fx incidente a los asociados al 1er año después de ocurrida la fractura y como costos de las Fx anteriores a todos los costos del periodo más allá de 1 año post fractura.

Se reportaron entonces los costos de fracturas incidentes y anteriores, los costos asociados con la prevención farmacológica y una valoración monetaria de QALYs perdidos. El costo de la osteoporosis se presenta con y sin costos intangibles (es decir, el valor monetario de QALYs perdidos).

Es importante señalar que, en dicho estudio europeo, los costos de las pérdidas de productividad relacionadas con la fractura no se incluyeron. Lo anterior en atención a que sólo se producen en pacientes menores de la edad de jubilación (en Europa mediana de edad de 60 años) y estudios previos habían encontrado que eran limitados en osteoporosis. Por ejemplo, se estimó que las pérdidas de productividad representaban menos del 5% del costo de la osteoporosis en Australia, el 2,8% del costo de la osteoporosis en Austria y menos del 1% del costo de la fractura de la cadera en Suecia.

El no considerar los costos por pérdida de productividad subestima la carga económica de las fracturas, lo que es especialmente cierto para las fracturas más frecuentes en edades más jóvenes, como las fracturas de antebrazo.

<sup>7</sup> Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, Eslovaquia, España, Eslovenia, Francia, Holanda, Irlanda, Luxemburgo, Malta, Polonia, Finlandia, República Checa, Reino Unido, Dinamarca, Suecia, Portugal, Italia, Grecia, Rumania, Lituania, Hungría, Estonia, Letonia.

Partiendo de la prevalencia de Fxs, para la asignación de costos, de los 27 países incluidos, dispusieron de datos específicos para el país en 13 para Fx de cadera, en 5 para Fx vertebrales y en 4 para Fx de antebrazo. Para todos aquellos países en los que no disponían de datos propios les asignaron valores de un país vecino, ajustando por las diferencias de precios en la provisión de servicios de salud.

Para la asignación de costos de “otras fracturas” se consideraron las de pelvis, costillas, húmero, tibia, peroné, clavícula, escápula, esternón, y fémur inferior. Las Fx de pelvis y fémur inferior se asimilaron a las de cadera, las de húmero se asimilaron a las vertebrales y las demás a las Fxs de antebrazo.

El costo de las Fx incidentes en Europa se expresó en Euros (€) y para fines de mejor comprensión se presentan los valores en US\$ y pesos en las tablas más adelante. El costo varió de €2,000 en Bulgaria (este

fue estimado a partir de datos de Eslovenia ajustando por precios locales) a cerca de €25,000 in Dinamarca. También por el método de imputación de valores, Bulgaria tuvo el costo más bajo para Fxs vertebrales (€404), de antebrazo (€112) y otras fracturas (€929).

Considerando datos de referencias originales, el menor costo para Fx de cadera fue Eslovenia (€5,306). Los costos más altos para Fxs vertebrales y de antebrazo se reportaron en Suecia, con €11,413 y €2,401 respectivamente, mientras que el costo más alto para otras fracturas se reportó en Dinamarca con (€12,749).

En la tabla 1 se presentan los costos estimados para fractura de cadera para el año 2010, reportados en el estudio europeo (adaptado<sup>(6)</sup>). Los valores fueron actualizados al 31 de diciembre del 2016, considerando la tasa de inflación de la Comunidad Europea. En la tabla se presenta además la conversión a dólares americanos y pesos (incluyendo tasa de conversión) para una mejor comprensión.

Tabla 1. Costos por Fractura de cadera

País	Fractura cadera	Factor de Actualización Inflación UE	Costo al 31/ Dic/16 en Euros	Tipo cambio 1 Euro a USD	Costo en USD al 31 diciembre 2016	Tipo de cambio 1 USD a CLP	Costo en CLP 31 diciembre 2016	PIB per Cápita (US\$)
Bulgaria	1.826	1,0938	1.997	1,0516	2.100	659,05	1.384.005	18.249
Rumania	2.168	1,0938	2.371	1,0516	2.493	659,05	1.643.012	22.124
Hungría	3.594	1,0938	3.931	1,0516	4.134	659,05	2.724.513	26.458
Letonia	4.522	1,0938	4.946	1,0516	5.201	659,05	3.427.719	24.899
Eslovaquia	4.690	1,0938	5.130	1,0516	5.395	659,05	3.555.575	22.241
Lituania	4.810	1,0938	5.261	1,0516	5.532	659,05	3.645.865	28.776
Polonia	4.881	1,0938	5.339	1,0516	5.614	659,05	3.699.907	26.862
Republica checa	5.169	1,0938	5.654	1,0516	5.946	659,05	3.918.711	33.771
Eslovenia	5.306	1,0938	5.804	1,0516	6.103	659,05	4.022.182	31.991
Estonia	5.580	1,0938	6.103	1,0516	6.418	659,05	4.229.783	28.988
Malta	9.084	1,0938	9.936	1,0516	10.449	659,05	6.886.413	33.995
España	9.421	1,0938	10.305	1,0516	10.837	659,05	7.142.125	34.906
Holanda	10.458	1,0938	11.439	1,0516	12.029	659,05	7.927.712	49.587
Reino Unido	11.055	1,0938	12.092	1,0516	12.716	659,05	8.380.480	41.756
Bélgica	11.426	1,0938	12.498	1,0516	13.143	659,05	8.661.894	45.757
Francia	12.030	1,0938	13.158	1,0516	13.837	659,05	9.119.275	41.017
Portugal	12.031	1,0938	13.160	1,0516	13.839	659,05	9.120.593	29.689
Grecia	12.550	1,0938	13.727	1,0516	14.435	659,05	9.513.387	26.379
Luxemburgo	12.616	1,0938	13.799	1,0516	14.511	659,05	9.563.475	103.838
Austria	13.527	1,0938	14.796	1,0516	15.559	659,05	10.254.159	49.430
Promedio EU27	13.816	1,0938	15.112	1,0516	15.892	659,05	10.473.623	
Chipre	14.821	1,0938	16.211	1,0516	17.047	659,05	11.234.825	31.769
Suecia	15.021	1,0938	16.430	1,0516	17.278	659,05	11.387.066	47.855
Irlanda	15.230	1,0938	16.659	1,0516	17.519	659,05	11.545.897	68.514
Finlandia	16.066	1,0938	17.573	1,0516	18.480	659,05	12.179.244	42.236
Alemania	19.218	1,0938	21.021	1,0516	22.106	659,05	14.568.959	48.042
Italia	19.602	1,0938	21.441	1,0516	22.547	659,05	14.859.600	37.217
Dinamarca	25.117	1,0938	27.473	1,0516	28.891	659,05	19.040.614	48.009
ESTIMACION CHILE							2.502.578	

En verde están resaltados todos los países en que el cálculo de los costos se hizo a partir de datos reales propios. En los otros países los costos se infirieron a partir de los costos de países vecinos, considerando los costos de la provisión de servicios de salud a nivel local.



Por otro lado, en celeste se destacan los países con PIB cercano al de Chile (Bulgaria, Rumania, Eslovaquia y Letonia). El PIB proporciona una idea del bienestar relativo, condiciones de vida y uso de los recursos en los diferentes países y aquí es usado como referencia para hacer una estimación comparativa del costo de las fracturas en Chile. Tomando en cuenta lo anterior, se estima que el costo unitario de la fractura de cadera osteoporótica en Chile sería de \$ 2.502.578.

En un intento de validar la estimación anterior, se analizaron los costos asociados a los Grupos Relacionados a Diagnóstico (GRD) del Hospital de Temuco, vinculados con los códigos CIE 10, asociados a fractura osteoporótica de cadera, en mayores de 50 años (S72.0

(fractura del cuello de fémur), S72.1 (fractura pertrocanteriana) y S72.2 (fractura subtrocanteriana)). De acuerdo con esa evaluación, el monto asociado a los GRD de fractura osteoporótica de cadera en mayores de 50 años fue de \$ 2.600.000 por paciente tratado, lo cual es muy cercano a la estimación realizada a partir de los países europeos.

En la tabla 2 se presentan los datos de costos de fracturas vertebrales clínicas para los distintos países de la Comunidad Europea. Similar a la tabla anterior, a partir de los costos en países con PIB cercano al de Chile, se hace una estimación del valor de la fractura en Chile.

Tabla 2. Costos por Fractura vertebral clínica

<b>País</b>	<b>Fx vertebral clínica</b>	<b>Factor de Actualización Inflación UE</b>	<b>Costo al 31/ Dic/16 en Euros</b>	<b>Tipo cambio 1 Euro a USD</b>	<b>Costo en USD al 31 diciembre 2016</b>	<b>Tipo de cambio 1 USD a CLP</b>	<b>Costo en CLP 31 diciembre 2016</b>	<b>PIB per Cápita (US\$)</b>
Bulgaria	404	1,0938	442	1,0516	465	659,05	306.458	18.249
Rumania	480	1,0938	525	1,0516	552	659,05	363.796	22.124
Hungría	795	1,0938	870	1,0516	915	659,05	603.031	26.458
Eslovenia	810	1,0938	886	1,0516	932	659,05	614.235	31.991
Letonia	1.000	1,0938	1.094	1,0516	1.150	659,05	757.908	24.899
Eslovaquia	1.037	1,0938	1.134	1,0516	1.193	659,05	786.247	22.241
Lituania	1.064	1,0938	1.164	1,0516	1.224	659,05	806.677	28.776
Polonia	1.080	1,0938	1.181	1,0516	1.242	659,05	818.540	26.862
Republica checa	1.143	1,0938	1.250	1,0516	1.315	659,05	866.651	33.771
Estonia	1.234	1,0938	1.350	1,0516	1.420	659,05	935.851	28.988
Dinamarca	1.311	1,0938	1.434	1,0516	1.508	659,05	993.847	48.009
Malta	2.009	1,0938	2.197	1,0516	2.310	659,05	1.522.406	33.995
Holanda	2.313	1,0938	2.530	1,0516	2.661	659,05	1.753.732	49.587
España	2.349	1,0938	2.569	1,0516	2.702	659,05	1.780.753	34.906
Bélgica	2.527	1,0938	2.764	1,0516	2.907	659,05	1.915.858	45.757
Portugal	2.661	1,0938	2.911	1,0516	3.061	659,05	2.017.352	29.689
Reino Unido	2.756	1,0938	3.015	1,0516	3.171	659,05	2.089.848	41.756
Grecia	2.776	1,0938	3.036	1,0516	3.193	659,05	2.104.347	26.379
Luxemburgo	2.791	1,0938	3.053	1,0516	3.211	659,05	2.116.210	103.838
Austria	2.992	1,0938	3.273	1,0516	3.442	659,05	2.268.450	48.430
Francia	2.999	1,0938	3.280	1,0516	3.449	659,05	2.273.063	41.017
Chipre	3.278	1,0938	3.585	1,0516	3.770	659,05	2.484.619	31.769
Irlanda	3.369	1,0938	3.685	1,0516	3.875	659,05	2.553.819	68.514
Promedio EU 27	3.380	1,0938	3.697	1,0516	3.888	659,05	2.562.386	
Finlandia	3.554	1,0938	3.887	1,0516	4.088	659,05	2.694.196	42.236
Italia	4.336	1,0938	4.743	1,0516	4.988	659,05	3.287.341	37.217
Alemania	5.585	1,0938	6.109	1,0516	6.424	659,05	4.233.737	48.042
Suecia	11.413	1,0938	12.484	1,0516	13.128	659,05	8.652.008	47.855
<b>ESTIMACION CHILE</b>							553.602	

Finalmente, en la tabla 3 se presentan los costos para las otras fracturas (pelvis, costillas, húmero, tibia, peroné, clavícula, escápula, esternón, y fémur inferior), haciendo la misma estimación a partir de países con PIB similar.

Del total, los costos de tratamiento de fracturas incidentes representaron el 66% de este costo, la prevención farmacológica el 5% y el tratamiento de fractura a largo plazo (Fx anteriores) el 29%.

Dejando fuera del cálculo el costo de la prevención farmacológica, las fracturas de cadera representaron el 54% de los costos, "otras fracturas" representaron el 39% y las fracturas vertebrales y de antebrazo representaron el 5% y el 1%, respectivamente.

Tabla 3. Costos por otras fracturas

Pais	Otras fracturas	Factor de Actualización Inflación UE	Costo al 31/ Dic/16 en Euros	Tipo cambio 1 Euro a USD	Costo en USD al 31 diciembre 2016	Tipo de cambio 1 USD a CLP	Costo en CLP 31 diciembre 2016	PIB per Cápita (US\$)
Bulgaria	929	1,0938	1.016	1,0516	1.068	659,05	703.865	18.249
Rumania	1.099	1,0938	1.202	1,0516	1.264	659,05	833.039	22.124
Hungría	1.805	1,0938	1.974	1,0516	2.076	659,05	1.368.188	26.458
Eslovaquia	2.270	1,0938	2.483	1,0516	2.611	659,05	1.720.780	22.241
Letonia	2.356	1,0938	2.577	1,0516	2.710	659,05	1.786.026	24.899
Polonia	2.387	1,0938	2.611	1,0516	2.746	659,05	1.809.751	26.862
Lituania	2.448	1,0938	2.678	1,0516	2.816	659,05	1.855.885	28.776
Republica Checa	2.588	1,0938	2.831	1,0516	2.977	659,05	1.961.992	33.771
Eslovenia	2.662	1,0938	2.912	1,0516	3.062	659,05	2.018.011	31.991
Estonia	2.885	1,0938	3.156	1,0516	3.319	659,05	2.187.387	28.988
Malta	4.810	1,0938	5.261	1,0516	5.532	659,05	3.645.865	33.995
Holanda	5.289	1,0938	5.785	1,0516	6.084	659,05	4.009.660	49.587
Bélgica	5.726	1,0938	6.263	1,0516	6.586	659,05	4.340.503	45.757
Portugal	6.315	1,0938	6.907	1,0516	7.263	659,05	4.786.680	29.689
Luxemburgo	6.350	1,0938	6.946	1,0516	7.304	659,05	4.813.701	103.838
Grecia	6.624	1,0938	7.245	1,0516	7.619	659,05	5.021.302	26.379
Austria	6.841	1,0938	7.483	1,0516	7.869	659,05	5.186.064	49.430
España	7.112	1,0938	7.779	1,0516	8.180	659,05	5.391.029	34.906
Promedio EU 27	7.652	1,0938	8.370	1,0516	8.802	659,05	5.800.958	
Chipre	7.673	1,0938	8.393	1,0516	8.826	659,05	5.816.775	31.769
Irlanda	7.756	1,0938	8.484	1,0516	8.922	659,05	5.880.044	68.514
Suecia	7.817	1,0938	8.550	1,0516	8.991	659,05	5.925.519	47.855
Reino Unido	7.910	1,0938	8.652	1,0516	9.098	659,05	5.996.037	41.756
Finlandia	8.113	1,0938	8.874	1,0516	9.332	659,05	6.150.255	42.236
Francia	8.826	1,0938	9.654	1,0516	10.152	659,05	6.690.676	41.017
Alemania	9.989	1,0938	10.926	1,0516	11.490	659,05	7.572.485	48.042
Italia	10.027	1,0938	10.968	1,0516	11.534	659,05	7.601.483	37.217
Dinamarca	12.752	1,0938	13.948	1,0516	14.668	659,05	9.666.945	48.009
ESTIMACION CHILE							1.260.928	

## 1.4 Costos de las fracturas en Chile

En Chile existen datos nacionales respecto de la frecuencia de la fractura de cadera osteoporótica en mayores de 50 años, a nivel de la población general (7). Para ello se analizó los registros de datos del MINSAL, de todos los egresos hospitalarios chilenos entre los años 2001 y 2008, que de acuerdo con la clasificación CIE-10 corresponden a "Fracturas de fémur" (código S72).

De ellos se seleccionó los códigos S72.0 (fractura del cuello de fémur), S72.1 (fractura pertrocanteriana) y S72.2 (fractura subtrocantariana), que corresponden a las fracturas por osteoporosis. Se verificó la confiabilidad de los registros y se realizó la estadística descriptiva, calculando la incidencia anual de fractura osteoporótica de cadera, por edad y sexo para el período estudiado.

En la tabla 4 se muestra la incidencia de fractura de cadera de acuerdo con la definición mencionada, para cada uno de los años estudiados, separados por grupos de edad a partir de los 50 años.

Tabla 4. Fractura de cadera 2001-2008 en mayores de 50 años, por grupos de edad

AÑO/grupo de edad	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80 y +	TOTAL
2001	82	125	188	334	565	680	2.160	4.134
2002	109	159	224	294	585	827	2.442	4.640
2003	108	161	230	334	634	858	2.785	5.110
2004	136	175	234	381	612	930	2.846	5.314
2005	124	174	221	350	614	957	2.907	5.347
2006	102	165	232	396	579	948	2.987	5.409
2007	128	186	272	368	553	948	3.049	5.504
2008	128	186	272	368	555	948	3.051	5.508
TOTAL	917	1.331	1.873	2.815	4.697	7.096	22.227	40.966

De acuerdo con los datos anteriores, en Chile se producirían algo más de 5.000 fracturas de cadera por año (5.121 para los 8 años estudiados). Considerando el costo promedio de la fractura de cadera estimado para los países europeos de PIB similar al de Chile (\$2.502.578), el costo anual de la fractura de cadera en Chile sería de \$ 12.815.701.938 (unos 19,5 millones de US\$).

En Chile no existen datos epidemiológicos publicados sobre otras fracturas osteoporóticas. Sin embargo, a partir de la información de las fracturas de caderas y usando las estimaciones de la OMS para el mundo (8), se puede estimar que además de las 5.121 fracturas de cadera asociadas a osteoporosis, cada año en Chile se producen más de 18.000 fracturas osteoporóticas adicionales, de las cuales 3.500 son vertebrales y 8.600 otras fracturas osteoporóticas.

Tomando en cuenta las estimaciones de costos presentadas anteriormente, estas otras fracturas implicarían costos por \$ 1.938 millones y 10.844 millones, respectivamente.

Considerando todo lo anterior y excluyendo los costos de las fracturas de antebrazo, se puede hacer una estimación conservadora para el costo anual de las fracturas osteoporóticas en Chile de 25.600 millones de pesos (casi US\$ 39 millones).

## 1.5 Impacto sobre la calidad de vida

Una mirada complementaria al valor monetario es entregada por las pérdidas de QALYs asociados a las fracturas. Para poder establecerlo, se requiere primero determinar una valoración de la utilidad en salud que tienen las condiciones asociadas a las fracturas.

Para ello se han empleado diversos instrumentos de medición, siendo uno de los más usados el EQ-5D, el que valora el estado de salud en aspectos físicos, mentales y sociales, usando 5 dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión) las cuales tienen 3 niveles de respuestas. Lo anterior da origen a 243 estados de salud posibles de acuerdo con el EQ-5D. Cada uno de esos estados puede ser convertido en una utilidad en salud, usando una fórmula que asigna pesos a cada nivel en cada una de las dimensiones y que fue originado a partir de la evaluación del estado de salud en muestras de la población.

Las fracturas osteoporóticas pueden determinar una pérdida de salud y por ende una disminución de la utilidad en salud en todas las dimensiones EQ-5D. En la dimensión física se produce deterioro por el dolor, la pérdida de la movilidad y la disminución en la capacidad de autocuidado. En cuanto a la dimensión mental se incluyen la ansiedad, pérdida de la autoestima y depresión. En la dimensión social, la percepción del papel social y el impacto en las actividades habituales pueden verse afectadas.

Las fracturas de cadera y vertebrales tienen el mayor impacto en la utilidad de la salud, mientras que las fracturas de antebrazo se asocian con pérdida de utilidad de salud por un período de tiempo más corto. La pérdida de utilidad de la salud es mayor para todas las fracturas en el primer año y va disminuyendo en los años subsiguientes; la mayoría de los pacientes vuelven a su utilidad previa a la fractura después de 12 meses.<sup>(9, 10)</sup>

En un estudio reciente se estimó que la utilidad de la salud en el primer año después de una Fx de cadera, de una Fx vertebral clínica y una Fx antebrazo, en comparación la salud de la población normal de similar edad era de 0,70, 0,59 y 0,96, respectivamente.<sup>(11)</sup>

A las otras fracturas se les asignó el 85% de la utilidad de salud para la edad específica. Del mismo modo se estimaron las utilidades sanitarias específicas post fractura para la edad, multiplicando la utilidad sanitaria de la población general (de la edad respectiva) por la utilidad específica para la fractura. Por ejemplo, un hombre de 75 años (utilidad media de salud en hombres de 75 años es 0,72) que tiene una fractura de cadera tiene una pérdida de utilidad de salud de 0,216 (= 0,72 × (1-0,70)) en el primer año después de la fractura, Resultando en una pérdida de 0.216 QALYs (= 1 × 0.216).

Se sabe que las Fx de cadera y vertebrales tienen efectos sobre la calidad de vida que va más allá del primer año post fractura y se ha determinado que la utilidad sería 80% y 94% respectivamente. Del mismo modo y de manera conservadora se ha considerado que la Fx de antebrazo y las otras Fxs no tendrían impacto más allá del primer año.<sup>(5)</sup>

El número estimado de años de vida perdidos en la UE debido a fracturas por incidentes fue de aproximadamente 26.300 en 2010.

La carga sanitaria total, medida en términos de QALYs perdidas, se estimó en 1.180.000 QALYs para la UE. Dos veces más QALYs se perdió en las mujeres en comparación con los hombres.

La mayoría de las QALYs perdidos fueron consecuencia de fracturas anteriores. Al asignar a un QALY el valor de 2xGDP, el valor total de los QALYs perdidas en 2010 se estimó en 60.400 millones de euros.

En Chile, solo tenemos información parcial y no conocemos el impacto económico global que tiene la osteoporosis. Aun así, a partir de los datos de fracturas de cadera en Chile, se pueden inferir los costos asociados, los que representan un impacto sobre el sistema de salud que no han sido debidamente valorados.

Las estimaciones presentadas en este trabajo deben ser corroboradas con estudios económicos que permitan determinar de manera directa y en terreno, los costos de las fracturas osteoporóticas. El conocimiento más preciso y completo de los recursos y costos asociados, mejorará el proceso de toma de decisiones y planificación en salud.

Agradecimientos por la colaboración:

L. Bustos, R. Reveco, M. Velásquez  
Unidad de Economía en Salud CIGES Facultad de Medicina  
Universidad de La Frontera

#### Referencias:

- 1.- Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41
- 2.- QALYs: The Basics: Weinstein MC, Torrance G, McGuire A: *Value Health*. 2009 Mar;12 Suppl 1:S5-9.
- 3.- [www.bancomundial.org/es/country/chile](http://www.bancomundial.org/es/country/chile)
- 4.- Valjejos C, Bustos L, de La Puente C, Reveco R, Velásquez M, Zaror C: Principales aspectos metodológicos en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. *Rev Med Chile* 2014; 142 (S1): S 16-21.
- 5.- Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA *Arch Osteoporos*, 2013; 8:136.
- 6.- Borgstrom F, Sobocki P, Strom O, Jonsson B: The societal burden of osteoporosis in Sweden. *Bone* 2007; 40:1602-1609.
- 7.- Riedemann JP, Neira O, Bustos L: Epidemiología de la fractura de cadera en Chile. Comunicación personal.
- 8.- Johnell O, Kanis JA: An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 2006; 17:1726-1733.
- 9.- WHO (2003) The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium.
- 10.- Borgstrom F, Lekander J, Strom O, et al. The International Costs and Utilities Related to Fractures Study (ICUROS) - Quality of Life During the First 4 Months After Fracture. *Osteoporos Int*, 2014; 24: 811-23.
- 11.- Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int*, 2009; 20:853-868.

## 2. Patogenia de la osteoporosis

### 2.1 Definición

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa cuya manifestación clínica tardía es la fractura. Esta entidad se caracteriza por una modificación estructural del esqueleto en la cual participan la pérdida de masa ósea y la alteración progresiva de la microestructura del hueso. Estas alteraciones confieren un aumento de la fragilidad del esqueleto, haciendo más susceptible al hueso de fracturarse en presencia de traumas menores.

La Resistencia ósea está dada por la densidad ósea y la calidad del hueso que depende a su vez de la microarquitectura, la tasa de recambio, el número de microfracturas y el grado de mineralización. Deben considerarse además en la patogenia de la fractura osteoporótica, la geometría esquelética y las condiciones que favorecen las caídas.

### 2.2 Origen, composición y fisiología del tejido óseo

El tejido óseo es uno de los mayores sistemas del organismo y está constituido por una matriz mineralizada y una fracción celular muy activa. Entre sus funciones destacan:

- Sustento y protección de las partes blandas del cuerpo
- Anclaje muscular para permitir los movimientos
- Reserva de calcio y fósforo
- Almacenamiento de la médula ósea hematopoyética

Los huesos del esqueleto pueden clasificarse en huesos largos, los cuales constan de una zona cilíndrica o diáfisis y dos extremos o epifisis, como el húmero, radio, tibia y peroné; huesos cortos de forma redondeada como los del carpo; huesos planos, los cuales ofrecen protección a las partes blandas del cuerpo, como los que constituyen la cintura pélvica, las costillas y los huesos del cráneo y finalmente huesos irregulares como de las vértebras. Los huesos planos se forman por osificación intramembranosa y se localizan axialmente en el cuerpo y los huesos largos se forman por osificación endocondral y son de localización apendicular o periférica.

#### 2.2.1 Composición

El tejido óseo es altamente vascularizado y está compuesto en un 65% por hidroxiapatita; el resto está constituido por matriz ósea, células y agua.

La **matriz orgánica** está constituida en un 90% por colágeno tipo 1, formado por una triple hélice de dos cadenas  $\alpha 1$  y una cadena  $\alpha 2$ , estabilizadas por enlaces o "crosslinks"; distribuyéndose paralelamente y dejando orificios en los cuales se depositará el mineral. De esta forma se van formando capas que van dando una estructura laminar típica. Se depositan paralelamente en las superficies planas del periostio y hueso trabecular y en forma concéntrica cuando se acercan a los vasos sanguíneos o sistemas haversianos u osteones, como ocurre en el hueso cortical.

Cuando el hueso se forma muy rápidamente, en situaciones patológicas, se pierde esta orientación fibrilar del colágeno, dando lugar a hueso reticular compacto, el cual está prácticamente ausente en el adulto, salvo en la Enfermedad de Paget, durante la consolidación de una fractura o en la intoxicación por flúor o fluorosis.

Existen además numerosas proteínas no colágenas, como la osteonectina, osteopontina, osteocalcina y la sialoproteína ósea, presentes en la matriz cuya función aun no es del todo clara<sup>(1)</sup>.

La **matriz orgánica** está constituida en mayor parte por cristales de hidroxiapatita de calcio. Sustancias como la tetraciclina, los polifosfatos y los bifosfonatos tienen alta afinidad por este componente del hueso. Esta propiedad es utilizada en estudios diagnósticos uniendo polifosfatos a tecnecio 99 para diagnóstico en el campo de la medicina nuclear, al estudiar zonas de alta formación ósea, fracturas patológicas y tumores o metástasis óseas; la tetraciclina se utiliza para marcar las superficies de formación ósea y los bifosfonatos como terapia antiresortiva.

Las principales células que componen la estructura ósea son:

- **Osteoblastos:** su principal función es sintetizar matriz ósea que está compuesta principalmente de colágeno que sufrirá posteriormente el proceso de mineralización. Su proliferación, diferenciación y maduración ocurre a partir de precursores de osteoblasto y está regulado por hormonas como estrógenos, andrógenos, hormona de crecimiento, vitamina D, PTH y leptina y numerosos factores de crecimiento y citoquinas como proteínas morfométricas óseas (BMPs), TGF, insulin like growth factor-1 (IGF-1) e interleucinas (IL-1, IL-6).

Pueden tener tres destinos, ser rodeados por la matriz ósea en formación y transformarse en osteocitos, permanecer en la superficie del hueso recién formado como células de revestimiento o morir por apoptosis.

- **Osteoclastos:** son células grandes, multinucleadas, que derivan de precursores de la línea granulocito-macrófago de la médula ósea. Son los encargados de la resorción ósea. Su diferenciación y maduración requiere de la activación del receptor RANK, expresado en los preosteoclastos y en los osteoclastos. Esta activación es realizada por la unión con el RANK-L, el cual se expresa en los osteoblastos y en las células estromales de la médula ósea. La osteoprotegerina, inhibe esta unión. Los osteoclastos son células grandes de 20-100  $\mu\text{m}$  de diámetro, multinucleadas. Se adhieren a la matriz ósea a través de extensiones de la membrana celular (borde rugoso) rodeada por proteínas contráctiles. En la cavidad así sellada, se liberan metaloproteínas, fosfatasas ácidas y protones, los cuales degradan la matriz ósea orgánica e inorgánica.

- **Osteocitos:** son las células más numerosas. Se originan de los osteoblastos que quedan en lagunas dentro de la matriz ósea calcificada. Poseen largas conexiones citoplasmáticas con las cuales se mantienen comunicados entre sí y con los osteoblastos a través de prolongaciones citoplasmáticas. Modulan composición del fluido óseo

y responden al estrés mecánico, considerados en la actualidad como mecanorreceptores, juegan un papel importante en la regulación de la formación y resorción ósea especialmente la orientada a la reparación de daño y microfracturas y a las modificaciones de forma (modelado óseo) y líneas de fuerza de acuerdo a la carga mecánica<sup>(2)</sup>.

## 2.2.2 Fisiología del Hueso

### Remodelado óseo

La formación de hueso comienza en la etapa fetal y continúa durante la infancia y adolescencia hasta la madurez esquelética, a través de diferentes procesos de osificación.

El **modelado** óseo ocurre cuando el esqueleto está creciendo y durante los procesos de reparación de fracturas. La formación de hueso comienza in útero y continúa durante la infancia y adolescencia hasta la adultez, a través de los procesos de osificación endocondral, intramembranosa y subperiosteal.

El **remodelado** es un proceso constante de formación y resorción equilibrada o acoplada, que permite la reparación del micro daño y la homeostasis fosfocálcica.

En los adultos normales, el esqueleto se remodela continuamente a través de destrucción y formación de hueso que permite regenerar el tejido óseo para mantenerlo biológica y estructuralmente sano y permitir además realizar movimientos de iones de calcio y fósforo. Se estima que todo el esqueleto es renovado cada 10 años. Cada uno de los grupos de células activadas coordinadamente se denominan "unidad de remodelado óseo" y simultáneamente existen muchas de estas unidades activadas en diferentes partes del esqueleto y en diferentes fases de evolución. Cada ciclo de remodelado es iniciado por la activación de precursores osteoclasticos, que fusionándose forman osteoclastos multinucleados maduros. Luego, éstos forman un borde rugoso en su membrana, se adhieren a la superficie ósea y crean un microambiente aislado del espacio extracelular y liberan enzimas proteolíticas, protones y radicales libres. Luego de 2 a 4 semanas, los osteoclastos desaparecen, aparecen los preosteoblastos que se diferencian a osteoblastos maduros, que sintetizan osteoide que rellena la cavidad generada por la acción osteoclastica. La matriz recién sintetizada, formada en 90% por colágeno tipo 1, es posteriormente mineralizada con cristales de hidroxiapatita bajo la influencia de la vitamina D y de proteínas osteoblásticas. Luego de esta etapa los osteoblastos quedan en etapa de reposo como células de recubrimiento en la superficie de los huesos o quedan atrapados en la matriz mineralizada diferenciándose a osteocitos. Este ciclo dura normalmente 3 a 4 meses. Independiente del balance final de cada ciclo de remodelación, la activación excesiva de estas unidades, en número o en intensidad de resorción, se asocia a fragilidad ósea y aumento del riesgo de fracturas.

En condiciones normales, en los adultos jóvenes el balance de este proceso es neutro, es decir la masa ósea total no cambia (**remodelamiento acoplado**). Estudios de población sana con imágenes radiológicas que permiten distinguir el hueso cortical del

trabecular (tomografía computada cuantitativa, QCT), muestran que el hueso cortical se mantiene estable hasta la mediana edad, no así el trabecular que se pierde a lo largo de la vida, independiente de hormonas. El equilibrio entre formación y resorción ósea en la unidad de remodelación ósea se pierde ante la deficiencia estrogénica, favoreciéndose la resorción del tejido. A partir de la menopausia ocurre una disminución volumétrica progresiva de la densidad mineral ósea cortical. El hueso trabecular, en cambio, inicia su disminución en la edad de adulto joven aun con función ovárica presente y se acelera en el periodo de transición menopáusica.

El remodelado óseo ocurre en múltiples sitios de las superficies del hueso trabecular y cortical a lo largo del esqueleto. El grupo de células involucradas en estos sitios se denomina "**unidad de remodelamiento óseo**". El ciclo de activación, resorción y formación ósea que involucra el remodelamiento óseo, dura en el adulto normal, entre 3 a 4 meses o más. Las fases de resorción (5-10 días) y formación ósea (50-100 días), están acopladas gracias a la participación de numerosos factores hormonales, mecánicos, nutricionales y genéticos. A la inversa, el desacoplamiento del remodelamiento óseo, con predominio de la resorción sobre la formación, conducirá a una pérdida de masa ósea, alteraciones de la microarquitectura y aumento de la porosidad cortical, con aumento de la fragilidad ósea y del riesgo de fractura<sup>(2-5)</sup>.

### Regulación al metabolismo óseo

La fisiología del hueso se encuentra determinada por múltiples hormonas y mediadores sistémicos. Dentro de las más importantes están las hormonas sexuales, especialmente estrógenos, las hormonas reguladoras del metabolismo fosfocálcico hormona paratiroidea (PTH), calcitonina y vitamina D), glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento y otros factores de crecimiento sistémicos.

Los estrógenos, tanto en hombres como en mujeres, son uno de los principales responsables de la adquisición y mantención de la masa ósea. Ejercen sus principales acciones sobre los procesos de resorción y formación ósea a través de la modulación de la actividad osteoclastica mediada por moduladores locales del sistema RANK/osteoprotegerina y TGFβ, y por estimulación osteoblástica que favorece la síntesis de colágeno.

La PTH es una de las hormonas más importantes del metabolismo fosfocálcico. La hipocalcemia estimula su secreción y síntesis y actúa directamente sobre el hueso aumentando la resorción ósea. Su rol es elevar la calcemia aumentando la producción renal de 1,25(OH)<sub>2</sub> colecalciferol o calcitriol, la cual produce un aumento de absorción intestinal de calcio y aumenta la resorción ósea. Paralelamente la PTH reduce los niveles circulantes de fosfato e incrementa su excreción renal.

### Sistema RANK/RANK-L/osteoprotegerina (OPG)

A nivel celular, la resorción ósea está regulada por una compleja interacción entre osteoclastos y osteoblastos. Las células estromales

de la médula ósea y las células de revestimiento de la superficie ósea, ambas de la línea osteoblástica, expresan el ligando del activador del receptor NFκB o RANK-L y es el encargado de la activación del receptor RANK del sistema osteoclástico que gatilla el reclutamiento, diferenciación, activación y prevención de apoptosis de los osteoclastos. Para equilibrar este proceso, también participa la osteoprotegerina; es una proteína soluble liberada por los osteoblastos y se une al RANK-L impidiendo que se una al receptor RANK de los osteoclastos. En este proceso participan también diversas interleucinas (IL-1-IL-6, TNFα) y prostaglandinas que favorecen la actividad osteoclástica y otras como TGFβ, estimulada por estrógenos, inducen apoptosis osteoclástica y probablemente activación osteoblástica. Las hormonas sistémicas antes mencionadas actúan sobre los osteoblastos y sobre el sistema RANK/RANKL y, según el lado que predomine, será el balance neto de hueso en el proceso de remodelado<sup>(7)</sup>.

### Sistema Wnt

Más recientemente se ha descubierto la señalización del sistema Wnt como uno de los más importantes reguladores del modelado (formación) y remodelado esquelético otorgando gran importancia a los osteocitos en el anabolismo óseo. De acuerdo con este modelo, la regulación de la diferenciación y actividad osteoblástica ocurre por estímulo directo del mensaje dado por los osteocitos en respuesta a la percepción de los cambios de carga sobre los huesos y en la detección de micro daños. El sistema de señales Wnt debe su nombre a la combinación de un gen de drosophila sin alas (wingless) y a un gen de ratón (int). Las diversas formas de las proteínas Wnt se unen al receptor "frizzled" o fzl cuyo correceptor es el LRP-5 (proteína relacionada 5 del receptor de lipoproteínas de baja densidad pero que a pesar de su nombre está relacionada con el metabolismo óseo y no lipídico) en la membrana osteoblástica y juntos traducen las señales de Wnt. En un complejo proceso, esta activación lleva a la estabilización de la β catenina que a su vez promueve la multiplicación y diferenciación osteoblástica. La proteína soluble Dickkopf (Dkk) y el producto del gen SOST (esclerostina), originado en los osteocitos, antagonizan este proceso. Este mecanismo de activación e inactivación de la actividad osteoblástica abre el camino de terapias que estimulen directamente la formación ósea y ya está desarrollado un anticuerpo anti esclerostina que permitiría una gran formación ósea<sup>(3,8)</sup>.

En condiciones fisiológicas, el ciclo de remodelamiento se inicia con la remoción de la matriz ósea por los osteoclastos (aproximadamente 1 a 2 semanas de duración en humanos) y luego culmina con la producción en igual proporción de nueva matriz ósea por los osteoblastos (2-3 meses), manteniéndose la densidad mineral ósea. Al terminar, los osteoblastos pueden permanecer como osteocitos en el hueso, mantenerse en la superficie del hueso o ir a apoptosis; entrando con ello en una fase "quiescente" hasta que se repite el ciclo. Es importante mencionar que los osteocitos se mantienen activos y regulan el metabolismo del calcio-fósforo a través del control del remodelamiento óseo y flujo de calcio; y también con la secreción de FGF23 (fosfatona), RANKL (activa osteoclasto), entre otros.

Además, existe otra vía anabólica llamada "modelamiento" que consiste en la formación ósea en áreas que no fueron previamente resorbidas, a partir de los osteocitos de la superficie ósea y es sustrato de estudio actualmente.

Con respecto a la organización estructural ósea macroscópica, se reconocen 2 tipos de hueso con diferente estructura y función: cortical y trabecular. El **hueso trabecular** (cuerpos vertebrales, metáfisis de huesos largos y huesos planos) está compuesto por numerosas espículas óseas, alojando la medula ósea en su interior. Este hueso es rico en células, factores de crecimiento y hormonas. Está en permanente actividad de los osteoblastos y osteoclastos, con una alta tasa de recambio de su estructura (aproximadamente 80%). Las alteraciones de hormonas sexuales se reflejan primero ahí ya que por la gran área de recambio son muy susceptibles de pérdida en hipogonadismo y lleva predominantemente a fracturas de cuerpo vertebral, cadera y muñeca distal.

El **hueso cortical** es más denso y compacto, con gruesas capas de osteoide calcificado, ubicando principalmente en las diáfisis de los huesos largos y en los platillos vertebrales, siendo su función la de soporte. Su tasa de recambio es baja (20%), y depende principalmente de la actividad osteoblástica. Con el envejecimiento, la fragilidad ocurre por aumento de la porosidad de las corticales que lleva a fracturas diafisarias como la de húmero y es uno de los factores relevantes en las fracturas de cadera.

El hueso cortical y el hueso trabecular están compuestos de células y matriz ósea, las cuales se diferencian por el grado de mineralización y por su función. El 85% del hueso cortical está mineralizado y tiene menos de un 15% de porosidad y constituye el 80% de la masa del tejido óseo del esqueleto. Por su parte, el hueso trabecular presenta un 20-40% de hueso mineralizado, conteniendo, en el espacio restante, la médula ósea, vasos sanguíneos y tejido conectivo: representa un 20% de la masa esquelética. Como los procesos de formación y resorción ocurren en las superficies óseas, el hueso trabecular es metabólicamente más activo que el hueso cortical y es afectado precozmente ante la modificación de factores como la edad, dieta, las enfermedades y los medicamentos. El hueso cortical contribuye principalmente a las funciones estructurales y el hueso trabecular a las funciones de homeostasis mineral y de transmisión de cargas. El anciano con severa porosidad del hueso cortical y por lo tanto con un franco aumento de la superficie de área, presenta un aumento significativo de la tasa de remodelaje en esas áreas y mayor fragilidad ósea<sup>(4,5,8)</sup>.

## 2.3 Patogenia de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una disminución de la resistencia esquelética, dada por disminución de la densidad mineral ósea (aspecto cuantitativo) y alteración de la microarquitectura (aspecto cualitativo) que aumenta el **riesgo de fractura**.

Las **fracturas vertebrales** son las más comunes (70% de las Fx. osteoporóticas), generalmente T12-L1 y asintomáticas (sólo 1 de cada 4 ó 5 Fx vertebrales se diagnostican), sin factor precipitante claro (se reportan caídas solo en 25%) y tienen una alta tasa de recidiva (1 de cada 5 mujeres con fractura vertebral volverá a fracturarse en el año siguiente).

Le sigue en frecuencia las **fracturas de cadera**, donde el 90% se presenta en personas mayores de 50 años y aumenta exponencialmente con la edad. En Estados Unidos, los registros muestran una incidencia de fractura de cadera en mujeres de 2 por 1000 personas al año entre los 65-69 años y de 26 por 1000 entre los 80-84 años.), la mayoría en mujeres (80%) y en contexto de caída a nivel. Aunque no es la más frecuente, sí es la más importante en términos de morbilidad, discapacidad y costos asociados; con una mortalidad de 10-20% el primer año (mayor en los primeros 6 meses y luego disminuye con el tiempo); siendo las enfermedades crónicas previas, infecciones y complicaciones postoperatorias las causas más frecuentes). El 50% nunca recuperan su estatus funcional por completo. Además, post fractura, especialmente de cadera, se ve un aumento exponencial de una nueva fractura.

Las **fracturas de muñeca** son más frecuentes en mujeres, se inician a los 45-60 años y en 50% sobre los 65 años.

## 2.4 Fisiopatología de la osteoporosis

La patogenia de las fracturas osteoporóticas combina:

- Patogenia de osteoporosis y que implica características propias del hueso, en la cantidad y calidad.
- Riesgo de caída: alteraciones neuromusculares y ambientales.
- Tipo de caída y respuestas protectoras o de absorción de energía.

Existen 4 determinantes del riesgo óseo: la masa ósea, microarquitectura, mineralización y el recambio óseo.

Tal como describimos en la primera parte de este capítulo, la formación del hueso comienza en el útero y continúa durante la infancia y adolescencia hasta la madurez esquelética, luego de la cual el hueso es renovado permanentemente a través del remodelamiento óseo, que asegura la mantención de la masa esquelética y la existencia de hueso mecánica y metabólicamente competente. Es así como un 10% del hueso es renovado anualmente, y cada 10 años se regenera completamente. El pico de masa ósea se alcanza en la tercera década de vida y a partir de los 40 años se inicia un proceso fisiológico irreversible de pérdida de alrededor de 0.5% al año, que aumenta mucho más con la menopausia (hipoestrogenismo).

La interacción osteoblasto-osteoclasto es clave en la regulación del remodelamiento, y se han descrito 2 vías principales de comunicación: RANK-L (ligando del receptor de activación del NF kappa beta) producido por el osteoblasto en respuesta a estímulos como la PTH, la cual al unirse al RANK en el osteoclasto induce

su diferenciación y actividad resorptiva; y Osteoprotegerina (OPG), producido por osteoblastos y células del estroma ante la presencia de estrógenos, que bloquea la interacción entre el RANKL y RANK y evita la resorción ósea.

La síntesis de estos mediadores depende del nivel de activación de las vías anabólicas (las 2 principales actualmente descritas): **vía PTH** que estimula el ciclo resorción-formación (remodelamiento); y la **vía WNT** que estimula directamente el modelamiento o formación.

En la osteoporosis, existe una disfunción endocrina/autocrino y paracrino de factores y/o estas células blanco en el hueso, asociada a factores genéticos, trastornos nutricionales y mecánicos; que llevan a la incapacidad de lograr un pico de masa ósea adecuado y/o mantener la homeostasis esquelética, con un predominio de la resorción sobre la formación de matriz. Esto produce una disminución de la densidad mineral ósea (DMO), alteraciones en la microarquitectura, y finalmente fracturas.

En la actualidad, el único método para la estimación real riesgo de desarrollar fracturas en el futuro, se basa en la medición de masa ósea por estudios de imagen, como son la densitometría, la tomografía computada cuantitativa (QCT) y algunos estudios con ultrasonografía. Si bien dan una buena aproximación al problema, debemos tener en cuenta que la fisiopatología completa involucra otras variables que condicionan la fragilidad esquelética y que no siempre son diagnosticados y por lo tanto no son prevenibles o tratables.

### Masa ósea máxima

Este concepto se refiere a la máxima masa ósea que se alcanza a lo largo de la vida y que está genéticamente determinada pero influenciada por factores externos, nutricionales y hormonales, principalmente.

En condiciones de salud normal esto se alcanza alrededor de la mitad de la tercera década en la mayoría de los individuos, aunque no es simétrico en todos los sitios del esqueleto.

### Genética y raza

Una proporción importante de los cambios de masa ósea dentro de los humanos tiene una base genética y existen en la actualidad identificados alrededor de 80 loci genéticos que influyen su adquisición. Dentro de ellos, hay varios relacionados con el sistema Wnt/ $\beta$  catetina, RANK/ RANKL y diferenciación de las células mesenquimáticas. Si bien se conocen estos genes, la contribución individual es pequeña y no está claro cuáles son los que condicionan exactamente las tasas de pérdida ósea en el envejecimiento o cuales influyen directamente en el riesgo de fractura<sup>(2)</sup>.

También son relevantes los factores raciales, siendo un hecho conocido que las razas de origen africano tienen mayor densidad ósea que las caucásicas y asiáticas y que las hispanoamericanas.



Cabe mencionar también, aspectos de diferencia de tamaño y densidad de los huesos entre hombres y mujeres que aparece desde la pubertad, condicionando que el sexo masculino tenga una mayor resistencia esquelética<sup>(11)</sup>.

### Factores ambientales

La adquisición de una masa ósea óptima depende del tamaño corporal y de las cargas esqueléticas dadas por la fuerza de la gravedad y la fuerza muscular que ejerce efectos de palanca o carga axial sobre los huesos largos.

El período más sensible en este aspecto es el crecimiento de los niños en las etapas tardías de la infancia y durante el periodo de la adolescencia. Los factores especialmente relevantes, son la nutrición adecuada, el desarrollo armónico de hormonas sexuales y la actividad física. Cualquier enfermedad o condición que afecte estos elementos, redundará en un daño esquelético o falta de formación ósea que tendrá consecuencias en la vida adulta.

### Envejecimiento

El envejecimiento y el déficit de estrógenos principalmente en mujeres, pero también como factor patogénico en el deterioro esquelético de los hombres, son uno de los factores más importantes para el desarrollo de osteoporosis. En el caso de las mujeres, el cese de la actividad ovárica genera una deficiencia de esteroides sexuales relativamente brusca que produce un desbalance entre la formación y resorción ósea. En los hombres, la baja de estrógenos y andrógenos producto del envejecimiento, es más paulatina con lo que la fisiología y el equilibrio de la activación osteoclástica es menos marcado (15).

La pérdida propia del envejecimiento óseo comienza desde la cuarta o quinta década de la vida, pero con tasas muy pequeñas que hacen que sea poco perceptible hasta la séptima década en los hombres que no tienen la pérdida acelerada y abrupta de la menopausia femenina<sup>(4)</sup>.

Tal como se ha apreciado en la epidemiología de las fracturas, la pérdida asociada al déficit estrogénico condiciona una acelerada pérdida de hueso trabecular con disminución de la densidad y disrupción trabecular, llevando a fracturas vertebrales y de extremo distal del radio desde la séptima década de la vida.

Desde los 65 a 70 años, se incrementan marcadamente las fracturas condicionadas por aumento de la porosidad cortical, con fracturas diafisarias de antebrazo y húmero y posteriormente de cadera. Además de los efectos sobre la masa ósea, el envejecimiento per se, aumenta el riesgo de fractura por otros factores esqueléticos como la menor reparación del micro daño óseo, daños por estrés oxidativo que pueden activar el sistema RankL y por factores extra esqueléticos que condicionan mayor fragilidad bocio y mayor riesgo de caídas<sup>(11)</sup>.

### Déficit de esteroides sexuales

Los efectos de la privación o deficiencia de estrógenos o andrógenos han sido los más estudiados en la patogenia de la pérdida ósea propia de la menopausia y del envejecimiento. Esto condiciona un aumento en el número y la actividad osteoclástica y osteoblástica, pero con un desbalance que favorece la resorción ósea con la consiguiente pérdida de la masa esquelética. Es así como se ha reconocido que los esteroides sexuales y en especial los estrógenos tienen un efecto pro apoptosis de los osteoclastos y un efecto anti apoptosis sobre los osteoblastos y osteocitos.

Este modelo fisiopatológico se aplica tanto para la osteoporosis femenina como para la masculina dado que se conoce que la señalización de los andrógenos en los hombres se ejerce por conversión de la testosterona a estradiol y su acción consecuente sobre los receptores de estrógeno en las células óseas<sup>(12,13)</sup>.

A pesar de esta fisiología común, la osteoporosis en los hombres se caracteriza por un adelgazamiento trabecular más que por las perforaciones propias de la osteoporosis femenina. Este hecho ha permitido reconocer que la actividad de los receptores androgénicos participa en preservar en parte la estructura trabecular<sup>(13)</sup>.

### Osteocitos

Estas células son osteoblastos atrapados en la matriz mineralizada cuyo rol en la homeostasis ósea ha cobrado gran importancia en los últimos años. Viven mucho más tiempo que los osteoclastos y osteoblastos y son los responsables del ordenamiento y activación de los procesos de remodelado en la superficie ósea. Son los encargados, además, de censar daños en el hueso y condicionar la llegada de osteoclastos para iniciar un ciclo de remodelado y en paralelo controlar la actividad osteoblástica que permita determinar la cantidad de hueso a formar en ese mismo lugar.

Los osteocitos son una de las principales fuentes de producción del RANKL en caso de necesidad de reparación del hueso o frente a la detección de la disminución de la carga en algún sitio del esqueleto.

Por otra parte, los osteocitos son la fuente de **esclerostina** que es un mensaje de limitación de la actividad osteoclástica y de la generación de matriz ósea y su principal rol es regular la remodelación frente a cambios en la carga mecánica.

El aumento de la apoptosis de los osteocitos que ocurre con la edad produce inicialmente hipermineralización del hueso, pero esto lleva a una fragilidad del material esquelético. La disminución de la cantidad de osteocitos se manifiesta por un incremento en la superficie de remodelación que es un factor independiente para condicionar fragilidad ósea. Se suma a esto la falta de reparación de micro daños y además una disminución del flujo vascular óseo y de la circulación del fluido intersticial<sup>(14, 15)</sup>.

En suma, los conocimientos de la biología del tejido óseo y los condicionantes fisiológicos y de enfermedades permite entender la patogenia de la fractura osteoporótica. La masa ósea y su distribución espacial son los principales contribuyentes a la fortaleza del esqueleto. Además, el conocer los mecanismos intrínsecos de la señalización en el hueso, permite diseñar estrategias de estudio y también terapéuticas.

Concretamente el mejor conocimiento del desarrollo de moduladores selectivos de estrógenos y andrógenos, como agentes de tratamiento de osteoporosis. La identificación del rol del sistema RANK- RANKL y de la señalización de sistema Wnt ha llevado al desarrollo de medicamentos biológicos que bloquean o activan estas vías generando tratamientos diferentes y más específicos.

---

#### Referencias

- 1.- Seeman E., Delmas PD. Bone quality, the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250.
- 2.- Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21:115.
- 3.- Armas LA, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 Sep;41(3):475-86.
- 4.- Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, Amin S, Rouleau PA, Khosla S. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res.* 2008, 205–14.)
- 5.- Ensrud KE, Schousboe JT. Vertebral Fractures. *N Engl J Med.* 2011;364:1634-42.
- 6.- Khosla Sundeep, Riggs B. Lawrence. Pathophysiology of Age-Related Bone Loss and Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005; 34:1015–1030.
- 7.- Ferrari S, Bianchi M.L., Eisman J.A., Foldes A.j., Adami S., et al Osteoporosis in young adult: pathophysiology, diagnosis and management. *Osteoporos Int* 2012; 23:2735–2748.
- 8.- Clarke Bart L., Khosla Sundeep. Physiology of Bone loss. *Radiol Clin North Am.* 2010; 48(3):483-495.
- 9.- Gennari L, Khosla S, Bilezikian JP. Estrogen and fracture risk in men. *J Bone Miner Res.* 2008 Oct;23(10):1548–51.
- 10.- Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010; 31:266.
- 11.- Manolagas SC, O'Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9:699.
- 12.- Almeida M, Iyer S, Martin-Millan M, et al. Estrogen receptor- signaling in osteoblast progenitors stimulates cortical bone accrual. *J Clin Invest* 2013; 123:394.
- 13.- Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008; 35.
- 14.- Qiu S, Rao DS, Palnitkar S, Parfitt AM. Relationships between osteocyte density and bone formation rate in human cancellous bone. *Bone* 2002; 31:709.
- 15.- Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, et al. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J Bone Miner Res* 2009; 24:597

### 3. Factores de Riesgo de Osteoporosis y de Fracturas Osteoporóticas

Existen factores de riesgo que son independientes de la densidad ósea; edad, historia familiar de fracturas osteoporóticas, antecedentes de fractura previa, uso prolongado de glucocorticoides, tabaquismo e índices elevados de recambio óseo<sup>(2,3)</sup>.

El conocimiento progresivo de estos factores de riesgo más la información de densidad ósea nos permitirá predecir mejor el riesgo de fractura en los individuos<sup>(4)</sup>. Analizaremos brevemente algunos de estos factores de riesgo:

#### 3.1 Edad

Si consideramos que la densidad ósea declina con la edad, es predecible un incremento de la osteoporosis con el aumento de la edad. Los datos publicados en Chile en 1990 por Arriagada y Arinovich en una población de mujeres chilenas entre 20 y 90 años<sup>(5)</sup> o los de 1997 de los mismos autores en una población de 9873 mujeres mostró 5.2% de osteoporosis en el grupo de 50 a 59 años y de 40% sobre los 70 años<sup>(6)</sup>. Estudios realizados en Rochester, Minnesota por el Dr. LJ Melton<sup>(7)</sup>, confirman que las fracturas de cadera aumentan en el caso de las mujeres desde 4% entre los 50 y 59 años, hasta 40% sobre los 80 años.

A mayor edad mayor riesgo de fractura independiente de la densidad ósea, vale decir, a una misma Densidad ósea (igual T score) el riesgo de fractura es mayor en el viejo que en el joven<sup>(8)</sup> lo que debe ser tomado en cuenta cuando se planifican conductas terapéuticas.

#### 3.2 Trauma

Cuando el trauma produce una carga esquelética mayor a la Resistencia ósea, se produce una fractura, lo que es proporcional a la fragilidad del hueso. El riesgo de caer en un año aumenta con la edad llegando a cerca de 50% en mujeres de 85 años o más y alrededor de 30% en hombres<sup>(9)</sup> Las causas son variadas, pero en personas arias se relacionan con alteraciones posturales, de la marcha, debilidad muscular, trastornos del equilibrio, alteraciones visuales entre otras<sup>(10)</sup>.

La producción o no de la fractura por una caída va a depender también de la orientación de la caída, de la fuerza de la caída, de la amortiguación sobre el tejido óseo sometido al trauma y de la densidad de ese tejido óseo. (ver capítulo de prevención de caídas).

#### 3.3 Factores genéticos

Uno de los factores de riesgo de peso es el antecedente de fractura osteoporótica en los padres. En el estudio de factores de riesgo de osteoporosis llevado a cabo por la Fundación Chilena de Osteoporosis en una población cercana a 40.000 personas encontramos un mayor riesgo de osteoporosis cuando existía el antecedente de fractura de cadera en los padres<sup>(11)</sup>.

La importancia de factores genéticos en alrededor de 50% en la determinación de la masa ósea pico es bien conocida, especialmente por estudios en gemelos, asimismo pareciera que en alguna medida se hereda la arquitectura y la Resistencia ósea<sup>(12)</sup> desgraciadamente no están claros aún los mecanismos, a pesar de múltiples estudios de genes posiblemente implicados, se han identificado cerca de 80 locus relacionados con densidad ósea ya sea a través de señales Wnt, RANK y RANK ligando, Osteoprotegerina y diferenciación de células mesenquimáticas.

#### 3.4 Factores Nutricionales

Los principales son calcio y vitamina D. Está documentada desde hace tiempo la importancia de la ingesta de calcio en la adquisición de masa ósea en niños, adolescentes, en mujeres jóvenes y en mujeres arias<sup>(13)</sup>. El efecto positivo del calcio en la prevención de fractura de cadera ha sido demostrado en varios estudios<sup>(14)</sup> y corroborado en un metaanálisis ya en el año 1992<sup>(15)</sup>. Un estudio de cohortes reciente en 36.282 mujeres mayores de 60 años que recibieron suplementación de calcio y vitamina D tuvieron una reducción significativa (30%) del riesgo de fractura de cadera cuando la adherencia al tratamiento fue buena<sup>(16)</sup>. Cuando la ingesta de calcio es adecuada, otros factores como la sal o cafeína no influyen significativamente en el metabolismo óseo.

La deficiencia de Vitamina D es muy común en el mundo y también en Chile. En un estudio multicéntrico a lo largo de Chile González G et al. encontraron deficiencia de 25OHD en todas las regiones salvo la primera y segunda regiones en el norte<sup>(17)</sup>, esto a pesar de que consideraron normales valores de 25 OH Vitamina D a partir de 20 ng/ml. El déficit de vitamina D produce aumento de hormona paratiroidea con aumento en el recambio óseo y disminución de la masa ósea en ausencia de alteraciones significativas de la mineralización<sup>(18)</sup>.

Deficiencias severas y prolongadas de vitamina D producen raquitismo en el niño y osteomalacia en el adulto, donde se encuentran alteraciones en la mineralización del hueso, lo que provoca aumento en el riesgo de fractura.

El déficit de vitamina D es especialmente frecuente en personas arias y la sustitución en estas poblaciones ha demostrado disminución de fracturas no vertebrales<sup>(19)</sup>. Una ventaja adicional se obtiene con la mejoría de la fuerza muscular y la disminución del riesgo de caídas. La baja ingesta proteica es más frecuente a medida que avanza la edad y se asocia con menor densidad ósea y aumento del riesgo de fractura<sup>(20)</sup>. La alta ingesta de bebidas carbonatadas, especialmente bebidas cola, cada vez más frecuentes en población de jóvenes parece relacionarse también con baja densidad ósea, aunque no se ha demostrado en estudios experimentales e y algunos postulan que su efecto negativo se debería más bien a desplazamiento del consumo de lácteos en la dieta. Otro factor adicional sería un aumento de la calciuria<sup>(21,22)</sup>.

### 3.5 Sedentarismo

Es sabido que la carga aumenta la densidad del hueso y variados estudios verticales muestran este efecto benéfico, asimismo estudios aleatorizados sugieren el retardo en la pérdida ósea derivado de ejercicios adecuados, estos efectos protectores no son iguales en diferentes sitios del esqueleto. En la población añosa la inactividad física aumenta el riesgo de fractura no solo por la menor densidad ósea sino porque aumenta el riesgo de caer.

La actividad física es un estimulante de la formación ósea, por lo que es fundamental mantenerla para prevenir caídas y fracturas. En la población más joven el sedentarismo contribuye a no alcanzar una densidad ósea adecuada lo que asociado a un menor consumo de lácteos, afectará la mineralización ósea y el capital óseo que debe ser adquirido en esa etapa de la vida.

### 3.6 Tabaquismo

En 1997 un metaanálisis de 48 estudios no mostró diferencias significativas en la densidad ósea a los 50 años, pero subsecuentemente la pérdida ósea fue mayor en el grupo de fumadores llegando a ser 6% más a los 80 años, en este estudio también se sugiere un efecto del tabaco sobre el mayor riesgo de fractura independiente de la densidad ósea<sup>(23)</sup>. Otro metaanálisis muestra disminución significativa de la densidad ósea y aumento significativo de riesgo de fractura de cadera<sup>(24)</sup>.

### 3.7 Consumo de alcohol

Variados estudios demuestran los efectos deletéreos del alcohol en grandes cantidades sobre el hueso (más de dos unidades diarias = 28 g de alcohol puro) asociándose a aumento en el riesgo de fractura de cadera (RR 1.39 95% IC 1.08-1.79) este efecto sería dosis dependiente<sup>(25)</sup>.

Variados son los mecanismos invocados: efectos en el metabolismo del calcio y de las proteínas, efectos sobre las gónadas, efectos directos sobre el osteoblasto entre otros.

El consume moderado no ha demostrado efecto negativo ni en la densidad ósea ni en el riesgo de fractura, por el contrario, pareciera ser protector de riesgo de fractura vertebral especialmente en poblaciones de 60 años o más<sup>(26)</sup>.

### 3.8 Índice de masa corporal IMC

Un IMC bajo 19 es considerado un factor de riesgo de fractura y de osteoporosis<sup>(27)</sup>. Ya en 1997 se correlacionó IMC con riesgo de fractura de cadera y pérdida ósea en mujeres añosas<sup>(28)</sup>. En 2006 se publica otro estudio acerca de la respuesta de la densidad ósea a la pérdida de peso corporal inducida por restricción calórica<sup>(29)</sup>.

Alto IMC se correlaciona positivamente con masa ósea y aparece como factor protector de pérdida ósea probablemente debido a

una combinación de factores como mayor carga mecánica sobre el esqueleto y mayor producción de estrógenos en el tejido graso. La acumulación de tejido graso parece ser también un factor protector del riesgo de fractura de cadera, aunque últimamente han sido publicados trabajos que demuestran que el mayor porcentaje de masa grasa está asociado a un mayor riesgo para osteopenia, osteoporosis y fracturas no vertebrales, independiente del peso corporal, actividad física y edad<sup>(30)</sup>.

### 3.9 Hipogonadismo

Cualquiera que sea el origen del déficit de hormonas gonadales: menopausia especialmente precoz, hipogonadismo primario, amenorrea por anorexia nerviosa<sup>(31)</sup>, amenorrea por otras enfermedades crónicas; se produce un aumento del riesgo de osteoporosis y en el riesgo de fractura. Hipogonadismo debe investigarse también en el hombre<sup>(32)</sup>.

### 3.10 Medicamentos

Son numerosos los medicamentos relacionados con osteoporosis, de mayor impacto es el uso prolongado de glucocorticoides y por frecuencia las dosis altas de hormonas tiroideas, pero a la lista se agregan los anticonvulsivantes, antipsicóticos, antidepresivos, litio, metotrexato, inhibidores de la bomba de protones, inmunosupresores, anticoagulantes, GnRh agonistas, inhibidores de aromatasas, tiazolenedionas, inhibidores de andrógenos y algunos más. Todos ellos pueden causar osteoporosis por distintos mecanismos.

### 3.11 Patologías crónicas

Son múltiples las patologías crónicas que pueden conducir a osteoporosis, algunos ejemplos: enfermedades endocrinas como hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Cushing, hiperprolactinemia; nefropatías crónicas; enfermedades digestivas como enfermedad de Crohn o síndrome de mala absorción, hepatopatías crónicas, diabetes mellitus tipo 1 y 2 y enfermedades del tejido conectivo donde destaca la artritis reumatoide la que aparece como importante factor de riesgo en el estudio poblacional de la Fundación Chilena de Osteoporosis<sup>(33)</sup>.

### 3.12 Obesidad y Cirugía Bariátrica

Es importante hacer notar que la obesidad mórbida se asocia al déficit de vitamina D y por otro lado los pacientes sometidos a cirugía bariátrica con técnicas que condicionan mala absorción también presentan déficit de vitamina D<sup>(34,40)</sup>.

No se conocen las causas de la asociación de obesidad mórbida con déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario, pero se ha relacionado con un control negativo de la regeneración en la síntesis hepática de 25OHD<sup>(34)</sup>, con la disminución de la exposición solar en los pacientes con obesidad y con la baja biodisponibilidad de la vitamina D3 que estaría almacenada en el tejido graso.

La cirugía bariátrica se basa en la restricción a la entrada de alimentos al aparato digestivo o en la disminución en la absorción de los mismos y en la combinación de procedimientos restrictivos y de mala absorción o llamados mixtos. Los riesgos, entre otros, están relacionados con deficiencia de proteínas, vitaminas, anemia y patología ósea.

La deficiencia de vitamina D es una de las alteraciones más frecuentemente relacionada con las cirugías malabsortivas de la obesidad mórbida. La osteomalacia puede ser la consecuencia del

déficit marcado de vitamina D y antes del desarrollo clínico de la enfermedad debemos identificar si aparece aumento de las fosfatasas alcalinas y de hormona paratiroidea séricas con disminución de 25OHD y disminución de la calciuria para prevenir precozmente daños óseos con suplementación de calcio y vitamina D<sup>(41)</sup>.

El conocimiento de los factores de riesgo de osteoporosis nos ayuda a identificar poblaciones en riesgo de fractura y por lo tanto a prevenir adecuadamente la osteoporosis (ver capítulo 4.8. Evaluación del riesgo de fractura FRAX).

## Referencias

- 1.- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteopor Int* 2006;17:1726-1733
- 2.- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-36
- 3.- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-39
- 4.- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. A ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2002;30:251-8.
- 5.- Arriagada M, Arinovic R. Et al. BMD in a normal Chilean female population. *Third International Symposium on Osteoporosis* 1990;594-595
- 6.- Arriagada M, Arinovic R. The prevalence of osteopenia and osteoporosis in Chile. *Galenus* 1997;9:33-36
- 7.- Melton LJ III, Riggs BL. Epidemiologic features of age-related fractures. Alvioli LV. (ed): *The osteoporotic Syndrome: detection, prevention and treatment*. New York, Grune and Stratton, 1983;45-72
- 8.- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Ten years probability of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteopor Int* 2001;12:989-995
- 9.- Winner ME, Morgan CA, Evans JG. Perimenopausal risk of falling and incidence of distal forearm fracture. *BMJ* 1989;298:1486-8
- 10.- Tinetti ME, Speechley M. Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med* 1989;320:1055-9
- 11.- Arriagada M, Arinovic R. et al para el Grupo de Investigación FUNDOP Algunos datos de la Epidemiología de la Osteoporosis en Chile 5. Investigación FUNDOP. En: *Temas de Osteoporosis y Otras Enfermedades Óseas* (Arinovic R, y Arriagada M. Eds) pp 43-50 ISBN978-956-345-626-4 Fundación Chilena de Osteoporosis. Chile 2012
- 12.- Johnston CC, Slemenda CW. Pathogenesis of postmenopausal osteoporotic fractures. In: Stevenson JC, Lindsay R, eds. *Osteoporosis*. Chapman & Hall; London, 1998;53-64
- 13.- Kanis JA. The use of calcium in the management of osteoporosis. *Bone* 1999;24:279-90
- 14.- Kanis JA, Johnell O, Gullberg B et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ* 1992;305:1124-8
- 15.- Shea B, Wells G, Cranney A et al. Metaanalysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII Metaanalysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9
- 16.- Jackson RD et al. Calcium plus vitamina d supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354(10):669-83
- 17.- González GB, Alvarado J, Navarrete C et al. High prevalence of vitamina D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007;14:455-461
- 18.- Strom O, Borgstrom F, Kanis JA et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) *Arch Osteoporos* 2011 doi:10.1007/s11657-011-0060-1
- 19.- Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-2
- 20.- Rizzoli R, Bonjour JP. Dietary protein and bone health. *J Bone Miner Res* 2004;19:527-31
- 21.- Heany RP, Rafferty K. carbonates beverages and urinary calcium excretion. *Am J Clin Nutr* 2001;74:343-7
- 22.- McGartland C, Robson PJ, Murray L et al. Carbonated soft drink consumption and bone mineral density in adolescence; the northern Ireland Young Hearts Project. *J Bone Miner Res* 2003;18:1563-1569
- 23.- Law MR, Hackshaw AK. A metaanalysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *Br Med J* 1997;315:841-6
- 24.- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Smoking and fracture risk: a metaanalysis. *Osteopor Int* 2005;16:155-162
- 25.- Kanis JA, Johansson H, Johnell O et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteopor Int* 2005;16:737-42
- 26.- Espallargues M et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteopor Int* 2001;12:811-22
- 27.- De Laet C, Kanis JA, Oden A et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: metaanalysis. *Osteopor Int* 2005;16:1330-8
- 28.- Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fracture Research Group. *Am J Med* 1997;103:274-280
- 29.- Villareal DT, Fontana L, Weiss EP et al. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006;166:2502-2510
- 30.- Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83(1):146-54
- 31.- Zipfel S, Seibel M, Löwe B et al. Osteoporosis in eating disorders: a follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5227-5233
- 32.- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: Oestrogen deficiency causes both Type I and Type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-73
- 33.- Arriagada M, Arinovic R. et al para el Grupo de Investigación FUNDOP Algunos datos de la Epidemiología de la Osteoporosis en Chile 5. Investigación FUNDOP. En: *Temas de Osteoporosis y Otras Enfermedades Óseas* (Arinovic R, y Arriagada M. Eds) pp 43-50 ISBN978-956-345-626-4 Fundación Chilena de Osteoporosis. Chile 2012
- 34.- Bell NH, Epstein S et al. Evidence for alteration of the Vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985;76:370-3
- 35.- Liel Y, Ulmer E et al. Low circulating Vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988;43:199-201
- 36.- Compston JE, Vedi S et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Nutr* 1981;43:2359-63
- 37.- Hey HE, Stockholm KH et al. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating Vitamin D metabolism following jejuno ileal bypass. *nt J Obes* 1982;6:473-9
- 38.- Hyldstrup L, Andersen T et al. Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and Dietary weight reduction. *Acta Endocrinol* 1993;129:393-8
- 39.- Buffington C, Walker B et al. Vitamin D deficiency in the morbidly obese. *Obes Surg* 1993;3(4):421-424
- 40.- Heaney RP, Davies KM et al. Calcium and weight: clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2002;21(2):1525-1555
- 41.- Basha B, Ruo S et al. Osteomalacia due to Vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med* 2000;108:296-300

## 4. Diagnóstico de la osteoporosis

### 4.1 Introducción

Tal como se analizó en el capítulo anterior existen variados factores de riesgo para desarrollar osteoporosis en mujeres posmenopáusicas que no presentan otros síntomas o signos de la enfermedad, el mejor predictor de riesgo de fractura es la densidad ósea baja <sup>(1)</sup>.

La OMS desarrolló una herramienta llamada FRAX accesible en <https://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx> que permite identificar personas en mayor riesgo de fractura lo que analizaremos luego en este capítulo.

Desde el punto de vista operativo nos referiremos al diagnóstico densitométrico de la osteoporosis que está basado en la clasificación de la OMS <sup>(2)</sup> el cual es aplicable a mujeres posmenopáusicas, caucásicas, medidas por densitometría de fotón doble (DXA). Publicaciones posteriores como Position Statement de la International Society for Clinical Densitometry (ISCD) permiten aunar criterios de diagnóstico densitométrico para otras poblaciones como mujeres premenopáusicas, hombres y niños.

### 4.2 Métodos

#### 4.2.1 DXA

DXA (Dual X ray Absorptiometry) es un método que permite medir la densidad ósea y el contenido mineral en el cuerpo total y en sitios específicos tanto del esqueleto axial como periférico y específicamente aquellos con mayor riesgo de fractura como columna, cadera y muñeca.

La densitometría ósea corresponde al contenido mineral en un área del esqueleto medido.

Si bien DXA tiene sus limitaciones, DXA central continúa siendo el método de elección en la medición de la masa ósea, lo que comprende el diagnóstico de osteoporosis según criterios OMS y en el control de la respuesta a tratamiento debido a su alta precisión y muy bajas dosis de radiación. DXA tiene una alta especificidad, pero baja sensibilidad para evaluar riesgo de fractura, debido a que más del 50% de las fracturas ocurren en rango de osteopenia, por lo que su uso conjuntamente al FRAX incrementa su poder de predicción de riesgo.

El estudio de la calidad del hueso es invasivo o de limitada disponibilidad. En los últimos años se ha desarrollado el software Trabecular Bone Score (TBS) que es aplicable a los equipos DXA, que permite evaluar indirectamente la calidad del hueso. No es una medida directa de la microarquitectura ósea, sino que analiza la textura del hueso, lo que se asocia a riesgo de fractura, independiente de la masa ósea. Utiliza la adquisición habitual de columna por DXA. La longitud del cuello femoral es otro parámetro que se asocia a riesgo de fractura. A mayor longitud mayor riesgo.

Otro software disponible desde hace varios años para los equipos DXA es la evaluación de fracturas vertebrales, que requiere de una adquisición adicional de la columna vertebral en lateral. Las indicaciones son: mujer sobre 70 años u hombre sobre 80 años, pérdida de estatura de 4 cm o más, fracturas vertebrales previas y usuarios de glucocorticoides por 3 o más meses.

#### 4.2.2 pDXA o SXA

Son equipos que permiten medir sitios apendiculares especialmente antebrazo. El objetivo de estos equipos es el tamizaje poblacional.

#### 4.2.3 QUS

Quantitative ultrasound es un método que usa ultrasonido para evaluar hueso. El único sitio validado para uso clínico es el calcáneo. Los equipos validados predicen riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas (columna, caderas y cuerpo entero) y en hombres sobre 65 años. El QUS utiliza dos parámetros: el BUA atenuación al sonido y el SOS velocidad del sonido.

Discordancia entre QUS y DXA no son infrecuentes.

Es importante destacar que las mediciones periféricas son útiles para evaluar riesgo de fractura y para separar poblaciones en riesgo de osteoporosis y que deben ser tratadas. DXA central es preferible para tomar decisiones terapéuticas.

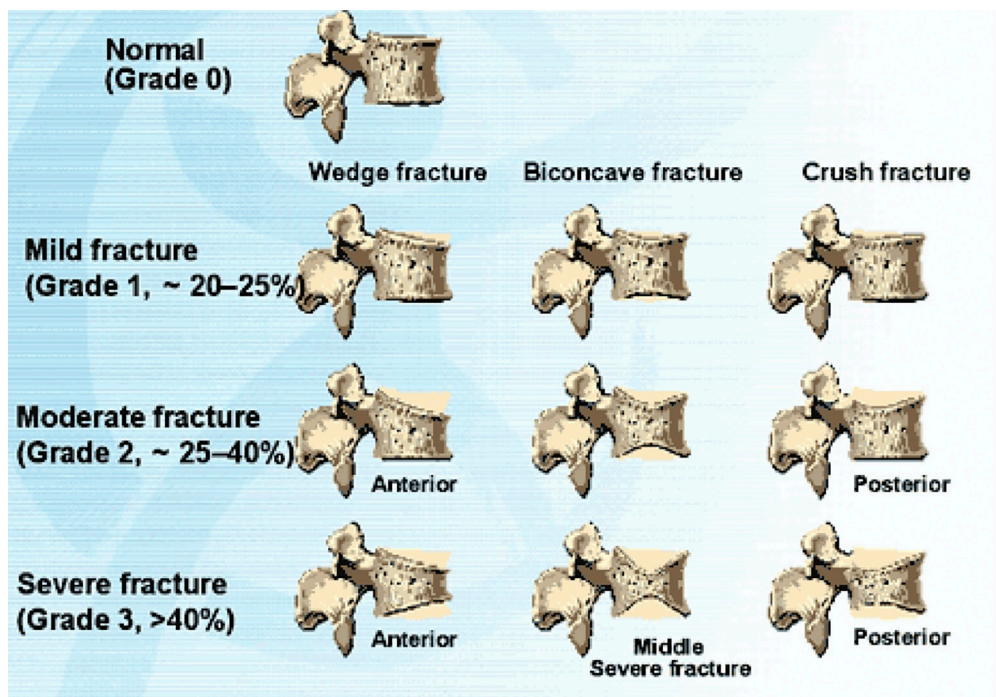
QUS no debe ser utilizado para monitorizar el tratamiento.

#### 4.2.4 Rx

La radiografía es un método de poca ayuda en el diagnóstico precoz de la osteoporosis, se necesita pérdida importante de masa ósea para que ésta sea detectada radiológicamente (30 a 50%). Una aparente disminución de densidad ósea en la radiografía no es sinónimo de osteoporosis, sin embargo, debe sospecharse al observar disminución de las trabéculas, disminución del grosor cortical y más aún deformaciones vertebrales o antiguas fracturas.

Se recomienda realizar radiografías de columna vertebral si hay dolor dorsolumbar o pérdida de estatura de >2 cm/año o acumulada >4 cm., o acentuada cifosis dorsal ya que estos pueden ser los primeros síntomas de fractura vertebral osteoporótica. Para diagnosticar la severidad de las fracturas vertebrales se desarrolló un método semicuantitativo de inspección visual midiendo la reducción de altura de la vértebra, sus cambios morfológicos y diferenciando deformidades debido o no a fractura <sup>(3)</sup> Los grados son asignados a cada vértebra basado en la cuantía de la reducción de la altura vertebral como podemos apreciar en la figura 1.

**Figura 1:** Vertebral Fractures Semi-quantitative Grading



Genant H et al J Bone Miner Res 1993;6:1137-42

### 4.3 Sitios a medir

#### 4.3.1 Los sitios que medir con DXA

- Columna AP y caderas en todos los pacientes.
- Antebrazo cuando no se pueda medir o interpretar la columna y/o caderas, en casos de hiperparatiroidismo o en pacientes muy obesos que no entren en la mesa del equipo DXA.
- Columna lateral cuando se sospeche fracturas vertebrales.
- Muchos equipos DXA disponen de software que permite la morfometría de columna vertebral y aplica la evaluación semicuantitativa de Genant (ver diagnóstico Rx cap. 4.2.4.).

#### 4.3.2 Regiones de interés

- Usar L1-L4 en columna AP.
- Sólo excluir las vértebras afectadas por cambios locales en su estructura o por artefacto.
- Usar 3 vértebras si no se pueden usar 4 y 2 si no se pueden usar 3, no se puede realizar el diagnóstico en base a una sola vertebra.
- En caderas usar cuello femoral o cadera total (el más bajo).
- En antebrazo usar el 1/3 distal del radio no dominante.

### 4.4 Indicaciones de densitometría ósea

Las recomendaciones de la ISCD 2015 para indicaciones de medición de densitometría ósea en adultos comprenden:

- Mujeres de 65 años o más.
- Hombres de 70 años o más.
- Mujeres posmenopáusicas bajo 65 años u hombres bajo 70 años con factores de riesgo.
- Adultos con fractura por fragilidad.
- Adultos con una condición (bajo peso) o una enfermedad que se asocie con baja masa ósea o pérdida ósea.
- Adultos tomando medicamentos que se asocien con baja masa ósea o pérdida ósea.
- Cualquiera que se considere para terapia farmacológica.
- Mujeres que discontinúen estrógenos.

### 4.5 Diagnóstico según clasificación de criterios OMS

Desde un punto de vista operativo, el diagnóstico densitométrico de la osteoporosis está basado en la clasificación de la OMS de 1994, el cual es aplicable a mujeres posmenopáusicas, caucásicas, medidas por densitometría de fotón doble (DXA). La International Society for Clinical Densitometry (ISCD) permite aunar criterios de diagnóstico densitométrico para otras poblaciones como mujeres premenopáusicas, hombres y niños.

#### 4.5.1 En mujeres posmenopáusicas

Clasificación de la OMS:

<b>Normal:</b>	T-score sobre -1
<b>Osteopenia:</b>	T-score entre -1 a -2.5
<b>Osteoporosis:</b>	T-score bajo -2.5
<b>Osteoporosis severa:</b>	T-score bajo -2.5 + fractura por insuficiencia

El T-score corresponde a las desviaciones estándar respecto al promedio de la población joven normal. El rango de referencia recomendado por la IOF, ISCD, OMS y NOF para el cálculo de T-score es una población de mujeres caucásicas sanas entre 20 y 29 años (NHANES III) El signo negativo indica que se encuentra bajo el promedio.

Para el diagnóstico densitométrico se debe seleccionar el T-score que resulte más bajo de los sitios medidos: columna, cuello femoral, cadera total o 1/3 distal de radio.

El T-score no puede ser intercambiado entre diferentes técnicas diagnósticas o entre diferentes sitios de medición debido a que la prevalencia de osteoporosis y el riesgo de fractura varía.

#### 4.5.2 En mujeres premenopáusicas desde 20 años hasta la menopausia

- La clasificación de la OMS no debe aplicarse a mujeres premenopáusicas sanas.
- Debe usarse Z-scores en vez de T-scores.
- El Z-score corresponde a las desviaciones estándar respecto al promedio de su misma edad. Se considera un rango apropiado Z-score hasta -2, bajo lo cual debe informarse como bajo el promedio para su edad.
- El diagnóstico de osteoporosis no debe hacerse en base a criterios densitométricos aislados, el diagnóstico puede hacerse si hay causas secundarias o factores de riesgo para fractura (Revisar FRAX cap. 4.8.).
- En mujeres perimenopáusicas se recomienda utilizar T-score.

#### 4.5.3 En hombres de 20 años o más

- En hombres menores de 50 años utilizar Z-score. Se considera un rango apropiado Z-score hasta -2.
- En hombres sobre 50 años se aplica T-score y la clasificación de la OMS.
- Aunque es discutible, se utilizan los mismos valores de corte de densidad ósea en hombres debido a que estudios observacionales muestran que el riesgo absoluto de fractura para cada valor de densidad ósea y edad es similar tanto en hombres como en mujeres.

#### 4.5.4 En niños de ambos sexos menores de 20 años

- DXA es el método preferido para la evaluación del contenido mineral y densidad ósea areal en niños.
- La clasificación de la OMS no debe aplicarse en niños, T-scores no debe usarse en niños.
- Se recomienda usar Z-score que compara según rango etario.
- La presencia de una o más fracturas vertebrales en ausencia de enfermedad local o trauma de alta energía es indicativa de osteoporosis.
- El diagnóstico de osteoporosis no debe hacerse en base a criterios densitométricos aislados, el diagnóstico debe realizarse cuando existe una historia clínica de fracturas y un Z-score menor a -2.
- Se consideran fracturas relevantes cuando han existido 2 o más fracturas en huesos largos hasta la edad de 10 años o a lo menos 3 fracturas en huesos largos hasta la edad de 19 años.
- Un Z-score superior a -2 no excluye fragilidad esquelética.
- La columna AP y el cuerpo total excluyendo la cabeza (TBLH) son los mejores sitios de medición. La cadera no es sitio recomendado en sujetos pediátricos debido a la variabilidad en el desarrollo del esqueleto en crecimiento.
- Z-scores deben ser interpretados a la luz de la mejor curva de referencia disponible según edad y sexo.
- En niños de baja estatura y retardo del crecimiento, las mediciones DXA de columna y cuerpo entero deben ser ajustadas por Z-score de la estatura.
- Se recomienda utilizar el término de baja masa ósea o densidad ósea disminuida cuando el Z-score es igual o menor a -2.
- Estudios seriados de densidad ósea deben ser hechos en la misma máquina, usando la misma técnica de medición, el mismo software y el mismo tipo de análisis.

#### 4.6 Marcadores óseos

No se recomienda la determinación sistemática de los marcadores óseos para el manejo de los pacientes con osteoporosis.

#### 4.7 Evaluación para osteoporosis secundaria

Existe un conjunto de exámenes destinados a reconocer osteoporosis secundaria, aplicables rutinariamente en varones, mujeres premenopáusicas o cuando antecedentes clínicos lo hagan recomendable. En varones y mujeres premenopáusicas se sugiere descartar osteoporosis secundaria, aún en ausencia de elementos clínicos sugerentes. En la Tabla 1 se proponen exámenes para tamizar osteoporosis secundaria. Adicionalmente en mujeres posmenopáusicas es necesario obtener exámenes relacionados con problemas de salud prevalentes que podrían condicionar la elección de una terapia particular.



Tabla 1. Estudio para osteoporosis secundaria
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemograma VHS</li> <li>- Calcemia</li> <li>- Fosfemia</li> <li>- Perfil hepático</li> <li>- Creatininemia</li> <li>- Glicemia</li> <li>-PTHi</li> <li>- TSH</li> <li>- FSH</li> <li>- Estradiol</li> <li>- Testosterona</li> <li>- Prolactina</li> <li>- Cortisol sérico</li> <li>- Factor reumatoide</li> <li>- 25(OH)D</li> <li>- Calciuria 24 horas</li> <li>- Creatininuria 24 horas</li> </ul>

#### 4.8 Evaluación de riesgo de fractura FRAX

El diagnóstico de osteopenia y osteoporosis se establece mediante la medición de Densidad mineral ósea (DMO). Sin embargo, esta medición es insuficiente en la práctica clínica, pues existen muchos otros factores condicionando el riesgo de fractura, y que son diferentes para cada persona. Por otra parte, en muchas regiones del mundo existe un acceso limitado de la población a estudios de densitometría ósea, condicionando un sub-diagnóstico y falta de tratamiento.

Sabemos que el riesgo de fractura se correlaciona de modo exponencial con la disminución de la masa ósea y que es mayor en pacientes con osteoporosis. No obstante, se observa un mayor número de fracturas en personas con osteopenia, las que con frecuencia no reciben un adecuado tratamiento<sup>(7)</sup>.

Por tal razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) impulsó el desarrollo de una herramienta que permitiese identificar a las personas con mayor riesgo de fractura y que pudiesen beneficiarse de un tratamiento farmacológico para mejorar la masa ósea. Esta herramienta, FRAX<sup>®</sup>, ha sido desarrollada por la Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas de la Universidad de Sheffield, UK, como centro colaborador de la OMS, y se encuentra disponible desde 2008. Es una herramienta accesible on-line de modo gratuito en este vínculo: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx> y contiene información específica para 62 países en 32 idiomas. El resultado del FRAX puede también calcularse hoy directamente desde los equipos de medición de densidad mineral ósea. En el mundo se realizan actualmente más de 2.3 millones de evaluaciones de FRAX anuales. La información para Chile está disponible desde 2012, sin embargo, su utilización no ha sido muy alta, solo se han realizado 38.500 evaluaciones desde entonces<sup>(8,9)</sup>.

El FRAX permite estimar **el riesgo porcentual de fractura en 10 años** en mujeres y hombres entre 40 y 90 años. Tanto para Fracturas Mayores (indicador combinado de fracturas de húmero proximal, muñeca, cadera y vertebral), así como Fractura de Cadera. Este riesgo puede calcularse indistintamente con o sin un estudio de DMO.

El cálculo del FRAX obedece a un algoritmo matemático desarrollado desde el análisis de 9 bases de datos con seguimiento prospectivo del riesgo de fractura, y luego validado en otras 11 cohortes multinacionales, totalizando más de 1.2 millones de personas/año de observación. Su cálculo puede además ser ajustado para cada país, en base a la tasa de fracturas y mortalidad local. En su cálculo se incorporan doce factores de riesgo de osteoporosis, señalados en la tabla 2.

Tabla 2. Factores de Riesgo de Osteoporosis Considerados en el FRAX
<ul style="list-style-type: none"> <li>- País de residencia</li> <li>- Edad</li> <li>- Sexo</li> <li>- Peso</li> <li>- Talla</li> <li>- Antecedente de fractura previa</li> <li>- Antecedente de fractura de cadera en los padres</li> <li>- Tabaquismo</li> <li>- Uso de corticoides</li> <li>- Artritis Reumatoide</li> <li>- Existencia de Osteoporosis Secundaria</li> <li>- Consumo de 3 o más medidas de alcohol por día</li> <li>- Marca del equipo, y valor de DMO expresado en g/cm2 o T-score</li> </ul>

El resultado obtenido permite identificar que personas se beneficiarán de una terapia antirreabsortiva o anabólica, y adicionalmente en qué pacientes es recomendable realizar una Densitometría Ósea.

El resultado del FRAX es de especial utilidad en pacientes con osteopenia y alto riesgo de fractura para indicar terapia. Asimismo, es de gran utilidad en pacientes con osteopenia y bajo riesgo de fractura, para explicarles por qué razón no requieren de tal terapia, y evitar de este modo el sobre-tratamiento.

El umbral recomendado en la mayoría de las guías clínicas para indicar terapia antirreabsortiva o anabólica está basado en las recomendaciones de la National Osteoporosis Foundation (NOF) de los EE. UU. La recomendación es prescribir tratamiento a personas con un FRAX para Fractura Mayor  $\geq 20\%$  y para Fractura de Cadera  $\geq 3\%$ . Sin embargo, este umbral fijo es diferente en algunos países, y en otros se recomienda ponderar su valor según la edad de la persona estudiada.

Del mismo modo, las guías clínicas de algunos países consideran que el hallazgo de un FRAX Mayor calculado sin densitometría ósea > 10% puede ser un indicador para realizar este estudio en mujeres menores de 65 años<sup>(10)</sup>.

Diversos autores han señalado las limitaciones que tiene el FRAX, las que pueden ocasionar una subestimación del riesgo de fractura, como son: la consideración de valores dicotómicos Si/No para variables que pueden tener expresiones variables, como son el número de fracturas previas, la cuantía del tabaquismo, la dosis de corticoides empleada, o el número de patologías inductoras de osteoporosis; así como otros factores no considerados, como son su utilidad en poblaciones inmigrantes, el uso de otros fármacos que inducen baja masa ósea, caídas, sarcopenia, niveles de vitamina D, etc.

Existen recomendaciones para hacer ajustes al resultado del FRAX en ciertas condiciones especiales, como son: la dosis de corticoides

en uso, la aplicación de una medición del score de hueso trabecular (TBS), según la longitud del eje humeral, o la historia de caídas.

Por el frecuente uso de corticoides en pacientes con patología reumatológica y su alto impacto en la inducción de osteoporosis secundaria, existen guías clínicas específicas para el manejo de la osteoporosis inducida por corticoides. Algunas de ellas incorporan el FRAX en su algoritmo. Se señala en la tabla 3 el modo de ajuste del riesgo de fractura en el FRAX según la dosis diaria de prednisona<sup>(11)</sup>.

Tabla 3. Ajustes del riesgo de fractura según dosis de corticoides.

Dosis < 2.5 mg/día	Reduce el riesgo en 20%
Dosis 2.5 – 7.5 mg/día	Usar FRAX sin ajuste
Dosis > 7.5 mg/día	Aumenta el riesgo en 15%

**Sumario:** El FRAX es un instrumento clínico disponible on-line y sin costo, que permite estimar el riesgo individual de fractura en 10 años, con o sin densitometría ósea, ayuda a definir la indicación de terapia antirreabsortiva o anabólica en pacientes con osteopenia y/o elevado riesgo de fractura. Su empleo en Chile es relativamente bajo y debe incentivarse su uso entre especialistas y médicos generales.

#### Referencias

- 1.- Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive value of BMD for hip and others fractures J Bone Miner Res 2005;20:1185-1194
- 2.- World Health Organization (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. WHO. Geneva.
- 3.- Genant H, et al Vertebral Fractures Semi-quantitative Grading. J Bone Miner Res 1993;&1137-42
- 4.- International Society Clinical Densitometry. 2015 Adult Official Positions. Iscd.org
- 5.- International Society Clinical Densitometry. 2015 Adult Official Positions. Iscd.org
- 6.- Watt NB, Adler RA, Bilezikian JP et al Osteoporosis in men: an endocrine society clinical practice guideline. JCEM June 2012, Vol 97 (6):1802-1822
- 7.- Siris E, Chen Y, Abbott T et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 2004;164(10):1108-12
- 8.- Kanis JA, Hans D, Cooper C et al. Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. Osteoporos Int 2011;22(9):2395-411.doi:10.1007/s00198-011-1713-z
- 9.- McCloskey E, Harvey N, Johansson H et al. FRAX updates 2016. Curr Opin Rheumatol 2016;28(4):433-41
- 10.- Kanis JA, Harvey N, Cooper C et al. A systematic review of intervention thresholds based in FRAX. Arch Osteoporos 2016;11:25.doi:10.1007/s11657-016-0278-z
- 11.- Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int 2011;22:809-816.

## 5. Prevención y tratamiento de la osteoporosis

### 5.1 Introducción

En los 10 años que separan esta guía de la previamente publicada por la Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral en conjunto con la Sociedad Chilena de Reumatología se han confirmado cada vez más los altos costos humanos y económicos derivados de las complicaciones de la osteoporosis. Nuevos ensayos clínicos de antiguos y recientes tratamientos confirman la utilidad en reducir riesgos de fractura en la mayoría de estas terapias que revisaremos a continuación.

### 5.2 Intervenciones no farmacológicas

#### 5.2.1 Calcio y Vitamina D

##### Calcio

El calcio tiene variados roles, por ejemplo, interviene en la conducción nerviosa, regula la acción de enzimas kinasa, interviene en la fosforilación y por este y otros mecanismos, en la contracción muscular. Al actuar como cofactor en numerosas reacciones enzimáticas es un mediador intracelular como segundo mensajero. Participa en procesos de coagulación sanguínea y a nivel óseo se deposita como hidroxapatita formando parte de la matriz mineral del hueso. Forma parte además de las placas arterioescleróticas<sup>(1)</sup>.

El calcio es el catión más abundante del organismo y en el adulto alcanza aproximadamente 1000 gramos, de los cuales el 99% forma parte del tejido óseo en forma de hidroxapatita, mientras que en el suero alrededor de la mitad está como calcio iónico y el resto circula unido a proteínas. El calcio iónico es regulado por la hormona paratiroidea, vitamina D y calcitonina.

El calcio se absorbe principalmente en el duodeno y yeyuno por dos mecanismos, uno de transporte activo dependiente de vitamina D que es el que permite el mayor porcentaje de absorción<sup>(2)</sup>. La absorción de calcio depende de variados factores entre los cuales están: cantidad de calcio ingerida, biodisponibilidad dependiente de la cantidad de vegetales de la dieta que por su contenido de xilatos y oxalatos reducen la absorción de calcio<sup>(3)</sup>, pH gástrico ácido, síndrome de mala absorción e ingesta prolongada de glucocorticoides que pueden disminuir la vitamina D y edad. En condiciones normales se absorbe un tercio del calcio ingerido, la diferencia se excreta por vía digestiva y renal.

El consumo adecuado de calcio reduce el riesgo de osteoporosis<sup>(4)</sup>. Estudios prospectivos en niños y adolescentes han demostrado que la suplementación con calcio en los alimentos mejora el desarrollo esquelético comparado con un grupo control sin suplementación<sup>(5,6)</sup>.

En adultos distintos estudios evidencian que la adecuada ingesta de calcio previene la pérdida acelerada de masa ósea. Reids y cols, demostraron que aquellos pacientes a los que se les administraba suplementos de calcio tenían una pérdida significativamente menor<sup>(7)</sup>. Los estudios de Dawson Hughes<sup>(8)</sup> y de Chapuy<sup>(9)</sup> mostraron el efecto benéfico de la suplementación con calcio y vitamina D en adultos mayores disminuyendo la pérdida ósea y previniendo fracturas no vertebrales. Ha sido difícil demostrar en estudios individuales el beneficio de la suplementación de calcio sobre el riesgo de fracturas osteoporóticas. Un estudio en 9700 mujeres mayores de 65 años seguidas un promedio de 6.6 años demostró que ni el aumento en la ingesta de calcio ya sea en la dieta o como suplementos fueron capaces de reducir la tasa de fracturas<sup>(10)</sup> resultados similares se obtuvieron en una muestra de hombres en los cuales se estudió el rol protector del calcio respecto a la incidencia de fracturas de antebrazo y cadera<sup>(11)</sup>. Por el contrario la combinación de cinco estudios clínicos con un total de 576 pacientes demostró una tendencia en la reducción de la tasa de fracturas vertebrales con un RR de 0.77 (IC 95% 0.54-1.09, p=0.14)<sup>(12)</sup>. Otro estudio en que se midió la ingesta de calcio y riesgo de fracturas en 26.749 mujeres y 7.947 hombres<sup>(13)</sup> mostró un aumento del RR entre 1 con ingesta sobre 100 mg de calcio diarios hasta RR de 1.75 con ingestas menores de 525 mg diarios.

En cuanto a las fracturas no vertebrales existen estudios en que hubo un limitado número de eventos por lo que el intervalo de confianza es extremadamente amplio RR=0.86 (IC95% 0.43-1.72, p=0.66)<sup>(14)</sup>. En el estudio WHI la adición de calcio 1000mg/d y vitamina D 400 UI/d por 7 años en 36.282 mujeres mostró una disminución del RR de fracturas de caderas 0.88, fracturas vertebrales de 0.90 en cambio en carpo el RR fue de 1.01<sup>(15)</sup>.

En un metaanálisis aparecido en JAMA<sup>(16)</sup> se observan resultados positivos en la reducción de fracturas de cadera en los grupos con adecuada dosificación y con buena adherencia a la suplementación de calcio y vitamina D.

Aunque el calcio y la vitamina d solos no son suficientes como terapia de la osteoporosis posmenopáusica, si son componentes esenciales de ella y como ya vimos son importantísimos en la adquisición de masa ósea y en su mantención durante toda la vida.

La mejor fuente de calcio son los productos lácteos, que además contienen proteínas, vitaminas y otros nutrientes. Cuando la ingesta de lácteos es insuficiente se debe recurrir a la suplementación con preparados farmacéuticos.

En una encuesta del Departamento de Nutrición de la Escuela de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile se demuestra menor consumo de calcio en la dieta a medida que disminuye el nivel socio económico de la población, por otro lado, la población rural tiene menor consumo que la población urbana y en cambio en la población infantil menor de 6 años se observa un consumo normal de 711mg/d en sexo masculino y 805 mg/d en sexo femenino. A partir de los 6 años en adelante el consumo en hombres siempre supera al de las mujeres<sup>(17)</sup>.

## Suplementos de calcio

Existen diferentes sales de calcio, carbonato, citrato, malato, gluconato, lactato y fosfatos. En Chile los más usados son carbonato, citrato y malato. El preparado farmacéutico de calcio más común y más barato es el carbonato de calcio. La absorción de éste es mala en pacientes que tienen aclorhidria o en los que consumen inhibidores de la bomba de protones en forma habitual. Otro aspecto importante en cuanto al carbonato de calcio es la solubilidad del preparado. Muchas formas farmacéuticas son pobremente solubles, por lo que sería recomendable preferir formas masticables. El citrato y el malato de calcio se absorben bien aun en presencia de aclorhidria.

La suplementación con calcio especialmente con carbonato de calcio produce con frecuencia efectos adversos gastrointestinales tales como meteorismo, constipación o una combinación de ambos. Si esto sucede se puede indicar otro tipo de suplemento o dividir y espaciar aún más las dosis durante el día y además indicarlo con las comidas.

### Recomendaciones de Dosis diaria de calcio\* (mg) (18)

Niños	
0-6 meses	300-400
7-12 meses	400
1-3 años	500
4-6 años	600
7-9 años	700
Adolescentes**	
10-18 años	1300
Mujeres	
19 años a menopausia	1000
Posmenopausia	1300
Embarazo 3er trimestre	1200
Lactancia	1000
Hombres	
19 a 65 años	1000
65 o más años	1300

\* Las dosis diarias recomendadas se refieren a la cantidad de calcio aconsejable para cada grupo.

En el caso de los niños y adolescentes se toma en cuenta el crecimiento del esqueleto y en el caso de las mujeres posmenopáusicas y adultos mayores también se toma en cuenta la menor eficiencia en la absorción intestinal de calcio

\*\* Especialmente en periodo de crecimiento rápido.

### Contenido de calcio aproximado de los alimentos\*\*

Alimento	Tamaño de la porción	Calcio en mg
Leche entera	250 ml	295
Leche semidescremada	250 ml	300
Leche descremada	250 ml	305
Leche de soya	250 ml	12
Leche de soya enriquecida	250 ml	80 a 500
Yogur no descremado	150 g	189
Yogur descremado	150 g	240
Queso fresco	100 g	86
Queso	40 g	300
Queso mozzarella	100 g	600
Ricota	½ taza	335
Helado de vainilla	75 g	75
Tofu*	100 g	200 a 500
Porotos cocidos	1 taza	120
Almendras	12 unidades	62
Brócoli cocido	½ taza	45
Espinaca cocida	½ taza	120

\* tofu procesado con sales de calcio

\*\* Adaptado de diferentes fuentes

## Exceso de calcio

El consumo de calcio excesivo es muy raro, sobre 2500 mg diarios en adulto <sup>(1)</sup> y mucho más raro aun es que este resulte en hipercalcemia. La hipercalcemia habitualmente es consecuencia de condiciones patológicas, entre las más comunes están el hiperparatiroidismo primario y algunas enfermedades malignas. La hipercalcemia puede producir insuficiencia renal, calcificaciones vasculares y de partes blandas, hipercalciuria y nefrolitiasis.

## Enfermedad cardiovascular

Desde mediados de los años 60 se habla de los efectos cardiovasculares del calcio postulándose que este disminuiría los niveles sanguíneos de lípidos debido a la reducción en su absorción y a aumento de la excreción <sup>(19)</sup>. Algunos sugirieron <sup>(20)</sup> una asociación entre mayor ingesta de calcio y menor mortalidad por causas cardiovasculares. Revisiones sistemáticas no lo han demostrado <sup>(21,22)</sup>.

En el 2010 se publicó un metaanálisis de 11 estudios en el cual más de 11.000 mujeres tomando alrededor de 1000 mg de calcio diarios tuvieron un aumento de 27% en el riesgo de infarto del miocardio <sup>(23)</sup>, este estudio ha sido controversial y su análisis ha levantado variadas críticas, entre las que analiza mujeres con suplementación de calcio sin suplementación de vitamina D, además de los estudios analizados no fueron diseñados para estudiar efectos cardiovasculares y esta población no mostró aumento de accidente vascular o muerte.

Una revisión sistemática publicada en el 2010, la que incluyó 17 estudios prospectivos y aleatorios no encontró aumento en el riesgo cardiovascular en adultos suplementados con calcio, con o sin vitamina D <sup>(24)</sup>. Recientemente Bolland et al publican un reanálisis del acceso limitado al dataset del estudio WHI CaD <sup>(25)</sup> e incorporan un metaanálisis con ocho estudios, las conclusiones reportan un aumento modesto de los eventos cardiovasculares, señalando limitaciones en el ensayo y sugiriendo mayor estudio de los efectos del calcio en los eventos cardiovasculares.

En otra revisión Reid, Bolland et al. <sup>(26)</sup> insisten en que la evidencia de sus estudios apoya el aumento de riesgo cardiovascular en relación a la ingesta de calcio sugiriendo un mecanismo en que esta mayor ingesta aumentaría el calcio sérico con cambios tanto en la coagulación sanguínea como produciendo complejos de pirofosfato que se unirían al receptor sensor de calcio, alterando la función endotelial con aumento de la calcificación aortica y engrosamiento de las placas carotideas, con resultado final de aumento de los eventos cardiovasculares y aumento de la mortalidad cardiovascular. Recientemente Anderson et al publicaron un estudio poblacional en 5448 adultos en el que plantean que la ingesta de calcio como suplementos puede aumentar el riesgo de aterosclerosis coronaria, esto no se aprecia con dietas ricas en calcio que al contrario podrían ser protectoras <sup>(27)</sup>.

A los 3 días de esta publicación la NOF subió a su sitio Web que este hecho no estaría demostrado en estudios humanos ni animales y que una dieta que no exceda de 2000 a 2500 mg de calcio al día debe considerarse sin riesgo cardiovascular.

## Hipertensión arterial

Algunos estudios muestran que una ingesta adecuada de calcio se correlaciona con presiones arteriales más bajas <sup>(28-32)</sup>.

## Litiasis renal

Los cálculos renales más frecuentes son los de oxalato de calcio por lo que algunos piensan que el consumo de calcio puede aumentar el riesgo de litiasis renal, esto está en revisión, pero en muchos casos la ingesta de calcio aparece como protectora de litiasis renal. Para la mayoría de los pacientes nuestra recomendación es evitar otros factores de riesgo tales como baja ingesta de líquidos, alimentos con alto contenido de oxalatos y al mismo tiempo permitir la ingesta de calcio en la dieta <sup>(15,33,34)</sup>.

## Conclusiones

El calcio es un mineral de gran importancia por sus variadas acciones óseas y extra óseas. A pesar de ser un elemento tan abundante en la naturaleza frecuentemente hay déficit de consumo en el ser humano lo que puede producir consecuencias importantes en el largo plazo. Tomar conciencia de la prevención de patologías a través de estilos de vida saludables, los que incluyen una dieta apropiada, en este caso consumo de lácteos o en su defecto la suplementación necesaria de calcio nos permitirá una mayor y mejor sobrevida.

## Vitamina D

Tiene un amplio papel en el metabolismo óseo, en el aparato cardiovascular, desarrollo neurológico, inmunomodulación y en la regulación del crecimiento celular.

Existen alrededor de 900 genes que responden a la vitamina D <sup>(35)</sup>.

La vitamina D3 o colecalciferol se genera en la piel por efecto de los rayos UV de la luz solar, a partir de 7-dehidrocolesterol. Un proceso semejante ocurre en los vegetales generándose vitamina D2 o ergocalciferol. Hay pocos alimentos ricos en vitamina D.

Cualquiera sea el origen, es hidroxilada en el hígado en el carbono 25 formando 25OHvitamina D o calcidiol la que es convertida en la 1,25OH vitamina D o calcitriol por hidroxilación en el carbono 1 en el riñón, el calcitriol es el metabolito activo.

El metabolito usado para determinar valores de vitamina D en el laboratorio es la 25OHD o calcidiol.

Estratificación de los niveles séricos de 25OH vitamina D (ng/ml)

Normal	30-60
Deficiencia	<30
Insuficiencia	<20
Intoxicación	>150

Holick M NEJM 2007; 357:266 Bischof-Ferrari H. Am J Nutr 2006; 84:18

¿Cuál es el nivel sérico ideal de calcidiol o 25OHD?

Tomando en cuenta la correlación inversa entre Hormona Paratiroidea (HPT) y 25OHD a todas las edades<sup>(36,37)</sup> el nivel de corte, bajo el cual se produce hiperparatiroidismo secundario, va entre 28 y 32 ng/ml de 25OHD (38,39), esto calculado en base no solo a concentración normal de HPT sérica sino también tomando en cuenta la absorción intestinal de calcio efectiva. (40) Otro indicador es la tasa de pérdida ósea, la cual es mayor en personas con 25OHD menores de 30 ng/ml, (35) y la asociación de mayor densidad ósea con niveles sobre 35 ng/ml. a esto se agrega una adecuada función neuromuscular con disminución de caídas en población añosa. (ver capítulo 5.2.4.)

Recomendaciones de uso de vitamina D

Las dosis recomendadas han ido incrementándose en los últimos años a la luz de los mayores conocimientos respecto a su importancia y respecto a la alta prevalencia de hipovitaminosis en todo el mundo y a todas las edades, aunque especialmente en los adultos mayores. Si nos basamos en la Guía de Práctica Clínica para la Evaluación, el Tratamiento y la Prevención de la Deficiencia de Vitamina D de la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos<sup>(41)</sup>:

	Suplementación	Tratamiento
Niños hasta 1 año	400 UI/d	
1 a 18 años	600 UI/d	1000 UI/d
19a 50 años	600 a 800 UI/d	1500 a 2000 UI/d
Mayores de 50 años	600 a 800 UI/d	Variable
Embarazadas y lactantes	> 600UI/d	
Personas con factores de riesgo*	Dosis doble o triple	

\* a cualquier edad con obesidad, síndrome de mala-absorción, tomando anticonvulsivantes, glucocorticoides, antimicóticos sistémicos o drogas antisida.

La misma Guía nos indica las dosis máximas tolerables de vitamina D \*

< 6 meses	1.000 UI/d
6m - 12 m	1.500 UI/d
12m - 36m	2.500 UI/d
3a – 8a	3.000UI/d
Adultos	6.000 UI/d

\* dosis mayores solo pueden ser indicadas con la supervisión médica adecuada

Los esquemas de administración de vitamina D pueden ser diarios o semanales, quincenales e incluso mensuales, en caso de deficiencias severas se requieren dosis de carga y una vez alcanzado los valores séricos normales debe continuarse con dosis de mantención.

No siempre se cuenta con la posibilidad de medir la 25OHD en cuyo caso se recomienda usar 50.000 UI/semana por 8 semanas, o 100.000UI quincenales por 2 meses y luego continuar con 1.000 a 2.000 UI diarias, ya se dijo antes que estas dosis deben duplicarse o triplicarse en caso de factores de riesgo.

---

**Referencias**

- 1.- Committee to Review Dietary References Intakes for Vitamin D and Calcium Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary References Intake for Calcium and Vitamin D. Washington DC: National Academy Press, 2010.
- 2.- Norman AW. Intestinal calcium absorption: a Vitamin D-hormone-mediated adaptive response. *Am J Clin Nutr* 1990;51:190
- 3.- Weaver CM, Heaney RP. Isotopic Exchange of ingested calcium between labelled sources: evidence that ingested calcium does not form a common absorptive pool. *Calcif Tissue Int* 1991;49:244-7.
- 4.- National Institute of Health Consensus Development Panel on Osteoporosis prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95
- 5.- Bonjour JP, Carrie AL et al Calcium enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997;99:1287-94
- 6.- Johnston CC Jr, Miller Jz et al Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *NEJM* 1992;327:82-7
- 7.- Reid IR, Ames RW et al Long term effect of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Am J med* 1995;98:331-35
- 8.- Dawson-Hughes B, Harris SS et al Effect of calcium and Vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *NEJM* 1997;337:670-6
- 9.- Chapuy MC, Arlot ME et al Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *NEJM* 1992;327:1637-42
- 10.- Cumming RG, Cumming SR et al Calcium intake and fracture risk: results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Epidemiol* 1997;145:926-34
- 11.- Owsu W, Willet WC et al Calcium intake and the incidence of forearm and hip fractures among men. *J Nutr* 1997;127:1782-7
- 12.- Shea B, Wells G et al Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis.VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9
- 13.- Warendo E, Byberg LL et al Dietary calcium intake and risk of fractures and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2011;342:d1473
- 14.- Chevalley T, Nydegger V et al effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in Vitamin D replete elderly patients. *Osteoporos Int* 1994;4:245-52
- 15.- Jackson RD, Lacroix AZ et al Calcium plus Vitamin D supplementation and the risk of fractures- NCI-NIH. *NEJM* 2006;354:669-683
- 16.- Bischoff-Ferrari HA, Willet WC et al Fracture prevention with Vitamin D supplementation : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64
- 17.- www.minsal.cl Encuesta Nacional de Consumo Alimentario 2010-2011; 174-178
- 18.- FAO/WHO 2002 Human Vitamin and Mineral Requirements.
- 19.- Yacowitz H, Fleischman AL et al effects of oral calcium on serum lipids in man. *BMJ* 1965;1:1352-1354
- 20.- Bostick RM, Kushi LH et al Relation of calcium, Vitamin D, and dairy food intake to ischemic Heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999;149(2):151-61
- 21.- Chung M, Balk EM et al Vitamin D and calcium: Systematic review of health outcomes. Evidence Report/Technology Assessment N°183. AHRQ Publication N° 09-E015, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and quality, august 2009
- 22.- Hsia J, Heiss G et al Calcium/Vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115(7):846-54
- 23.- Bolland MJ, Avenell A et al effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691
- 24.- Wang L, Manson JE et al Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Int Med* 2010;152(5):315-23
- 25.- Bolland MJ, Grey A et al Calcium supplements with or without Vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited Access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040
- 26.- Reid IR, Bolland MJ et al Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporosis Int* 2011;22:1649-1658
- 27.- Anderson JB, Kruzka B, et al Calcium intake from diet and supplements and the risk of coronary artery calcification and its progression among older adults: 10 year follow-up of a multiethnic study of atherosclerosis (MESA) *JAMA* 2016;5:e003815
- 28.- Ilender PS, Cutler JA et al Dietary calcium and blood pressure. *Ann Int Med* 1996;124:825-31
- 29.- McCarron D, Reusser M. Finding consensus in the Dietary calcium-blood pressure debate. *J Am Coll Nutr* 1996;18:3985-4055
- 30.- Wang L, Manson JE et al Dietary intake of dairy products, calcium, and Vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008;51(4):1073-9
- 31.- Appel LJ, Moore TJ et al A clinical trial of the effects of Dietary patterns on blood pressure *NEJM* 1997;336:1117-24
- 32.- Hofmeyr GJ, Atallah AN et al Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de los trastornos hipertensivos y problemas relacionados (Revisión Cochrane traducida). 2008 N° 4 Oxford: update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>
- 33.- Curhan GC, Willet WC et al Comparison of Dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;126(7):497-504
- 34.- Hall WD, Pettinger M et al Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States. *Am J Med Sci* 2001;322:12-8
- 35.- Sanchez A, Puche R et al Papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2002;11:201-17, (parte I); 2003;12:14-29 (parte II)
- 36.- Looker AC, Dawson-Hughes B et al Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30:771-7
- 37.- Gordon CM, Feldman HA et al Prevalence of Vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:505-12
- 38.- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E et al Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitaminD for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28
- 39.- Dawson-Hughes B, Heaney RP et al Estimates of optimal Vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005;16:713-6
- 40.- Heaney RP, Dowell MS et al Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-6
- 41.- Holick MF, Binkley NC et al Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30

## 5.2.2 Otros factores dietéticos

### Proteínas

En los adultos mayores hay una alta prevalencia de insuficiencia en el aporte no solo de calcio y vitamina D sino también de proteínas. Se recomienda la ingesta proteica de 1 g/kg de peso corporal en pacientes con osteoporosis<sup>(1,2,3)</sup>. La corrección de baja ingesta proteica en pacientes con fractura de cadera reciente ha mostrado mejorar significativamente la evolución al disminuir la tasa de complicaciones tales como escaras, anemia severa e infecciones intermitentes, esto permite además disminuir la estadía hospitalaria<sup>(4)</sup>.

### Magnesio

Frecuentemente se menciona la importancia del magnesio en la absorción del calcio. A pesar de estar presente en vegetales verdes, en cereales, en nueces y almendras con frecuencia el aporte diario por la dieta es insuficiente, siendo la recomendación de ingesta diaria de 300 a 350 mg.<sup>(5)</sup>

La hipomagnesemia severa puede asociarse a hipocalcemia y resistencia a la vitamina D y esto es raro de ver salvo en casos de malnutrición severa. No hay datos suficientes que muestren que la suplementación de magnesio juegue algún rol en la absorción de calcio o en la prevención o tratamiento de la osteoporosis<sup>(6-10)</sup>.

### Fitoestrógenos

El contenido de diferentes isoflavonas que son una clase de fitoestrógenos se encuentra en abundancia en diferentes tipos de alimentos especialmente la soya. La mayoría de los estudios disponibles no muestran efectos significativos en la densidad ósea, en marcadores de recambio óseo o en el riesgo de fractura<sup>(11-14)</sup>.

---

### Referencias

- Hannan MT, Tucker KL et al Effect of Dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:2504-2512
- Rapuri PB, Gallagher JC et al Protein intake : effects on bone mineral density and the rate of bone loss in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1517-1525
- Heany RP, Layman DK et al Amount and type of proteins influences bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1567S-1570S
- Tkatch L, Rapin CH et al Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr* 1992;11:519-525
- Prince RL, Devine A et al Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-875
- Mutlu M, Argun M et al Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal postmenopausal women *J Int Med Res* 2007;35:692-695
- Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1232S-1239S
- Qdabasi E, Turan M et al Magnesium, zinc, copper, manganese, and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis. Can magnesium play a key role in osteoporosis? *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:564-567
- Durlach J, Bac P et al Magnesium status and ageing: an update. *Magnes Res* 1998;11:25-42
- Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. *Osteoporos Int* 1996;6:453-461
- Alexandersen P, Toussaint A et al Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Ipriflavone Multicenter European Fracture Study. *JAMA* 2001;285:1482-1488
- Chen YM, HoSC et al Beneficial effect of soy isoflavones on bone mineral content was modified by years since Menopause, body weight, and calcium intake: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2004;11:246-254
- Cassidy A, Albertazzi P et al Critical review of health effects of soya bean phyto-oestrogens in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc* 2006;65:76-92
- Ma DF, Qin LQ et al Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women :meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008;27:57-64



### 5.2.3 Actividad física

Los factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis son muchos y diferentes entre sí, algunos no pueden ser modificados como la edad, sexo, enfermedades hereditarias etc. Otros son modificables, así la prevención es una herramienta importante para reducir la incidencia de osteoporosis. La actividad física es un instrumento válido de prevención, aumentando la masa muscular y la masa ósea. Con relación a los efectos de la actividad física en el metabolismo óseo, se sabe que el ejercicio actúa en las vías moleculares de la remodelación ósea involucrando todas las células del tejido óseo. El ejercicio siempre tiene un efecto beneficioso en los pacientes con osteoporosis y no solo en la homeostasis ósea sino también en todo el sistema músculo esquelético <sup>(1)</sup>.

La actividad física es uno de los mejores métodos para incrementar y mantener la densidad mineral ósea, tiene un importante rol en mantener el pico de masa ósea y por lo tanto reducir el riesgo de futuras fracturas osteoporóticas. Hay estudios que muestran que los atletas que practican ejercicios de alto impacto tienen mayor densidad mineral ósea que aquellos que practican otro tipo de ejercicios <sup>(2)</sup>.

Hay evidencia que el ejercicio en etapas tempranas de la vida contribuye a adquirir un mayor pico de masa ósea y que los ejercicios de resistencia y de impacto serían los más beneficiosos. El ejercicio en la mediana edad tiene numerosos beneficios en la salud, pero hay pocos estudios en los efectos sobre la densidad mineral ósea. El ejercicio durante la vejez junto con una adecuada ingesta de calcio y vitamina D, tiene un menor efecto en la disminución de la pérdida de densidad mineral ósea, pero está claro que el ejercicio durante la vejez incluso en personas sobre los 90 años puede aumentar la masa muscular y la fuerza al doble o incluso más en individuos frágiles. También hay evidencia que el ejercicio en adultos mayores mejora la función cognitiva, retarda la pérdida de independencia y esto contribuye a mejorar su calidad de vida. Estudios randomizados muestran que el ejercicio puede reducir el riesgo de caídas en un 25% <sup>(3)</sup>.

En relación con cuál sería el tipo de ejercicio más efectivo un metaanálisis evaluó los efectos de programas de caminatas en la densidad mineral de columna y caderas y concluyó que las caminatas regulares no tendrían efecto en mantener la DMO en columna pero que los efectos positivos en cuello femoral eran evidentes. Evidencia reciente indica que combinar entrenamiento con diferentes tipos de ejercicios de resistencia y entrenamiento aeróbico con carga de peso que incluya caminar saltar y correr sería lo más recomendado, mientras el ejercicio de resistencia produce carga muscular el ejercicio aeróbico con carga de peso ejerce una fuerza mecánica adicional a la gravedad sobre el hueso.

Hay pocos estudios realizados en humanos que evaluaron el efecto de la frecuencia del ejercicio en el hueso. La academia de deporte de USA recomienda que realizar 3 o más sesiones de ejercicio por semana aumenta la masa ósea en adultos mayores. En esta revisión todos los artículos seleccionados practicaban 3 o más sesiones de actividad física por semana.

El ciclo de remodelación ósea dura entre 4 a 6 meses por lo que este es el período mínimo de tiempo que se requiere para tener cambios significativos en la densidad mineral ósea. Persistencia es una de las claves en la salud ósea a largo plazo.

La disminución de la densidad mineral ósea es un problema que va en aumento en las sociedades modernas y el ejercicio es una de las medidas no farmacológicas más importantes para mantener y/o mejorar la densidad mineral ósea. Un programa intensivo 3 o más veces por semana que incluya ejercicios variados considerando las necesidades individuales de cada persona y promueva el cumplimiento a largo plazo tendrá un impacto positivo en la densidad mineral ósea.

---

#### Referencias

- 1.- Castrogiovanni P , Szychianska MA The importance of physical activity in osteoporosis. From the molecular pathways of the clinical evidence. *Histol Histopathol* 2016 Nov 31 (11) 1183-94
- 2.- Bailey CA , Brooke Wavell K Exercise for optimising peak bone mass in woman *Proc Nutr Soc* 2008 Feb 67 (1) 9-18
- 3.- National institutes of health consensus development panel on osteoporosis 2000 March 27-29
- 4.- Marilyn St. James M , Carroll S Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal woman *Bone* 2008 Sep 43 (3) 521-31
- 5.- Jung Eun Kim, Hwasil Moon The effects of exercise training and type of exercise training on changes in bone mineral density in korean postmenopausal woman : a systematic review *J Exerc Nutrition Biochem* 2016 20 (3) 007-0015
- 6.- McNeely E Training to improve density in adults : A review and recommendations [www.thesportjournal.org](http://www.thesportjournal.org) By US Sports Academy

## 5.2.4 Prevención de caídas

### Introducción

La caída se define ampliamente como "el desplazamiento del cuerpo en forma inadvertida y súbita hacia un plano inferior con relación a la presencia de uno o varios factores, con o sin pérdida del estado de conciencia o lesión". La OMS, la define como "consecuencia de cualquier acontecimiento que precipite al paciente al suelo en contra de su voluntad" <sup>(1)</sup>.

Las caídas en personas mayores son frecuentes y son un factor de riesgo mayor que puede comprometer su independencia y funcionalidad. Como la mayoría de los síndromes geriátricos, las caídas ocurren usualmente cuando alteraciones de múltiples dominios comprometen la capacidad compensatoria de ese individuo mayor <sup>(2)</sup>.

Sabemos que en general no tienen la atención clínica necesaria por varios motivos: El paciente no menciona el evento a su equipo de salud, no hay injuria al momento de la caída, no se indaga en la historia previa de caídas o bien el paciente y/o su tratante las interpretan como parte normal del envejecimiento. Generalmente el tratamiento del daño causado por una caída no incluye una investigación acuciosa de la causa que la originó ni su prevención.

Las caídas en personas mayores pueden aumentar la morbilidad de los pacientes que la presentan, siendo una causa mayor de trauma, fatal y no fatal <sup>(3)</sup>. La importancia de prevenir las caídas se enfatiza por un estudio que determinó que el 80% de las mujeres mayores preferirían morir antes de presentar una fractura de cadera que determine su institucionalización <sup>(4)</sup>.

Existe un número de condiciones físicas y ambientales que predisponen a caer y que son modificables. Hoy hay consenso que los clínicos encargados del cuidado de personas mayores debieran preguntar de forma rutinaria sobre caídas, evaluación del riesgo de las mismas e identificar potenciales factores de riesgo.

### Epidemiología

La incidencia de caídas aumenta con la edad y varía de acuerdo a si el paciente vive en su domicilio o está institucionalizado. Entre el 30-40% de las personas mayores de 65 años que viven en la comunidad caen por año <sup>(5,6)</sup>, aumentando hasta un 50% en personas mayores de 80 años <sup>(10,11,12)</sup>. Por otra parte, un 50% aproximadamente de individuos institucionalizados presentan una caída anual. De este grupo un 60% de los que tenían historia de caída previa volverán a caer <sup>(7)</sup>.

Las caídas en general traen como consecuencia injuria de algún tipo, generalmente daño de tejidos blandos, manifestado por equimosis y contusiones. En un estudio de mujeres mayores de 70 años seguidas por 2 años, 41% de las caídas resultaron en injuria menor y 6% en injuria mayor <sup>(13)</sup>. Otros estudios han encontrado un porcentaje de 5-10% de injuria mayor entre personas mayores viviendo en la comunidad, entre las que destacan fracturas, trauma craneoencefálico

(TEC) y laceraciones mayores <sup>(10,14)</sup>, porcentajes que aumentan en pacientes institucionalizados hasta un 10-30% <sup>(15,16)</sup>. Las caídas dan cuenta de un 62% de las injurias no fatales en personas mayores de 65 años que ingresan a Urgencia en EE. UU. Aproximadamente un 5% de las caídas en personas mayores requiere hospitalización <sup>(17)</sup>. El número de hospitalizaciones asociadas a caídas aumentará de forma substancial con el aumento de la población. En los países bajos, el número de hospitalizaciones por caídas se duplicó entre 1981 y 2008 <sup>(18)</sup>.

### Morbimortalidad:

Las injurias asociadas a caídas se asocian con un aumento significativo en morbilidad, entre las que destacan <sup>(11)</sup>:

- Declinación de estado funcional
- Aumento probabilidad de institucionalización
- Mayor uso de servicios sanitarios y costos

Comparado con la hospitalización por otros motivos, las hospitalizaciones por caídas resultantes en fractura de cadera u otras injurias implican peores resultados y mayor frecuencia de institucionalización <sup>(19)</sup>. Cerca del 95% de las fracturas de cadera son causadas por una caída <sup>(13)</sup>. Entre las personas mayores que viven en la comunidad, entre un 25 a 75% no recupera su estado funcional previo a caer (8). En un estudio australiano, 9.5% de los pacientes hospitalizados por caídas fueron institucionalizados al alta <sup>(14)</sup>. En un estudio prospectivo a 14 años de seguimiento de personas mayores de 70 años, la recuperación posterior a una caída que requirió hospitalización estuvo relacionado con el estado funcional previo a hospitalizarse <sup>(15)</sup>.

En un estudio de 1100 personas mayores de 70 años, funcionalmente independientes, seguidas prospectivamente por tres años para evaluar la incidencia e impacto de las caídas, se reportaron los siguientes resultados <sup>(11,16)</sup>:

- Aquellos que sufrieron al menos una caída experimentaron una declinación en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Esta restricción de actividades fue reportada en 24% de quienes presentaron una caída reciente versus 15% de los que no cayeron.
- Un total de 133 participantes (12%) fue institucionalizado. Después de ajustar por otros factores de riesgo, la probabilidad de institucionalización aumentó progresivamente para aquellos sujetos con una caída única no grave, 2 o más caídas no graves o al menos una caída grave (Riesgo relativo 3.1, 5.5 y 10.2 respectivamente).
- Sólo la mitad de las personas mayores que caen son capaces de pararse sin ayuda. Quienes se caen y no son capaces de pararse por sí mismos tienen mayor probabilidad de declinación funcional (35% versus 26%) <sup>(20)</sup>.
- La mortalidad como consecuencia directa de una caída ocurre menos frecuentemente que otras injurias relacionadas a ésta, sin embargo, las complicaciones resultantes de las caídas son una causa importante de muerte en personas mayores de 65 años <sup>(21)</sup>, correspondiente a la 5ta causa de muerte en este grupo

etario. En un estudio de personas mayores que consultaron al Servicio de Urgencia después de una caída, un 2.2% resultó en muerte <sup>(22)</sup>, porcentaje que aumenta con la edad, siendo las tasas de mortalidad en personas mayores 3 veces más alta que personas jóvenes, siendo además más susceptibles de fracturas de huesos largos y pelvis <sup>(23)</sup>.

En Chile, la Encuesta Nacional de Salud año 2010 estableció una prevalencia de fracturas en personas mayores de 65 años de 27.8%, con una prevalencia de 30.5% y 24.1% en mujeres y hombres respectivamente, con un promedio de caídas en el período 2009-2010 de 1.3 para ambos sexos (1.6 para mujeres y 0.8 en hombres). Existen diferencias también según nivel socioeconómico (NSE), así personas de NSE bajo tienen prevalencia de fractura en ambos sexos de 22.9% versus 14.6% en personas de NSE alto. No se observaron diferencias significativas en el número promedio de fracturas en función de la región de residencia de la persona <sup>(24)</sup>.

## Cambios envejecimiento asociado a mayor riesgo de caídas

La aproximación clínica para la prevención de caídas en personas mayores requiere conocer los cambios propios del envejecimiento que afectan el control postural y aumentan el riesgo de caídas, entre los que destacan:

- Alteración sensibilidad propioceptiva de extremidades inferiores <sup>(25)</sup>.
- Alteración función vestibular, por pérdida de células laberínticas, células ganglionares vestibulares y fibras nerviosas.
- Alteraciones sistema nervioso central, con pérdida de neuronas y alteración de neurotransmisores (dopamina) en ganglios basales <sup>(26)</sup>.
- Alteraciones a nivel muscular, manifestadas por:
  - Activación de músculos proximales de extremidades inferiores (por ejemplo, cuádriceps) versus músculos distales (tibial anterior) <sup>(27)</sup>.
  - Mayor contracción de músculos antagonistas, con un retardo en el inicio del movimiento <sup>(28)</sup>.
  - Disminución de rangos articulares en extremidades inferiores <sup>(28)</sup>.

Infiltración grasa a nivel fibras musculares, con disminución performance y aumento del riesgo de discapacidad.

- Déficit visual, manifestado por disminución de agudeza visual, percepción profundidad y contraste, además de adaptación a la oscuridad <sup>(29)</sup>.

## Factores de riesgo de caídas

A continuación, se presenta un resumen de evidencia de los principales factores de riesgo asociados a caídas:

**Sarcopenia:** La debilidad muscular de extremidades inferiores es uno de los principales predictores de caídas. En un estudio prospectivo que evaluó la tasa de caídas en pacientes sarcopénicos versus no sarcopénicos, la sarcopenia resultó ser predictor de caídas en hombres y mujeres, utilizando la definición de Baumgartner basada exclusivamente en disminución de masa magra (RR = 1.54; IC 95% 1.09-2.18) <sup>(30)</sup>.

**Historia de caídas:** Una historia previa de caídas aumenta el riesgo de caídas futuras (OR 5.9) <sup>(31,32)</sup>.

**Fractura de cadera previa:** Pacientes que ya tuvieron una fractura de cadera tienen un riesgo aumentado de presentar una nueva fractura de cadera <sup>(33)</sup>. Entre 481 participantes del Estudio Framingham que presentaron una fractura de cadera, un 14.8% tuvo una segunda fractura durante un seguimiento a 4 años, riesgo acentuado con mayor edad y mayor capacidad funcional.

**Alteraciones de la marcha y equilibrio:** Cambios de la marcha, como menor elevación del pie al caminar, pasos más cortos y mayor base de sustentación, marcha cautelosa y más lenta (se estima una disminución de 1% por año). Inestabilidad postural: cambios del sistema propioceptivo y vestibular, enlentecimiento de la velocidad de reacción, mayor balanceo, cambio en las estrategias corporales de respuesta frente al desequilibrio.

**Hipotensión Arterial:** La regulación estricta de la presión arterial sistémica es un contribuyente importante en el mantenimiento de la postura bípeda <sup>(34)</sup>. La hipotensión postural puede producir alteración de la perfusión cerebral que aumenta el riesgo de caídas <sup>(35)</sup>. Las causas de hipotensión arterial en personas mayores incluyen:

- Declinación sensibilidad de baroreceptores al estímulo de hipotensión, manifestado en una incapacidad de aumentar la frecuencia cardíaca cuando disminuye la presión arterial.

Reducción en contenido de agua corporal total, lo que aumenta el riesgo de hipovolemia efectiva frente a una enfermedad aguda, uso de diuréticos o golpe de calor. Lo anterior es acentuado por una reducción en la secreción de aldosterona.

**Enfermedades crónicas:** Una serie de enfermedades crónicas se asocian con aumento en riesgo de caídas, entre las que destacan <sup>(13,36,37)</sup>:

- Enfermedad de Parkinson: aumenta el riesgo de caídas por varios mecanismos: rigidez de extremidades inferiores, enlentecimiento motor, efecto hipotensivo de drogas utilizadas en su manejo y (en algunos casos) deterioro cognitivo.

- Dolor crónico musculoesquelético: Aumenta el riesgo de caídas, el que se asocia a severidad del dolor y número de sitios involucrados.
- Osteoartritis de la rodilla, que afecta la movilidad, estabilidad postural y la marcha.
- Enfermedad cerebrovascular y cardiovascular.
- Diabetes
- Déficit visual y auditivo

**Deterioro cognitivo:** Una revisión sistemática y metaanálisis demostró que el deterioro cognitivo global, y específicamente la alteración de funciones ejecutivas, se asoció con aumento riesgo caídas<sup>(38)</sup>. En un estudio de 1600 personas mayores de 75 años, el riesgo de fractura de cadera a 6 años de seguimiento fue el doble cuando el score en el Mini Mental Test fue concordante con deterioro cognitivo leve (18 a 23 puntos) comparado con aquellos con puntuación normal<sup>(39)</sup>. Además, los cambios anatómicos asociados con el deterioro cognitivo se han asociado a mayor riesgo de caídas. En un estudio prospectivo, el volumen de lesiones en sustancia blanca encefálica se asoció directamente con aumento riesgo caídas<sup>(40)</sup>.

**Fármacos:** La medicación en uso es uno de los principales factores de riesgo modificables de caídas. Además del tipo específico de medicamento, el número de fármacos en uso y los ajustes de dosis de éstos se asocian a mayor riesgo de caídas (41). Además, la poca adherencia al tratamiento farmacológico también ha demostrado ser un factor de riesgo (42).

- **Antihipertensivos:** Vasodilatadores se asocian a un mayor riesgo de caídas<sup>(44)</sup>. En un metaanálisis de 22 estudios se encontró una relación directa entre su uso y riesgo de caídas (OR 1.24 95% IC 1.01-1.50).
- **Drogas psicotrópicas:** En un metaanálisis de 22 estudios que evaluaban en riesgo de caídas de diferentes fármacos psicotrópicos, se encontró lo siguiente<sup>(43)</sup>:
  - Hipnóticos** (OR 1.47, 95% Intervalo confianza (IC) 1.35-1.62).
  - Neurolépticos** (OR 1.59, 95% IC 1.37-1.83).
  - Antidepresivos** (OR 1.68, 95% IC 1.47-1.91). El uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina no tendría ventajas comparativas frente a antidepresivos tricíclicos en relación a las caídas<sup>(99)</sup>.
  - Benzodiacepinas** (OR 1.57, 95% IC 1.43-1.72).

**Alcohol:** Bebedores problema tienen un riesgo 2 veces mayor de caídas comparado con personas que no beben (RR 1.59, 95% IC 1.30-1.94)<sup>(45)</sup>.

**Calzado:** El menor riesgo lo tienen las suelas planas, delgadas y duras. El calzado de mayor riesgo es el que tiene tacos y menor superficie en contacto con el suelo. Andar a descalzo o con calcetines también aumenta el riesgo de caer.

**Factores ambientales:** Entre los que destacan una mala iluminación, una inadecuada disposición del mobiliario y la falta de adaptación de baño, cocina y escaleras a personas en riesgo de caídas. Interactúan frecuentemente con los factores propios del paciente o intrínsecos. Se ha demostrado que pacientes con alto riesgo de caídas tienen una reducción significativa de éstas comparados con placebo (RR 0.64) cuando se realizan modificaciones ambientales por un terapeuta ocupacional<sup>(46)</sup>.

**Institucionalización:** Las caídas en pacientes hospitalizados o que viven en residencias son más frecuentes y están asociadas a mayor morbilidad que aquellas que ocurren en la comunidad. En un estudio transversal de residencias en EE. UU. (230.730 pacientes), 21% de los nuevos residentes que permanecieron por más de 30 días tuvieron al menos una caída en este período. Las barandas se han asociado en algunos reportes con un aumento en daños físicos y muerte y no reducirían la probabilidad de caer en residencias<sup>(47,48)</sup>.

#### Otros:

- En un estudio prospectivo de seguimiento a 9 años que evaluó la incidencia de fractura de cadera, la presencia de lesiones sustancia blanca subcorticales evidenciadas en Resonancia de Cerebro se correlacionó con aumento en riesgo de fractura en pacientes entre 65 y 80 años (HR 2.7 95% IC 1.1-7.1)<sup>(49)</sup>.
- Niveles de vitamina D: En personas mayores de 65 años, bajos niveles de vitamina D (< 10 ng/ml) se asoció a mayor riesgo de sarcopenia. Concentraciones menores a 20 ng/mL también están asociadas a peor rendimiento físico y mayor deterioro funcional en personas mayores<sup>(50,51)</sup>.

### Estimación del riesgo de caídas

Las guías de la Sociedad Americana de Geriátría (AGS), la Sociedad Británica de Geriátría (BGS) y la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos proponen el siguiente algoritmo<sup>(52)</sup>:

- A todas las personas mayores (o a sus cuidadores) se les debe preguntar una vez al año si han presentado caídas, su frecuencia e indagar en dificultades de la marcha y equilibrio.
- Para pacientes que reporten una única caída, se debería evaluar alteraciones de la marcha y equilibrio para determinar quiénes se benefician de una evaluación geriátrica multifactorial.
- La evaluación multifactorial del riesgo de caídas debiera realizarse a personas mayores que reportan dos o más caídas, dificultades de la marcha y equilibrio o que requieren atención de urgencia y/o hospitalización producto de la caída.

## Evaluación de pacientes con alto riesgo de caídas

Una historia clínica y examen físico exhaustivo permitirán detectar a los pacientes con alto riesgo de caídas.

**Anamnesis:** El antecedente de una caída previa es considerado uno de los principales factores de riesgo para presentar una nueva caída<sup>(53,54)</sup>. En la anamnesis es importante consignar la actividad que la persona estaba realizando al momento de caer, si hubo síntomas prodrómicos donde y cuando ocurrió la caída. Es importante consignar si hubo pérdida previa de conciencia, por cuanto este factor se asocia a caídas graves y puede estar relacionado con hipotensión ortostática, cardiopatía estructural o enfermedades neurológicas. Además, resulta importante consignar las comorbilidades que aumentan el riesgo de caer, indagar sobre fármacos en uso (con énfasis en drogas psicotrópicas y antihipertensivos) y factores ambientales.

**Examen físico:** Debe ser completo y cuidadoso, destacando: Presión arterial (PA) y pulso con paciente en decúbito luego de reposo de 5 minutos, si la PA se toma 3 minutos después, al ponerse de pie, y hay descenso de presión sistólica mayor a 20 mmHg existe ortostatismo. Si no hay cambio en frecuencia cardíaca puede sospecharse alteración de baroreceptor. Examen cardiológico completo. Masaje de seno carotideo sólo bajo estricta vigilancia y en aquellos pacientes sin enfermedad cerebrovascular ni anomalías de conducción. Se define como síndrome del seno enfermo si se verifica asistolia o pausa sinusal mayor a 3 segundos o una caída de presión sistólica superior a 50 mmHg. Signos de anemia. Examen neurológico completo.

**Evaluación función muscular:** Uno de los aspectos más importantes a considerar en pacientes que han caído consiste en evaluar de forma integrada la función neuromuscular, que puede realizarse mediante diferentes test:

**-POMA (Performance Oriented Mobility Assessment):** mide balance (9 ítems) y marcha (7 ítems), usando una escala ordinal con puntaje entre 0 (alteración significativa performance) y 2 puntos (sin alteración performance), con un total de 28 puntos. Entre menos puntos, más riesgo de caídas, no tiene un claro punto de corte. Más conocido como Tinetti<sup>(55)</sup>.

**-Test Get Up and Go:** puede ser utilizado para evaluar la marcha en sus características, y también se puede realizar con medición de tiempo, lo que ayuda a identificar enlentecimiento de la marcha. Se mide que el paciente se levante de una silla sin ayuda de los brazos, camine tres metros, gire, vuelva a caminar y se siente sin ayuda de los brazos. Cortes mayores a 15 segundos sugieren mayor riesgo de caídas<sup>(56)</sup>.

**-SPPB (Short Physical Performance Battery):** evalúa función de tren inferior. Mide balance, marcha en tándem y semi tándem, velocidad de la marcha y tiempo para levantarse de una silla 5 veces. Scores <9 predicen de forma independiente el deterioro en actividades básicas de la vida diaria y movilidad reducida entre 1 a 6 años de seguimiento. Sus componentes de forma independiente también son predictores de caídas<sup>(57)</sup>.

**-Test de estancia unipodal:** Consiste en mantener el equilibrio corporal el mayor tiempo posible apoyado en una extremidad inferior. A la orden del evaluador, la persona deberá levantar una extremidad inferior hasta lograr una posición de 90° en cadera y rodilla. En ese momento se inicia el registro del tiempo (cronómetro) en que la persona es capaz de mantener esta posición. Es necesario que la persona repita la prueba tres veces en cada lado, registrando el mejor tiempo obtenido. Luego, se debe repetir en el lado contrario. Se considera como equilibrio normal, aquella persona que es capaz de mantener la posición descrita por más de 5 segundos. Equilibrio alterado: persona que registra menos de 4 segundos sobre la extremidad de apoyo<sup>(58)</sup>.

**-Evaluación del tren superior:** Un estudio reciente ha demostrado que, en el escenario de pacientes admitidos en Unidades de Trauma, la alteración en la flexo extensión del codo durante un período de 20 segundos es predictor de riesgo de caídas en un seguimiento a 30 días post alta<sup>(59)</sup>.

**-Otros:** Dificultades en poder realizar 2 o más tareas simultáneas (por ejemplo, caminar y hablar a la vez), puede identificar personas con alto riesgo de caídas. Un estudio en 60 personas mayores encontró que aquellos que tenían dificultades en caminar mientras recitaban el alfabeto presentaron mayor riesgo de caídas (OR 7.02)<sup>(60)</sup>.

**Laboratorio y Test Diagnósticos:** No hay una evaluación diagnóstica estándar a realizar en un paciente con historia de caídas o alto riesgo de caer.

El laboratorio general, debe incluir hemoglobina, BUN, creatinina y glicemia, pueden ayudar a excluir anemia, deshidratación o diabetes descompensada. No hay evidencia que respalde el uso rutinario de monitoreo con Holter de ritmo en individuos que han caído. Por otro lado, se ha demostrado que la hipersensibilidad del seno carotideo puede contribuir a caídas y fracturas de cadera en personas mayores, por lo que algunos recomiendan realizar masaje seno carotideo bajo monitoreo estricto de frecuencia cardíaca y presión arterial en personas mayores que presenten caídas inexplicadas. En la misma línea, la decisión de realizar un ecocardiograma, imagen cerebral o estudios radiográficos debieran ser guiados por los hallazgos en la anamnesis y examen físico. Así, un Ecocardiograma debiera reservarse para pacientes con cardiopatía estructural que se cree pueda estar influyendo en la regulación de la perfusión cerebral. Estudios con radiografía o resonancia de columna podría ser útil en alteraciones del examen neurológico, trastornos de la marcha, espasticidad de extremidades o hiperreflexia para excluir espondilosis cervical o estenosis lumbar como causas de caídas.

## Tratamiento y prevención

Múltiples estudios de intervenciones preventivas se han realizado, incluyendo programas para optimizar fuerza y equilibrio, programas educativos, optimización de la medicación y modificaciones ambientales en casas e instituciones. Algunas intervenciones han apuntado a factores de riesgo específicos, otras a múltiples factores en pacientes de alto riesgo (intervención multifactorial) o intervenciones comunitarias.

Se han realizado revisiones sistemáticas sobre las intervenciones para reducir el riesgo de caídas. Debido al elevado número de estudios primarios y porque algunas intervenciones han sido más efectivas en ciertos escenarios, estas revisiones sistemáticas han sido divididas en 2 grupos: personas mayores viviendo en la comunidad y personas mayores institucionalizadas.

En el año 2011, la AGS y la BGS actualizaron sus guías de práctica clínica para la prevención de caídas en personas mayores. Estas guías están enfocadas en intervenciones para corregir factores de riesgo mayores, acompañados de un adecuado programa de ejercicio físico. A todas las personas mayores viviendo en la comunidad con riesgo de caídas se les debería ofrecer un programa de ejercicios que incorpore entrenamiento de la marcha, fuerza y equilibrio. Ejercicios de resistencia y flexibilidad también deberían ser ofrecidos, pero no como intervenciones aisladas. Todas estas intervenciones deberían ser adecuadas al nivel educacional y cognitivo del paciente, y según lugar donde éste reside: nivel ambulatorio, institucionalizado u hospital.

### **Pacientes ambulatorios:**

Las intervenciones más ampliamente utilizadas por ser consideradas efectivas en la prevención de caídas en personas mayores viviendo en la comunidad incluyen:

**Modificaciones ambientales en domicilio:** Cuando se incluye dentro de una intervención multifactorial y son realizadas por un profesional de la salud, han demostrado reducir el riesgo de caídas entre personas mayores con alto riesgo de caer o que han caído debido a déficit sensorial visual (2 estudios, 491 participantes, riesgo relativo [RR] 0.56; IC 95% 0.42-0.76, nivel evidencia A)<sup>(61)</sup>.

**Descontinuar o reducir el uso de fármacos psicotrópicos:** En un estudio con 93 personas mayores viviendo en la comunidad, una disminución gradual de dosis de fármacos psicotrópicos se asoció a una disminución del riesgo de caídas RR 0.34; (IC 95% 0.16-0.74, nivel de evidencia B)<sup>(62)</sup>.

**Manejo de hipotensión ortostática:** La sensación de mareos se asocia fuertemente con un aumento en el riesgo de caídas, por lo que la evaluación y tratamiento de la hipotensión postural debería ser incluida dentro de una intervención multifactorial. Conseguir un mejor control de la presión arterial sistólica se ha asociado con una disminución en las fluctuaciones de presión con los cambios ortostáticos. No está claro si lo anterior se traduce además en un menor riesgo de caídas. Aunque no hay estudios que hayan evaluado si la intervención única de reducir el ortostatismo disminuye el riesgo de caídas, intervenciones multifactoriales que incluyen la optimización de fluidos, revisión y ajuste de polifarmacia y cambios conductuales han demostrado un efecto modesto en la reducción del riesgo de caídas (Nivel de evidencia C)<sup>(63)</sup>.

**Manejo problemas en los pies o calzado:** Un estudio comparó una intervención multifactorial (atención de podólogo asociado a ejercicios de pies y tobillos) versus manejo estándar en pacientes con

dolor significativo de pies, demostrándose una reducción de la tasa de caídas (305 participantes, RR 0.64; IC 95%, 0.45-0.91), pero no del riesgo de caídas (Nivel de evidencia B). El uso de calzado con tacones altos y disminución del área de contacto con la superficie se han asociado a un mayor riesgo de caídas (Nivel de evidencia C), por lo que los clínicos deberían instruir a sus pacientes en usar zapatos con alta superficie de contacto<sup>(64)</sup>.

**Prescripción de ejercicios, con énfasis en balance, fuerza y entrenamiento de la marcha:** Una revisión Cochrane año 2012 incluyó 59 estudios que evaluaron la eficacia del ejercicio físico como intervención única para prevenir caídas en el escenario comunitario. Las modalidades que incorporaron más de un tipo de ejercicio (por ejemplo, balance, fuerza o resistencia) fueron efectivos en reducir el riesgo de caídas (22 estudios, 5333 participantes; RR 0.85; IC 95%, 0.76-0.96) (Nivel de evidencia A). Los ejercicios de tipo multicomponente realizados en domicilio también fueron efectivos en reducir el riesgo de caídas (6 estudios, 714 participantes, RR 0.78; (IC 95% 0.64-0.94)<sup>(64)</sup>. Otro metaanálisis demostró que los ejercicios grupales o en domicilio redujeron las caídas en personas mayores viviendo en la comunidad (10 estudios, 2922 participantes; RR 0.63; IC 95%, 0.51-0.77) (Nivel de evidencia A). El Tai Chi, cuando incorpora ejercicios de fuerza y balance, es efectivo en reducir el riesgo de caídas (6 estudios; 1625 pacientes, RR 0.71; IC 95%, 0.57-0.87) (Nivel de evidencia A)<sup>(65)</sup>. Un metaanálisis del año 2010 evaluó un programa de ejercicios de fuerza y equilibrio denominado "ONTAGO", que fue efectivo en reducir mortalidad a 12 meses e incidencia de caídas (1503 participantes, RR mortalidad = 0.45, (IC 95% 0.25–0.80), RR incidencia caídas = 0.68, IC 95% = 0.56–0.79)<sup>(66)</sup>. La AGS/BGS recomienda ajustar la prescripción de ejercicio físico según el estatus funcional y comorbilidades de la persona mayor, y deberían ser prescritos por profesionales de salud calificados.

**Suplementación de Vitamina D:** Un metaanálisis Cochrane concluyó que la suplementación con vitamina D no redujo el riesgo de caídas entre personas mayores viviendo en la comunidad (13 estudios; 26747 participantes; RR 0.96; (IC 95% 0.80-1.03)<sup>(64)</sup>, pero sí reduce el riesgo de caídas en personas con bajos niveles de vitamina D (4 estudios; 804 participantes; RR 0.70 IC 95% 0.56-0.87) (Nivel de evidencia A).

**Manejo déficit sensorial visual:** No existe evidencia suficiente para recomendar a favor o en contra de la inclusión de intervenciones visuales dentro de un programa multifactorial de caídas. Sin embargo, la primera cirugía de cataratas resulta en una disminución en la tasa de caídas (1 estudio; 306 participantes; RR 0.66; IC 95% 0.45-0.95) (Nivel de Evidencia B)<sup>(67)</sup>. Una segunda cirugía de cataratas no muestra una reducción de la tasa o el número de caídas. Aunque el chequeo oftalmológico de rutina con corrección de desórdenes refractivos se considera una buena práctica clínica, 1 estudio con intervención para tratar problemas refractivos demostró un aumento en el riesgo de caídas (616 participantes; RR 1.5; IC 95%; 1.24-1.91). En otro estudio de 597 participantes, usuarios regulares de lentes multifocales que participaban rutinariamente en actividades al aire libre redujeron su riesgo de caídas cuando utilizaron lentes

unifocales (Nivel de evidencia B), sin embargo, hubo un aumento en el número de caídas fuera del domicilio en el grupo de intervención de participantes que infrecuentemente practicaban actividades al aire libre<sup>(68)</sup>.

**Manejo de frecuencia cardíaca y trastornos del ritmo:** Un estudio demostró una reducción en la tasa de caídas entre personas mayores con hipersensibilidad del seno carotideo (HSS) tratadas con marcapasos (175 participantes; diferencia promedio -5.20; (IC 95%, -9.4 a -1.0) (Nivel de evidencia B)<sup>(69)</sup>. En contraste, un estudio con 34 participantes con HSS e historia de caídas no encontró beneficios en prevención de caídas cuando el marcapasos estaba en modo "ON" versus modo "OFF" (RR caída con marcapaso "OFF" fue 0.82; (IC 95%, 0.62-1.10) (Nivel de evidencia B)<sup>(70)</sup>.

**Protectores de cadera:** A la fecha no hay pruebas de la efectividad de los protectores de cadera respaldados en la evidencia a partir de los estudios en los cuales la asignación al azar se realizó por paciente de forma individual. Por otra parte, los datos de los estudios con aleatorización en grupos indican que, para los ancianos que vivían en instituciones con una incidencia previa de fractura de cadera muy alta, los protectores de cadera pueden reducir la incidencia de nuevas fracturas (Nivel de evidencia B)<sup>(71)</sup>.

**Educación:** Es muy importante realizar educación a personas mayores cognitivamente indemnes con el fin de identificar y corregir factores ambientales que aumenten el riesgo de caer, uso de calzado adecuado y la importancia de ejercicio físico regular. Sin embargo, la educación por sí sola no debiera ser estrategia única de abordaje de pacientes en riesgo, lo que está demostrado en un metaanálisis donde 2055 participantes que recibieron exclusivamente educación sobre prevención de caídas no redujo el riesgo RR 0.88; (IC 95% 0.75-1.03)<sup>(72)</sup>.

### Pacientes institucionalizados:

En el escenario de pacientes institucionalizados, la AGS/BGS han realizado las siguientes recomendaciones para la prevención de caídas<sup>(73)</sup>:

- Intervenciones multifactoriales debieran considerarse como estrategia a largo plazo.
- Programas de ejercicio físico tienen que ser individualizados y ejecutados con precaución por el riesgo de injurias en pacientes frágiles.
- Vitamina D 800 UI /día debieran ser prescritas a pacientes con sospecha o confirmación de insuficiencia/deficiencia vitamina D, o en quienes tienen alteraciones de marcha y equilibrio (ver cap. 5.2.1.) y por lo tanto mayor riesgo de caídas.

### Pacientes hospitalizados:

A nivel hospitalario se estima que entre un 2% y 12% de los pacientes experimenta una caída durante su estadía en el hospital, con una incidencia de 2,2 a 17,1 caídas por 1000 días/paciente. El 50,1% de los pacientes que caen durante la hospitalización tienen antecedentes de caídas previas. Entre 75,7% y 85,0% se producen

en la pieza o espacios cercanos a la cama del paciente<sup>(74)</sup>. Los pacientes se caen más a menudo mientras: deambulan (10% a 42%), realizan actividades en torno a la cama (23% a 39%). Sobre cambios de posición y al pararse, sentarse o realizar transferencias, un 79% de las caídas ocurre en ausencia de personal de salud o una actividad no asistida y en ausencia de testigos.

Entre las intervenciones que se han empleado para disminuir el riesgo de caídas a nivel hospitalario destacan<sup>(74)</sup>:

- 1.- Escalas para valorar el riesgo de caídas: Ninguna ha demostrado ser suficientemente predictiva para identificar pacientes de alto riesgo de caídas en el hospital.
- 2.- Brazaletes de identificación de riesgo de caídas: La información actual es insuficiente para concluir que su uso como intervención aislada disminuye las caídas.
- 3.- Uso de barandas: No hay evidencia disponible sobre el tipo de pacientes que se beneficiarían del uso de barandas. Estudios descriptivos han demostrado que los pacientes se caen de la cama a pesar de estar las barandas levantadas.
- 4.- Uso de materiales especiales de piso en las áreas de pacientes: No ha demostrado impacto en la reducción de incidencia de caídas o al daño asociado a ellas.
- 5.- Contención: Actualmente no existen estudios que evalúen la eficacia de los sistemas de contención en pacientes agudos. El uso de sistemas que limitan la movilidad del paciente en riesgo se considera un método controvertido para reducir riesgo de caídas. La limitación de movimiento predispone al paciente a tener otros eventos adversos como delirium, úlceras por presión, incontinencia y se han reportado daños severos como aspiración de vómito, estrangulación y muerte.
- 6.- Educación del personal y vigilancia: Un estudio de intervención demuestra que la educación del personal y el análisis de las causas de las caídas tiene un pequeño impacto en la reducción de los eventos.

De la revisión de estudios se puede concluir que no hay evidencia de intervenciones universales efectivas para la prevención de caídas. Las intervenciones deben ser acordes a la epidemiología propia del establecimiento y tipo de pacientes. Con frecuencia deben emplearse un conjunto de intervenciones simultáneas, y ser evaluadas a fin de conocer su impacto en el medio local. Una estrategia razonable consiste en establecer un sistema de notificación de caídas y análisis de causas locales a fin de aportar datos para identificar intervenciones ajustadas a la epidemiología local que conduzcan a la prevención de caídas en pacientes hospitalizados, además de retroalimentar a los equipos clínicos sobre las causas de caídas identificadas y su análisis como una instancia para implementar, instalar y mejorar las medidas de prevención de caídas establecidas a nivel local.

## Intervenciones sin respaldo en evidencia:

Una serie de intervenciones no han demostrado evidencias sólidas en la prevención de caídas, incluyendo:

- Intervenciones grupales de ejercicio (Nivel de evidencia B)
- Suplementos nutricionales (Nivel de evidencia C)
- Modificación aislada de factores ambientales (Nivel de evidencia B)
- Terapia cognitivo conductual (Nivel de evidencia B)
- Terapia de reemplazo hormonal (Nivel de evidencia C)

En la Tabla 1 se resumen los principales factores de riesgo y la intervención sugerida para prevenir caídas en personas mayores<sup>(75)</sup>.

PROBLEMAS	PREVENCION
<p><b>AMBIENTE GENERAL</b></p> <p><u>Iluminación</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demasiada oscuridad.</li> <li>- Demasiada luz y deslumbrante.</li> <li>- Interruptores inaccesibles.</li> </ul> <p><u>Mobiliario</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obstrucción del paso.</li> <li>- Muebles inestables.</li> <li>- Ausencia de reposa-brazo.</li> <li>- Respaldo de las sillas demasiado bajo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Iluminación amplia y uniforme.</li> <li>- Iluminación uniforme e indirecta.</li> <li>- Instalarlos cerca de las entradas.</li> <li>- Los muebles no deben obstruir el paso.</li> <li>- Muebles usados de apoyo con estabilidad.</li> <li>- Sillas con brazos ayudan a levantar o sentar.</li> <li>- Los respaldos altos proporcionan sostén al cuello y evitan las caídas hacia atrás.</li> </ul>
<p><b>COCINA</b></p> <p><u>Armarios y estantes demasiados altos.</u></p> <p><u>Suelo húmedo o encerado</u></p> <p><u>Sillas o mesas con patas inseguras</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colocar los utensilios más usados a la altura de la cintura; los estantes y armarios a la altura del pecho o de la cara.</li> <li>- Colocar esteritas de gomas cercanas al fregadero, utilizar calzado con suela de goma.</li> <li>- Evitar sillas inseguras o inestables y mesas con trípodes o patas en pedestal.</li> </ul>
<p><b>CUARTO DE BAÑO</b></p> <p><u>Tina de baño</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suelo resbaladizo.</li> <li>- Uso del borde de la bañera como apoyo.</li> </ul> <p><u>Taza del inodoro (WC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demasiado bajas.</li> </ul> <p><u>Botiquín de medicamentos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etiquetado incorrectamente.</li> </ul> <p><u>Puertas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cerrojos deficientes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usar banda antideslizante, estera o zapatos de goma, utilizar un asiento si es necesario.</li> <li>- Colocar un asidero a cada lado de la bañera.</li> <li>- Utilizar tazas del retrete altas (55 cm) y colocar barandillas a uno de los lados.</li> <li>- Poner etiquetas a los fármacos según sea su aplicación; tener una lupa, luz adecuada.</li> <li>- No usar cerrojos en las puertas de los baños o usar los que puedan abrirse por ambos lados.</li> </ul>



<p><b>ESCALERAS</b></p> <p><u>Altura excesiva entre los peldaños</u></p> <p><u>Pasamanos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de pasamanos.</li> <li>- Longitud inadecuada.</li> </ul> <p><u>Estructura</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pendiente excesiva o demasiado larga.</li> </ul> <p><u>Suelo resbaladizo</u></p> <p><u>Iluminación inadecuada</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La altura máxima de los peldaños debe ser de 15 cm aproximadamente.</li> <li>- Fijarlos bien a ambos lados de las escaleras, deben ser cilíndricos y separados de la pared.</li> <li>- Deben sobrepasar los extremos superiores e inferiores.</li> <li>- Colocar descansos intermedios.</li> <li>- Colocar antideslizantes de seguridad.</li> <li>- Colocar luces al inicio y al final de la escalera.</li> </ul>
<p><b>HABITACION</b></p> <p><u>Camas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demasiadas altas o demasiado bajas.</li> <li>- Demasiado estrechas.</li> </ul> <p><u>Iluminación</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interruptor alejado de la cama.</li> </ul> <p><u>Suelo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alfombras dobladas, ropas o zapatos desordenados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La altura de la cama y del colchón hasta el suelo debe ser de aproximadamente 45 cm, o sea al nivel de las rodillas.</li> <li>- La cama debe ser lo suficientemente ancha que permita al anciano voltearse sin riesgo.</li> <li>- Se debe colocar una lámpara con interruptor cercano a la cama que pueda ser encendida sin necesidad de levantarse.</li> <li>- Colocar alfombras de goma o antideslizantes al borde de la cama; evitar objetos en el piso.</li> </ul>
<p><b>MARCHA Y EQUILIBRIO</b></p> <p>Dificultad para levantarse de la silla</p> <p>Inestabilidad de la marcha y equilibrio</p> <p>Inestabilidad con movimientos del cuello</p> <p>Disminución en altura y longitud del paso</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sillas con brazos.</li> <li>- Elevar los asientos.</li> <li>- Ejercicios musculares.</li> <li>- Levantarse lentamente.</li> <li>- Uso de agarraderas en la pared.</li> <li>- Soporte: bastón.</li> <li>- Tratamiento podológico.</li> <li>- Tratamiento específico.</li> <li>- Evitar objetos altos: estantes, roperos, etc.</li> <li>- Girar la cabeza junto con el cuerpo.</li> <li>- Tratamiento de fisioterapia.</li> <li>- Entorno sin obstáculos.</li> <li>- Calzado adecuado</li> <li>- Evitar objetos en el piso</li> <li>- Evitar ir de prisa y los caminos desconocidos</li> <li>- Rehabilitación kinésica de marcha y equilibrio</li> </ul>

## Complicaciones

**Miedo o susto a caer (“*fear of falling*”):** conocido también como “síndrome ansioso post caída” o “síndrome post trauma”. Complicación muy frecuente y limitante post una caída, además es subdiagnosticada. Puede llevar al paciente a la inmovilización absoluta, con la carga de depresión y ansiedad que se transmite a familiares y con todas las complicaciones que presenta la inmovilización. En un estudio de 1000 mujeres entre 70 y 85 años que vivían en la comunidad, el miedo a caer, determinado mediante un cuestionario, fue encontrado en un 1/3 de ellas, afectando a un 46% de la muestra a 3 años de seguimiento<sup>(76)</sup>. En otro estudio con 673 personas mayores de la comunidad, 60% reportó restricción moderada en sus actividades cotidianas y un 15% reportó una severa restricción debido al miedo a caer<sup>(77)</sup>. Una revisión sistemática reportó un 50% de prevalencia de miedo a caer en pacientes fracturados de cadera.<sup>(78)</sup> El miedo a caer se asocia a personas que viven solas, con deterioro cognitivo, depresión o alteraciones de la marcha y equilibrio, así como a historia de caídas previas (12,75). Su aparición posterior a una fractura de cadera se asoció con aumento de riesgo de institucionalización y mortalidad<sup>(78)</sup>.

**Fractura de cadera:** Ocurre con poca frecuencia post una caída, pero es la más temida porque produce graves limitaciones y muerte del paciente. Además, son económicamente muy costosas ya que requieren hospitalización y algunos no vuelven a sus hogares y son institucionalizados. A mayor número de personas mayores en el mundo, se estiman que más fracturas de cadera ocurrirán. Casi el 80% la presentan mujeres que se han caído previamente y en ambos sexos aumentan exponencialmente con la edad. Aquellos mayores de 85 años tienen 10 a 15 veces más probabilidad de sufrirla, comparados con los de 60 a 65 años. La gran mayoría de todas las fracturas, son producidas por caídas. Se estima que el 50%

de las mujeres y un sexto de los hombres presentarán fracturas en su vida. La más temible es la fractura de cadera ya que produce alta mortalidad (20% a los cuatro meses y un 30% al año), casi la mitad quedan parcialmente dependientes y cerca de un tercio quedan totalmente dependientes<sup>(73,79)</sup>.

Es muy importante prevenir una segunda fractura en aquellos que presentan una fractura actual y en los que ya tienen fracturas osteoporóticas, ya que sabemos que un 50% de los fracturados de cadera tiene historia de una fractura previa sintomática (vertebral u otra) y si hubieran sido tratados a tiempo, se habrían evitado 50% de estas nuevas fracturas<sup>(80)</sup>.

## Conclusión

Como conclusión, debemos destacar que la mayoría de las caídas traducen un síntoma de enfermedad o trastorno subyacente (incluyendo iatrogenia) y no corresponden a un hecho impredecible o inevitable, debido al azar o al envejecimiento normal del individuo. En la mayoría de los casos se trata de una inadaptación, de origen multifactorial, entre el sujeto y su entorno, donde el riesgo de sufrir una caída aumenta linealmente con el número de factores de riesgo existentes. Por lo anterior, resulta de suma importancia la realización de una valoración geriátrica integral en pacientes que han caído o que tienen una elevada probabilidad de hacerlo, con el fin de pesquisar factores de riesgo e intervenir en ellos de forma precoz para disminuir la morbimortalidad asociado a estos eventos.

Agradecimientos por la colaboración

Dr. Rubén Soto

Departamento Medicina Interna-Geriatria Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

## Referencias

1. Marín PP. Health policies for older adults: thoughts for action. *Rev Med Chile*. 2007; 135(3):392-8
2. Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, Doucette JT. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA* 1995; 273:1348.
3. Bergen G, Stevens MR, Burns ER. Falls and Fall Injuries Among Adults Aged ≥65 Years - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:993.
4. Thapa PB, Brockman KG, Gideon P, et al. Injurious falls in nonambulatory nursing home residents: a comparative study of circumstances, incidence, and risk factors. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:273.
5. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319:1701.
6. Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES. Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J Gerontol* 1991; 46:M164.
7. Nachreiner NM, Findorff MJ, Wyman JF, McCarthy TC. Circumstances and consequences of falls in community-dwelling older women. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16:1437.
8. Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med* 2002; 18:141.
9. Rubenstein LZ, Josephson KR. Falls and their prevention in elderly people: what does the evidence show? *Med Clin North Am* 2006; 90:807.
10. Nickens H. Intrinsic factors in falling among the elderly. *Arch Intern Med* 1985; 145:1089.
11. Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:664.
12. Tinetti ME, Williams CS. The effect of falls and fall injuries on functioning in community-dwelling older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53:M112.
13. Tinetti ME, Mendes de Leon CF, Doucette JT, Baker DI. Fear of falling and fall-related efficacy in relationship to functioning among community-living elders. *J Gerontol* 1994; 49:M140
14. Vieira ER, Palmer RC, Chaves PH. Prevention of falls in older people living in the community. *BMJ* 2016; 353:i1419.
15. Close JC, Lord SR, Antonova EJ, et al. Older people presenting to the emergency department after a fall: a population with substantial recurrent healthcare use. *Emerg Med J* 2012; 29:742.
16. Gill TM, Murphy TE, Gahbauer EA, Allore HG. The course of disability before and after a serious fall injury. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1780.
17. Tinetti ME, Williams CS. Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med* 1997; 337:1279.
18. Hartholt KA, van der Velde N, Looman CW, et al. Trends in fall-related hospital admissions in older persons in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2010; 170:905.
19. Gill TM, Murphy TE, Gahbauer EA, Allore HG. Association of injurious falls with disability outcomes and nursing home admissions in community-living older persons. *Am J Epidemiol* 2013; 178:418.
20. Tinetti ME, Liu WL, Claus EB. Predictors and prognosis of inability to get up after falls among elderly persons. *JAMA* 1993; 269:65.
21. Sattin RW. Falls among older persons: a public health perspective. *Annu Rev Public Health* 1992; 13:489.
22. Sattin RW, Lambert Huber DA, DeVito CA, et al. The incidence of fall injury events among the elderly in a defined population. *Am J Epidemiol* 1990; 131:1028
23. Spaniolas K, Cheng JD, Gestring ML, et al. Ground level falls are associated with significant mortality in elderly patients. *J Trauma* 2010; 69:821
24. Encuesta Nacional de Salud 2010, Chile. MINSAL
25. Richardson JK, Hurvitz EA. Peripheral neuropathy: a true risk factor for falls. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50:M211
26. Alexander NB. Postural control in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:93.
27. Maki BE, McLroy WE. Postural control in the older adult. *Clin Geriatr Med* 1996; 12:635.
28. Thelen DG, Schultz AB, Alexander NB, Ashton-Miller JA. Effects of age on rapid ankle torque development. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51:M226.
29. Lord SR, Dayhew J. Visual risk factors for falls in older people. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:508.
30. Bischoff-Ferrari, H.A., Orav, J.E., Kanis, J.A. et al. *Osteoporos Int* (2015) 26: 2793.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatalities and injuries from falls among older adults--United States, 1993-2003 and 2001-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:1221.
32. King MB, Tinetti ME. Falls in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:1146.
33. Berry SD, Samelson EJ, Hannan MT, et al. Second hip fracture in older men and women: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1971
34. Kario K, Tobin JN, Wolfson LI, et al. Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: a community-based prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:246
35. Sorond FA, Galica A, Serrador JM, et al. Cerebrovascular hemodynamics, gait, and falls in an elderly population: MOBILIZE Boston Study. *Neurology* 2010; 74:1627
36. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:721
37. Leveille SG, Jones RN, Kiely DK, et al. Chronic musculoskeletal pain and the occurrence of falls in an older population. *JAMA* 2009; 302:2214
38. Muir SW, Gopaul K, Montero Odasso MM. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2012; 41:299
39. Guo Z, Willis P, Viitanen M, et al. Cognitive impairment, drug use, and the risk of hip fracture in persons over 75 years old: a community-based prospective study. *Am J Epidemiol* 1998; 148:887
40. Srikanth V, Beare R, Blizard L, et al. Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. *Stroke* 2009; 40:175
41. Cumming RG, Miller JP, Kelsey JL, et al. Medications and multiple falls in elderly people: the St Louis OASIS study. *Age Ageing* 1991; 20:455
42. Berry SD, Quach L, Procter-Gray E, et al. Poor adherence to medications may be associated with falls. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65:553
43. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009; 169:1952
44. Myers AH, Baker SP, Van Natta ML, et al. Risk factors associated with falls and injuries among elderly institutionalized persons. *Am J Epidemiol* 1991; 133:1179
45. Cawthon PM, Harrison SL, Barrett-Connor E, et al. Alcohol intake and its relationship with bone mineral density, falls, and fracture risk in older men. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:1649
46. Cumming RG, Thomas M, Szonyi G, et al. Home visits by an occupational therapist for assessment and modification of environmental hazards: a randomized trial of falls prevention. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:1397
47. Capezuti E, Maislin G, Strumpf N, Evans LK. Side rail use and bed-related fall outcomes among nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:90.
48. Hanger HC, Ball MC, Wood LA. An analysis of falls in the hospital: can we do without bedrails? *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:529
49. Corti MC, Baggio G, Sartori L, et al. White matter lesions and the risk of incident hip fracture in older persons: results from the progetto veneto anziani study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1745
50. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2058
51. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5766
52. The American Geriatrics Society Clinical Practice Guideline: Prevention of falls in older person (2010)
53. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *JAMA* 1989; 261:2663
54. Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ. Will my patient fall? *JAMA* 2007; 297:77
55. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34:119
56. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67:387
57. De Rekeneire N, Visser M, Peila R, et al. Is a fall just a fall: correlates of falling in healthy older persons. The Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:841.
58. MINSAL. Manual de Aplicación del Examen de Medicina Preventiva del Adulto Mayor. <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/ab1f81f43ef0c2a6e04001011e011907.pdf>
59. Bellal Joseph et al. Upper-Extremity Function Predicts Adverse Health Outcomes among Older Adults Hospitalized for Ground-Level Falls. *Gerontology* (2016)
60. Verghese J, Buschke H, Viola L, et al. Validity of divided attention tasks in predicting falls in older individuals: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1572
61. Lin, M.-R., Wolf, S. L., Hwang, H.-F., Gong, S.-Y. and Chen, C.-Y. (2007), A Randomized, Controlled Trial of Fall Prevention Programs and Quality of Life in Older Fallers. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55: 499–506. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01146
62. Health Quality Ontario. Prevention of Falls and Fall-Related Injuries in Community-Dwelling Seniors: An Evidence-Based Analysis. Ontario Health Technology Assessment Series. 2008;8(2):1-78.
63. Ian C. Logan and Miles D. Witham. Efficacy of treatments for orthostatic hypotension: a systematic review *Age Ageing* (2012) 41 (5): 587-594
64. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012
65. Rimland JM, Abraha I, Dell'Aquila G, et al. Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions to Prevent Falls in Older People: A Systematic Overview. The SENATOR Project ONTOP Series. Laks J, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0161579. doi:10.1371/journal.pone.0161579.
66. Thomas S, Mackintosh S, Halbert J. Does the "Otago exercise programme" reduce mortality and falls in older adults? A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2010;39:681–687
67. Magnus K, Karlsson, Caroline Karlsson, Maria Coster, H "akan Magnusson and Bj "orn E. Rosengen. Prevention of falls in old people – a review. *Reviews in Clinical Gerontology* 2013 23; 206–222.
68. Haran MJ, Cameron ID, Ivers RQ, et al. Effect on falls of providing single lens distance vision glasses to multifocal glasses wearers: VISIBLE randomised controlled trial. *The BMJ*. 2010;340:c2265. doi:10.1136/bmj.c2265.
69. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, et al. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol* 2001 Nov 1;38:1491–6
70. Parry S, Steen N, Bexton R, Tynan M, Kenny A. Pacing in Elderly Recurrent Fallers with Carotid Sinus Hypersensitivity (PERF- CSH): A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled Cross-over Trial Published Online First: 5 January 2009 doi:10.1136/hrt.2008.153189
71. Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD001255. DOI: 10.1002/14651858.CD001255.pub5
72. Rimland JM, Abraha I, Dell'Aquila G, et al. Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions to Prevent Falls in Older People: A Systematic Overview. The SENATOR Project ONTOP Series. Laks J, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0161579. doi:10.1371/journal.pone.0161579.
73. AGS/ BGS American Geriatrics Society and British Geriatrics Society, Clinical Practice Guideline: prevention of falls in older persons. 2010
74. Inpatient fall prevention programs as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158: 390–6.
75. Guía Clínica para Atención Primaria a las personas adultas mayores. OPS-OMS Washington USA, 2002.
76. Austin N, Devine A, Dick I, et al. Fear of falling in older women: a longitudinal study of incidence, persistence, and predictors. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:1598.
77. Deshpande N, Metter EJ, Lauretani F, et al. Activity restriction induced by fear of falling and objective and subjective measures of physical function: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:615
78. Visschedijk J, Achterberg W, Van Balen R, Hertogh C. Fear of falling after hip fracture: a systematic review of measurement instruments, prevalence, interventions, and related factors. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:1739
79. Michel YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R et al. Primary Care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for US Preventive Services task Force. *Ann Intern med* 2010; 153:815-25.
80. Berry SD, Samelson EJ, Hannan MT, et al. Second hip fracture in older men and women: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1971

## 5.3 Intervenciones farmacológicas en osteoporosis posmenopáusicas

### 5.3.1 Introducción

Para cada una de las opciones terapéuticas y siempre que la evidencia lo permita, se resumirá la información en términos de los beneficios aportados por el tratamiento específico en cuanto al incremento de la densidad ósea y en cuanto a la reducción en la tasa de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales.

Siempre es conveniente analizar la información que se entrega ya que las poblaciones estudiadas (edad, años de menopausia, comorbilidad, etc.) y las metodologías empleadas en cada estudio hace difícil comparar los diversos grupos de fármacos.

Diferentes intervenciones farmacológicas muestran efectividad y esto es más llamativo cuando se aplica a los grupos de alto riesgo, pero de todas formas la evidencia en la práctica clínica no es todavía suficiente y es por esto que el médico clínico debe poner especial atención en la indicación, control y evaluación de cada terapia en cada paciente individual.

En los últimos años han comenzado a usarse algunos nuevos fármacos, algunos de los más antiguos continúan en uso, aunque quizás con diferente frecuencia, como por ejemplo la terapia de reemplazo estrogénica y otros como la calcitonina o el ranelato de estroncio no se consideran debido a que han sido retirados del mercado nacional e internacional. Aquí presentaremos las diferentes opciones terapéuticas más frecuentes en un orden que no implica relevancia de unas con otras.

### 5.3.2 Estrógenos

Los estrógenos ejercen potentes influencias en el tamaño y forma del esqueleto durante el crecimiento y sobre la homeostasis del calcio y el contenido mineral óseo a través de toda la vida. La caída de los niveles de estrógenos asociada a la menopausia se acompaña de una tasa de recambio óseo elevada con aumento del número de osteoblastos y osteoclastos, pero con desacoplamiento en desmedro de los primeros, lo que resulta en pérdida de masa ósea<sup>(1,2)</sup>.

Es un hecho bien conocido que la osteoporosis es más frecuente en las mujeres que en los varones y que el riesgo de fractura aumenta tras la menopausia. La relación entre la deficiencia estrogénica y la osteoporosis fue sugerida por primera vez a mediados de los 1900 cuando Albright mostró que el tratamiento estrogénico revertía al balance negativo de calcio en mujeres postmenopáusicas<sup>(3)</sup>. Los efectos positivos sobre la masa ósea han sido demostrados en varones y en mujeres y por muchos años fueron considerados el tratamiento de elección de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas de todas las edades ya que se comprobó su efecto aumentando la masa ósea independientemente de la edad de inicio del tratamiento y de la mantención de dicho beneficio a lo largo de todo el tiempo que se mantuviera la terapia<sup>(4)</sup>.

Los estrógenos poseen efecto antirreabsortivo sobre el hueso, pero así como reducen la reabsorción ósea, también disminuyen (aunque en menor medida) la formación ósea, lo que lleva a disminución del recambio óseo, lo que ha sido demostrado tanto a través del análisis de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo como en estudios de histomorfometría ósea<sup>(5)</sup>.

El ensayo clínico Women'Health Initiative (WHI)<sup>(6)</sup> modificó en forma sustantiva la manera de utilizar la terapia de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas ya que si bien se comprobó su eficacia (con o sin el agregado de progesterona) en el tratamiento de la osteoporosis tanto sobre la masa ósea como en la reducción en 39% de la fractura de cadera y de 30% del total de fracturas clínicas<sup>(7)</sup>, estos beneficios se pierden después de la suspensión de la terapia volviendo a presentarse la pérdida ósea posmenopáusica previa a la terapia, pero la protección para fracturas puede persistir por algunos años<sup>(8,9,10)</sup>, no se confirmaron los efectos extra-óseos que se presumían, y se produjeron (tras 5 años de tratamiento) un aumento leve pero significativo de la morbi-mortalidad de origen cardiovascular con terapia hormonal combinada, lo que no se observó en la rama de terapia estrogénica sin progestina, también se asoció el uso de terapia hormonal combinada con aumento en la incidencia del cáncer de mama invasor de 26%, lo que no ocurrió con terapia estrogénica sin progestinas, el análisis de tendencia señala que el aumento en la incidencia de cáncer de mama es significativo a partir de los 5 años de uso<sup>(11,12)</sup>.

Tras los resultados del estudio WHI, los estrógenos se recomiendan para el alivio de los síntomas menopáusicos, pero con la mínima dosis posible y por el mínimo tiempo necesario. La mayoría de las mujeres no presentan en esta etapa de la vida síntomas de la severidad suficiente para una terapia hormonal y las que la requieren podrán suspenderla después de algunos pocos años. Es posible, eso sí, que algunas requieran la terapia estrogénica por un largo período de tiempo y en ellas, los estrógenos serán de gran utilidad tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis<sup>(13)</sup>.

La terapia hormonal está aprobada por la FDA para la prevención de la osteoporosis y para el alivio de los síntomas climatéricos. Varias preparaciones de estrógenos están disponibles (estradiol micronizado, estrógenos conjugados) así como también distintas vías de administración (oral, transdérmica) y distintas dosis también (14). En mujeres histerectomizadas los estrógenos pueden utilizarse como terapia hormonal única, pero la presencia del útero obliga a su uso más el agregado de progesterona ya sea en forma cíclica o intermitente ya que de otro modo aumenta la aparición tanto de hiperplasia como de carcinoma endometrial. Los 2 esquemas utilizados en el estudio WHI (y que resultaron ser igualmente efectivos sobre el hueso) fueron estrógenos conjugados 0,625 mg/día sólo (en mujeres histerectomizadas) o con el agregado de medroxiprogesterona acetato 5 mg/día. En este punto cabe destacar que los efectos óseos y extra-óseos del estudio WHI sólo deben aplicarse con las hormonas utilizadas, en las dosis que fueron administradas y sobre el grupo etario de las pacientes estudiadas (promedio: 56 años). Por lo tanto, los resultados descritos no deben extrapolarse a dosis y preparados estrogénicos diferentes ni a mujeres postmenopáusicas en otras

etapas de la vida (tanto más jóvenes como también de mayor promedio de edad). Las dosis bajas de estrógenos conjugados y las dosis ultra-bajas de estradiol, ambas utilizadas con frecuencia para tratar los síntomas menopáusicos, aumentan la densidad mineral ósea, pero su eficacia anti-fracturas no ha sido demostrada <sup>(15,16)</sup>.

---

**Referencias**

1. Manolagas 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.
2. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in ageing men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-773.
3. Albright F, Bloomberg E, Smith P. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1940;55:298-305.
4. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; 317:1053-1054.
5. Watts NB, Nolan JC, Brennan JJ, et al; ESTRATAB/Osteoporosis Study Group. 2000. Esterified estrogen therapy in postmenopausal women. Relationships of bone marker changes and plasma estradiol to BMD changes: A two-year study. *Menopause* 7:375-382.
6. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291:1701-1712.
7. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290:1729-1738.
8. Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, et al. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87 :4914-4923.
9. Sornay-Rendu E, Garnero P, Muñoz F et al. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: the OFELY study. *Bone* 2003;33:159-166
10. BaggerYZ, Tanko LB, Alexandersen P et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone*2004;34:728-735.
11. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33
12. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-38
13. Greendale GA, Espeland M, Slone S, et al. 2002. Bone mass response to long-term hormone discontinuation replacement therapy: Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) safety follow-up study. *Arch Intern Med* 162:665-672.
14. Ansbacher R. The pharmacokinetics and efficacy of different estrogens are not equivalent. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:255-263.
15. Richman S, Edusa V, Fadiel A, Naftolin F. Low-dose estrogen therapy for prevention of osteoporosis: working our way back to monotherapy. *Menopause* 2006;13:148-55.
16. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;374(21):2096-7.

### 5.3.3 Bifosfonatos

Se trata de compuestos análogos al pirofosfato con mayor estabilidad y que se caracterizan por una unión P-C-P. Existe una variedad de bifosfonatos, todos son potentes inhibidores de la resorción ósea al reducir la actividad de los osteoclastos y favorecer su apoptosis, los bifosfonatos tienen una gran afinidad por la apatita del hueso y en esto se basa su uso clínico, su potencia y su afinidad química al hueso determina su capacidad de inhibición de la resorción ósea y es diferente para cada bifosfonato. Igualmente, todos los bifosfonatos presentan una biodisponibilidad oral muy baja (alrededor de 1%) la que es interferida por la ingestión de comidas, medicamentos y bebidas de cualquier tipo. La vida media en el hueso es prolongada<sup>(1)</sup>.

#### Alendronato

Está aprobado por la FDA para la prevención (35 mg semanales) y tratamiento (70 mg semanales) de la osteoporosis posmenopáusica. La terapia con alendronato aumenta la densidad ósea de columna y cadera y disminuye la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera aproximadamente a la mitad en 3 años de tratamiento en pacientes con o sin fractura previa.

También está aprobado para la osteoporosis en el hombre (ver capítulo 5.4.2.) y para la osteoporosis inducida por glucocorticoides (ver capítulo 5.4.1.).

Entre las investigaciones más relevantes en esta área está el estudio FIT<sup>(2-4)</sup>. En él se estudiaron mujeres entre 55 y 81 años que tenían baja DMO en cuello femoral y fueron incorporadas a 2 estudios diferentes, según la existencia previa o no de fracturas vertebrales. En el primero<sup>(5)</sup> se siguió por 36 meses a 2.027 mujeres con o lo menos 1 fractura vertebral previa, que habían sido aleatorizadas a recibir placebo (1.005) o alendronato (1.022). La dosis inicial de alendronato fue de 5 mg y manteniendo el doble ciego, se aumentó a 10 mg a partir de los 24 meses. Según morfometría, la frecuencia de nuevas fracturas vertebrales fue de 8% en las mujeres tratadas con alendronato versus 15% entre las que recibieron placebo (RR 0,53; IC 95% 0,41-0,68). En cuanto a fracturas clínicamente evidentes, éstas fueron de 2,3% en el grupo con alendronato y 5,0% en el placebo (RR 0,45 [0,27-0,72]). El riesgo de cualquier tipo de fractura (resultado secundario) fue menor en el grupo con alendronato que con placebo (13,6% versus 18,2%; RR 0,72 [0,58-0,90]). El RR de fracturas de cadera y de muñeca para el grupo con alendronato vs placebo fue 0,49(0,23-0,99) y 0,52(0,31-0,87).

Considerando además que los eventos adversos fueron similares en ambos grupos, ello representó un fuerte respaldo al uso de esta opción terapéutica. La otra parte del estudio FIT fue la evaluación de la terapia en mujeres con DMO baja, pero que no habían tenido fracturas vertebrales<sup>(6)</sup>. En este estudio, 4.432 mujeres entre 54 y 81 años con baja DMO y sin fracturas vertebrales previas, fueron aleatorizadas a recibir alendronato (5 mg por 24 meses y luego 10mg/día) o placebo y fueron seguidas en promedio por 4,2 años. Todas las que ingerían menos de 1.000 mg de calcio recibieron un suplemento de calcio y Vitamina D.

Las tratadas con alendronato tuvieron un aumento de la DMO y redujeron la frecuencia de fracturas de 312 en el grupo placebo a 272 en las tratadas, lo que representa una reducción de 14%, con un RR de 0,86 (IC 95% 0,73-1,01), lo que sin embargo no fue estadísticamente significativo. El efecto sí fue estadísticamente significativo en un subgrupo de mujeres que al inicio tenían osteoporosis del cuello femoral. En ellas el alendronato redujo las fracturas clínicas en 36% (RR 0,64; IC 95%, 0,50-0,82); la diferencia entre el tratamiento y el control fue de 6,5%. Este estudio demostró que el tratar durante 4 años reducía el riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis, pero no en las con osteopenia.

Algunos estudios han demostrado la utilidad del alendronato en la prevención de la osteoporosis. Así, el uso de 5, 10 y 20 mg/día de alendronato en mujeres que tenían una menopausia de entre 6 y 36 meses, aumentó la DMO entre 1% a 4%, mientras que las que recibían placebo redujeron la DMO entre 2% y 4% (columna y cadera)<sup>(7)</sup>. Otro estudio Similar en el que se usó 5 mg/día de alendronato en mujeres menores de 60 años durante 2 años, detectó un aumento de la DMO de 3,5% en columna y de 1,9% en cadera<sup>(8)</sup>.

Una publicación reciente combina los resultados de varios ensayos clínicos en una revisión sistemática y metaanálisis de los efectos del alendronato sobre la densidad y masa ósea y las fracturas en mujeres posmenopáusicas<sup>(9)</sup>.

En el metaanálisis se incluyeron 11 estudios en los que se aleatorizaron mujeres a recibir alendronato o placebo y en los cuales se midió la DMO por lo menos durante un año. Para cada estudio la extracción de la información fue realizada en forma independiente por 3 evaluadores que revisaron la metodología y su calidad.

La estimación combinada del RR para fracturas vertebrales en pacientes que recibieron 5 mg o más de alendronato fue de 0,52 (IC 95%: 0,43 a 0,65). El RR para fracturas no vertebrales en pacientes que tomaron 10 mg o más de alendronato fue de 0,51 (IC 95%: 0,38 a 0,69), que implica un efecto mayor que con la dosis de 5 mg.

Se observó una reducción similar del RR para los diferentes tipos de fracturas no vertebrales; en particular, la reducción de RR para fracturas que se conocen tradicionalmente como osteoporóticas, tales como la de cadera y antebrazo, fueron muy similares a las reducciones de RR para fracturas no osteoporóticas.

Los resultados de diferentes estudios individuales fueron similares entre sí, lo que se refleja en un valor de p para la evaluación de heterogeneidad de 0,99 para las fracturas vertebrales y 0,88 para las fracturas no vertebrales.

El alendronato produjo efectos positivos en cuanto al cambio en la DMO, con un aumento tanto dependiendo de la dosis y del tiempo. Después de 3 años de tratamiento con 10 mg de alendronato o más, la estimación combinada de la diferencia en el porcentaje de cambio, entre el alendronato y placebo fue de:

- a) columna lumbar: 7,48% (IC 95%: 6,12 a 8,85) a los 2 ó 3 años
- b) cadera: 5,60% (IC 95%: 4,80 a 6,39) a los 3 ó 4 años
- c) antebrazo total: 2,08% (IC 95%: 1,53 a 2,63) a los 2 a 4 años, y
- d) cuerpo entero: 2,73% (IC 95%: 2,27 a 3,20) a los 3 años.

En cuanto a los eventos adversos, el riesgo relativo RR de discontinuar la terapia debido a eventos adversos para los que usaron 5 mg o más del alendronato, fue de 1,15 (IC 95% 0,93 a 1,42). Por otro lado, el RR combinado de suspender el medicamento debido a eventos adversos gastrointestinales para 5 mg o más fue de 1,03 (IC 95% 0,81 a 1,3; p=0,83); el RR combinado de eventos adversos gastrointestinales en quienes continuaban con el medicamento fue de 1,03 (IC 95% 0,98 a 1,07; p=0,23).

Los resultados anteriores permiten concluir que el alendronato aumenta la DMO, tanto en mujeres posmenopáusicas como aquellas que tienen osteoporosis establecidas, reduciendo además la tasa de fracturas vertebrales a los 2 ó 3 años de tratamiento.

Las reducciones en el número de fracturas no vertebrales son evidentes en las mujeres posmenopáusicas que no tienen fracturas prevalentes y tienen niveles de densidad de masa ósea en el rango de osteoporosis de acuerdo con la definición de la OMS.

El impacto sobre las fracturas parece consistente a través de todos los tipos de fracturas, lo que establece una cierta duda en la tradicional distinción que se hace entre fracturas osteoporóticas y no osteoporóticas.

Eventos adversos: diferentes ensayos clínicos de mujeres que tomaban alendronato en forma diaria o semanal han demostrado que la frecuencia de eventos adversos gastrointestinales es similar al placebo<sup>(10,11)</sup>. Sin embargo, se debe considerar que en la mayoría de los estudios con alendronato se excluían las pacientes con molestias digestivas y por tanto de mayor riesgo de tener EA gastrointestinales. Por ello, es probable que este tipo de eventos adversos pudiera ser más frecuente en el uso común del medicamento y por ello se recomiendan cuidados tales como el evitar su uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa, suspenderlo en quienes tengan síntomas de esofagitis, tomarlo con estómago vacío y un vaso grande de agua, con la paciente sentada o de pie, manteniéndose de esa forma y sin ingerir alimentos por, a lo menos, 30 minutos. Todo lo anterior minimiza el riesgo de reflujo y mejora la absorción de medicamento.

Como conclusión podemos decir que el alendronato actualmente se indica en dosis de 70 mg semanales hasta por cinco años, momento en el cual debe reevaluarse la continuación del tratamiento.

## Ibandronato

Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (OPM), ya sea usando 1 tableta de 150 mg mensual o una inyección endovenosa de 3mg trimestral. El Ibandronato oral se ha aprobado en la prevención de la OPM.

El ibandronato se probó clínicamente en mujeres posmenopáusicas, al comienzo en dosis diaria, y se consideró que 2,5 mg diarios eran la mejor dosificación para aumentar la densidad ósea<sup>(12,13)</sup>. Posteriormente se llevó a cabo el estudio The oral iBANDRONATE Osteoporosis vertebral fracture in North America and Europe (BONE)<sup>(14,15)</sup> se trató de un estudio randomizado, doble ciego, placebo-control para investigar la eficacia y seguridad de la dosificación intermitente. Las pacientes recibieron o placebo, o ibandronato oral, 2,5 mg diarios o ibandronato 20 mg día por medio por 12 dosis cada 3 meses. El objetivo primario era evaluar nuevas fracturas vertebrales a 3 años. El resultado fue disminución significativa de nuevas fracturas vertebrales en ambos grupos de ibandronato versus placebo.

Luego el estudio The Monthly Oral iBANDRONATE In LADIES (MOBILE)<sup>(16)</sup> comparó la eficacia y seguridad de varias dosificaciones mensuales de ibandronato (50+50 mg, 100 mg y 150 mg) con dosis diaria (2,5 mg), fue un estudio randomizado, doble ciego, paralelo en mujeres de 55 a 80 años con a lo menos 5 años de menopausia, con T score L2-L4 < -2,5 y > -5.

El objetivo primario del estudio fue mostrar la equivalencia de la dosificación mensual con la dosificación diaria basado en la demostración de no inferioridad. Se midió a través de variación de DMO en columna lumbar. 1.609 pacientes se aleatorizaron:

- a 2,5 mg diarios = 402 pacientes
- a 50+50 mg mensuales = 404 pacientes
- a 100 mg mensuales = 402 pacientes
- a 150 mg mensuales = 401 pacientes

Los análisis al año demostraron no inferioridad de todas las dosificaciones mensuales, respecto de la diaria en el aumento de DMO de columna lumbar, esto se mantuvo a los 2 años cuando, además, aumentó la DMO de fémur proximal especialmente para la dosificación de 150 mg mensuales. Comparando 100 mg y 150 mg con el régimen diario, se observó mayor aumento para cadera total (p < 0,0001), cuello femoral (p < 0,029) y trocánter (p < 0,0001).

En todas las ramas se observó disminución significativa de marcadores de reabsorción a los 3 meses, lo que se mantuvo durante todo el período del estudio. El análisis a 2 años confirmó la mayor eficacia del ibandronato 150 mg mensuales, comparado con ibandronato 2,5 mg diarios. Se esperó por lo tanto que la reducción del riesgo de fractura de 62% del ibandronato diario<sup>(14)</sup>, fuera incluso superado por ibandronato 150 mg mensuales.

Hasta la fecha se ha demostrado que el Ibandronato oral 2,5 mg diario reduce la incidencia de fracturas vertebrales en 50% a los 3 años de tratamiento en mujeres con fracturas vertebrales prevalentes<sup>(14-17)</sup> pero no hay demostración de reducción de fracturas no vertebrales. Se demostró que el uso de 150 mg oral una vez al mes es equivalente o incluso superior al Ibandronato diario en disminuir los marcadores de recambio óseo y en aumentar la densidad ósea por lo cual fue aprobado tanto en la prevención como en el tratamiento de la OPM<sup>(18)</sup>. Resultados similares se obtuvieron al comparar Ibandronato endovenoso 3mg trimestral versus Ibandronato 2.5 mg oral diario por lo que fue aprobado el uso endovenoso para el tratamiento de la OPM<sup>(19)</sup>.

## Risedronato

El Risedronato de sodio está aprobado por la FDA para la prevención y tratamiento de la OPM. En nuestro país la dosis más usada es de 150 mg mensuales vía oral. También está aprobado su uso en osteoporosis en el hombre (capítulo 5.4.2.) y en la osteoporosis inducida por glucocorticoides (capítulo 5.4.1.)

El risedronato es un bifosfonato de tercera generación. Una revisión sistemática reciente evaluó el efecto sobre DMO y fracturas del risedronato en mujeres menopáusicas <sup>(20)</sup>.

Se realizó una búsqueda de la bibliografía y se incluyeron 8 estudios aleatorizados que eran controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas, que recibieron risedronato o placebo con un seguimiento de, a lo menos, 1 año y en los cuales existían datos suficientes sobre DMO y tasa de fracturas.

Una limitación importante de los estudios fue una pérdida de seguimiento superior a 20% en la mayoría de los estudios y de 35% en los estudios más grandes. Sin embargo, la magnitud del efecto del tratamiento no estuvo relacionada a la pérdida de seguimiento; por otro lado, en uno de los estudios más grandes se perdieron más pacientes de alto riesgo en el grupo control que en el grupo de tratamiento.

El risedronato produce un efecto positivo en el porcentaje de cambio de la DMO en la columna lumbar, antebrazo y cuello femoral, que en general fue mayor con la dosis de 5 mg. diarias que con la administración cíclica de 2,5 mg.

La estimación combinada de la diferencia en el cambio de porcentaje en los que tomaron 5 mg versus placebo después de completar el tratamiento (1,5 a 3 años) fue de 4,54% (IC 95% 4,12 a 4,97) en el caso de la columna lumbar, y de 2,75% (IC 95% 2,32 a 3,17) en el cuello femoral. El RR combinado para fracturas vertebrales en mujeres que recibieron 2,5 mg. o más de risedronato fue de 0,64 (IC= 95% 0,54 a 0,77). El RR combinado para fracturas no vertebrales en pacientes que recibieron 2,5 mg. o más de risedronato fue de 0,73 (IC= 95% 0,61 a 0,87).

De acuerdo con estos resultados, el risedronato reduce sustancialmente el riesgo tanto de fracturas vertebrales como no vertebrales. Esta reducción de fracturas se acompaña de un aumento de la DMO en columna lumbar y cuello femoral, tanto en mujeres posmenopáusicas tempranas como aquellas que tienen una osteoporosis establecida.

- **Fracturas:** cinco ensayos clínicos evaluaron la eficacia del risedronato sobre fracturas vertebrales radiológicas (2.604 pacientes). El RR ponderado fue de 0,65 (IC 95% 0,54 a 0,77;  $p < 0,01$ ). Usando sólo la dosis de 5 mg, resultó en una reducción similar con RR de 0,62 (IC 95% 0,51 a 0,76) (RRR 35 a 38%). Siete ensayos clínicos evaluaron el efecto sobre fracturas no vertebrales (12.958 pacientes). El RR combinado para estos estudios fue de 0,73 (IC 95% 0,61 a 0,87  $p < 0,01$ ). Si los resultados se restringen sólo a la dosis de 5 mg, el RR combinado fue de 0,68 (IC 95% 0,53 a 0,87) consistente con una reducción de 32% (RRR 27 a 32%).

- **Eventos adversos:** los eventos adversos no son muy importantes y dentro de los más frecuentes están los gastrointestinales. Un estudio endoscópico realizado en mujeres que tomaban risedronato 5 mg/día o alendronato 10 mg/día por 2 semanas, demostró menor frecuencia de úlceras gástricas en las tratadas con risedronato (4,1% versus 13,2% en las con alendronato) <sup>(21)</sup>. Sin embargo, otro estudio similar no demostró diferencias entre los 2 fármacos <sup>(22)</sup>. El análisis combinado de 9 ensayos clínicos (10.068 pacientes) en que se comparaba risedronato con placebo por hasta 3 años, no demostró diferencias en la frecuencia de eventos adversos gastrointestinales en ambos grupos (29,8% versus 29,6%) <sup>(23)</sup>.

## Ácido zoledrónico

Está aprobado por la FDA para la prevención (infusión endovenosa de 5 mg cada 2 años) y tratamiento (infusión endovenosa 5 mg anual) de la OPM.

Tiene indicación además para prevenir nuevas fracturas en pacientes con fractura osteoporótica reciente de cadera <sup>(24)</sup>.

El ácido zoledrónico en mujeres con OPM tratadas con infusión anual por 3 años redujo la incidencia de fracturas vertebrales en 70% y la de cadera en 40% <sup>(25,26)</sup>.

Indicado también en osteoporosis en el hombre (capítulo 5.4.2.) y en la osteoporosis inducida por glucocorticoides (capítulo 5.4.1.).

Es importante recordar que tanto las tabletas de Alendronato, Ibandronato y Risedronato deben tomarse en ayunas con 1 taza de agua pura (200 a 250 ml) y luego esperar a lo menos 30 minutos antes de ingerir cualquier otra cosa, además los pacientes deben permanecer parados o sentados (no acostados) durante este periodo. En el caso de Ibandronato se recomienda prolongar el periodo de ayuno a 60 minutos.

El ácido zoledrónico ya dijimos se usa anual o bianual según indicación de tratamiento o de prevención. Puede usarse analgésicos en caso de reacción de fase aguda (síntomas gripales de artralgias, cefalea, mialgias o fiebre) lo que se reporta en el 32% de los pacientes después de la primera dosis, 7% después de la segunda dosis y 3% después de la tercera dosis <sup>(27)</sup>.

Los efectos secundarios son similares para todos los bifosfonatos orales y comprenden principalmente efectos gastrointestinales como disfagia, inflamación del esófago y úlceras gástricas. Todos pueden afectar la función renal y están contraindicados en pacientes con GRF bajo 30 – 35 ml/min por lo cual se recomiendan controles de creatinina. Se ha reportado osteonecrosis mandibular lo cual es muy poco común cuando se usan dosis de tratamiento de osteoporosis (1/100.000 casos), es más común cuando se usan dosis altas endovenosas <sup>(28)</sup> en tratamiento de pacientes con cáncer o en pacientes con sepsis oral por lo que se recomienda control dental previo al inicio del tratamiento.



Se ha reportado la posible asociación de uso prolongado de bifosfonatos, más de 5 años, y fracturas atípicas de fémur ya sea subtrocanterea o diafisarias, las cuales pueden estar precedidas por dolor en el muslo o en la ingle.

Así como también de una posible asociación entre terapia con bifosfonatos y fibrilación auricular, los resultados a la fecha no son concluyentes <sup>(29)</sup>.

La baja adherencia al tratamiento (30 a 40% anual) incide en menor efectividad de la terapia por lo cual resulta de gran importancia la educación del paciente. En pacientes con baja adherencia al tratamiento o con mala tolerancia digestiva debe considerarse la elección de bifosfonatos inyectables. En todo caso la relación riesgo-beneficio resulta favorable para el uso de bifosfonatos en la prevención de fracturas <sup>(30)</sup>.

#### Referencias

1. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1700–1707
2. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535–1541
3. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9:1–160
4. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570–578
5. Fracture Intervention Trial Research Group. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535–41.
6. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 30: 2077–82.
7. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women with osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253.
8. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998; 338: 485.
9. Cranney A, Wells G, Willan A et al. Meta-Analysis of Alendronate for the treatment of Postmenopausal Women. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 508–16.
10. Bauer DC, Black D, Ensrud K et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 2000, 28; 160: 517–25.
11. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1044–529.
12. Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 1996; 19: 527–33.
13. Schimmer RC, Bauss F. Effect of daily and intermittent use of ibandronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a review of three phase II studies. *Clin Ther* 2003; 25: 19–34.
14. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–1249
15. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, Gilbride J, Schimmer RC, Christiansen C. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: result from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15:792–798
16. Miller PD, McClung MR, Macovei I et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315–22.
17. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008 24:237–245
18. 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;65:654–661
19. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838–1846
20. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344–1352
21. 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. *Osteoporos Int* 2000;11:83–91
22. Cranney A, Tugwell P, Adachi J et al. Meta-analysis of Risedronate for the treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 517–23.
23. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119: 631–8.
24. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New Engl J Med* 2007;357:1–11
25. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653–661
26. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–1822
27. Felsenberg D, Kaufman JM, Kanis JA, Cooper C. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2011;89:91–104
28. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42:841–847
29. Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:2–10
30. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, Reginster JY, Cooper C. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 2011;22:373–390

### 5.3.4 Moduladores selectivos de receptores de estrógenos SERMs

Los SERMs son agentes no esteroideos que se unen al receptor de estrógeno y actúan como agonistas o antagonistas del estrógeno dependiendo del tejido. El concepto de SERM partió del tamoxifeno que actúa como estrógeno antagonista en la mama y como estrógeno agonista en el hueso.

#### Raloxifeno

El raloxifeno previene la pérdida ósea <sup>(1)</sup> y reduce el riesgo de fractura vertebral entre el 30 al 50% en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con o sin fracturas vertebrales como se puede observar en el estudio MORE <sup>(2)</sup> donde no se demostró claramente reducción de fracturas no vertebrales. En este estudio se encontró aumento significativo de crisis vasomotoras y de calambres en las piernas y poco frecuente pero importante se asoció con aumento de trombosis venosa profunda <sup>(3)</sup>.

Se encontró una disminución significativa (60%) de riesgo de cáncer de mama invasivo <sup>(4)</sup>, lo que se confirma posteriormente en el estudio STAR <sup>(5)</sup> donde la incidencia de cáncer de mama fue similar en las pacientes que recibieron tamoxifeno y raloxifeno, y luego en el estudio RUTH <sup>(6)</sup> donde se estudió una cohorte de mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular donde se encontró reducción de 1.2 cánceres de mama invasores por 1.000 mujeres tratadas por 1 año. En este estudio se encontró que el raloxifeno no tiene efecto en la mortalidad de causa cardiovascular ni en la incidencia de enfermedad coronaria y accidente vascular cerebral <sup>(7)</sup>.

Está aprobado por la FDA para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y se usa en dosis de 1 tableta de 60 mg por día.

---

#### Referencias

1. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD (2003) Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 33:522–532
2. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama* 282:637–645
3. Davies GC, Huster WJ, Lu Y et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45
4. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al (1999) The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Jama* 281:2189–2197
5. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL et al (2006) 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* 295:2727–2741
6. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK et al (2001) Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 88:392–395
7. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK (2006) Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 355:125–137

### 5.3.5 Hormona paratiroidea

La producción endógena continua de hormona paratiroidea (HPT), tal como se observa en el hiperparatiroidismo primario o secundario, produce efectos dañinos para el esqueleto, pero se ha observado que la administración intermitente tiene efectos benéficos aparentemente resultantes de su efecto anabólico mediado por el aumento en el número y actividad de los osteoblastos, obteniendo como resultado una ganancia en masa ósea y una mejoría en la arquitectura ósea.

#### Teriparatide

Es el fragmento 1-34 N terminal de la molécula de HPT. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la OPM, en hombres con alto riesgo de fractura (ver capítulo OP en el hombre) y en osteoporosis inducida por glucocorticoides (ver capítulo OPIG). Es un agente anabólico que se usa en inyección subcutánea de 20 microg/día.

Reduce el riesgo de fractura vertebral en un 65% y de las fracturas no vertebrales en un 53% en pacientes con osteoporosis a los 18 meses de tratamiento y su efecto benéfico persiste hasta por 30 meses después de la suspensión del tratamiento (1,2)

Los efectos adversos más frecuentes son náusea, cefalea, y mareos. Puede producir elevaciones transitorias y moderadas de la calcemia después de la inyección.

El uso de teriparatide está contraindicado en pacientes con hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, elevaciones de las fosfatasas alcalinas séricas de causa no precisada, en pacientes con cáncer óseo primario o metastásico y en pacientes con insuficiencia renal.

---

#### Referencias

1. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al (2001) 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
2. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marciniowska E, Halse J, Lindsay R, Dalsky GP, Mitlak BH Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507–1513

### 5.3.6 Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano, IgG2, dirigido contra el ligando del receptor activador del factor nuclear kappaB (RANKL), un factor de diferenciación de los osteoclastos. La activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos maduros inhibe la acción de ellos (ver capítulo Patogenia de osteoporosis).

Tal como describimos en el capítulo de patogenia de osteoporosis, el ligando del receptor activador del factor nuclear kappaB (RANKL), un miembro de la super familia del TNF de ligandos y receptores, es esencial para la función de resorción ósea de los osteoclastos. El RANKL interactúa con un receptor (RANK) en los precursores de los osteoclastos y de los osteoblastos. La interacción RANKL/RANK resulta en la activación, migración, diferenciación, y la fusión de las células hematopoyéticas del linaje de osteoclastos para iniciar el proceso de resorción ósea.

Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical y es un antiresortivo utilizado en tratamiento de osteoporosis y otras patologías en las que se requiere frenar la degradación ósea<sup>(1)</sup>.

#### Mecanismo de Acción

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2), con gran afinidad por el factor nuclear kappa-ligando (RANKL). Los osteoblastos secretan RANKL; activa los precursores de osteoclastos RANKL y la posterior osteólisis que promueve la liberación de factores de crecimiento derivados del hueso, como el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y el factor de crecimiento TGF- $\beta$ , e incrementa los niveles séricos de calcio. Denosumab se une al RANKL, bloquea la interacción entre RANKL y RANK, y evita la formación de osteoclastos, disminuyendo la resorción ósea y el aumentando así la masa ósea en pacientes con osteoporosis. En los tumores sólidos con metástasis óseas, la inhibición del RANKL disminuye la actividad de los osteoclastos llevando a menor destrucción ósea inducida por el tumor.

#### Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con Denosumab reduce rápidamente la tasa de remodelado óseo, evidenciado por un marcado descenso de marcadores de resorción ósea de los telopéptidos carboxiterminales del colágeno de tipo I (CTX). Al final de cada intervalo de administración, la disminución del CTX se atenúa parcialmente lo que demostró la reversibilidad de los efectos de este medicamento sobre el remodelado óseo cuando disminuyen los niveles séricos. Estos efectos se mantuvieron con el tratamiento continuado. En general, los marcadores de remodelado óseo alcanzaron los niveles previos al tratamiento en los 9 meses posteriores a la última dosis. Después de reiniciar el tratamiento, la disminución del CTX con denosumab fue similar a la observada en pacientes que iniciaban por primera vez el tratamiento<sup>(1)</sup>.

### Efectos Clínicos

Denosumab mejora la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas con baja DMO. En el estudio FREEDOM, 7.868 mujeres posmenopáusicas (60 a 90 años) con osteoporosis (T-score entre  $-2,5$  y  $-4,0$ ) en columna lumbar o cadera total fueron asignadas al azar a denosumab subcutáneo (60 mg cada seis meses) o a placebo. Después de 3 años con denosumab se observó un aumento en la densidad mineral ósea (DMO) de columna y cadera total de 9,2 % vs 0% con placebo y de 4% vs -2%, respectivamente<sup>(2)</sup>.

Un análisis post-hoc de los datos de fractura de muñeca en el global de las mujeres participantes en el estudio FREEDOM mostró que la incidencia de fractura de muñeca (2,9% para placebo y 2,5% para denosumab) no se modificó significativamente (reducción del 16% en el riesgo relativo,  $p=0,21$ ) tras 36 meses de tratamiento. Sin embargo, denosumab incrementó significativamente la DMO en radio cortical y trabecular medido por QCT. Sólo se detectó efecto significativo en pacientes con T score  $\leq -2,5$  en cuello femoral, donde se encontró una incidencia de 4.0% de fractura de muñeca en placebo y 2,4% en el grupo con denosumab (reducción de riesgo relativo del 40%,  $p=0,03$ )<sup>(3)</sup>.

En el estudio de extensión de FREEDOM, 4550 participantes (2.343 en tratamiento activo, 2.207 en placebo) permanecen en el estudio y reciben denosumab. Hubo ganancias adicionales en la DMO en columna lumbar y cadera (3,5 y 1,4%, respectivamente), menor tasa de fracturas vertebrales (incidencia acumulada 2,3 frente al 7,2%), riesgo relativo 0,32, (IC del 95% 0,26-0,41) y menor tasa de fracturas de cadera (0,7 vs 1,2%) y no vertebrales (6,5 vs 8,5%). La incidencia de fracturas se mantuvo baja en el grupo de denosumab a 5 años plazo (2,8 y 2,5% para nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales, respectivamente). Denosumab demostró una reducción relativa del 40% y reducción del riesgo absoluto de 0,5% en fractura de cadera durante 3 años ( $p < 0,05$ ). A los 3 años, la incidencia de fractura de cadera fue del 1,2% en el grupo placebo en comparación con el 0,7% en el grupo tratado<sup>(4)</sup>. En un análisis post hoc realizado en mujeres  $> 75$  años, se observó una reducción del riesgo relativo del 62% con denosumab (reducción del riesgo absoluto del 1,4%,  $p < 0,01$ )<sup>(5)</sup>.

Otro estudio, de menor tamaño, (DECIDE), se comparó Denosumab con Alendronato en 1.189 mujeres posmenopáusicas con baja DMO (T-score  $\leq -2,0$  en columna o cadera). Las pacientes fueron asignadas a denosumab (60 mg por vía subcutánea cada seis meses) más placebo oral o alendronato oral (70 mg semanal), además de inyecciones subcutáneas de placebo cada seis meses. Después de un año, las ganancias de la densidad ósea en cadera total (3,5% frente a 2,6), el cuello femoral (2,4% frente a 1,8), y columna (5,3 frente a 4,2%) fueron ligeramente mayores con denosumab<sup>(6)</sup>.

El Denosumab resultó eficaz en mujeres posmenopáusicas que habían sido tratadas previamente con bifosfonatos. En 500 mujeres posmenopáusicas (T-score entre  $-2,0$  y  $-4,0$ ) que previamente habían recibido alendronato fueron asignadas para a denosumab (60 mg por vía subcutánea cada seis meses) o a continuar con alendronato (70 mg a la semana). Después de 12 meses, hubo pequeñas ganancias, aunque significativamente mayores, en la DMO en las mujeres asignadas a denosumab (cadera 1,9 vs 1,0%, vertebral 3,0 vs 1,8%)<sup>(7)</sup>.

## Efectos adversos y seguridad

Los fármacos con un potente efecto antirresortivo han demostrado inducir diferentes efectos adversos sobre el tejido óseo. Denosumab puede agravar una hipocalcemia preexistente, por lo que es recomendable su corrección antes de iniciar el tratamiento mediante la adecuada suplementación de calcio y vitamina D. En particular debe prestarse especial atención a aquellas pacientes con riesgo de hipocalcemia, como son las que presentan un grado variable de insuficiencia renal, en las que debe considerarse detenidamente el perfil riesgo-beneficio del empleo de Denosumab. En pacientes con función renal normal, pero con riesgo como en los síndromes de malabsorción intestinal, algunas técnicas de cirugía bariátrica e hipoparatiroidismo, la suplementación adecuada con calcio y vitamina D, hace que la hipocalcemia no sea habitualmente una complicación, pero debe monitorearse específicamente durante el primer mes después de la administración de la dosis.

### Uso en enfermedad renal crónica

Denosumab, a diferencia de los bifosfonatos, no se elimina por el riñón y en consecuencia está permitido el uso en pacientes con clearance de creatinina inferior a 35 ml/min, para las que se consideran los bifosfonatos contraindicados. En un análisis post-hoc, estratificado por nivel de función renal, denosumab fue eficaz en la reducción del riesgo de fractura y no se asoció con un aumento de los eventos adversos, incluyendo cambios en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), entre mujeres con insuficiencia renal (TFG<30 ml/min).

### Seguridad en relación con acciones en otros tejidos

RANKL y RANK se expresan en células del sistema inmune, incluyendo linfocitos T activados, linfocitos B y células dendríticas. Del mismo modo, la activación del RANK por RANKL es esencial para el crecimiento de las células T que pudieran alterar la respuesta inmune con una susceptibilidad para inducir infecciones especialmente a nivel cutáneo.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Hipocalcemia

En dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, aproximadamente el 0,05% (2 de 4.050) de las pacientes presentaron una disminución de los niveles de calcio sérico hasta 7,5 mg/dl, tras la administración de denosumab<sup>(2)</sup>.

### Infecciones cutáneas

La incidencia de infecciones cutáneas en los estudios fase III fue baja y sin diferencia significativa con los pacientes que recibieron placebo. Estos casos fueron principalmente celulitis. Las infecciones cutáneas notificadas como reacciones adversas graves fueron similares en el grupo placebo (0,6%, 5 de 845) y en el de denosumab (0,6%, 5 de 860) en los estudios de cáncer de mama y próstata<sup>(2,4)</sup>.

### Osteonecrosis mandibular (ONM)

La ONM ha sido notificada en raras ocasiones, en 16 pacientes, en ensayos clínicos en osteoporosis y en pacientes con cáncer de mama o próstata en tratamiento de privación hormonal, sin metástasis. Trece de estos casos de ONM ocurrieron en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis durante la extensión del estudio FREEDOM, después de haber recibido tratamiento con denosumab durante 10 años (0,3%; < 0,1 casos por 100 años-paciente)<sup>(48)</sup>.

Dado estos hallazgos, las recomendaciones para pacientes son similares a las que deben realizarse en caso de tratamientos con bifosfonatos. Esto es evaluación y tratamientos dentales idealmente antes del inicio de los antiresortivos. En caso de Denosumab, se recupera el recambio en plazo más corto.

### Fracturas atípicas de fémur

En pacientes tratados por osteoporosis con Denosumab, se han notificado algunos casos de fracturas atípicas de fémur, pero si se han descrito en extensiones de trabajos de investigación y en la práctica clínica<sup>(8)</sup>.

### Reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el medicamento

En la práctica clínica, se han notificado casos infrecuentes de hipersensibilidad relacionada con el medicamento, incluyendo erupción cutánea, urticaria, edema facial, eritema, y reacciones anafilácticas en pacientes que recibían denosumab.

### Dolor musculoesquelético

Se han notificado casos de dolor musculoesquelético, incluyendo casos graves. En los ensayos clínicos, el dolor musculoesquelético fue frecuente tanto en el grupo de denosumab como en el grupo placebo y, no motivo de retiro de tratamiento.

### Duración de la terapia

No hay datos sobre la duración ideal del tratamiento con Denosumab o en la terapia secuencial con otros agentes para la osteoporosis. Los efectos de denosumab sobre la densidad ósea y el remodelado óseo son reversibles con la discontinuación de la terapia. El tratamiento continuado con denosumab (cuatro años) aumentó la DMO en columna (9,04 a 11,08%) y cadera total (4,0 a 6,1%); mientras que la suspensión de denosumab durante 24 meses resultó en disminución de DMO en columna vertebral (- 6,6%) y cadera total (- 5,3%) comparables a los logros alcanzados previamente durante 24 meses de tratamiento. Los marcadores de recambio óseo aumentaron en tres a seis meses tras la interrupción de denosumab a valores por encima de la basal, pero fueron similares a los valores basales en 24 meses de suspender el tratamiento<sup>(9-11)</sup>.

En las mujeres posmenopáusicas que reiniciaron denosumab 12 meses después de suspender el tratamiento, hubo un incremento en la DMO en columna (9,0%) y cadera total (3,9%) durante la fase de retratamiento de 12 meses. Reiniciar el tratamiento también generó una rápida disminución en los marcadores de recambio óseo.

Por lo tanto, denosumab tiene un efecto de “on/off” más rápido que los bifosfonatos. La interrupción resulta en pérdida ósea en un tiempo relativamente corto, mientras que la suspensión de los bifosfonatos no conduce a la pérdida ósea inmediata. No existen datos para determinar si el riesgo de fractura se incrementa durante la pérdida de masa ósea que se produce después de la interrupción y se están evaluando los mejores modelos de mantención que podrían implicar usar un bifosfonato para mantener la ganancia obtenida con Denosumab<sup>(12)</sup>.

## Uso a largo plazo

El efecto prolongado sobre la densidad mineral ósea (DMO) demuestra un aumento progresivo que se mantiene en el tiempo, especialmente en columna lumbar, si bien este incremento también se mantiene a nivel de cadera. No se ha demostrado un incremento significativo de los efectos secundarios con el empleo de denosumab a largo plazo si bien se asiste a un aumento de reportes de ONM y fracturas atípicas, en una frecuencia baja comparado con las ventajas obtenidas por la disminución del riesgo de fracturas<sup>(13)</sup>.

## Otros usos

### Tratamiento de la osteoporosis en hombres

Se ha investigado la eficacia y seguridad de Denosumab administrado una vez cada 6 meses durante 1 año en 242 hombres de entre 31-84 años. Todos los pacientes recibieron suplementos diarios de calcio (al menos 1.000 mg) y vitamina D (al menos 800 UI). Se evaluó el cambio de DMO en la columna lumbar pero dado el pequeño tamaño y el corto seguimiento, no se evaluó eficacia en fracturas. Se observó un aumento de DMO en todas las áreas medidas: 4,8% en la columna lumbar, 2,0% en la cadera total, 2,2% en el cuello femoral, 2,3% en el trocánter y 0,9% en el tercio distal del radio<sup>(14)</sup>.

### Mujeres sometidas a tratamiento para el cáncer de mama

Denosumab mantiene y aumenta la densidad ósea en las mujeres posmenopáusicas con osteopenia que reciben tratamiento con inhibidores de la aromatasa adyuvante. Denosumab incrementó la DMO de columna lumbar en un 5,5% y un 7,6% a los 12 y 24 meses respectivamente<sup>(15)</sup>.

### Metástasis óseas

Un ensayo comparó ácido zoledrónico con denosumab para el tratamiento de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama. Las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama metastásico son frecuentes y se asocian con una morbilidad y mortalidad significativas. La inhibición de osteoclastos ha demostrado reducir la morbilidad de la enfermedad metastásica ósea, en particular, los eventos relacionados con el esqueleto (ERE), que incluyen la fractura, la necesidad de cirugía o radiación ósea, la compresión de la médula espinal, y la hipercalcemia paraneoplásica. Los inhibidores de los osteoclastos, los bifosfonatos y el denosumab, disminuyen los ERE y mejoran tanto el dolor y calidad de vida, pero no afectan a la mortalidad. Denosumab está aprobado por la FDA y EMEA para la prevención de ERE en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos excepto en pacientes con mieloma múltiple<sup>(15-19)</sup>.

Denosumab en hombres con supresión hormonal por cáncer de próstata no metastásico

Denosumab aumenta la DMO y disminuye el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y de los marcadores de remodelado óseo en hombres con cáncer de próstata que reciben supresión hormonal<sup>(20)</sup>.

## Referencias

- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2149.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361:756.
- Simon JA, Recknor C, Moffett AH Jr, et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause.* 2013 Feb;20(2):130-7C.
- Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Mellstrom D, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the freedom extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4483-4492
- McClung MR, Boonen S, Torring O, Roux C, Rizzoli R, Bone HG, Benhamou CL, Lems WF, Minisola S, Halse J, Hoek HC, Eastell R, Wang A, Siddhanti S, Cummings SR. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2012;27:211-218.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010; 25:72
- Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Man Z, Mellstrom D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Roman Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Austin M, Daizadeh N, Bradley MN, Grauer A, Cummings SR, Bone HG. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012;27:694-701.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:972.
- Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1727.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009; 24:153.
- Brown JP, Dempster DW, Ding B, et al. Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: off-treatment biopsy study. *J Bone Miner Res.* 2011; 26:2737.
- Brown JP, Roux C, Tarring O, Ho PR, Beck Jensen JE, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res.* 2013 ; 28(4):746-52
- Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Sep;97(9):3161-3169.
- Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26:4875
- Ford JA, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, Stewart F, Todd R, Mowatt G. Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013 Jan; 49(2):416-30
- www.pi.amgen.com/united\_states/prolia/prolia\_pi.pdf
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:5132.
- Peddi P, López-Olivo MA, Pratt GF, Suárez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2013 Feb; 39(1):97-10
- Matthew R. Smith, et al for the Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer *N Engl J Med* 2009; 361:745-755

### 5.3.7 Terapias combinadas y secuenciales

#### Terapias combinadas

La terapia combinada con fármacos antirresortivos no ha demostrado a lo largo de los años un real beneficio. En algunos casos hay mayor ganancia en densidad ósea pero no se ha demostrado una mayor capacidad para reducir el riesgo de fracturas que la administración de sus componentes por separado y en general no se recomienda dado que aumenta los costos y eventualmente también la posibilidad de efectos adversos y pudiera empeorar también la adherencia.

#### Combinación de SERMs o estrógenos y bifosfonatos

Si bien, estudios han sugerido mejoría en la densidad ósea, no hay evidencias de que esto aumente la protección anti fractura y en teoría podría empeorar la posibilidad de sobre supresión ósea. En casos de osteoporosis leve, los SERMs o estrógenos pueden ser la terapia suficiente por sí solos<sup>(1-7)</sup>.

#### Combinación PTH y bifosfonatos

El uso de bifosfonatos en conjunto con teriparatide mostró que se obtenía menos ganancia de densidad ósea que si se usaba teriparatide solo y levemente superior a bifosfonatos solos por lo que esta combinación no debe usarse. Se describe además que la densidad volumétrica, medida por QCT, aumenta más en el grupo con PTH sola. No hay datos de fractura para este tratamiento<sup>(8,9)</sup>.

#### Combinación PTH y estrógenos o SERMs

En estos casos hubo leve superioridad en la combinación en comparación con estrógenos solos, pero no se espera un efecto clínico relevante. Hay discusión si estas terapias debieran suspenderse en caso de osteoporosis graves que requieran uso de anabólicos por la posibilidad de que un tratamiento potencialmente antiresortivo limite el efecto de un anabólico; este problema no está resuelto porque la evidencia es insuficiente pero su uso no parece comprometer la eficacia de PTH<sup>(10,11)</sup>.

#### Combinación de Teriparatide con Denosumab

Un estudio comparó el tratamiento combinado de teriparatide y denosumab con el efecto de cada uno por sí solo en 100 mujeres con osteoporosis posmenopáusicas. Usando 20 ug de teriparatide diarios, 60 mg de denosumab cada 6 meses, o ambos se midió densidad ósea. A los 12 meses, la DMO en columna lumbar aumentó más en el grupo de combinación que en los pacientes tratados solo como un fármaco. La posible explicación pudiera estar en el tipo de efecto de cada fármaco ya que el teriparatide aumenta en grosor trabecular, pero puede aumentar la porosidad de las corticales y

este efecto es compensado por el denosumab. Aun no hay datos de fractura, pero se supone podría ser más eficaz pero aún no puede recomendarse como terapia estándar<sup>(12)</sup>.

#### Terapias secuenciales

El tratamiento secuencial planificado de la osteoporosis no es un concepto nuevo, hace unas décadas se diseñaron tratamientos con fosfatos, flúor y vitamina D para activar células de formación y luego se administraba calcitonina o estrógenos y se repetía intermitentemente. No se logró el efecto clínico esperable pero el concepto ha prevalecido conceptualmente y en los modelos de tratamiento con drogas anabólicas se establece un ciclo y luego se mantiene la ganancia con un antiresortivo.

También se plantean tratamientos secuenciales partiendo de medicamentos menos potentes en osteoporosis leves a moderadas y cambiando a más potentes si no se logran los resultados esperados. Se sugiere iniciar con estrógenos o SERMs o bifosfonatos de menor potencia como ibandronato o risedronato y cambiar si es necesario a bifosfonatos más potentes como ácido zoledrónico endovenoso o Alendronato o a Denosumab.

#### Antiresortivos post PTH

En la actualidad están en uso protocolos con terapia de PTH (1-34 ó 1-84) que después de 18 a 24 meses, el tratamiento es seguido de fármacos antiresortivos (fundamentalmente bifosfonatos endovenosos o denosumab). Además, se está evaluando la opción combinada con denosumab desde el inicio, pero esto no es aún una sugerencia realizable en la espera de más evidencia. Algunos de estos trabajos muestran resultados alentadores. Sin embargo, solo se ha evaluado la masa ósea, pero no las fracturas, por lo que aún es necesario más tiempo de seguimiento<sup>(13)</sup>.

#### PTH post bifosfonatos

El problema de los tratamientos secuenciales se plantea más cuando hay que cambiar de estrategia en casos de fracaso de tratamiento. Esto ha llevado a evaluar que ocurre en los pacientes con largo uso de bifosfonatos y que se requieren cambiar a teriparatide. El tratamiento previo enlentece y disminuye el efecto anabólico de PTH, pero no es una contraindicación de uso si bien es conocido que el mejor efecto de PTH se consigue en paciente sin bifosfonatos previos<sup>(14,15)</sup>.

En suma, en la actualidad, la combinación de medicamentos para la osteoporosis no debe ser considerada en la primera línea. La secuencia de medicamentos esta validada especialmente post tratamientos con anabólicos para mantener la ganancia de masa ósea usando un antiresortivo.

---

Referencias

1. Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998; 104:219.
2. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:720.
3. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3076.
4. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, et al. Effect of combined risendronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1890.
5. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:875.
6. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:985.
7. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1–34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2011;26:503–1.
8. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2882.
9. Walker MD, Cusano NE, Sliney J Jr, et al. Combination therapy with risendronate and teriparatide in male osteoporosis. *Endocrine* 2013; 44:237.
10. Deal C, Omizo M, Schwartz EN, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1905.
11. Cosman F, Wermers RA, Recknor C, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3772.
12. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013; 382:50.
13. Cosman F. Combination therapy for osteoporosis: a reappraisal. *BoneKey Rep*. 2014;3. doi: 10.1038/bonekey.2014.13.
14. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:852.
15. Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3785.



## 5.4 Intervenciones farmacológicas para otros tipos de osteoporosis

### 5.4.1 Osteoporosis inducida por glucocorticoides OPIG

Como en cualquier terapia, pero especialmente en OIPG, donde se mezclan la patología de base con el efecto de la terapia esteroideal en el metabolismo óseo, las indicaciones de terapia deben ser adaptadas cuidadosamente a cada paciente.

Los glucocorticoides (GC) se usan en variadas patologías inflamatorias y su uso aumenta el riesgo de pérdida ósea y el riesgo de fractura, especialmente cuando la terapia dura 3 meses o más<sup>(1-4)</sup>. Estos riesgos son mayores con dosis diarias elevadas y/o dosis acumulativas elevadas. El efecto deletéreo de los GC es más evidente en el hueso trabecular, de allí la mayor frecuencia de fracturas vertebrales observadas en estos pacientes<sup>(5-12)</sup>.

Por otro lado, al suspender la terapia esteroideal la densidad ósea tiende a aumentar con disminución subsecuente del riesgo de fractura<sup>(13-15)</sup> esto avala la importancia de usar los GC a la menor dosis posible y por el menor tiempo posible.

En cuanto a dosis diaria de prednisona y riesgos de osteoporosis y/o riesgo de fracturas frecuentemente se separa en 2 grupos aquellos con Prednisona igual o menor a 7.5 mg/día y aquellos con Prednisona sobre 7.5 mg/día<sup>(16,17)</sup>. La dosis acumulativa también es importante y diferentes estudios sitúan el punto de corte en aquellos que han recibido menos de 5 gramos y los que han recibido 5 gramos o más de dosis total<sup>(5,8-12,16)</sup>.

A pesar de todo este conocimiento acerca del elevado riesgo de fractura en pacientes en terapia con GC y a pesar de contar con efectivas terapias anti osteoporosis, muchos de estos pacientes nunca han recibido terapia preventiva y lo que es peor solo una fracción de ellos es tratada incluso después de haber sufrido alguna fractura osteoporótica<sup>(18,19)</sup>.

En adultos la terapia con GC aumenta el riesgo de fractura proporcionalmente con mayores dosis, el riesgo además aumenta a menor densidad ósea, contribuyendo a este riesgo de fractura el antecedente de fractura previa.

El uso de la herramienta FRAX puede ser de ayuda para evaluar riesgo de fractura, especialmente si se corrige el cálculo según dosis de GC<sup>(20)</sup>. Con dosis de prednisona sobre 7.5 mg/día el riesgo de fractura generado por el FRAX debe aumentarse en 15% para fracturas osteoporóticas mayores y en un 20% para fractura de cadera. Cuando la dosis de prednisona en uso es igual o menor a 7.5 mg/día el cálculo de riesgo de fractura del FRAX debe corregirse en 1.15 para fractura osteoporótica mayor y en 1.2 para fractura de cadera.

## Evaluación del paciente que comienza o está usando terapia de glucocorticoides

La decisión de indicar prevención o tratamiento de osteoporosis en pacientes usando GC va a depender de la evaluación inicial de riesgo de fractura, evaluación que incluye:

- Uso de glucocorticoides: dosis diaria, dosis acumulativa, duración.
- Evaluación de riesgo de caídas.
- Presencia de fractura osteoporótica previa.
- Factores de riesgo de osteoporosis: mala nutrición, bajo IMC, hipogonadismo, hiperparatiroidismo 2ario, enfermedad tiroidea, historia familiar de fractura de cadera, consumo de alcohol 3 unidades por día o más, tabaquismo, otras patologías crónicas. Ej. Artritis reumatoide.
- Medición de estatura.
- Morfometría de columna por DEXA o Rx.
- Densitometría ósea.
- Cálculo de FRAX corregido según dosis de GC.

La evaluación debe hacerse lo más precozmente posible y al menos dentro de los 6 meses iniciales de uso de GC (21). Si el tratamiento esteroideal continua debe evaluarse anualmente el riesgo de fractura, puede realizarse antes del año, por ejemplo, en casos de adultos mayores con altas dosis de GC y con riesgo de fractura muy elevado.

### Riesgo de fractura osteoporótica mayor determinada por FRAX<sup>(22)</sup>.

- Riesgo bajo riesgo de fractura 10%
- Riesgo mediano riesgo de fractura 10 a 20%
- Riesgo alto riesgo de fractura mayor de 20% o T-score<-2.5 o fractura previa.

### Recomendaciones para prevenir y tratar la OPIG en adultos

Recientemente ACR dio a conocer sus últimas guías<sup>(22)</sup> ellos proponen medidas básicas a ser usadas en todos los pacientes con terapia con GC lo que no ha variado en los últimos años y que es similar a las medidas de prevención de osteoporosis en general.

El uso de GC por periodos de 3 meses o más en dosis equivalentes a Prednisona 2.5 mg/día o mayores implica medidas básicas a seguir por todos los pacientes y consiste en:

- Ingesta de calcio por la dieta y/o suplementación 800 a 1000 mg/día.
- Vitamina D 800 UI/día.
- Reducir factores de riesgo de Osteoporosis: dieta balanceada, mantención de peso adecuado, reducir sedentarismo, suspender tabaco, ingesta de alcohol no mayor a 2 unidades/día.

Estas medidas deberían ser suficientes para los pacientes en terapia con GC y con riesgo de fractura bajo.

Cuando el riesgo de fractura es moderado o alto se recomienda seguir con las medidas básicas y agregar fármacos anti-osteoporóticos.

## Bifosfonatos

La elección de un bifosfonato oral se basa en que estamos frente a un medicamento de bajo costo con pocos efectos adversos y cuyos efectos terapéuticos son, a lo menos, equivalentes a los efectos terapéuticos de otras terapias.

En caso de problemas de adhesión a los bifosfonatos orales, de intolerancia digestiva o de preferencia del paciente se recomienda el uso de bifosfonatos endovenosos.

Los resultados de su uso muestran beneficios, aunque estos no son del todo concluyentes<sup>(23)</sup>.

**Alendronato** Es uno de los bifosfonatos más usados, aprobado por la FDA para el tratamiento de la OPIG. Se ha encontrado disminución de 24% del riesgo de fractura vertebral en pacientes recibiendo terapia esteroideal y tratados con alendronato vs grupo control, esta reducción no fue significativa<sup>(24)</sup>.

**Risedronato** Aprobado por la FDA para el tratamiento de la OPIG. Varios estudios muestran aumento de la Densidad ósea en el grupo de pacientes tratados y aunque hay tendencia a la disminución del riesgo de fractura los resultados no son significativos<sup>(25,26)</sup>.

**Ibandronato** No se ha realizado un ensayo clínico aleatorio para evaluar su efecto en OPIG. Un ensayo abierto en pacientes con OPIG establecida tratados con Ibandronato 2mg EV cada 3 meses vs alfacalcidol 1 microg /día por 3 años mostró mayor aumento de masa ósea en el grupo tratado con ibandronato y aunque no fue diseñado para medir riesgo de fractura mostró menor incidencia de fracturas vertebrales en el grupo tratado con Ibandronato (8.6% vs 22.8%, p=0.043)<sup>(27)</sup>.

**Ácido zoledrónico** Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la OPIG. Existe un ensayo clínico aleatorio cara a cara de ácido zoledrónico 5 mg ev por 1 vez versus risedronato 5 mg/día (doble ciego y enmascaramiento) En ambos grupos mejoró la densidad ósea, no se evaluó riesgo de fractura<sup>(28)</sup>.

## Hormona paratiroidea

**Teriparatide (HPT 1-34)** Su uso está aprobado por la FDA en OPIG en el estudio comparativo con alendronato a los 3 años se encontraron diferencias significativas a favor de teriparatide en el aumento de Densidad ósea de Columna y cadera, junto a esto hubo

menor incidencia de fracturas vertebrales en el grupo de teriparatide con significancia de p=0.007 (29) Tiene como inconveniente el alto costo y la vía inyectable diaria.

Raloxifeno se puede indicar en mujeres posmenopáusicas que tienen contraindicación de las otras terapias tomando en cuenta algunos de sus efectos adversos en relación con tromboembolismo, aumento del riesgo de AVE en pacientes con enfermedad coronaria y también aumento del riesgo de eventos coronarios<sup>(30)</sup>.

**Denosumab** Es bien tolerado, hay pocos datos a largo plazo.

**Seguimiento** El seguimiento de estos pacientes contempla:

- Aparición de fractura o pérdida ósea significativa a pesar de tratamiento de 18 meses con bifosfonato oral. En este caso debe considerarse el cambio a otro medicamento que puede ser el uso de bifosfonato ev si se trata de un problema de adherencia al bifosfonato oral. De no ser así debe considerarse teriparatide, denosumab o Raloxifeno si se trata de una mujer posmenopáusica sin riesgos cardiovasculares o de tromboembolismo.
- Pacientes que han completado 5 años de tratamiento con calcio, vitamina D y bifosfonato, en los que ha habido mejoría, pero continúan con riesgo elevado de fractura. En este caso se puede continuar con bifosfonato o pasar a cualquiera de las otras terapias anti osteoporóticas.
- Pacientes que suspenden terapia GC y que tienen riesgo de fractura bajo, en este caso se recomienda continuar solo con calcio y vitamina D y seguir cuidando el estilo de vida.
- Pacientes que suspenden el tratamiento GC y que tienen riesgo de fractura alto, en este caso se debería continuar con la terapia de calcio, vitamina D y el medicamento anti osteoporótico en uso hasta ese momento.

## Resumen

- Los GC tienen efectos negativos sobre el hueso.
- Su uso se asocia a deterioro en la masa ósea y aumento del riesgo de fractura.
- Se requiere una actitud de alerta frente a pacientes que inician o están usando GC, buscando siempre proteger el hueso.
- Los cambios de estilo de vida, si bien importantes, por sí solos no son suficientes para otorgar una adecuada protección a los pacientes.
- La suplementación de calcio y vitamina D es una medida recomendada en todo paciente usuario de GC.
- Aquellos pacientes que usan GC en dosis de > 5 mg prednisona al día por más de 3 meses, o en dosis > 7.5 mg/día por cualquier tiempo, debieran recibir tratamiento farmacológico<sup>(31)</sup>.

## Referencias

1. Saag KG, Koehnke R et al Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid Arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115-23
2. Lane NE, Lukert B et al The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:465-83
3. Curtis J, Westfall AD et al Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006;55:420-6
4. Angeli A, Guglielmi G et al High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving Chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253-9
5. Sugiyama T, Suzuki S et al Incidence of symptomatic vertebral fractures in women of childbearing age newly treated with high-dose glucocorticoid. *Gend Med* 2010;7:218-29
6. Almeheid K, Hetenyi S et al Prevalence and risk factors of vertebral compression fractures in female SLE patients. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R153
7. Li EK, Tam LS et al High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36:1616-52
8. Borba VZ, Matos PG et al High prevalence of vertebral deformity in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2005;14:529-33
9. Sugiyama T, Tatsuno I et al Incidence of symptomatic vertebral fractures with high-dose glucocorticoid treatment in the Chiba-Shimoshizu Rheumatic cohort between 1986 and 2006. *Endocr J* 2009;56:591-9
10. Tatsuno I, Sugiyama T et al Age-dependence of early symptomatic vertebral fractures with high dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1671-7
11. Sugiyama T, Susuki S et al Age, initial dose and dose increase are independent risk factors for symptomatic vertebral fractures in glucocorticoid-treated male patients. *Intern Med* 2011;50:817-24
12. Kumagai S, Kawano S et al vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2005;32:863-9
13. Laan RF, Riel PL et al Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid Arthritis: a randomized controlled study. *Am Intern Med* 1993;119:963-8
14. Van Staa TP, Leufkens HG et al Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000
15. Hall GM, Spector TD et al The effect of rheumatoid Arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510-6
16. Van Staa TP, Geusens P et al A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005;98:191-8
17. De Vries F, Bracke M et al Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56:208-14
18. Solomon DH, Katz JN et al Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid Arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum* 2002;46:3136-42
19. Feldstein AC, Elmer PJ et al Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:2168-74
20. Kanis JA, Johansson H et al Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22:809-16
21. Guyatt GH, Schünemann HJ et al Guidelines panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 2015;68:597-600
22. Buckley L, Guyatt G et al 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2017;DOI10.1002/art40137
23. Homik J, Cramey A et al Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001347
24. Saag KG, Emkey R et al Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *NEJM* 1998;339 5): 292-299
25. Cohen S, Levy RM et al Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-2318
26. Reid DM, Hughes RA et al Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European corticosteroid-induced osteoporosis treatment study. J Bone Miner Res* 2000;15:1006-1013
27. Ringe JD, Dorst A et al Intermittent intravenous ibandronate injections reduces vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003;14:801-807
28. Reid DM, Devogeler JP et al Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON) a multicentre, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-1263
29. Saag KG, Zanchetta JR et al Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. Thirty six-month results of a randomized, double-blind controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:3346-3355
30. EVISTA (raloxifene hydrochloride) Tablet for oral use initial US approval 1997 prescribing information. Indianapolis(IN):Eli Lilly and Company; 2007 URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/022042lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022042lbl.pdf)
31. Riedemann P. Osteoporosis inducida por glucocorticoides. En: *Temas de Osteoporosis y Otras enfermedades Óseas*. (Arinovich R y Arriagada M eds)pp389-402 ISBN978-956-345-626-4 Fundación Chilena de Osteoporosis Chile 2012

## 5.4.2 Osteoporosis en el hombre

La osteoporosis (OP), es una patología que ha sido estudiada muy bien en mujeres postmenopáusicas, sin embargo, en el caso de los hombres recién en las últimas décadas ha sido evaluada como un problema epidemiológico. Por otra parte, en las guías clínicas el tema no ha sido tratado habitualmente con la relevancia que le corresponde.

El número de hombres mayores de 60 años aumentará significativamente a nivel mundial como lo muestran diferentes estudios. Especialmente esto ocurrirá en Latinoamérica y Asia. Se estima que para el 2050 la población de hombres mayores de 60 años habrá aumentado 10 veces<sup>(1)</sup>. En Estados Unidos se ha establecido que hay 2 millones de hombres mayores de 65 años con OP y 12 millones en riesgo de padecerla<sup>(2)</sup>. En el caso de las fracturas por OP si bien son menos frecuentes en los hombres, fallecen el doble que las mujeres al año de producidas y al igual que en el caso de ellas una minoría recibe terapia posterior a la fractura. Un estudio danés del 2012 demostró un aumento de la mortalidad al año de producida la fractura de 37% y posteriormente en el tiempo siguiente, un aumento de la mortalidad por otras causas a diferencia de los no fracturados<sup>(3)</sup>. La prevalencia de fracturas de cadera en el hombre en estudios realizados en base a egresos hospitalarios ha demostrado un significativo incremento lo cual en el futuro podrá ser mayor dado el aumento en la sobrevivencia de la población<sup>(4)</sup>. Por otra parte, el hombre es menos estudiado y menos tratado que las mujeres y al igual que ellas no se le realiza una evaluación y tratamiento adecuado posterior a una fractura<sup>(5)</sup>. En cuanto a la etiología de la OP en hombres, deben ser siempre descartadas las causas secundarias las que se encuentran en un 50% de los casos, en cambio en la mujer no son más del 30% (Tabla 1).

Tabla 1. Causas de osteoporosis en el hombre.

Causas más frecuentes	Menos frecuentes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopática</li> <li>• Uso crónico de corticoides</li> <li>• Ingesta excesiva de alcohol</li> <li>• Hipogonadismo Primario o Secundario</li> <li>• Ingesta insuficiente de calcio</li> <li>• Hipovitaminosis D</li> <li>• Tabaquismo</li> <li>• Genéticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo IMC (&lt;20)</li> <li>• Hiperparatiroidismo primario</li> <li>• Diabetes Mellitus 1 y 2</li> <li>• Malabsorción (Enfermedad celíaca, cirugía bariátrica)</li> <li>• Hipercalciuria</li> <li>• Tirotoxicosis</li> <li>• Enfermedad hepática o renal crónica</li> <li>• Artritis reumatoidea</li> <li>• Mieloma múltiple</li> <li>• Medicamentos (Drogas antiepilépticas, quimioterápicos, tratamiento de supresión androgénica, Warfarina, terapia de sustitución de hormona tiroidea excesiva)</li> <li>• Mastocitosis</li> <li>• Osteogénesis imperfecta</li> </ul>

La revisión de la literatura varía en cuanto a la o las causas más frecuentes de OP en el hombre, sin embargo, en general hay coincidencia en que la más frecuente es la idiopática con una prevalencia de 67%. Ésta se presenta alrededor de los 60 años y se le ha atribuido una relación con factores de crecimiento como IGF1 o IGF BP3<sup>(6)</sup>. La sigue en frecuencia con un 16 a 18% el uso de corticoides (GC), el mecanismo de acción en estos casos se relaciona con la disminución de los niveles de testosterona provocado por una inhibición de GnRH y antagonismo con la esteroidogénesis. Por otra parte, debemos recordar que los corticoides producen otros efectos que favorecen la aparición de OP como en los niveles de vitamina D, absorción de calcio e hipercalciuria entre otros. Pacientes tratados con GC por largo tiempo presentan un 50% de probabilidad de fractura por fragilidad<sup>(7)</sup>. El hipogonadismo (niveles de testosterona menor de 300 ng/dl), como causa de OP puede ser primario o secundario debido a exceso de corticoides, insuficiencia renal, hemocromatosis, uso de agonistas de GnRH, hipofisario u otras. En pacientes residentes en asilos y que habían tenido fracturas en EE.UU., se comprobó que 2/3 de ellos presentaban niveles bajos de

testosterona<sup>(8)</sup>. Es importante recordar que los pacientes tratados por cáncer de próstata con terapia de supresión androgénica (TSA), sufren una significativa pérdida de la mineralización ósea. Otras causas que considerar son el alcoholismo y la hipercalciuria. La ingesta excesiva de alcohol, mayor a dos unidades diarias aumenta el riesgo de cualquier fractura por fragilidad en un 38% y en un 68% las de cadera<sup>(9)</sup>. La hipercalciuria puede ser diagnosticada en el contexto de un cuadro con o sin litiasis renal. Es importante siempre medir calcio en orina ya que puede ser causa importante de OP en el hombre afectando especialmente el hueso trabecular. El tabaquismo, tal como puede ocasionar daño en diferentes órganos, a nivel óseo los fumadores pueden presentar un 29% de riesgo de sufrir una fractura por fragilidad y 84% fractura de cadera<sup>(10)</sup>. En el último tiempo el déficit de vitamina D ha demostrado ser un factor muy importante en la génesis de OP y como consecuencia un mayor riesgo de fracturas tanto en la mujer como en el hombre<sup>(11)</sup>, por lo que es fundamental su determinación dado el alto impacto a nivel óseo, muscular y otros. De esta manera la suplementación con vitamina D es primordial.

## Clínica

Al igual que en el caso de las mujeres, la OP en los hombres tiene escasas manifestaciones clínicas, se puede manifestar como deformidad de la columna o disminución de estatura. Debemos recordar que la gran mayoría de las fracturas vertebrales son asintomáticas y en relación a una radiografía de tórax solicitada con otro fin se pueden pesquisar fracturas vertebrales. En un primer estudio nacional se evaluaron pacientes hombres derivados por fracturas vertebrales pudiendo en algunos casos identificar la causa secundaria<sup>(12)</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de OP por densitometría ósea (DO) en el hombre, se ha estandarizado según los criterios de la OMS para mujeres postmenopáusicas<sup>(13)</sup>. Por lo tanto, igualmente se emplea el T score como índice diagnóstico y las mediciones recomendadas en los mismos sitios, columna y caderas. En el caso de los menores de 50 años deben ser considerados los factores de riesgo como fracturas ante trauma mínimo, disminución de estatura, pacientes sometidos a terapia de privación por cáncer de próstata, uso de glucocorticoides por tiempo prolongado, hipogonadismo, cirugía bariátrica, patología hepática, renal, hiperparatiroidismo primario entre otras, ya que el diagnóstico de OP por densitometría no sería el método exclusivo (ISCD 2013).

El estudio de OP en el hombre siempre debe evaluar la posibilidad de una causa secundaria que debe ser descartada con exámenes de laboratorio. Estos deben incluir: Hemograma VHS, Perfil bioquímico, Niveles de vitamina D, Testosterona, PTH, Creatinina, TSH, Calcio en orina de 24 horas. Adicionalmente se pueden considerar otros de acuerdo con la historia clínica o como segunda evaluación según los resultados de los anteriores exámenes. Así podríamos solicitar cortisol, estudios para descartar enfermedad celíaca, mieloma etc.

## Tratamiento

El tratamiento preventivo incluye cambios en los hábitos de vida, uso de calcio, vitamina D y por otra parte el tratamiento farmacológico. Las medidas preventivas consideran realizar actividad física, como caminar al menos 30 minutos diarios lo que ha demostrado un aumento de la DO en hombres mayores y disminución en el número de caídas. Suspender el consumo de cigarrillos y evitar el exceso de alcohol. Por otra parte, especialmente en pacientes que no consumen alimentos lácteos el uso de calcio y vitamina D es fundamental. Las recomendaciones de calcio son 1.200 mg de calcio elemental y 800 UI de vitamina D<sup>(14)</sup>. En los casos de hipovitaminosis D el aporte deberá ser mayor con una dosis de carga de Colecalciferol según la magnitud del déficit, tal como se discute en el capítulo correspondiente de la guía.

## Uso de testosterona

Así como la menopausia en la mujer, el déficit de testosterona masculina conlleva no tan solo a una desmineralización ósea, sino que también a la presencia de astenia, atrofia muscular con disminución de fuerzas, aumento de la grasa corporal, disminución de la libido, tendencia a la depresión y disminución de estatura.

El hipogonadismo puede afectar al hombre joven en el caso que sea de origen hipofisario o genético, por lo tanto, al detectar niveles bajos de testosterona deberá ser primeramente aclarada la etiología del hipogonadismo, por ejemplo, hiperprolactinemia entre otras. El hipogonadismo es una causa importante de osteoporosis secundaria, por lo tanto, descartando contraindicaciones en su uso, como la determinación de antígeno prostático específico y luego de una evaluación por el urólogo, puede ser iniciada la THT. Es importante por lo tanto el control urológico anual, así como considerar el riesgo de policitemia o hiperlipidemia. La testosterona disponible en Chile es de uso intramuscular, transdérmica como parches o gel. Los beneficios son evidentes tanto del punto de vista cognitivo, tono muscular, mejoría de la libido, mantención de los caracteres sexuales secundarios y de la mineralización ósea como ha sido demostrado en diferentes estudios<sup>(15)</sup>. Por otra parte, debemos considerar que los efectos en la mineralización solo se producen en los casos cuyos niveles de testosterona son bajos, alrededor de 200 ng/dl, aumentando la DO hasta en un 5.9%. Es por este motivo que algunos estudios en que fueron considerados hombres con niveles de testosterona más altos no demostraron efecto alguno<sup>(15)</sup>. Sin embargo, aún no ha sido posible comprobar disminución en el riesgo de fracturas con su uso.

## Indicaciones de tratamiento

Guías clínicas como la de la Endocrine Society y NOF (National osteoporosis Foundation), sugieren tratar todo hombre que:

- 1.- Haya presentado historia de fractura de cadera o columna.
- 2.- Paciente de 50 años o más con T score  $\geq$  a -2.5 en cadera o columna previo a estudio que permita evaluar una causa secundaria.
- 3.- T score entre -1 y  $\leq$  a -2.5 en cadera o columna y que tengan una probabilidad de fractura de cadera en 10 años  $\geq$  a 3% o probabilidad  $\geq$  20% en 10 años de presentar una fractura osteoporótica basado en FRAX<sup>(1)(16)</sup>.

## Tratamiento farmacológico

Los medicamentos indicados para el tratamiento de la osteoporosis en el hombre son los bifosfonatos (Alendronato, Risedronato, Zoledronato), Denosumab y Teriparatide. Los bifosfonatos al igual que en la OP de la mujer han demostrado ser efectivos y son considerados la terapia de primera línea. De los bifosfonatos orales alendronato y risedronato han sido recomendados tanto en sujetos con hipogonadismo como aquellos hipogonádicos que no pueden recibir testosterona. Se ha sugerido el uso de bifosfonato asociado a testosterona en pacientes con alto riesgo de fractura y que previamente habían estado con TRT y que ya habrían sufrido una fractura por fragilidad y/o T score  $<$ -2.5 a pesar del uso de testosterona. La terapia con alendronato y risedronato han demostrado ser eficientes aumentando la DO y disminuyendo el riesgo de fractura a nivel de columna lumbar. Su eficacia ha sido demostrada tanto en OP primaria como secundaria, así como en pacientes tratados con corticoides, malabsorción, inmovilización prolongada y TRT. La dosis es semanal y por 3 años en promedio, puede haber períodos de descanso de 1 o 2 años si hay bajos factores de riesgo y en caso de factores de riesgo mayores se mantiene por 5 años o más.

Los bifosfonatos endovenosos, como zoledronato e ibandronato, tienen las mismas indicaciones que en la mujer, pacientes con intolerancia digestiva y mala adherencia a la terapia oral. Un estudio multicéntrico por 2 años demostró que tanto zoledronato (5mg e.v. anual), como alendronato (70 mg semanal oral), obtuvieron efectos similares en el tratamiento de la osteoporosis en hombres, con aumento de la DO y disminución de los marcadores de reabsorción<sup>(17)</sup>. Así también su uso en pacientes hipogonádicos redujo el riesgo de fracturas de columna y en pacientes sometidos a terapia de privación de andrógenos en cáncer de próstata hubo aumento de la DO con disminución de los marcadores de reabsorción ósea (MRO).

Denosumab, anticuerpo monoclonal, 60 mg s/c cada 6 meses en hombres con OP y en portadores de cáncer de próstata sin metástasis óseas ha sido eficaz en el aumento mantenido de la DO y disminución del riesgo de fractura en columna, así como de los MRO, sin embargo, no ha demostrado reducción significativa en fracturas no vertebrales o de cadera<sup>(18)</sup>.

Teriparatide o PTH (1-34), de efecto anabólico, se emplea en pacientes con severo compromiso de columna y también en osteoporosis idiopática. Efectivo en la reducción de fracturas de columna no así en las no vertebrales o de cadera. No se recomienda asociarlo con bifosfonatos como alendronato ya que el efecto en la mineralización es menor, sin embargo, una vez que se ha utilizado teriparatide, puede ser empleado un bifosfonato logrando preservar el efecto obtenido<sup>(19)</sup>.

Inhibidores selectivos de estrógenos (SERMS), son indicados en pacientes que están bajo terapia inhibidora de andrógenos por cáncer de próstata logrando así detener la disminución de la mineralización ósea y reducir el riesgo de fracturas. Uno de sus efectos colaterales es el tromboembolismo<sup>(20)</sup>.

La OP en el hombre tiene importantes implicancias sociales y en la calidad de vida. Debemos educar a la población y al equipo de salud para tomar medidas preventivas como así también las adecuadas posterior a una fractura para disminuir la morbi-mortalidad y la posibilidad de nuevas fracturas. El tratamiento de la OP masculina, ha demostrado ser efectivo en disminuir el riesgo de fracturas de columna, sin embargo, aún en la actualidad se necesitan estudios con un mayor número de casos para obtener conclusiones que demuestren su impacto en fracturas de cadera.

---

#### Referencias

1. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1802-1822
2. www.nof.org/aboutosteoporosis/formen/whatneedtoknow
3. Trombetti A, Herman F, Hoffmayer P et al. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. Osteop Int 2002;13:731-737
4. Contreras L, Kirschbaum A, Pumarino H. Epidemiología de las fracturas en Chile. Rev Med Chile 1991;119:92-98
5. Rodriguez JA, Borzutzky A, Barnett C, Marin PP. Falta de reconocimiento de osteoporosis y omisión de tratamiento en adultos mayores con fractura de cadera en Chile. Rev Med Chile 2003;101:773-778
6. Kurland E, Rosen C, Cosman F et al. Insulin-Like Growth factor-1 in men with Idiopathic Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2799-2805
7. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:135-157
8. Abbasi AA, Rudman D, Wilson CR et al. Observations on nursing home residents with a history of hip fracture. Am J Med Sci 1995;310:229-234
9. Kanis JA, Johansson H, Johnell O et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. Osteop Int 2005;16:737-742
10. Eleftheriou KI, Anand A, Rosenfeld P. Bone structure and geometry in young men: the influence of smoking, alcohol intake and physical activity. Bone 2013;52:17-26
11. Schweitzer D, Amenábar PP, Botello E y cols. Prevalencia de insuficiencia y deficiencia vitamina D en adultos mayores con fractura de cadera en Chile. Rev Med Chile 2016;144:175-180
12. Pumarino H, Oviedo S, Lillo R. Osteoporosis en hombres menores de 65 años manifestada por aplastamientos vertebrales. ¿Idiopática o secundaria? Estudio de 9 casos Rev Med Chile 1996;124:929-935
13. Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. Endocrinol Metab Clin North Am 2007;36:399-419
14. Ebeling PR, Wark JD, Yeung S et al. Effects of calcitriol or calcium on bone mineral density, bone turnover and fractures in men with primary osteoporosis: a two-year randomized, double blind, double placebo study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4098-5103
15. Amory JK, Watts NB, Easley KA et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:503-510
16. Cosman F, De Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteop Int 2014;25:2359-2381
17. Orwoll E, Miller P, Adachi J et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of Zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70 mg oral Alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. J Bone Miner Res 2010;25:2239-2250
18. Smith M, Egerdel B, Hernandez Tory N et al. Denosumab in men androgen deprivation therapy of prostate cancer. N Engl J Med 2009;361:745-755
19. Cusano NE, Costa AG, Silva BC et al. Therapy of osteoporosis in men with Teriparatide. J Osteoporos 2011;2011:463675
20. Kastelan D, Giljevic I, Korsic M. Selective estrogen receptor modulators: A possible new treatment of osteoporosis in males.. Med Hypotheses 2006;67:1052-1053

## 5.5 Consideraciones sobre el tratamiento de la Osteoporosis

### 5.5.1 Quien debe ser tratado farmacológicamente

Todas las personas después de los 30 años y en especial las mujeres después de la menopausia pierden gradualmente masa ósea, aumentando su riesgo de fractura. Por tal razón, todas las personas deben ser objeto de prevención primaria, es decir optimizar las condiciones que le permitan alcanzar su mayor nivel de masa ósea alrededor de los 30 años y reducir de este modo el riesgo de fracturas.

Las medidas generales del manejo de la osteoporosis incluyen practicar ejercicio regularmente, una adecuada ingesta de calcio y proteínas en la dieta, o su suplementación; evitar el tabaco y el alcohol en exceso. En los mayores de 50 años debemos considerar además la prevención de caídas y el aporte de 800 UI diarias de vitamina D.

Las personas que tienen baja masa ósea (DMO) y un riesgo de fractura aumentado se beneficiarán además de un tratamiento farmacológico, el que considera fármacos anti-reabsortivos, anabólicos o de efecto mixto. Este es el caso de personas con osteoporosis, personas con osteopenia y alto riesgo de fractura; o aquellas con historia de fracturas de muñeca, vertebrales o cadera, con traumas de bajo impacto independiente de su masa ósea, condiciones que se grafican en la tabla 1<sup>(1,2)</sup>.

Existen varios métodos para estimar el riesgo de fractura de una persona. Recomendamos en esta guía el uso del FRAX® por varias razones: Es gratuito y se encuentra disponible on-line, entrega valores ajustados para Chile y permite estratificar, con o sin densitometría ósea, a los pacientes con alto riesgo de fractura a 10 años que se beneficiarán de una terapia farmacológica. Sin embargo, existe evidencia de que utilizando los umbrales fijos de riesgo a 10 años de Fractura Mayor 20% y de Fractura de Cadera 3%, el FRAX puede sub-estimar el riesgo de fractura. Por tal razón este es un instrumento referencial y no debe reemplazar el juicio clínico<sup>(3,4)</sup>.

Tabla 1. Esquema para la indicación de terapia farmacológica según DMO, FRAX y condición clínica.

Categoría por DMO	T-Score	FRAX	Terapia
Normal	≥ 1		No terapia
Osteopenia y/o FRAX	- 1 y - 2.4	FRAX Mayor < 20% FRAX Cadera < 3%	No terapia
		FRAX Mayor ≥ 20% FRAX Cadera ≥ 3%	Terapia
Osteoporosis	≤ 2.5		Terapia
<b>Con o sin DMO</b>			
Fracturas previas con trauma de bajo impacto		Independiente del FRAX o DMO	Terapia

Debemos recordar que un gran problema en el tratamiento de la osteoporosis es la baja adherencia de los pacientes para cumplir con las medidas generales de manejo y con la terapia farmacológica. La adherencia a los bifosfonatos orales se estima en solo un 40% al primer año. Por tal razón deben programarse controles regulares anualmente para evaluar el cumplimiento, tolerancia y la respuesta al tratamiento<sup>(5)</sup>.

Una de cada dos mujeres y uno de cada tres hombres adultos mayores experimentarán fracturas a lo largo de su vida. Este hecho es consecuencia de una condición de fragilidad ósea, la que permite

predecir la aparición de nuevas fracturas y debiera motivar una activa detección y tratamiento. Sin embargo, la Prevención Secundaria de fracturas es, en todas partes del mundo, un fracaso y menos de un 20% de los pacientes que sufren una fractura de cadera reciben posteriormente un adecuado diagnóstico y tratamiento.

La instauración de unidades especializadas de Fracture Liaison Services (FLS) o el abordaje del problema desde la ortogeriatría logran que una mayoría de los pacientes reciban una adecuada terapia, con reducción de 30% a 50% la tasa de nuevas fracturas, reduciendo la mortalidad y los costos asociados<sup>(6,7)</sup>.

## 5.5.2 Duración del tratamiento y vacaciones

Las medidas generales para el manejo de la osteoporosis deben ser mantenidas de modo permanente a lo largo de la vida.

El tratamiento anti-reabsortivo, anabólico o mixto debe emplearse por tiempos variables, que dependen del balance entre el riesgo de fractura, la eficacia, el costo y el riesgo de efectos adversos relacionados con la medicación.

Los bifosfonatos son los fármacos más ampliamente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, su acción anti-reabsortiva se ejerce por su incorporación a la matriz ósea del hueso y la capacidad de inducir apoptosis de los osteoclastos. Esta incorporación al hueso parece ser responsable también de dos de sus efectos adversos más mencionados, como son la osteonecrosis aséptica de la mandíbula y la fractura atípica de fémur (FAF), ambas de modo dosis y tiempo dependiente; ambas complicaciones han sido también reportadas ocasionalmente con el uso de Denosumab. En las dosis empleadas para el manejo de la osteoporosis estas complicaciones son de muy baja frecuencia, pero han generado bastante inquietud en el ámbito público y periodístico.

No existen trabajos que hayan medido directamente el balance beneficio/riesgo de estas terapias, por esta razón las recomendaciones existentes sobre el tiempo de uso de estos fármacos se basan en los trabajos diseñados para medir su eficacia a lo largo del tiempo, y el clínico debe hacer un balance entre el beneficio esperado, el riesgo de una complicación y el riesgo de fractura para cada paciente. Existen recomendaciones recientes sugeridas por la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) y por la American Association of Clinical Endocrinologists en conjunto con el American College of Endocrinology (ACE/ACE), para el tiempo aconsejable de tratamiento, la indicación de detención o vacaciones, las se señalan en la tabla 2<sup>(1,2)</sup>.

Tabla 2. Recomendaciones de tiempo de tratamiento y suspensión de terapia

<b>Personas sin fracturas, o riesgo moderado de fractura *</b>	
Bifosfonatos orales	5 años
Ácido zoledrónico IV	3 años
Denosumab	Sin recomendación de suspensión
<b>Personas con fracturas previas, o fracturas durante la terapia o riesgo alto de fractura **</b>	
Bifosfonatos orales	10 años
Ácido zoledrónico IV	6 años
Denosumab	Sin recomendación de suspensión
Teriparatide	2 años

\* Moderado riesgo de fractura: T-score -1 - < 2.5 D.S. y Frax Mayor > 20% o Frax Cadera > 3%,

\*\* Alto riesgo de fractura: T-score > 2.5 D.S., edad avanzada, bajo IMC, baja de peso, historia de caídas, uso de corticoides etc.

A diferencia de lo que ocurre con los bifosfonatos, el efecto clínico del denosumab decrece rápidamente luego de su suspensión, por tal razón no existe una recomendación sobre suspensión de su terapia. No existe un consenso sobre el tiempo óptimo de suspensión de la terapia. Hay evidencia de que el riesgo de FAF se reduce de modo muy significativo después de un año suspendido el bifosfonato, y este podría ser un tiempo mínimo. Los pacientes en que se suspende la terapia deben ser objeto de un control clínico y reevaluó de la DMO luego de 1 - 2 años. Eventualmente los pacientes pueden ser reevaluados con marcadores de reabsorción ósea (MRO). Los pacientes debieran mantener durante el tratamiento, y también luego de su suspensión niveles séricos de vitamina D > 30 ng/ml. Pueden mantenerse sin terapia los pacientes en los que no se observa una caída significativa de la DMO, si el T-score se mantiene > 2.5 D.S., no hay nuevas fracturas, o los MRO no se elevan. Los pacientes de alto riesgo que suspenden una terapia con bifosfonatos podrían continuar su tratamiento con teriparatide o raloxifeno. Los pacientes de alto riesgo que suspenden una terapia con teriparatide debieran recibir terapia secuencial con un bifosfonato o denosumab. Por el contrario, debiera considerarse el reinicio de la terapia si luego de la suspensión hay una caída significativa de la DMO, un T-score > 2.5 D.S., la ocurrencia de fracturas. O eventualmente por la elevación de los MRO.



### 5.5.3 Monitoreo del tratamiento

Los pacientes bajo terapia deben ser monitorizados para evaluar la eficacia del tratamiento con una nueva densitometría ósea, idealmente realizada en el mismo equipo, luego de 1 a 2 años de tratamiento.

Puede mantenerse esta secuencia hasta lograr una estabilización de la DMO, y luego espaciar los controles.

Son indicadores de eficacia del tratamiento que no se produzcan fracturas, la estabilización o mejoría de la DMO, el paso de una osteopenia con valores de alto riesgo a valores de bajo riesgo según el FRAX. En una visión más agresiva del tratamiento, en el concepto de treat to target, algunos autores sugieren como el objetivo evitar la aparición de fracturas y lograr un T score > 2.5 DS (8).

Son indicadores de fracaso del tratamiento: la ocurrencia de fracturas, un descenso significativo de la DMO o la persistencia de MRO elevados en un paciente que ha usado regularmente la medicación según lo indicado.

En estos casos debiera reevaluarse la posible existencia de una osteoporosis secundaria y debe considerarse el cambio de terapia. Si hay dudas de la adecuada absorción de bifosfonato oral, el paso a intravenoso; o el cambio de terapia de bifosfonatos a denosumab o teriparatide. En estos casos se hace además aconsejable su derivación a un especialista con experiencia en el manejo de osteoporosis.

---

#### Referencias

- Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greenspan SL, McKinney R Jr, Pignolo RJ, Sellmeyer DE. 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 Oct;31 (10):1910. doi: 10.1002/jbmr.2918.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurlley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS, Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB. AACE/ACE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS - 2016. *Endocr Pract.* 2016 Sep 2;22 (Suppl 4):1-42.
- Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, Compston JE, Dawson-Hughes B, El-Hajj Fuleihan G, Johansson H, Leslie WD, Lewiecki EM, Luckey M, Oden A, Papapoulos SE, Poiana C, Rizzoli R, Wahl DA, McCloskey EV; Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011 Sep;22(9):2395-411. doi: 10.1007/s00198-011-1713-z.
- Jiang X, Gruner M, Trémollières F, Pluskiewicz W, Sornay-Rendu E, Adamczyk P, Schnatz PF.
- Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2017 Mar 5. pii: S8756-3282(17)30053-4. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.008.
- Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Jan 21;374(3):254-62. doi: 10.1056/NEJMcp1513724.
- Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, Harrington JT, McKinney RE Jr, McLellan A, Mitchell PJ, Silverman S, Singleton R, Siris E; ASBMR Task Force on Secondary Fracture Prevention. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res.* 2012 Oct;27 (10):2039-46. doi: 10.1002/jbmr.1698.
- Mitchell PJ, Chem C. Secondary prevention and estimation of fracture risk. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Dec;27(6):789-803. doi: 10.1016/j.berh.2013.11.004.
- Lewiecki E. Osteoporosis: Treat-to-target. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 Feb 24. doi: 10.1007/s11914-017-0350-7.

## 6. Recomendaciones

### 6.1 Recomendaciones para el Médico y Profesionales de la Salud

Es importante que el equipo de salud, incluidos médicos generales, médicos de familia, pediatras, enfermeras, matronas y otros tengan presente que todos jugamos un rol importante en la prevención de la osteoporosis. Si pudiéramos resaltar solo algunos de los puntos importantes diríamos:

- La prevención de la osteoporosis comienza con la adquisición de una masa adecuada durante el periodo de crecimiento del niño y del adolescente.
- Investigar factores de riesgo conocidos para osteoporosis y fracturas.
- Medir densidad ósea cuando sea necesario.
- Indicar suplementación de calcio y vitamina D en casos de ingesta inadecuada y especialmente en adultos mayores.
- Prevenir riesgo de caídas en el adulto mayor.
- Recordar que algunos medicamentos aumentan el riesgo (glucocorticoides, anticonvulsivantes, etc).
- Recordar que todos los pacientes con osteoporosis requieren tratamiento.

### 6.2 Recomendaciones para la Población

La educación dirigida a la población en general puede ayudar en forma importante en la prevención de osteoporosis y en la prevención de fracturas osteoporóticas:

- Mantener vida activa con ejercicios adecuados, incluso en el adulto mayor.
- Mantener ingesta adecuada de calcio.
- Exponerse al sol en forma adecuada o suplementar vitamina D.
- Mantener peso adecuado y no menor a IMC 19 Kg/m<sup>2</sup>.
- Evitar factores de riesgo como Tabaco y consumo excesivo de alcohol.

### 6.3 Recomendaciones para las Autoridades de Salud

El conocimiento de las investigaciones costo-beneficio en osteoporosis permitirá que las autoridades de salud refuercen algunos planes en el área tales como:

- Apoyar planes de educación para médicos generales y para profesionales de la salud en general.
- Facilitar el acceso a la medición de densidad ósea en personas en riesgo.
- Considerar medidas generales como enriquecimiento de alimentos de uso masivo con calcio y/o vitamina D.
- Apoyar planes de educación a la población en general, especialmente en lo que dice relación con evitar factores de riesgo.

SCHOMM

Con el apoyo de  
**Andromaco**

Código: 66118779