



# Guía de OSTEOPOROSIS

**SOVEMO 2021**  
II EDICIÓN

**Editor:**

**Dr. Gregorio Riera Espinoza**

**Editores Asociados:**

**Dra. Lilia Uzcátegui / Dr. David Martín**

ISBN: A2021000164

# CONTENIDO

	<b>Pag.</b>
<b>CURRICULOS</b>	4
<b>INTRODUCCIÓN: Dr. Gregorio Riera Espinoza</b>	12
<b>SECCIÓN I</b>	
<b>Osteoporosis: La enfermedad y su evaluación</b>	13
Estructura y función del tejido óseo. Células óseas, remodelado. Mecanostato, Pico de masa ósea. Dr Raúl Caminos. Venezuela	14
Definición. Epidemiología de la osteoporosis. Dra Patricia Clark. Mexico	21
Fisiopatología y clínica de la osteoporosis. Dra Liliana Fung. Venezuela	26
Medición de la masa ósea. Aspectos prácticos para la interpretación clínica. Dr. Jorge Cedeño. Venezuela	32
Reconocimiento de deformidades y fracturas vertebrales y no vertebrales por osteoporosis. Dra. Derika López. Venezuela	44
Evaluación de laboratorio en osteoporosis. Aspectos prácticos para la interpretación clínica. Dr. Gregorio Riera Espinoza y Lic. Jeny Ramos. Venezuela	50
Estimación del riesgo de fracturas. FRAX. Dra. Patricia Clark, Mexico	60
<b>SECCIÓN II</b>	
<b>Tratamiento de la enfermedad</b>	66
Calcio, Vitamina D. Usos y abusos. Dr. Jorge Morales. Mexico	67
Antirresortivos. Bifosfonatos, Denosumab. Dr Jose Moreno. Venezuela	73
Anabolizantes. Teriparatide, Abaloparatide, Romososumab. Dra. Sonia Cerdas. Costa Rica	82
Terapia de Reemplazo Hormonal en osteoporosis. Dras Mariela Bajares y Rita Pizzi. Venezuela	91
Como evaluar la eficacia del tratamiento en osteoporosis. Fallas terapéuticas, Riesgo beneficio. Dra. Claudia Campusano. Chile	97

	<b>Pag.</b>
Adherencia al tratamiento. Estrategias para mejorarlo. Dr. David Martín. Venezuela	104
 <b>SECCIÓN III</b>	
<b>Osteoporosis secundaria</b>	113
Causas frecuentes de Osteoporosis Secundarias. Hiperparatiroidismo Primario y Síndromes de malabsorción intestinal. Drs. Osvaldo Daniel Messina y Beatriz Oliveri. Argentina	114
Osteoporosis inducida por Glucocorticoides (OICG). Dr. Osvaldo Daniel Mesina. Argentina	120
Osteoporosis masculina. Dr. Anselmo Palacios. Venezuela	129
Osteoporosis en situaciones especiales: VIH, diabetes, cirugía bariátrica, artritis reumatoidea. Dra. Lilia Uzcategui. Venezuela	135
 <b>SECCIÓN IV</b>	
<b>Ortopedia y osteoporosis</b>	141
Fracturas por fragilidad. Visión del Ortopedista. Dr. Renato Zaffalon. Venezuela	142
Manejo medico integral de una fractura del fémur proximal por osteoporosis. Dr Edgar Nieto. Venezuela	162



# **CURRÍCULOS**

## **Dr. Gregorio Riera Espinoza**

---

- Medicina Interna, Nefrología, Metabolismo Mineral
- Profesor Titular. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela
- Director Unidad Metabólica. Centro Policlínico Valencia, Venezuela
- Miembro del Board of Scientific Advisor. International Osteoporosis Foundation. Suiza
- Ex Director de UNILIME. UC-IVSS. Valencia Venezuela
- Ex Presidente Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis. SOVEMO
- Editor 1era Edición. Guía de Osteoporosis SOVEMO



## **Dr. Raúl Caminos**

---

- Doctor en Ciencias Médicas. L.U.Z.
- Profesor de Medicina Interna. L.U.Z.
- Internista. L.U.Z.
- Endocrinólogo. U. of Pennsylvania
- SOVEMO, IOF, SIBOMM, SVEM, SVMI

## **Dra. Patricia Clark**

---

- Investigadora Nacional Sistema Nacional de Investigadores SIN-III
- Jefa de la Unidad de Epidemiología Clínica Hospital Federico Gómez-Facultad de Medicina UNAM
- Directora del Centro Cochrane UNAM.
- Miembro del Comité de Asesores Científicos de la International Osteoporosis Foundation.





## Dra. Liliana Fung

- Especialista en Medicina Interna - Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.
- Jefe del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Universitario de Caracas.
- Directora del Postgrado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas HUC-UCV.
- Secretaria de la Junta Directiva de la Sociedad de Menopausia y Osteoporosis (SOVEMO). 2018 - 2021
- Miembro Titular de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM).

---

## Dr. Jorge Cedeño Taborda



- Endocrinólogo egresado de la Universidad de Los Andes
- Ex-Jefe de Servicio y Fundador del Posgrado en Endocrinología del Hospital Miguel Pérez Carreño de Caracas, Venezuela
- Ex Director y Fundador del Curso de Ampliación Universitario de Endocrinología Ginecológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.
- Ex Vicepresidente de la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis.
- Densitometrista Clínico y Técnico certificado por la ISCD.
- Ex integrante del Panel Iberoamericano de la International Society of Clinical Endocrinology ISCD.
- Docente del Posgrado Universitario en Endocrinología del Hospital Central de Valencia, Venezuela
- Endocrinólogo en el Instituto Venezolano de Fertilidad. Valencia, Venezuela



---

## Dra. Derika N López G.

- Dra. Derika López Médico Internista. Universidad de Carabobo.
- Metabolismo Mineral. Universidad de Carabobo, IVSS. Valencia Venezuela.
- Doctora en Ciencias Médicas. Universidad de Carabobo.
- Profesor Agregado de Pre y Postgrado. FCS. Universidad de Carabobo.
- Investigador Agregado UNILIME. Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Capítulo Carabobo. Ex jefe del Servicio de Medicina Interna "A". Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera."



## Lic. Jeny RamosMaike

- Bioanalista. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela
- Coordinadora de Laboratorio. Unidad Metabólica, Centro Policlínico Valencia
- Investigadora. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela
- Ex miembro de la Directiva de la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis. SOVEMO

---

## Dr. Jorge Morales-Torres



- Reumatólogo certificado y Densitometrista Clínico certificado.
- Profesor de Medicina en la Facultad de Medicina de León (1980 al 2018).
- Jefe de la “Clínica de Osteoporosis” del Hospital Aranda de la Parra desde 1991. Presidió a la Sociedad Mexicana de Reumatología (1991-92) y a la Asociación Mexicana del Metabolismo Óseo y Mineral AC (2001-2003).
- Miembro del Comité de Asesores Científicos de la International Osteoporosis Foundation desde 2002. Director de Morales Vargas Centro de Investigación. Autor de más de 100 artículos científicos; más de 30 capítulos de libros y Editor Asociado de Reumatología Clínica y de Clinical Rheumatology.



---

## Dr. José Moreno

- Ginecobstetra
- Experto latinoamericano en menopausia por Flascym
- Fundador de la unidad de menopausia y osteoporosis de clínica el Ávila
- Presidente de SOVEMO 2018-2021



## **Dra. Sonia Cerdas Pérez**

- Endocrinóloga graduada de la Universidad de Costa Rica, postgrado en la Universidad René Descartes, París Francia, Fellow del Colegio Americano de Endocrinólogos.
- Profesora de Post grado de la Universidad de Costa Rica.
- Miembro del Consejo Regional para América Latina de la IOF y del Executive Board de la International Menopause Society (IOF)
- Presidente y Fundadora de la Asociación Costarricense de Menopausia y Osteoporosis (ACCMYO) y Expresidente de la Sociedad Costarricense de Ginecología Endocrinológica (AGE) y de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM)

---

## **Dra. Mariella Bajares de Lilue**

- Magister Scientiarum (MsSc) en Ginecología.
- Profesora Titular de Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV).
- Adjunto del Departamento de Gineco-obstetricia del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT).



---

## **Dra. Rita Pizzi La Veglia**

- Especialista en Ginecología - Obstetricia y Reproducción Humana UCV. Fellow en Endocrinología de la Reproducción Massachussets General Hospital.
- Ex Coordinadora del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica del Hospital Universitario de Caracas (HUC), UCV.
- Coordinadora de la Sección de Menopausia de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (SOGV).
- Vicepresidente de la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis (SOVEMO).



## **Dra. Claudia Campusano Montaña**

- Médico internista y Endocrinólogo por la pontificia Universidad Católica de Chile Profesora Adjunta de la Universidad de los Andes (Chile).
- Ha participado en proyectos de investigación en el área del metabolismo óseo y es autora de varias publicaciones en revistas científicas y capítulos de libros en este campo.
- Miembro del Board de la International Osteoporosis Foundation (IOF).
- Ha participado en el directorio de diversas sociedades científicas relacionadas a endocrinología y osteoporosis y fue presidente de la Sociedad Chilena de Metabolismo óseo y mineral (SCHOMM).
- Actualmente preside comité de docencia de SOCHED (Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes).

---

## **Dr. David Martín Del Campo**

- Médico, Especialista en Obstetricia y Ginecología.
- Profesor invitado postgrado Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Caracas.
- Ex -Presidente Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis (SOVEMO).
- Presidente de la Asociación Venezolana de Pacientes con Osteoporosis (Osteoamigos). Coautor Guía Práctica de Osteoporosis SOVEMO. Año 2009.



---

## **Dra. Beatriz Oliveri**

- Dr. en Medicina. Osteología. Universidad de Buenos Aires, Argentina
- Investigador Independiente. CONICET. Argentina
- Directora Asociada. Mautalen Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina
- A cargo del laboratorio Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas. INGEM (UBA-CONICET)



## Dr. Osvaldo Daniel Messina

- Médico Reumatólogo y Osteólogo
- Director Médico, Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas IRO, Buenos Aires
- Director Unidad Docente Htal Argerich
- Carrera de post grado en Reumatología. Universidad de Buenos Aires. Argentina
- Miembro del Board of Governance. International Osteoporosis Foundation. IOF

---

## Dr. Anselmo Palacios

- Médico Cirujano 1971, Internista UCV 1976, Endocrinólogo UCLA 1978.
- Expresidente Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.
- Profesor y Ex Coordinador Docente Post Grado Universitario Endocrinología. Hospital Militar Caracas.
- Médico Clínica El Ávila, Altamira y Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas.



---

## Lilia Rosa Uzcátegui Osorio



- Fellow en metabolismo óseo Fundación Jiménez Díaz Madrid
- Profesor Titular de la Universidad de los Andes
- Escuela de Medicina / Endocrinología Hospital Universitario de Los Andes
- Médico Endocrinólogo Adjunto del Centro Médico Sigma Mérida
- Miembro titular de SVEM
- Miembro SVMI
- Ex directivo SOVEMO
- Médico Cirujano LUZ
- Médico Internista-Endocrinólogo ULA
- Doctor en Ciencias Médicas LUZ



## **Dr. Renato Zaffalon Cestaro**

- Egresado de la Universidad de Carabobo año 1987
- Postgrado Universitario en Traumatología y Ortopedia Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde 1993
- Médico Adjunto de la Unidad de Rodilla y Cirugía Artroscópica del Departamento de Traumatología y Ortopedia Hospital Ángel Larralde 1994-2010
- Médico Traumatólogo Adjunto Departamento de Traumatología y Ortopedia Centro Policlínico Valencia desde 1994

---

## **Dr. Edgar J Nieto A**

- Prof. Titular (Jubilado) de Ortopedia y Traumatología. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela
- Ex presidente de SOVEMO
- Ex secretario de SIBOM
- Email: edgar.nieto@gmail.com



# INTRODUCCIÓN

“La Osteoporosis continúa siendo un problema severo de salud pública en todo el mundo, a pesar de los enormes avances en epidemiología, identificación de factores de riesgo, evaluación de los pacientes, recursos terapéuticos disponibles y estrategias de control. Diversos factores han sido responsables de que no hayamos sido más exitosos en evitar más fracturas. Por un lado, la enfermedad es asintomática hasta que se presenta la primera fractura, además no ha habido un compromiso en el reconocimiento de la severidad de la enfermedad por parte de autoridades sanitarias, gobiernos centrales, entes educativos e inclusive por la población general que está expuesta al riesgo, bien por desconocimiento o por dificultad para lograr la atención adecuada desde el diagnóstico, evaluación y control, pasando por la accesibilidad a los recursos de tratamiento”.

“El número de sujetos expuestos a riesgo y que no son tratados, lamentablemente ha aumentado en la última década, no solo en Venezuela, sino en el mundo entero. Existen muy pocos países cuyos sistemas de salud han incorporado de manera integral programas de atención a la osteoporosis. De igual manera los programas educativos para médicos generales o especialistas relativos a osteoporosis también se han limitado, lo que ha conllevado a que menos médicos se encarguen adecuadamente del cuidado de los pacientes con osteoporosis y menos pacientes sean diagnosticados o tratados de manera eficiente”.

“La conclusión es evidente, a pesar de disponer de recursos farmacológicos muy exitosos para prevenir fracturas, muchos pacientes, quizás la mayoría, no los reciben porque nunca son ni siquiera diagnosticados. Nuestra Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis, SOVEMO continúa manteniendo programas educativos y de divulgación tanto para la población general como para el gremio médico y esta, 2da Edición de la Guía de Osteoporosis SOVEMO 2021, contribuirá a difundir los conocimientos y actualización en osteoporosis a médicos venezolanos y latinoamericanos generales o especialistas de diversa índole, para que de esta manera podamos aumentar el número de médicos que se incorporen a identificar y tratar osteoporosis adecuadamente”.

“En esta 2da Edición de la Guía de Osteoporosis SOVEMO 2021 contamos con un nutrido grupo de expertos venezolanos y latinoamericanos, quienes gentilmente han participado abordando temas sobre diversos aspectos de la enfermedad. Deseo expresarles mi gratitud y reconocimiento al esfuerzo y apoyo que le han brindado a SOVEMO para cumplir con esta tarea”.

Venezuela, Octubre de 2021

***Dr. Gregorio Riera Espinoza***



**SECCIÓN I**

**OSTEOPOROSIS:  
LA ENFERMEDAD  
Y SU EVALUACIÓN**

# ESTRUCTURA Y FUNCION DEL TEJIDO OSEO. CELULAS OSEAS, REMODELAMIENTO, MECANOSTATO Y PICO DE MASA OSEA

Dr. Quenemari R. Caminos T.

## ESTRUCTURA Y DISPOSICION DEL HUESO NORMAL

El esqueleto humano adulto está compuesto por 206 huesos. El hueso es un tejido conectivo metabólicamente activo que proporciona soporte estructural, facilita el movimiento y protege los órganos vitales. Desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis del equilibrio mineral y ácido-base. También proporciona el entorno para la hematopoyesis en la médula ósea. Morfológicamente pueden ser largos, cortos, aplanados o irregulares. El tejido óseo está compuesto por una matriz extracelular y por células óseas.

## MATRIZ EXTRACELULAR ÓSEA

Esta constituye el 90% del volumen óseo total y está constituida por dos tipos de matrices, una Inorgánica (minerales) y la otra Orgánica. La *Matriz Ósea Inorgánica* representa el 99% del almacenamiento corporal de calcio, el 85% del fósforo y el 40-60% del magnesio y sodio, los que se encuentran principalmente como cristales de *Hidroxiapatita*, que proporcionan al hueso su fuerza, rigidez y resistencia. La *Matriz Ósea Orgánica* es predominantemente proteínas tipo *Colágeno*, en especial del *tipo I*, y proteínas *No Colágeno*, secretadas por los osteoblastos en la fase de formación del Remodelado Óseo, junto a factores de crecimiento como *Osteocalcina*, *Osteonectina* y *Sialoproteínas*, son determinantes de la formación y mineralización ósea.

## TIPOS DE TEJIDO OSEO

Hay dos tipos de tejido óseo. El Cortical (compacto) y el Trabecular (esponjoso).

El *Hueso Cortical* representa un 80% del esqueleto. Tiene una tasa de recambio celular más lenta y gran resistencia a doblarse o torcerse, provee fortaleza en donde doblarse sería indeseable, como en la parte central de los huesos largos. (Figura N° 1).

Contiene unas estructuras cilíndricas con un canal central ocupado por vasos, nervios y linfáticos (*Canal de Havers*), rodeado de células y capas de hueso mineralizado situados concéntricamente, lo que conforma el *Sistema Haversiano* u *Osteón*. A su vez, existen capas paralelas de hueso orientadas en 90° con respecto a los osteones, lo que aumenta la fortaleza del hueso. También existen los *Canales de Volkmann*, conductos que recorren el hueso de forma transversal, atravesando las laminillas óseas y comunicando entre sí los conductos de Havers con la cavidad medular y la superficie externa del hueso.

El *Hueso Trabecular* representa el 20% de la masa esquelética, pero constituye el 80% de la superficie ósea. Es menos denso, más elástico y tiene una tasa de recambio más elevada. Se consigue en las regiones epifisarias y metafisarias de los huesos largos y en la mayor parte de los huesos

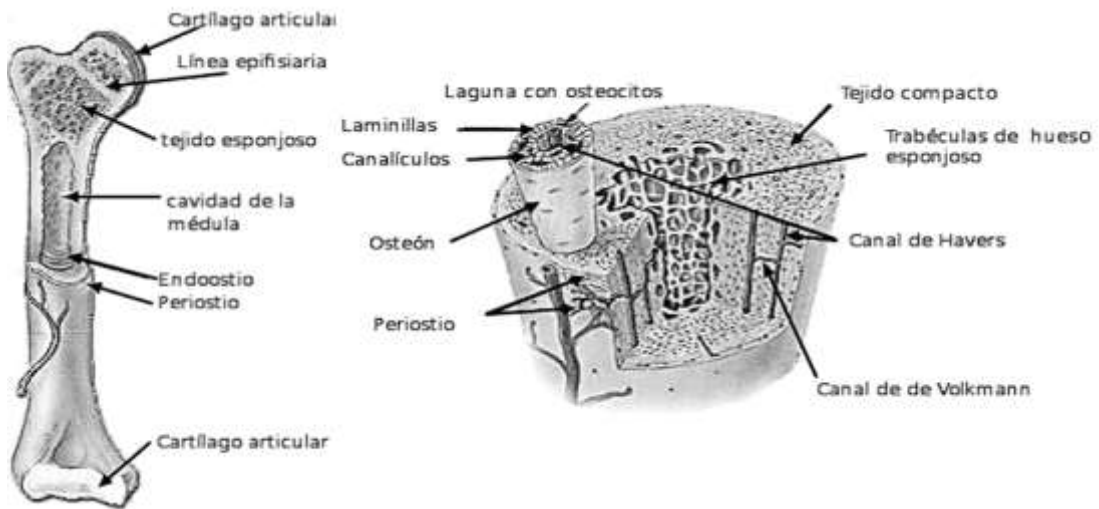


Figura No. 1: Tipos de tejidos óseos

cortos. Constituye la mayoría del esqueleto axial: cráneo, costillas y columna. Está formado por una red estructural intrincada que forma un andamiaje interior compuesto de grupos de filamentos óseos verticales cortos, fusionados con filamentos transversales. Es rígido, a pesar de lucir esponjoso, y ayuda a mantener la forma del hueso cuando es sometido a fuerzas compresivas.

**LINAJES CELULARES DEL TEJIDO OSEO**

Se reconocen 4 tipos de células óseas que representan un 10 % del volumen del hueso.

1) **Células Osteoprogenitoras** (Células madre): Residen en los canales óseos, el endostio, el periostio y la médula. Estas células mesenquimales se diferencian en *Adipocitos*, *Pre-Osteoblastos* y *Condrocitos*. (Figura No. 2)

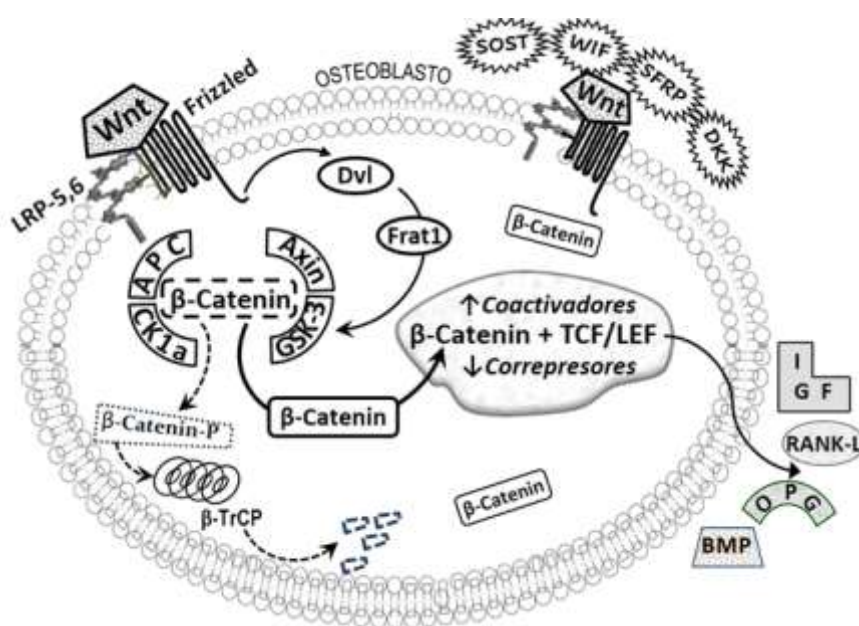


Figura No. 2: Vías de diferenciación de las Células Mesenquimales

**C/EBPβ δ**: Transcription factors CCAT/enhancer binding protein β δ; **PPAR γ**: Peroxisome Proliferator Activator Receptor γ; **RunX2**: Run related Transcription factor 2; **Dlx5**: Distal-less homeobox 5; **Msx2**: Msh homeobox 2; **Osx**: Osterix.

2) Los **Osteoblastos** (OB) son células mononucleadas, formadoras de hueso y están muy compactas en la superficie del hueso. Sintetizan y secretan matriz ósea (*Osteoide*) y regulan la mineralización secretando fosfatasa alcalina, proteínas y citocinas que modulan la mineralización, como la *Osteocalcina* y *Osteonectina*, que son proteínas de unión a calcio y fosfato, por lo que regulan la deposición de minerales y la cantidad de hidroxiapatita.

El más importante mecanismo mediante el cual los OB son activados para ejercer sus funciones es por la vía canónica de señalización del *Wnt* /  $\beta$ -Catenina. (Figura No. 3)



**Figura No. 3.** Señalización de Wnt: Vía Canónica Wnt /  $\beta$ -Catenina

**$\beta$ -Catenin:** (Cadherin-Associated Protein, beta) **LRP-5,6;** Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein 5,6; **Dvl:** Dishevelled; **FRAT1:** Frequently Rearranged In Advanced T-Cell-1; **APC:** Adenomatous Poliposis Coli; **GSK-3 $\beta$ :** Glucogen Synthase Kinase 3 $\beta$ ; **CK1a:** Casein Kinase 1a;  **$\beta$ -TrCP:**  $\beta$ -Transducing Repeat Coding Protein; **TCF:** Transcription Cell Factor; **LEF:** Lymphoid Enhancer Binding Factor; **IGF:** Insulin Growth Factor; **RANK-L:** Receptor Activator Nuclear Factor  $\beta$ -Ligand; **OPG:** Osteoprotegerin; **BMP:** Bone Morphogenic Proteins; **SOST:** Sclerostin; **WIF:** Wnt Inhibitor Factor; **SFRP:** Serum Frizzled Related Protein; **DDK:** Dickkopf Wnt Signaling Pathway Inhibitor

Las proteínas *Wnt* son factores de crecimiento que inducen la proliferación celular y dirigen la forma en que esta se hace, asignando a las nuevas células para que formen estructuras bien organizadas. Esto ocasiona cambios en la expresión génica y efectos sobre el citoesqueleto celular, necesarios para mantener la arquitectura de los tejidos.

En el retículo endoplásmico, *Porcupine* (Porc) modifica a Wnt insertándole moléculas lipídicas, y luego son secretados en vesículas exocíticas. Una vez fuera de la célula, *Notum* extrae los lípidos que hacían inactivo a Wnt, permitiendo que sus ligandos se unan a sus receptores en la membrana del OB, *Frizzled* (Fzd) y *Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein 5,6* (LRP-5,6), los que son

activados mediante una hetero-dimerización. Fzd es un receptor transmembrana y proporciona un sitio de acoplamiento específico para los ligandos de Wnt, que induce la fosforilación de ambos receptores LRP-5,6 y Fzd, y en el citoplasma resulta en la activación de *Dishevelled* (Dsv) y subsecuentemente de *Frat1* (Proteína de unión a GSK-3 $\beta$ ), necesaria para inactivar a la *Glucogen Synthase Kinase 3 $\beta$*  (GSK-3 $\beta$ ), la cual es parte del así conocido "Complejo de Destrucción", junto a *Axin*, *Adenomatous Poliposis Coli* (APC), y *Casein Kinase 1a* (CK1a), complejo que inactiva a  $\beta$ -Catenin por fosforilación, impidiendo que sea liberada y se multiplique en el citoplasma, convirtiéndola en un compuesto a ser destruido por  $\beta$ -Transducing Repeat Coding Protein ( $\beta$ -TrCP). Si no es fosforilada, la  $\beta$ -Catenin se estabiliza y se acumula en el citoplasma, paso fundamental para su transposición al núcleo, donde desplaza al correpresor *Groucho* del complejo *Groucho/Transcription Cell Factor* (TCF)/*Lymphoid Enhancer Binding Factor* (LEF). Esta interrelación  $\beta$ -Catenin/TCF/LEF en el núcleo resulta en el reclutamiento de coactivadores que inducen la transcripción de varios genes importantes para la diferenciación osteoblástica, la formación de hueso y la secreción de compuestos fundamentales en el remodelado óseo, como *Osteoprotegerin* (OPG), *Receptor Activator Nuclear Factor  $\beta$ -Ligand* (RANK-L), *Insulin Growth Factor* (IGF), *Bone Morphogenic Proteins* (BMP) y otros.

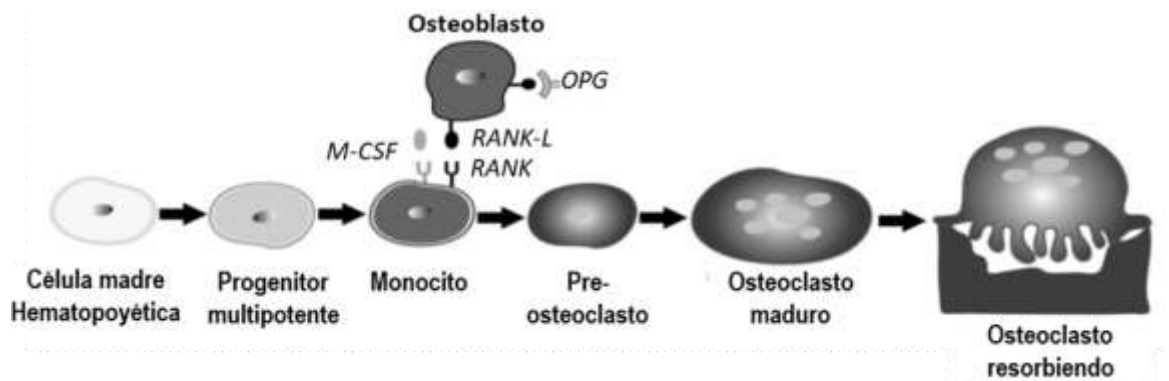
Aun cuando Wnt/  $\beta$ -Catenin es la vía canónica por excelencia, paralelamente existen dos vías no canónicas que no necesitan a  $\beta$ -Catenin: i) Wnt/Ca<sup>2</sup> y ii) la Wnt/Jnk (*Jun-N-Terminal Kinase*). Por otra parte, la vía canónica puede ser antagonizada por genes que forman complejos no solo con Wnt sino también con Fzd y LRP-5,6. Es el caso de *Sclerostin* (SOST), *Wnt Inhibitor Factor* (WIF), *Soluble Frizzled Related Protein* (SFRP), *Dickkopf1* (DDK), *Cerberus* y otros.

Los OB tienen en última instancia uno de dos destinos: i) se convierten en osteoblastos inactivos, como células de revestimiento, o ii) se convierten en osteocitos. La *Vitamina D* (VitD) y la *Hormona Paratiroidea* (PTH) estimulan a los OB para que secreten *Macrophage Colony Stimulating Factor* (CSF) y a la vez expresan RANK-L, que son importantes para la osteoclastogénesis.

3) **Osteocitos (Oci):** Representan el 90% de todas las células óseas. Derivan de OB que quedaron encerrados en el osteoide y residen dentro del sistema canalicular del hueso. Mantienen conexiones metabólicas y eléctricas entre sí y con las superficies óseas a través de sus procesos citoplasmáticos. Normalmente expresan osteocalcina y otras proteínas de la matriz ósea. Los Oci también actúan como orquestadores de la remodelación ósea y se consideran células endocrinas, ya que secretan *Fibroblast Growth Factor* (FGF23), para regular los niveles de fosfato en suero, disminuyendo la expresión renal e intestinal del cotransportador de sodio y fosfato. En reposo, los osteocitos secretan el gen SOST, que codifica a *Sclerostin*, antagonista de Wnt al unirse a los correceptores Frizzled y *Low density Lipoprotein receptor 5/6*, impidiendo la vía canónica de Wnt/  $\beta$ -Catenina

Osteocitos como Mecanostato: Los Oci detectan la carga mecánica a través de: i) Los receptores de la unión célula-célula o las adherencias focales a las células de la matriz ósea extracelular, que permiten a los Oci sondear el entorno y aumentar tanto el ingreso de calcio como el de cAMP intracelular, para inducir la señalización de COX2 y *Osteopontin* (OPN); ii) por la fuerza del roce del flujo del fluido intracanalicular y el estiramiento de la membrana plasmática, que aumenta su tensión y activan los canales iónicos que permiten la entrada de calcio y otros iones, iii) Un aumento de la tensión intracelular altera la actividad mitocondrial y las concentraciones de *Óxido Nítrico* (ON), *G Protein Coupled Receptor* (GPCR), PGE-2, propuestos como mecanosensores. Generalmente, todos estos efectos suelen estar mediados por vías de señalización múltiples, superpuestas y cruzadas.

4) **Osteoclastos (OC):** Son células gigantes multinucleadas generadas por la acción de M-CSF y RANK-L sobre la proliferación, diferenciación y fusión de precursores mieloides del linaje monocitos-macrófagos. (Figura No. 4)



**Figura No. 4:** Linaje celular de los osteoclastos

Los OC poseen un conjunto de organelos intracelulares, a través de los cuales los solutos, proteínas y otras macromoléculas se trafican mediante intermediarios unidos a la membrana, una de cuyas secciones es un borde arrugado característico, por donde el OC se une íntimamente a la superficie del hueso para iniciar la resorción ósea, la cual depende de la secreción osteoclástica de iones de hidrógeno por la *Tartrate-Resistant Acid Phosphatase* (TRAP), iones que disuelven el componente mineral de la matriz ósea, mientras que la *Catepsina K* (CatK) y otras proteasas digieren la matriz proteica, compuesta principalmente por colágeno tipo I, produciendo cavidades de resorción (*lagunas de Howship*). Los OC secretan otros factores (IGF-1, TGF- $\beta$  y citoquinas) y son sensibles a señales que regulan la calcemia, como la PTH y Vit D, liberando Ca del hueso.

La osteoclastogénesis puede ser impedida por la acción de la OPG dimerizada, que actuando como un receptor-señuelo se une a RANK-L, impidiendo su efecto sobre la diferenciación y fusión de los precursores mieloides de los OC.

### **REMODELAMIENTO OSEO**

A través de la vida, el hueso se renueva a si mismo constantemente, mediante el proceso de Remodelado Óseo, que ocurre en centenares de miles de sitios diferentes a la vez y es un proceso fisiológico en el cual los osteoclastos resorben el hueso viejo o dañado, que luego es reemplazado por hueso nuevo formado por los osteoblastos. Este proceso requiere de la acción coordinada de todas las células óseas. (Figura N° 5).



**Figura N° 5:** Fases del Remodelado óseo

Para iniciarse el remodelado, los precursores de osteoclastos se reclutan en los compartimientos de remodelación óseos (*Fase de Activación*). Una vez que se han formado los osteoclastos estos horadan el hueso, formando las lagunas de Howship, a razón de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  de profundidad por día, y con 40-60  $\mu\text{m}$  de extensión final. Esta pérdida del hueso ocurre en la *Fase de Resorción*, es localizada y tarda entre 5 y 20 días. Al mismo tiempo se activan los osteoprogenitores de osteoblastos y la resorción finaliza al aparecer señales que frenan e inducen apoptosis de los OC, los que son reemplazados por células mononucleadas, que depositan en las cavidades hechas una capa de substancia de cementación, rica en proteoglicanos, glicoproteínas y fosfatasa ácida, pero pobre en colágeno, etapa que se conoce como *Fase de Reversión*. Nuevas señales locales y sistémicas inducen el reclutamiento de células madre mesenquimales (MSC), osteoprogenitores de pre-osteoblastos y osteoblastos, los que mediante la señalización Wnt/  $\beta$  - Catenin activan genes y citoquinas que frenan la actividad de los osteoclastos, como OPG, BMP, Osteocalcina e IGF. Luego, en la *Fase de Formación*, los osteoblastos son atraídos a las lagunas de Howship para rellenarlos con una matriz osteoidea que repara el daño. Este osteoide se mineraliza progresivamente y se convierte en tejido óseo normal al cabo de varios meses, cuando se entra en una nueva *Fase de Reposo*. Durante la vida la masa del tejido óseo va aumentando al final de cada etapa de la maduración esquelética. Durante la adolescencia se obtiene un 50% del total de la masa ósea y esta sigue creciendo hasta un máximo denominado "*Pico de masa ósea*", que se logra alrededor de la cuarta década, y es un factor determinante para predecir la posibilidad de desarrollar osteoporosis. Normalmente existe una relación entre la resorción y la formación de hueso para garantizar que no hayan cambios en la masa o en la calidad ósea después de cada remodelación, pero si la resorción de hueso no es complementada con una formación de hueso equivalente, esta disminución de la masa ósea trae como consecuencia la osteoporosis.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Walmsley, G. et al: "**Stem Cell in bone regeneration**". *Stem Cell Rv.* 2016;**12**:524-529
- Kenkre, JS et al: "**The bone remodeling cycle**". *Annals Clin Biochem.* 2018;**55**:308-327
- Iñiguez Ariza, N. et al: "**Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis**". *Maturitas.* 2015;**82**:245-255.
- Sims, N. and John Martin T.: "**Osteoclast provide coupling signals to osteoblast lineage cells through multiple mechanisms**". *Annu Rev Physiol.* 2020;**82**:507-529.
- Siddiqui, J. et al: "**Physiological bone remodeling: Systemic regulation and Growth Factor**". *Physiology.* 2016; **31**:231-245
- Shahi, M. et al: "**Regulation of bone metabolism**". *Rep Biochem Mol Biol.* 2017;**5**:73-82.
- De Paula F. et al: "**Osteoporosis: Basic and clinical aspects**". En *Williams Textbook of Endocrinology, 14<sup>th</sup> Ed.* 2020:1256-1317
- Robling. et al: "**The Osteocytes: New insights**". *Annu Rev Physiol.* 2020;**82**:485-506
- Arias, C. et al: "**Bone remodeling: A tissue-level process emerging from cell-level molecular algorithms**".
- *PLoS ONE* 13: e0204171.
- Lowery, J et al. "**The BMP pathway and its inhibitors in the skeleton**". *Physiol Rev.* 2018;**98**:2431-2452.
- Nusse, R. et al. "**Wnt/B-Catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities**". *Cell.* 2017;**169**:985-999
- Koide, M. et al: "**Regulatory mechanisms of Sclerostin expression during bone remodeling**". *J bone Mineral Metabol.* 2018;**37**:9-17.
- Kilmaoja, E. et al: "**Osteoclasts and Remodeling Bone Formation**". *Curr Stem Cell Res Therapy.* 2016;**11**(8):626-633
- Bouillon, R. et al: "**Vitamin D and the skeleton**". *Curr Opin Endoc Metabol Res.* 2018;**3**:68-63

# DEFINICIÓN EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

**Dra. Patricia Clark**

La osteoporosis (OP) es la enfermedad más frecuente del hueso, se define como un trastorno esquelético sistémico caracterizado por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consecuente incremento de la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1994 una clasificación con definiciones operacionales basadas en la medición de masa ósea por densitometría en columna lumbar, cadera o antebrazo en mujeres postmenopáusicas de raza blanca. De acuerdo a esta clasificación, se considera como masa ósea normal valores de densidad mineral ósea (DMO) superiores a -1 desviación estándar (DS) con relación a la media de adultos jóvenes (T-score -1); osteopenia valores de DMO entre -1 y -2,5 DS (T-score entre -1 y -2,5); osteoporosis a valores de DMO inferiores a -2,5 DS (T-score inferior a -2,5) y osteoporosis establecida cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas por fragilidad. (**Tabla 1**)

Tabla 1.

## Categorías de Clasificación de la OMS para la OP en base a la DMO

- **Valor normal** entre  $\pm 1$  SD del promedio de la DMO del adulto joven
- **Osteopenia** (disminución de la masa ósea) entre -1.0 a -2.5 DS del promedio del adulto joven.
- **Osteoporosis** considerada más de -2.5 del promedio del adulto joven
- **Osteoporosis severa**, 2.5 SD o más por debajo de los adulto jóvenes en presencia de una o más fracturas.

Estas categorías están comparadas con las mediciones por densitometría de población sana de 20 a 35 años que son los referentes normales de esta clasificación. Los criterios de la OMS no deben utilizarse para el diagnóstico de OP en mujeres pre menopáusicas ni en hombres menores de 50 años.

La osteoporosis es una enfermedad silente, se piensa que alrededor de 200 millones de mujeres en el mundo tienen este diagnóstico. Esta enfermedad aumenta dramáticamente con la edad; se estima aproximadamente que el 10% de las mujeres en la década de los 60s, un 20% en las mujeres en la década de los 70s, el 40% en la década de los 80s y un 70% de las mujeres en la década de los 90s tendrán este diagnóstico. La presencia de fracturas por fragilidad es la consecuencia clínica de la OP, desafortunadamente cuando estas fracturas se presentan, la disminución de la masa ósea ya es muy importante. Ya que son las fracturas la primera manifestación de esta

enfermedad, cuando hablamos de epidemiología de la OP, nos referimos a la epidemiología de las fracturas por fragilidad.

### EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA ECONÓMICA

La OP y las fracturas derivadas de esta condición son hoy reconocidas como un problema de salud pública en casi todos los países donde se ha estudiado esta enfermedad. Su alta prevalencia, va acompañada de una alta morbilidad, discapacidad y disminución importante en la calidad de vida de aquellos que sufren este tipo de fracturas. Adicionalmente los costos en los sistemas de salud así como en el bolsillo de los individuos y familias que sufren estas fracturas son altísimos.

Los datos globales de la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF por sus siglas en inglés) reportan que en el mundo 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 5 hombres de 50 años y más tendrán una fractura en lo que les resta de vida. En el año 2000 se produjeron aproximadamente 9 millones de fracturas de las cuales 1.6 millones fueron de cadera, 1.7 en el antebrazo distal, y 1.4 de vertebrales clínicas. Debido al envejecimiento de la población mundial y al aumento de la esperanza de vida en los países en vías de desarrollo se espera un incremento importante en las fracturas por OP. En esta transición demográfica y epidemiológica, se espera que para el año 2050, el 75% de las fracturas por fragilidad sucederán en los países en vías de desarrollo como Asia y Latinoamérica. Es importante hacer notar que las fracturas por fragilidad representan una carga importante en los sistemas de salud por su impacto en la morbilidad, la discapacidad parcial o total y las complicaciones que se derivan de esta entidad. Solo la fractura de cadera se estima que, se incrementara a 4.5 millones para el año 2050. La incidencia de las fracturas secundarias a OP es mayor que algunas de las enfermedades crónicas no transmisibles como el infarto al miocardio, accidente vascular cerebral y cáncer de mama y no son tomadas en cuenta con el mismo interés.

Los costos de estas fracturas son muy altos; en los USA se estima que el costo combinado de todas las fracturas por fragilidad es de alrededor de \$20 mil millones de dólares, y en Europa de alrededor de €30 mil millones de Euros. En la tabla 2 se pueden ver el costo por evento de la fractura de cadera en dólares americanos de algunos países de Latinoamérica reportados en el AUDIT 2012 de esta región, los cuales varían de forma importante desde \$1,600.00 a \$12,000.00 dólares americanos por evento, lo que refleja la heterogeneidad de nuestros sistemas de salud.

#### COSTOS DE LAS FRACTURAS DE CADERA EN PAÍSES SELECCIONADOS DE LATINOAMÉRICA

Tabla 2.

País	Dólares americanos
México	1,600-13,700
Costa Rica	8,000
Colombia	6,500
Brasil	12,000
Chile	2,000-7,000
Argentina	3,100
Guatemala	4,000
Uruguay	3,100

Datos provenientes del AUDIT 2012 de IOF Región Latinoamérica Tabla realizada por la autora

### FRACTURAS POR FRAGILIDAD

Las fracturas son eventos de salud que usualmente se contabilizan en los hospitales, ya sea en las salas de urgencias o en los consultorios de especialidad, por esa razón los datos de epidemiología de las fracturas son más fáciles de recabar. Virtualmente cualquier hueso puede fracturarse por OP, aunque los sitios más frecuentes de fractura son la cadera, vértebras y fracturas de antebrazo distal que se encuentran muy bien caracterizadas. Con menos frecuencia se encuentran las fracturas del húmero proximal, pelvis, tobillo y algunas otras fracturas. Algunas de las características Mas frecuentes de este tipo de fracturas pueden verse en la tabla 3.

**Tabla 3. Características de las fracturas por fragilidad**

- o Se presentan después de los 50 años
- o Aumento exponencial con la edad
- o Más frecuentes en mujeres
- o Antecedente de traumatismo de baja intensidad en el 90% de los casos (caída del plano de sustentación)
- o Relación importante con la disminución de densidad mineral ósea

Datos provenientes del AUDIT 2021 de IOF región Latinoamérica, tabla realizada por la autora

**Figura 1.** Riesgo de fractura a 10 años en hombres y mujeres de Latino-América de 65 años con historia de Fx previa, IMC 25 y T-score de -2.5 SD en cuello femoral (FRAX, versión 4.2)

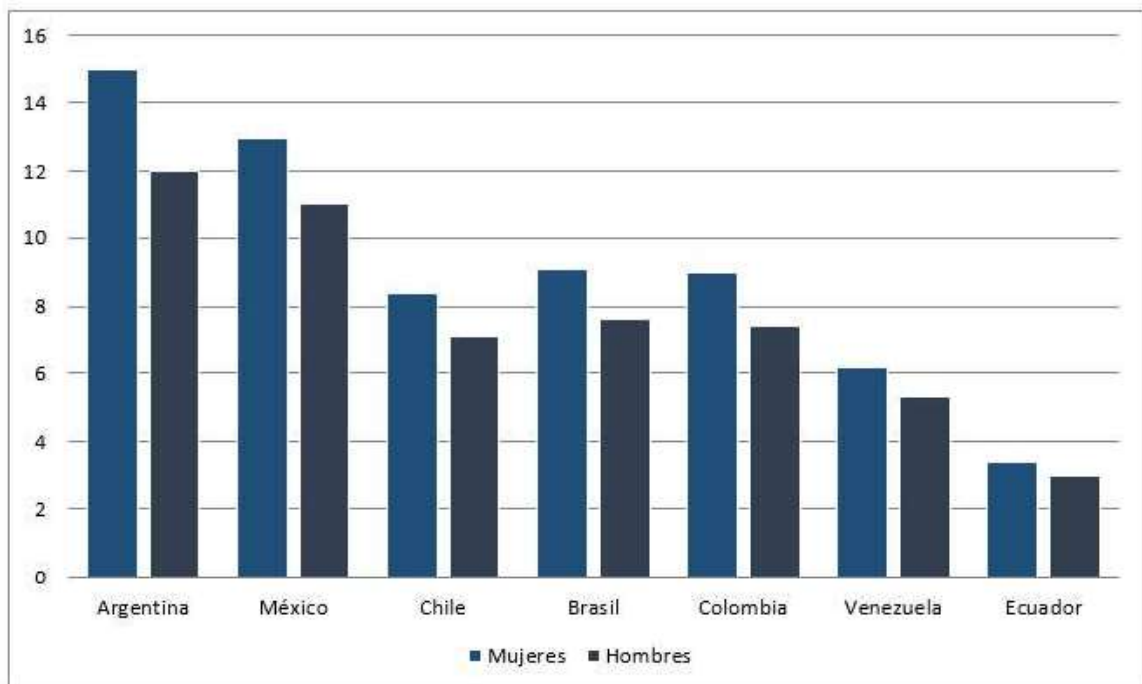


Figura realizada por la autora

**Tabla 4.**

<b>EDAD</b>	<b>LAVOS Argentina</b>	<b>LAVOS Brasil</b>	<b>LAVOS Colombia</b>	<b>LAVOS México</b>	<b>LAVOS Puerto Rico</b>	<b>LAVOS Venezuela</b>
50-59	10.3	6.7	10.4	8.3	5.4	14.7
60-69	13.3	8.0	16.1	12.6	8.3	11.7
70-79	18.5	19.4	25.4	18.6	17.0	17.1
≥ 80	28.8	26.8	-	37.9	21.5	14.2

Tabla realizada por la autora

## LECTURAS RECOMENDADAS:

- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001; 285:785-95.
- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO. Technical report series. Ginebra. Suiza 1994.
- IOF Latinoamérica. Auditoria Regional de América Latina. Epidemiología, costos e impacto de la osteoporosis en 2012. International Osteoporosis Foundation, 2012.
- Bilezikian. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 9<sup>th</sup> Edition. Wiley Blackwell. 2019.
- Patricia Clark, Fidencio Cons-Molina, Margarita Deleze, et al The Prevalence of Radiographic Vertebral Fractures in Latin-American Countries: The Latin-American Vertebral Osteoporosis Study LAVOS. Osteoporos Int 2009 Feb;20 (2):275-82.
- Fernando Carlos, Patricia Clark, Rosa Maria Galindo Suarez, et al. Health care costs of osteopenia, osteoporosis, and fragility fractures in Mexico. Arch Osteoporos. 2013 Dec; 8 (1-2): 125. doi: 10.1007/s11657-013-0125-4. Epub 2013 Mar 23.

# FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA DE LA OSTEOPOROSIS

**Dra. Liliana Fung**

La osteoporosis se caracteriza por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura que conlleva a mayor fragilidad ósea y riesgo de fracturas. Desde hace varias décadas se ha demostrado la fuerza de asociación entre la baja densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fracturas así como la importancia de los aspectos cualitativos del esqueleto como determinantes adicionales del riesgo.

A pesar de las múltiples investigaciones sobre los fundamentos celulares y moleculares de la osteoporosis en las últimas décadas, los mecanismos subyacentes siguen siendo en gran medida elusivos debido a la naturaleza multifactorial de la enfermedad. Esto no es sorprendente teniendo en cuenta que la osteoporosis está influenciada por complejas interacciones entre tres diferentes sistemas: inmune, hematopoyético y musculoesquelético, lo que revela un nuevo campo de investigación: la osteoinmunología.

La densidad mineral ósea del adulto representa el resultado final de dos procesos: 1. Adquisición del pico de masa ósea: ocurre al final de la segunda o muy temprano en la tercera década de la vida, existen factores genéticos, étnicos, hormonales y ambientales entre otros, que pueden ocasionar alteraciones en la adquisición del mismo, lo cual posteriormente conlleva a baja masa ósea y mayor fragilidad esquelética. 2. Mantenimiento de la masa ósea durante los años intermedios y posteriores.

Para comprender la fisiopatología de la enfermedad, es fundamental entender la osteogénesis o el proceso de desarrollo de un hueso sano. El hueso es un tejido dinámico que está en constante formación y destrucción a lo largo de toda la vida, este proceso se conoce como remodelado óseo y se produce en las denominadas unidades de remodelado.

Los cambios en la masa ósea son el resultado de procesos fisiológicos y fisiopatológicos en el ciclo de remodelado óseo. Esto puede ocurrir durante la etapa de crecimiento lineal acelerado en la adolescencia o mucho más tarde en la vida, generalmente después de la menopausia en las mujeres.

En adultos cada año se remodela entre el 5 y el 10% del hueso. El remodelado óseo es un proceso complejo en el que participan células óseas, factores mecánicos, hormonales (Hormona paratiroidea, vitamina D, esteroides sexuales, hormonas tiroideas, glucocorticoides, calcitonina, hormona de crecimiento, entre otras); así como factores locales (factores de crecimiento, citocinas) y tiene dos funciones principales: en primer lugar, al sustituir el tejido óseo viejo por nuevo, aumenta la resistencia del esqueleto a las fracturas y en segundo lugar, asegura la disponibilidad de minerales como el calcio, el fósforo o el magnesio, para ser transportado del hueso al líquido extracelular y viceversa, de acuerdo con las necesidades del organismo.

Las células que participan en el remodelado óseo son de diversos tipos, tres de ellas son las protagonistas principales del proceso: los osteoclastos, los osteoblastos y los osteocitos.

Los osteoclastos son macrófagos especializados en destruir hueso (resorción ósea). Dos factores son esenciales para la diferenciación y activación osteoclástica: el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF) y el ligando del receptor activador del factor nuclear-kB (RANKL).

Los osteoblastos se derivan de una variedad de poblaciones progenitoras, que incluyen la médula ósea, la cresta neural y las células periósticas. Producen proteínas de la matriz extracelular y factores paracrinos para la formación del tejido óseo. Los osteoblastos sobreviven aproximadamente 2 semanas a menos que se conviertan en células del revestimiento óseo u osteocitos. Un evento esencial en la diferenciación de osteoblastos y un punto de convergencia de muchas vías de señalización involucradas en el desarrollo de osteoporosis es la activación del factor de transcripción Runx2. En la última década, la vía de señalización WNT/  $\beta$ -catenina ha surgido como un importante regulador de la formación ósea y un mediador potencial del mecanostato. Los osteoblastos influyen en la diferenciación de los osteoclastos a través de la expresión del M-CSF y RANKL, también producen un receptor señuelo del RANK, llamado osteoprotegerina (OPG / TNFRSF11B) que bloquea su interacción. Varios antagonistas de la vía WNT, incluidos Dickkopf-1 (Dkk-1) y la esclerostina (SOST) inhiben la formación ósea. Los osteoblastos regulan hormonas y citocinas que participan en el remodelado óseo.

Los osteocitos en el esqueleto adulto constituyen más del 90-95% de todas las células óseas en comparación con el 4-6% de los osteoblastos y alrededor del 1-2% de los osteoclastos. Son los responsables de la mecanotransducción y la modulación de la respuesta adaptativa ósea a la carga mecánica. Además, juegan un papel central en la coordinación de los factores mecánicos y hormonales involucrados en la regulación de la masa ósea, a través del complejo sistema lacuno-canalicular que permite la interconexión y comunicación celular. Cada vez hay más pruebas de que los osteocitos son cruciales para el mantenimiento de la homeostasis ósea mediante la regulación del metabolismo y la actividad de los osteoclastos y osteoblastos, por lo que su alteración juega un papel fundamental en la fisiopatología de la osteoporosis.

El remodelado óseo depende de un equilibrio preciso entre la formación y la resorción ósea. Este equilibrio está regulado por una gran cantidad de señales moleculares. La interrupción en cualquiera de estas vías moleculares puede alterar el equilibrio del recambio óseo y, por lo tanto, afectar la calidad del hueso. Se han identificado múltiples cambios en la microarquitectura celular, así como factores genéticos y humorales implicados en la osteoporosis.

Varios genes están involucrados en el control de la osteogénesis actuando sobre las células óseas de una manera muy compleja. Las principales vías biológicas involucradas en la osteogénesis relacionada con la osteoporosis incluyen WNT y vitamina D. El gen del receptor de vitamina D (VDR) ha sido considerado como un importante gen para la modificación y desarrollo de la DMO y la osteoporosis.

El mecanismo de acoplamiento entre los osteoclastos y osteoblastos es el resultado de factores paracrinos, autocrinos y endocrinos cuya efectividad permite la composición correcta de la matriz extracelular (MEC), lo que afecta las propiedades mecánicas, físicas y químicas del tejido óseo. Las fracturas ocurren cuando la fuerza aplicada a un hueso excede su fuerza. Un hueso debe ser rígido y flexible para resistir la fractura, lo que se logra mediante una estructura jerárquica. El enlace cruzado entre las fibras de colágeno con proteínas no colágenas se reduce en el hueso osteoporótico, lo que reduce la resistencia a la tracción. Además, en la osteoporosis se encuentran cristales de hidroxiapatita más grandes, lo que hace que el hueso sea más frágil y propenso a fracturas. Las proteínas de la MEC, que son cruciales para la estructura ósea y la mineralización son capaces de influir en el acoplamiento osteoclastos-osteoblastos y parecen estar implicadas en la patogénesis de enfermedades óseas como la osteoporosis.

El papel del sistema inmune en diversas patologías óseas, como la osteoporosis, está bien establecido. Numerosos estudios han demostrado que el equilibrio entre la resorción y la formación ósea está regulado por una variedad de factores de crecimiento y citocinas, que juegan un papel

importante en el proceso metabólico óseo. El factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) puede ejercer un efecto inhibitorio y estimulante sobre los osteoclastos y osteoblastos.

Múltiples citocinas son capaces de modular el reclutamiento y la actividad de osteoblastos y osteoclastos tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Se ha demostrado claramente que las citocinas inflamatorias (TNF-  $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-17) promueven la osteoclastogénesis e inhiben la diferenciación y función de los osteoblastos; a la inversa, el interferón (IFN-  $\alpha$ ), IL-4, IL-10 e IL-12 inhiben la función de los osteoclastos. Las quimiocinas pertenecen al grupo de las citocinas, son proteínas de bajo peso molecular que participan en la regulación de la migración de leucocitos y otras células que influyen en el proceso inflamatorio, se ha evidenciado que el eje CX3CL1/CX3CR1 tiene un papel significativo en el proceso que conlleva a la reducción de la DMO.

Varios de los mecanismos asociados a la pérdida ósea causada por la deficiencia de esteroides sexuales son mediados por el sistema inmunológico. Los estrógenos disminuyen la resorción ósea a través de la reducción de la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y el TNF-  $\alpha$ ), mejoran la función de las células reguladoras T (T-reg) que inhiben la diferenciación de los osteoclastos y suprimen la producción de RANKL, por otra parte estimulan la osteoblastogénesis y disminuyen la apoptosis de osteoblastos y osteocitos. Tanto los estrógenos como los andrógenos son indispensables para la homeostasis esquelética.

La osteoporosis se clasifica como “primaria” cuando ocurre en ausencia de una enfermedad subyacente y como “secundaria” cuando se debe a una enfermedad subyacente. La pérdida ósea como resultado del envejecimiento o la deficiencia de estrógenos es el trastorno fisiopatológico predominante de la osteoporosis primaria.

Se sabe que hasta el 40% de las mujeres posmenopáusicas y el 60% de los hombres tienen factores que contribuyen a la osteoporosis cuando se evalúan las causas subyacentes de la enfermedad. La osteoporosis posmenopáusica, en la que la patogénesis de la deficiencia de estrógenos juega un papel fundamental, afecta principalmente al hueso trabecular.

Tanto las mujeres como los hombres pierden hueso como resultado de la edad, pero los hombres tienen menos probabilidades de desarrollar osteoporosis que las mujeres por dos razones. Primero, los hombres ganan más hueso durante la pubertad y, segundo, pierden menos hueso durante el envejecimiento porque, a diferencia de las mujeres, los hombres no experimentan una pérdida abrupta de estrógenos.

Los mecanismos de los cambios en el tejido óseo relacionados con la edad son muy complejos e implican factores sistémicos y locales. Se observa un deterioro de todas las funciones óseas con el envejecimiento, lo que resulta en cambios de las características estructurales y geométricas del esqueleto, reducción de la masa ósea, diferenciación celular reducida, respuestas alteradas de las células óseas a señales biológicas y a la carga mecánica, apoptosis de células óseas (osteocitos) y disminución del contenido mineral. En conjunto, estos cambios resultan en osteoporosis y un mayor riesgo de fractura. Se ha demostrado que las alteraciones en la proliferación de células madre de la médula ósea y el cambio de diferenciación hacia el linaje adipogénico es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos de la osteoporosis senil.

En relación a otros mecanismos que pueden asociarse con el desarrollo de osteoporosis, estudios recientes han evidenciado que los microbios intestinales pueden ser un factor regulador clave en la fisiología ósea. El proceso patológico de la osteoporosis se ve afectado por los microbios intestinales. Los mecanismos moleculares de la osteoporosis incluyen principalmente: 1. Barrera intestinal y absorción de nutrientes 2. Inmunorregulación (equilibrio de células Th-17 y T-reg). 3. Regulación del eje intestinal-cerebral. Los microbios intestinales pueden aumentar la masa ósea y

mejorar la osteoporosis al inhibir la proliferación y diferenciación de osteoclastos, inducir su apoptosis, reducir la resorción ósea o promover la proliferación y maduración de osteoblastos.

Como se ha comentado previamente, la interacción de varios procesos fisiológicos que dan como resultado el pico de masa ósea y el mantenimiento de la masa ósea del adulto son claves para comprender la patogenia de la osteoporosis. Los cambios en el estado hormonal, y en particular del estradiol, son claramente factores importantes en la regulación tanto de la formación como de la resorción ósea tanto en mujeres como en hombres.

En resumen, cualquier alteración en las fases del remodelado óseo que aumente la resorción y/o disminuya la formación ósea, pueden conllevar a pérdida de masa ósea y deterioro de la calidad ósea cuya expresión clínica es la osteoporosis.

## CLÍNICA

La osteoporosis en sí misma no produce dolor ni ningún tipo de sintomatología. La clínica de esta enfermedad viene condicionada por las fracturas y sus complicaciones. La historia clínica y el examen físico pueden poner de manifiesto síntomas y signos de otras enfermedades capaces de producir osteoporosis secundaria como complicación de las mismas.

La fractura por fragilidad constituye la manifestación clínica de la osteoporosis, lo que la distingue, fundamentalmente, es el hecho de que se produce por un traumatismo menor (típicamente, caída simple, desde la posición de bipedestación). Las manifestaciones clínicas de las fracturas son las mismas que las del resto de las fracturas de la misma localización, se acompañan de dolor, limitación funcional y deformidad.

Desde un punto de vista práctico, las fracturas suelen clasificarse en fracturas vertebrales y no vertebrales. Se consideran como típicamente osteoporóticas las fracturas de la extremidad proximal del fémur, vértebras, húmero, costillas y extremidad distal del radio o fractura de Colles, aunque puede producirse cualquier fractura con excepción de las fracturas del cráneo. Los pacientes con una fractura reciente tienen un riesgo especialmente alto de presentar una nueva fractura.

La fractura vertebral puede ser asintomática o producir dolor de espalda. En la fase aguda puede ir acompañado de contractura muscular antiálgica. A menudo el dolor se vuelve crónico y empeora con la bipedestación prolongada y mejora con el decúbito. Además, las fracturas vertebrales ocasionan pérdida de la estatura y alteración de la estática de la columna vertebral con cifosis dorsal, acortamiento del tronco y rectificación de la lordosis lumbar, dependiendo de la localización de la vértebra fracturada.

En un estudio cooperativo multicéntrico realizado en España, en mujeres posmenopáusicas que acudían a la consulta externa de Medicina Interna por dolor crónico de espalda, se observó que existía al menos una fractura vertebral no diagnosticada previamente en el 15,8% de las mismas. En el estudio anteriormente mencionado, las mujeres con fractura vertebral tenían un promedio de 3 cm menos de estatura que las mujeres del grupo control, sin fracturas.

La fractura de cadera tiene repercusiones que son inmediatas tras la propia fractura, como son la intervención quirúrgica en el 80% de los casos y, en general, una elevada estancia hospitalaria. Sin embargo, estas repercusiones no se limitan a su tratamiento hospitalario, sino que la calidad de vida se deteriora en gran medida y el pronóstico depende, en parte, de la capacidad funcional previa a la fractura.

Es importante tener en cuenta el impacto psicológico y social asociado con las fracturas osteoporóticas. El desarrollo de depresión, ansiedad, miedo a nuevas fracturas y otras reacciones emocionales son también importantes e influyen en la recuperación de los pacientes.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Al Anouti F, Taha Z, Shamim S, Khalaf K, Al Kaabi L, Alsafar H. An insight into the paradigms of osteoporosis: From genetics to biomechanics. *Bone Rep.* 2019;11:100216.
- Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2017;97(1):135-187.
- Bilezikian JP. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Ninth Edition. American Society for Bone and Mineral Research. Wiley Blackwell; 2019.
- Corrado A, Cici D, Rotondo C, Maruotti N, Cantatore FP. Molecular Basis of Bone Aging. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3679.
- Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Clin Med (Lond).* 2016;16(4):360-4.
- Diaz Curiel M. Osteoporosis: concepto. Fisiopatología. Clínica. Epidemiología. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2018;10(Supl 1):S2-4.
- Ding K, Hua F, Ding W. Gut Microbiome and Osteoporosis. *Aging Dis.* 2020;11(2):438-447.
- Licini C, Vitale-Brovaronea C, Mattioli-Belmonte M. Collagen and non-collagenous proteins molecular crosstalk in the pathophysiology of osteoporosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019;49:59-69.
- Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, Uehara S, Okamoto M, Ishihara A, et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5525.
- Srivastava RK, Dar HY, Mishra PK. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Front Immunol.* 2018;9:657.
- Yuan J, Tickner J, Mullin BH, Zhao J, Zeng Z, Morahan G, et al. Advanced Genetic Approaches in Discovery and Characterization of Genes Involved With Osteoporosis in Mouse and Human. *Front Genet* 2019;10:288.

# MEDICIÓN DE LA MASA ÓSEA. ASPECTOS PRÁCTICOS PARA LA INTERPRETACIÓN CLÍNICA

**Dr. Jorge Antonio Cedeño Taborda**

Los métodos de medición de la densidad mineral ósea han permitido además del diagnóstico de la Osteoporosis, la estimación de los riesgos de fractura y el establecimiento de valores de referencia poblacional. Se ha establecido, que el incremento del riesgo de fractura atribuible a la osteoporosis, es en principio una función de la reducción de la densidad mineral ósea<sup>1,2</sup>

En la actualidad el método de elección para el diagnóstico de la enfermedad es la Densidad Mineral Ósea (DMO) medida por densitometría por RX de doble energía o DXA<sup>3</sup>.

La densitometría ósea es una técnica de medición cuantitativa que mide el contenido mineral del hueso, expresado en gramos por superficie lineal o ajustada por la superficie de hueso, la primera constituye el Contenido Mineral Ósea (CMO) que se expresa en gr/cm y la segunda y más utilizada Densidad Mineral Ósea (DMO) que se expresa en gr/cm<sup>2</sup>.

El esqueleto está compuesto por hueso cortical en un 80% el cual por tener una menor actividad metabólica, las modificaciones en la DMO ocurren con mayor lentitud<sup>4</sup>. El otro 20% está constituido por hueso trabecular o esponjoso donde ocurre el 80% de la actividad metabólica ósea. Cada año cerca del 3% del hueso cortical es renovado, 25 % del hueso trabecular y 10% del esqueleto en cualquier momento se está remodelando.

Esto es importante porque sabemos que las fracturas de importancia clínica en la osteoporosis son más frecuentes y ocurren más tempranamente en hueso trabecular que en hueso cortical. El contenido de hueso trabecular es de 95% en el calcáneo y de un 1% en antebrazo a nivel de la región del 33% (Tabla 1)<sup>4</sup>

Tabla 1. Contenido de Hueso Trabecular en diversas regiones esqueléticas analizadas por Densitometría<sup>4</sup>

Sitio	Hueso Trabecular (%)
Calcáneo	95
Radio 33%	1
Radio Ultradistal	66
Columna PA	66
Cuello femoral	25
Trocánter	50
Cuerpo Completo	20

Los instrumentos se clasifican en densitómetros centrales, que miden la densidad mineral ósea (DMO) a nivel de Columna Vertebral, Cadera y Cuerpo Entero, y periféricos capaces de medir la DMO a nivel de muñeca, dedos y talón. Algunos equipos centrales tienen la capacidad de medir igualmente antebrazo distal.

De acuerdo a la tecnología utilizada para medir la DMO podemos clasificarlos en aquellos basados en Rayos X o en Ultrasonido; aunque este último realmente estima pero no mide densidad mineral ósea.<sup>3</sup>

### **Indicaciones para la evaluación de la densidad mineral ósea**

La International Society of Clínica Densitometry (ISCD) ha sugerido las siguientes indicaciones:

- Mujeres  $\geq$  65 años de edad
- Hombres  $\geq$  70 años de edad
- Mujeres de  $<$  65 años y/o en transición menopáusica y hombres  $<$  70 años de edad que tengan factores de riesgo para baja masa ósea (bajo peso, fractura previa, uso de medicamentos de alto riesgo, enfermedades o condiciones asociadas a baja masa ósea)
- Adultos con fractura por fragilidad o con una enfermedad o condición asociada a baja masa ósea o con pérdida ósea
- Adultos que tomen medicamentos asociados a baja masa ósea o pérdida ósea
- Cuando se esté considerando el uso de tratamiento farmacológico
- En el seguimiento del efecto del tratamiento sobre la DMO
- En personas que no reciben tratamiento pero presenten evidencia de pérdida ósea que pudiera conducir a inicio del mismo
- Mujeres que omitan el tratamiento con estrógenos de acuerdo a las indicaciones anteriores

### **Densitometría por Energía Dual de Rayos X o DXA**

En los actuales momentos se considera a la Densitometría Ósea por Rayos X Central o DXA Central la técnica de referencia para el diagnóstico de osteoporosis y predicción de fractura. Esta técnica se basa en la medición de la atenuación de la radiación que atraviesa a un cuerpo y que dependerá de la energía de la radiación emitida, de la naturaleza del objeto que atraviesan y del grosor del material estudiado. En estos instrumentos se estrecha el haz de energía y por diferentes métodos se producen picos de diferente energía que permiten diferenciar el tejido blando del tejido óseo. La tecnología utilizada para obtener los picos diferentes de energía varía de acuerdo al fabricante, así como los programas de adquisición de DMO<sup>6</sup>

Uno de los aspectos más importantes en referencia a la densitometría ósea es su precisión y exactitud, entendiéndose exactitud como la capacidad de que lo medido es lo más cercano posible a la magnitud real y precisión es la de obtener resultados muy similares entre mediciones diferentes del mismo elemento. En la Tabla 2 se muestran algunos valores de precisión y veracidad en diferentes Tecnologías de Densitometría<sup>7</sup>

Las mediciones in vivo en pacientes permiten conocer nuestra precisión y determinar si un cambio observado en la DMO es significativo o no; así se podrá calcular el Cambio Mínimo Significativo

(CMS) para cada equipo de densitometría. Debe recordarse que la precisión depende fundamentalmente del técnico que realiza el posicionamiento del paciente y la adquisición. La veracidad o exactitud depende del equipo y de sus condiciones de funcionamiento.<sup>7</sup>

**TABLA 2. ERRORES DE PRECISIÓN Y VERACIDAD <sup>7</sup>**

	<b>Precisión (%)</b>	<b>Veracidad (%)</b>
<b>DXA CENTRAL</b>		
Columna PA	1 – 2	4 - 10
Columna Lateral	2 - 3	5 - 15
Fémur	1.5 - 3	6
Antebrazo	1	5
Cuerpo total	1	3
<b>DXA Periférica</b>		
Antebrazo	1 - 2	5 - 15
Calcáneo	1 - 2	2 - 8

Aunque es posible medir la densidad existente en cualquier hueso del esqueleto solo ciertas regiones esqueléticas han sido validadas como Regiones de Interés (ROI)<sup>3</sup> estas son:

- Columna vertebral postero anterior; las vértebras lumbares L1 a L4. Debe señalarse que por presencia de artefactos, cambios degenerativos por la edad, osteofitos, cirugía previa de columna puede verse afectada la DMO de uno o varios cuerpos vertebrales. Diferencias en el T-score de - 1 entre vértebras contiguas obligan a excluir del análisis a ese cuerpo vertebral. Para el diagnóstico se requiere el análisis del al menos dos cuerpos vertebrales pudiendo ser o no contiguos. El análisis de un solo cuerpo vertebral no permite el diagnóstico de osteoporosis.
- En cadera el cuello femoral y fémur proximal total
- En antebrazo solo el 33% del radio o 1/3 del Radio <sup>3,4</sup> del brazo **no dominante**.

Estos son los ROI que permiten hacer DIAGNOSTICO, el uso del Triángulo de Wards, región trocanterea, columna lateral o cuerpo completo no están validados para ese fin. Para el cálculo de RIESGO DE FRACTURA cualquier técnica, bien validada, es útil, incluyendo mediciones en distintas sitios esqueléticos lo cual mejora el análisis de riesgo <sup>3</sup>

### Diagnóstico de Osteoporosis

El diagnóstico de Osteoporosis de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) está basado en los resultados de la DMO expresados en T –score (número de desviaciones estándar a la que se ubica la DMO por arriba o por debajo al promedio de DMO de la población joven de referencia de 20 a 29 años de edad del mismo sexo) (Tabla 3)<sup>8,9</sup> Para ello se utilizan como valores de referencia para calcular el valor T, tanto en mujeres posmenopáusicas como en hombres mayores de 50 años independientemente de la raza, los valores de cuello de fémur y fémur total de mujeres caucásicas (blancas) derivados de los datos de la NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III), esto es importante señalarlo porque en los equipos actuales de densitometría DXA es posible, al momento de configurarlos establecer como referencia la base de datos del fabricante que NO ESTA VALIDADA para el diagnóstico; no obstante para el cálculo del valor T de columna lumbar podría utilizarse la base de datos propia del fabricante. **Muy importante destacar que el diagnóstico se hará tomando en consideración el valor T mas bajo independientemente del ROI en el cual se observe.** Otros aspecto a resaltar es la no utilización para el diagnóstico en mujeres postmenopáusicas o en hombres de 50 o más años de el valor Z (número de desviaciones estándar a la que se ubica la DMO encontrada por arriba o por debajo al promedio de DMO de la población de la misma edad y sexo de la población de referencia) que deberá limitarse a la evaluación de la DMO en las pacientes premenopáusicas y en hombres de menos de 50 años de edad y en niños<sup>3</sup>. Un valor Z de d” -2 o menor es definido como “masa ósea menor al rango esperado para su edad” y si es > a -2, como “masa ósea dentro del rango esperado para su edad”. Al realizar estudios de mujeres premenopáusicas, hombres d” 50 años y niños siempre se debe seleccionar la raza a la cual pertenece el paciente al realizar la adquisición. En mujeres en **transición menopáusica los criterios diagnósticos de la OMS son aplicables por lo que debe usarse el valor T en estos casos.** Debe recalcar que en la mujer premenopáusica, hombres menores de 50 años y en niños no puede diagnosticarse osteoporosis basándose solo en la DMO.<sup>3</sup>

La razón para el uso en hombres mayores de 50 años de los mismos criterios diagnósticos de la OMS para la mujer que los hombres se fracturan la cadera a la misma DMO que las mujeres y la prevalencia de fracturas vertebrales morfométricas es similar en ambos sexos y otros estudios incluso señalan que los hombres presentan fracturas vertebrales a una DMO más alta que las mujeres<sup>9,11,12,13</sup>

**TABLA 3.**

Valor T	Diagnóstico
> -1	Normal
De $\leq -1$ a $\leq -2,5$	Osteopenia
$\leq -2,5$	Osteoporosis
$\leq -2,5$ + presencia de fractura	Osteoporosis establecida

WHO Technical Report Series. Geneva WHO. 1994<sup>8</sup>



La presencia de una fractura por trauma mínimo (caída desde sus propios pies) habiendo descartado otra causa, independientemente de la DMO, hace el diagnóstico de Osteoporosis, aunque este no es un criterio de la OMS<sup>3</sup>.

### DMO y Fracturas

A diferencia de la clasificación diagnóstica de osteoporosis basada en la DMO, la estimación del riesgo de fractura puede ser evaluada por cualquier técnica validada para ello, pudiendo utilizarse la DMO de una o más regiones esqueléticas<sup>3</sup>

Ante la ausencia de una fractura, la DMO constituye el mejor predictor en estudios prospectivos siendo la relación entre ambas exponencial. El riesgo de fractura es mejor estimado al medir la DMO en la ROI en la cual queremos conocer el riesgo relativo, aunque se puede estimar midiendo la DMO de otra región de interés diferente a la medida<sup>14</sup>. Estos conceptos nos enseñan que el riesgo a una DMO dada es similar independientemente de la categoría diagnóstica en la cual se ubique un paciente. A continuación mostramos en la Tabla 4 el Riesgo Relativo de Fx de acuerdo a la ROI evaluada<sup>14</sup>. Como se observa, el medir una ROI permite estimar el RR de Fx de la misma región y el de otras regiones de interés; sigue siendo el RR el mejor indicador de asociación entre un factor de riesgo y un desenlace.

**TABLA 4.**

#### **RIESGO RELATIVO DE FRACTURA POR CADA DISMINUCIÓN DE 1 DS DE LA DMO <sup>14</sup>**

ROI	Fractura de Cadera	Fractura Vertebral
Radio Distal	1.8	1.7
Radio Proximal	2.1	2.2
Calcáneo	2.0	2.4
Columna	1.6	2.3
Cadera	2.6	1.8

En el 2008, Kanis bajo el auspicio de la OMS publicó la herramienta FRAX<sup>® 15,16</sup>, que es de libre uso y accesible en la siguiente dirección [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX). Esta herramienta o algoritmo permite obtener la probabilidad a 10 años que tiene una persona de sufrir una fractura de cadera o una fractura osteoporótica mayor (fractura de hombro, antebrazo o fractura clínica vertebral), aunque no permite estimar la probabilidad de ocurrencia de fracturas vertebrales radiológicas (asintomáticas)<sup>17</sup>. El FRAX<sup>®</sup> se basa en la combinación de factores de riesgo y/o DMO medida a nivel del cuello de fémur para lo cual se utilizan los datos derivados del NHANES III. Requiere de datos epidemiológicos del país en el cual será utilizado por lo que su aplicación presenta ciertas limitaciones en países que no poseen datos epidemiológicos sobre Osteoporosis como ocurre en

Alemania<sup>17</sup>. Se debe considerar el uso de tratamiento farmacológico en pacientes con un riesgo a 10 años calculado por la herramienta FRAX® (con o sin DMO), por encima de los umbrales de intervención considerados para cada edad y país los cuales están disponibles en la página anteriormente señalada.

### Seguimiento y Cambio Mínimo Significativo (CMS)

Para poder determinar si los cambios observados en los estudios densitométricos tienen significación clínica es necesario conocer la precisión de cada adquisición para cada región de interés y determinar si el cambio observado es real o se encuentra dentro de la variación esperada. Por ello **cada Unidad de Densitometría debería establecer el Coeficiente de Variación (CV) de cada uno de sus técnicos para cada ROI**. La precisión mínima aceptable para un técnico densitometrista se muestra en la Tabla 5.<sup>3</sup>

Tabla 5. Precisión Mínima Aceptable

ROI	Precisión	CMS (IC, 95%)
Columna Lumbar	1.9%	5.3%
Cadera total	1.8%	5.0%
Cuello Femoral	2.5%	6.9%

El seguimiento por DMO en combinación con la evaluación clínica del riesgo de fractura, los marcadores de remodelado óseo, la disminución de la estatura y los valores de TBS (Trabecular Bone Score) permiten considerar cuando iniciar el tratamiento farmacológico de acuerdo a las normas de cada país, así mismo permite establecer la respuesta al tratamiento al determinar incremento o estabilización de la DMO y por otra parte permite el seguimiento posterior al cese o suspensión del mismo y la detección de disminución de la DMO que indica<sup>3</sup>.

Las ROI más recomendables para realizar seguimiento de cambios serían la Columna Vertebral L1 a L4. De no poder utilizarse se recomienda el promedio de la cadera y preferiblemente la cadera total<sup>3,18</sup>.

Otra de las inquietudes que surgen con la Densitometría Osea es lo referente de la frecuencia con la cual se deben realizar los estudios de seguimiento, para ello es necesario conocer el valor del CMS para el ROI a analizar y dividirlo entre el cambio anual esperado de acuerdo al tratamiento indicado, así podemos tener un criterio objetivo de con cuánta frecuencia debemos repetir el estudio densitométrico<sup>3,7</sup>.

### El Informe densitométrico

Un aspecto sumamente importante es destacar cuáles son los requerimientos mínimos que debe reunir un informe de densitometría. Los siguientes son los sugeridos por la ISCD:

- Datos demográficos tales como el nombre, edad, fecha de nacimiento, sexo y raza
- Nombre del médico o institución que lo refiere

- Indicaciones del estudio
- Modelo del equipo y fabricante con el que se hizo el estudio
- Indicar el sitio esquelético, el ROI y de ser pertinente el lado evaluado además debe señalarse la razón por la cual se excluye del estudio un ROI específico o porque se consideró inválido para el análisis o porque no se realizó una determinada adquisición.
- Informar la DMO expresada en g/cm<sup>2</sup> para cada ROI evaluado.
- Indicar el valor T y/o el valor Z para cada ROI
- Indicar los factores de riesgo presentes en el paciente y si ha tenido fracturas no traumáticas previas al estudio.
- Establecer el riesgo de fractura indicando la población de referencia en caso de expresarlo como riesgo relativo (RR) y de ser posible señalar el riesgo absoluto.
- Puede ser recomendable indicar la necesidad de alguna evaluación médica para descartar causas secundarias de baja masa ósea y/o la realización de otros estudios imagenológicos
- Recomendar el tiempo para la realización de un nuevo estudio

La ISCD además sugiere que puede incluirse información adicional en el estudio pero que en nuestra experiencia personal desaconsejamos tales como el sugerir medicamentos o modalidades de tratamiento o conductas a seguir con el paciente. En su lugar recomendamos siempre señalar la necesidad de evaluación de su médico tratante quien es en definitiva quien conoce el historial clínico del paciente y está en condiciones de tratar al paciente. Un error frecuente y que por tanto debe evitarse en los informes es señalar grado de severidad de osteoporosis o la posibilidad de ocurrencia de una fractura, así como establecer la pérdida ósea en un sujeto que acude por primera vez a realizarse un estudio de densidad mineral ósea o de quien desconocemos la densidad ósea previa en caso de que no sea su primer estudio. Otro error es dar diagnósticos separados para cada ROI ya que como hemos establecido previamente el diagnóstico se fundamenta en la menor DMO encontrada independientemente de donde se observe, por tanto no es apropiado señalar osteopenia en un ROI y Osteoporosis o normalidad en otro en el mismo paciente.

Para los estudios de seguimiento debe tenerse claro que debido a las diferencias de los equipos de densitometría existentes, los resultados obtenidos en equipos de fabricantes diferentes o realizados por técnicos de otras unidades no son siempre comparables por lo que en condiciones ideales los estudios de seguimiento y control deben realizarse, de ser posible en la misma unidad e incluso con el mismo técnico. Para el informe de los resultados es necesario recalcar que para la comparación de los mismos no deben utilizarse los cambios en el valor T o valor Z sino las variaciones de la DMO en gramos/cm<sup>2</sup> así como el porcentaje que representan los mismos en relación al valor del o de los estudios previos.

Para el informe de estudios de seguimiento y control se sugiere lo siguiente:

- Señalar el estudio y ROI con el que se está comparando el estudio de seguimiento
- Informar cuál es el cambio mínimo significativo (CMS) del técnico o del promedio de los técnicos de la unidad e informar las variaciones en g/cm<sup>2</sup> y en porcentaje así como la significancia clínica de los cambios observado al superar o no el CMS
- Indicar de ser posible lugar, equipo y fecha del estudio anterior en caso de que el mismo no se haya realizado en la misma unidad y de si la comparación es factible.
- Recomendar el tiempo de la próxima evaluación de control

Otras aplicaciones desarrolladas para los densitómetros óseos por DXA permiten identificar la presencia de fracturas vertebrales, de fracturas vertebrales atípicas, así como nuevos ROI como el cuello superior e inferior que permiten cálculos complejos de factores involucrados en principios de biomecánica y resistencia ósea y otros indicadores derivados no de la DMO sino de la geometría de la cadera como el análisis avanzado de cadera (AHA) entre los que destaca el Eje Longitudinal de Cadera (HAL) que se asocia al riesgo de fractura en la mujer posmenopáusica<sup>3,17,18,19</sup>

### **Análisis de Fractura Vertebral (VFA)**

Recientemente los avances introducidos en los programas de adquisición y análisis de los diferentes equipos han permitido nuevos recursos densito métricos que permiten evaluar cambios a nivel de los cuerpos vertebrales y así identificar fracturas que como sabemos predisponen a un mayor riesgo de nuevas fracturas vertebrales durante el mismo año de ocurrencia<sup>3</sup>.

La técnica de Análisis de Fractura Vertebral (VFA) permite detectar fracturas vertebrales y está indicada en pacientes con un T-score <1 y quien además presente alguna de las siguientes características: mujeres con edad  $\geq 70$  años u hombres con edad  $\geq 80$  años, disminución de la estatura > 4 cm, fractura previa o se encuentre en tratamiento con glucocorticoides equivalente a e<sup>7</sup> 5 mg de prednisona por día por 3 o más meses. La técnica más recomendable es el método semi-cuantitativo de Genant. Debe hacerse seguimiento con la misma técnica en aquellos pacientes con las características mencionadas con estudio previo de VFA. Osteopenia que además sean mayores de 70 años de edad, pérdida de 4 o más centímetros de estatura o con una pérdida prospectiva de 2 o más centímetros. En hombres entre los 70 y 79 años estaría indicado si dos o más de las siguientes condiciones están presentes: pérdida histórica de 3 a 6 cm, que utilizan medicamentos antiandrogénicos o hayan sido sometidos a orquiectomía, o sean portadores de enfermedades sistémicas que condicionan aumento del riesgo de fracturas de origen osteoporótico<sup>18</sup>

### **Herramienta para Fractura Atípica de Fémur (FFI)**

Las fracturas atípicas de fémur (AFF) se relacionan al uso de bifosfonatos, glucocorticoides y denosumab aunque su incidencia es muy baja de 50 a 130 casos por 100.000 pacientes/año<sup>20</sup>. En la actualidad se cuenta con una Herramienta que permite la detección de la AFF por densitometría para lo cual se realiza una adquisición de la totalidad de la diáfisis femoral.

### **DXA periférico, ultrasonido y Osteoporosis**

De los métodos periféricos solo los basados en DXA pueden ser utilizados para el Diagnóstico de osteoporosis. Los demás métodos pueden ser utilizados para la estimación de riesgo de fractura.

El uso del ultrasonido cuantitativo (QUS) para el diagnóstico de osteoporosis está ampliamente difundido, sin embargo debemos recordar que estos equipos tienen una mayor diversidad tecnológica que los equipos DXA, estiman la DMO a través de la emisión de ondas de ultrasonido y **NO MIDEN DMO**. Únicamente está validada la región de talón para la estimación del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas y hombres > 65 años de edad<sup>3</sup>.

Los equipos de US Y en ausencia de otros métodos validados pueden utilizarse para soportar la decisión de iniciar tratamiento médico, pero nunca para monitorear los efectos del mismo sobre el esqueleto.<sup>3</sup>

Las correlaciones entre QUS y DMO por DXA va de moderada a pobre; así para la DMO de Talón entre QUS y DXA la correlación es moderada (  $r = 0.6$  a  $0.8$  ) y para cadera o columna es baja ( $r < 0.5$ )

La gran ventaja de estos equipos es su utilización para discriminar pacientes en riesgo de sufrir osteoporosis en tamizajes poblacionales dada su alta movilidad y bajo costo operativo. Jamás debe ser usados para diagnosticar Osteoporosis ni para monitoreo o seguimiento del tratamiento de la enfermedad.

### **Tomografía Cuantitativa Computarizada (QCT) central y periférica (pQCT)**

A la par de la aparición de los equipos DXA centrales y periféricos, también estaban disponibles los equipos de Tomografía Cuantitativa Computarizada periféricos y centrales, el desarrollo de programas de adquisición y análisis de la DMO volumétrica para tomógrafos centrales permitía que cualquier equipo instalado con el uso de un fantomas especial pudiera realizar estudios densitométricos de columna capaces de medir la DMO en forma volumétrica, lo que tiene como ventaja que la DMO obtenida es independiente del tamaño del hueso, la DMO se expresa en g/cm<sup>3</sup> y además es posible medir únicamente el hueso trabecular puro con mínima influencia de enfermedades degenerativas de la columna. En la actualidad por QCT de un solo corte debe realizarse la adquisición a nivel del segmento L1-L3 de la columna lumbar y de ser QCT 3D las vértebras lumbares L1-L2. Cuando se realiza a nivel del fémur la adquisición debe realizarse desde la cabeza del fémur a la diáfisis femoral proximal. El valor T calculado a partir del cuello femoral y cadera total de proyecciones en 2D son equivalentes a los obtenidos por DXA y por tanto válidos para el diagnóstico usando los criterios de la OMS. Por otra parte está demostrado el valor predictivo de la DMO trabecular de columna vertebral obtenidas por QCT para fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas pero no así para hombres. No existen suficientes datos para la predicción de fracturas de cadera. La DMO trabecular derivada de las adquisiciones de columna vertebral puede ser utilizada para el seguimiento de los cambios en la DMO por edad, enfermedad o tratamiento. La DMO trabecular a nivel de fémur total predice fracturas de cadera en forma similar a DXA en mujeres posmenopáusicas y hombres ancianos. En cuanto a pQCT la DMO trabecular e integral medida por pQCT a nivel de la región ultradistal del radio predice fracturas de cadera pero no fracturas vertebrales en las mujeres posmenopáusicas y puede ser utilizada para decidir el inicio de tratamiento y para el seguimiento de los cambios de la DMO por la edad, enfermedad y tratamiento. La decisión el inicio de tratamiento por estos métodos solo es recomendable en base a QCT de columna vertebral o pQCT del radio en equipos en los que se hayan definido los umbrales específicos y en conjunto con los factores de riesgo<sup>3</sup>.

Otro de las medidas que se puede obtener es la valoración de la fortaleza vertebral y femoral por análisis de elementos finitos (FEA) por QCT que predicen fractura vertebral y de cadera en forma similar a DXA de columna y de cadera respectivamente. Este valor no puede ser utilizado para diagnóstico basado en los criterios de la OMS pero si es útil en la decisión de inicio de tratamiento en conjunto con factores de riesgo y en el seguimiento de los cambios de la DMO por la edad y tratamiento<sup>3</sup>.

### **DXA periférica (pDXA)**

Los equipos periféricos de DXA son utilizados para la medición de la DMO y permiten el diagnóstico de osteoporosis y la estimación de riesgo de fractura vertebral y global pero solo en mujeres posmenopáusicas, en conjunto con factores de riesgo clínico es capaz de identificar población de muy bajo riesgo que no requieren de evaluaciones adicionales, además puede junto a la identificación de factores de riesgo y a los umbrales específicos en aquellos sujetos a muy alto riesgo considerar el inicio de tratamiento farmacológico. Es necesario precisar su falta de utilidad para monitorizar los cambios en la DMO debidos al tratamiento<sup>3</sup>.

La Resonancia Nuclear Magnética en los últimos 10 años ha experimentado grandes avances que permiten analizar no solo la DMO sino también obtener imágenes que permitan evaluar el daño estructural o su recuperación al tratamiento a través de micro resonancia magnética lo cual puede hacerse en cualquier parte del esqueleto. Estas técnicas demandan una altísima tecnología en la adquisición de las imágenes y aún se necesitan estudios que permitan además calcular o predecir el riesgo de fractura con una alta precisión que haga viable los estudios seriados del paciente.<sup>3,21,22,23</sup>

### **Trabecular Bone Score (TBS)**

A partir de las adquisiciones de columna lumbar PA por DXA es posible realizar mediante un software especializado el análisis de la textura de las imágenes que ofrece información relacionada a la calidad microestructural del hueso trabecular. Se asocia con riesgo de fractura osteoporótica

vertebral (VF), de cadera (HF) y fractura osteoporótica mayor (MOF) en mujeres posmenopáusicas y con el riesgo de HF y de MOF en hombres >50 años de edad. Además puede ser utilizado en asociación al FRAX® y la DMO a fin de ajustar la probabilidad de fractura del FRAX®<sup>3</sup>. Un aspecto importante es destacar que no obstante los estudios no han demostrado la utilidad del TBS en el seguimiento del tratamiento con anti-resortivos si parece serlo en aquellos pacientes que reciben tratamiento anabólico. Por otra parte el TBS se asocia al riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas y hombres con diabetes tipo II mal controlados en los cuales puede observarse una mayor DMO que en diabéticos bien controlados o sujetos normales

### **Como leer un estudio de Densitometria Osea**

- Verificar que los datos del paciente se corresponden con los impresos en el estudio
- Comprobar que el sexo, peso, talla y población o etnia del paciente se correspondan a los impresos en el estudio. Es importante que no se haya hecho la adquisición del estudio con errores en el sexo y en la población ya que ello cambia los valores de T y Z score y permite seleccionar cual de los valores considerar en niños, premenopáusicas y hombres d" 50 años de edad.
- No es aceptable reportar osteopenia en un ROI y Osteoporosis en otro ROI
- En mujeres pre menopáusicas, en hombre menores a 50 años de edad y en niños y adolescentes utilizar el Z-score en lugar del T-score. En estos grupos un Z-score igual o menor a -2 se considera "como por debajo de los esperado para su edad" y si es igual o mayor a -2 como "dentro de lo esperado para su edad"
- Los estudios de seguimiento siempre deben ser realizados con el mismo tipo de marca y equipo y de ser posible en la misma unidad y con el mismo técnico que realizó el estudio previo.
- Estudios realizados en diferentes equipos NO SON COMPARABLES.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Kushida K. Bone mineral measurements for diagnosis of osteoporosis and the risk assessment. Clin Calcium. 2004;14:11-17.
- Garnero P and Delmas P. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. J Musculoskelet Neuronal Interact . 2004;4:50-63.
- Shuhart C, Yeap S, Anderson P, Jankowski L, Lewiecki E, Morse L et al. Shuhart C, Yeap S, Anderson P, Jankowski L, Lewiecki E, Morse L et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. J Clin Densitom. 2019;22:453-471
- Kacsoh B. The physiology of bone and the homeostasis of calcium and phosphate. In: Kacsoh, B. Endocrine physiology. New York: Mac Graw-Hill ; 2000.p.123-188.
- Bonnicksen S. Skeletal Anatomy in Densitometry. In: Bonnicksen S, Bone Densitometry in Clinical Practice: Application and Interpretation. 2nd Ed. Humana Press Inc; 2004.p.29-65.
- Bonnicksen S. Densitometry Technics. In: Bonnicksen S, Bone Densitometry in Clinical Practice: Application and Interpretation. 2nd Ed. Humana Press Inc; 2004.p.1-24
- Bonnicksen S. Statistics in Densitometry. In: Bonnicksen S, Bone Densitometry in Clinical Practice: Application and Interpretation. 2nd Ed. Humana Press Inc; 2004.p.69-91
- World Health Organization. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary Meeting Report Brussels, Belgium 2004. WHO; 2007.
- Thomas-Jhon M , Codd M, Manne S, Watts N and Mongey A. Risk factors for the development of osteoporosis and osteoporotic fractures among older men. J Rheumatol. 2009;Jul 15 (Epub ahead of print)
- Van Daele P, Burger H, De Laet C and Pols H. Ultrasound measurement of bone. Clin Endocrinol (Oxford). 1996; 44:363-9
- Van der Klift M, De Laet C, McCloskey E, Hofman A and Pols H. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. Bone Miner Res, 2002; 17:1051-6.
- Haney E and Bliziotis, M. Male osteoporosis: new insights in understudied disease. Curr Opin Rheumatol. 2008; 20:423-8.
- Cummings S, Cawthon P, Ensrud K and et al. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: A prospective study and comparison with older men. J Bone Miner Res. 2006, 21:1550-6.
- Marshall D, Jonell O and Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996; 312:1254-9.
- Kanis J, Johnell O, Oden A., Johansson H and McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporosis Int. 2008; 19:385-397
- Roux C and Thomas T. Optimal use of FRAX. Editorial. Joint Bone Spine. 2009; 76:1-3

- Faulkner K and Pocock N. Future methods in assessment of bone mass and structure. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001; 15:359-83
- Faulkner KG, Wacker WK, Barden HS, Simonelli C, Burke PK, Ragi S, Del Rio L. Femur strength index predicts hip fracture independent of bone density and hip axis length. *Osteoporos Int.*2006; 17:593-9
- Sheperd J, Schousboe J, Broy S, Engelke K and Leslie W. Executive Summary of the 2015 Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *J Clin Densitom.*2015;18:274-286.
- Starr J, Tay Y, Shane E. Current Understanding of Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Atypical Femur Fractures. *Current Osteoporosis Reports.*2018;16:519-529
- Muller R. Hierarchical microimaging of bone structure and function. *Nat Rev Rheumatol.*2009;5:373-81



# RECONOCIMIENTO DE DEFORMIDADES FRACTURAS VERTEBRALES Y NO VERTEBRALES POR OSTEOPOROSIS

**Dra. Dérika López**

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por pérdida de masa ósea y deterioro de la micro arquitectura del hueso, que conllevan un aumento de la fragilidad del hueso y del riesgo de fractura, principalmente fractura por fragilidad que a su vez es aquella “provocada por lesiones que serían insuficientes para fracturar un hueso normal”, es decir, la que se produce por traumatismos mínimos, como una caída desde una altura correspondiente a la bipedestación o en ausencia de traumatismo identificable.

La Osteoporosis tiene un impacto en la morbimortalidad principalmente debido a las fracturas. A nivel mundial aproximadamente cada 3 segundos ocurre una fractura osteoporótica, lo que resulta en 9 millones de fracturas cada año. Las localizaciones más comunes de fractura son la columna, la cadera y el antebrazo. El riesgo de fractura aumenta considerablemente en mujeres mayores de 65 y en hombres mayores de 75 años, se estima que 1:3 mujeres mayores de 50 años y 1:5 hombres mayores de 50 años van a tener al menos una fractura por osteoporosis a lo largo de su vida.

Las vértebras son huesos con alto predominio trabecular, con resistencia a la compresión, tiene trabéculas primarias orientadas en sentido vertical y las secundarias en sentido horizontal. La acentuación de las primarias es uno de los primeros hallazgos de osteopenia, con el avance de ella, estas trabéculas se ven entrecortadas y si es más severa no se aprecian, produciéndose un realce del contorno cortical que se manifiesta como signo de la caja vacía. Estas alteraciones de la microarquitectura ósea trabecular llevan a que la resistencia de las vértebras se deteriore ocasionando deformaciones que son las alteraciones más frecuentemente estudiadas para diagnosticar radiológicamente la osteoporosis.

Las fracturas vertebrales son características de la osteoporosis y tienen la incidencia más alta que cualquier otro tipo de fractura osteoporótica, cursan asintomáticas en un 50% aproximadamente, la morbilidad asociada a esta fractura incluye disminución del funcionamiento físico normal (dolor dorsal o lumbar, dolor costal anterior, disminución de talla, cifosis, deterioro de la función pulmonar) que limitan socialmente al individuo ocasionando un impacto significativo en su calidad de vida. La identificación de una fractura osteoporótica vertebral permite realizar la intervención secundaria de esta enfermedad y prevenir una nueva fractura vertebral conocido como efecto cascada.

La radiografía de la columna continúa siendo de ayuda en el diagnóstico y seguimiento de las fracturas por osteoporosis, y se asocia con el deterioro de la calidad ósea y mayor riesgo a una segunda fractura vertebral y no vertebral independiente de la densidad mineral ósea. En base a esto Genant desarrolló un sistema de puntuación para calificar la severidad de las fracturas vertebrales el cual es un método semicuantitativo, basado en la evaluación de la morfología del cuerpo vertebral, en el cual cada vertebra recibe un grado en base al estimativo visual de la aparente pérdida de altura del cuerpo vertebral. Según el método utilizando la radiografía lateral de columna dorsolumbar las vértebras de (T4 a L4) se gradúan en la siguiente forma:

## VALORACIÓN SEMICUANTITATIVA DE GENANT

### Grading of vertebral fractures



Grado 0. Vértebra normal. Sin fractura.



Grado 1. Fractura leve con una reducción del 20-25% en alturas anterior, media o posterior con relación a las mismas vértebras adyacentes.

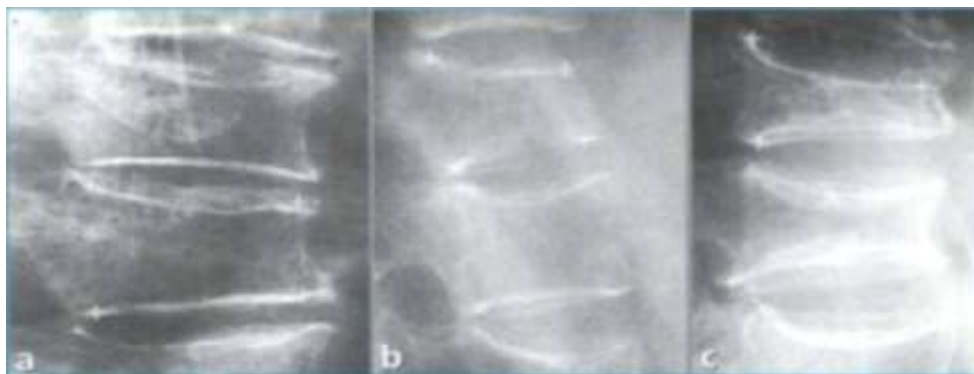


Grado 2. Fractura moderada con una reducción entre 26% y 40% en alturas anterior, media o posterior con relación a las mismas vértebras adyacentes.



Grado 3. Fractura severa con una reducción de >40% en alturas anterior, media o posterior con relación a las mismas vértebras adyacentes.

### Clasificación Semicuantitativa de Genant Fracturas vertebrales



Grado 1

Grado 2

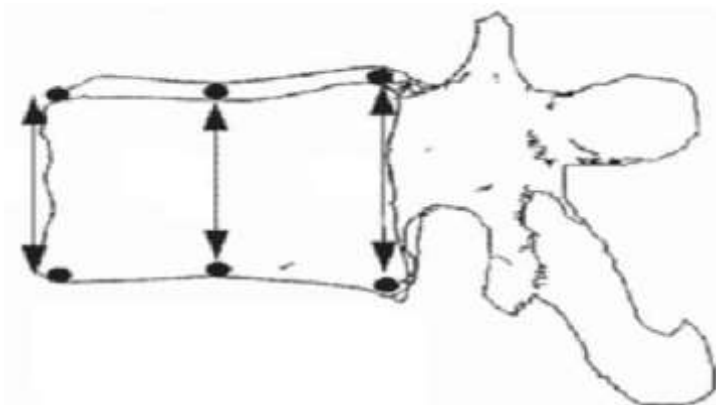
Grado 3

Pérdida 20-25%

Pérdida 26-40%

Pérdida >40%

Por otra parte también en la investigación clínica para determinar la severidad de las fracturas osteoporóticas se utiliza la Morfometría vertebral con alto grado de exactitud y reproducibilidad utilizando los equipos de Densitometría Ósea de rayos X con doble energía (DXA) que incluyen haz (rayos x) en abanico (fan beam), la Morfometría vertebral por absorciometría de rayos X de doble energía es un método cuantitativo para identificar las fracturas vertebrales mediante la medida de las distintas dimensiones vertebrales y calculando los cambios relativos similar a la obtenida en la exploración radiológica. Una fractura vertebral se presenta como una alteración en la forma y tamaño del cuerpo vertebral con una reducción en la altura del cuerpo vertebral en forma de cuña, en forma biconcava o mono cóncava, o colapso fractura vertebral completa.



La medición del grado de deformación se hace de la siguiente forma:

- 1.- Acuñaamiento:  $HP-HA / HP \times 100 (\%)$
- 2.- Biconcavidad:  $HP- HM / HP \times 100 (\%)$
- 3.- Aplastamiento:  $HP-HP / HP \times 100 (\%)$ . Tomando la HP de la vértebra adyacente.

## CUERPOS VERTEBRALES

<p><b>FRACTURAS</b></p> <p>20% de la altura mm de altura</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Acuñaada</b> Borde anterior colapsado y posterior sin cambios</li> <li>• <b>Bicóncavas</b> Colapso central del cuerpo vertebral por el núcleo pulposo</li> <li>• <b>Aplastamiento</b> Colapso todo el cuerpo vertebral</li> </ul>	<p>Vértebra Normal</p>
--	------------------------

La Tomografía axial computarizada (TAC) tiene la capacidad de poder hacer el diagnóstico de fracturas vertebrales con la secuencia (5 mm) que se utiliza en los pacientes politraumatizados de tórax y abdomen sin necesidad de hacer reconstrucciones. El uso de la tomografía tiene una sensibilidad de 89% y una especificidad de 85%, para el diagnóstico de fracturas vertebrales en comparación a las radiografías simples, donde la sensibilidad es de 37% y la especificidad de 76%, por lo que la cantidad de radiaciones que recibe el paciente con este tipo de escaneos es justificada por la mayor especificidad que presenta.

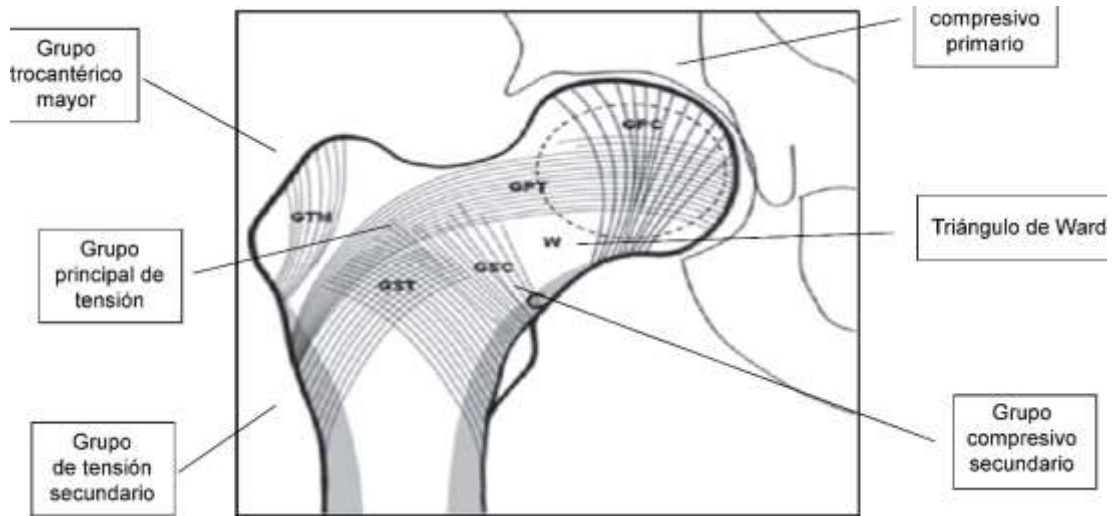
Las mejores técnicas para detectar las lesiones óseas de la columna son las radiografías y el TC. Sin embargo, las fracturas de los cuerpos vertebrales podrían ser evidentes en la Resonancia Magnética (RM) cuando no se identifican en las técnicas anteriores debido al edema medular y la hemorragia en el hueso trabecular, ya que para esto es muy sensible. Por tanto, la RM no debe usarse como exploración única para detectar fracturas espinales. Las fracturas de los cuerpos vertebrales aparecen como regiones mal definidas de intensidad alta de señal en T2W y pueden tener intensidad intermedia en T1W. Las fracturas lineales normalmente no son evidente.

La fractura de cadera por su parte, es la más grave de las fracturas osteoporóticas. El 90 % ocurre en mayores de 50 años, de las cuales el 80 % son mujeres. Es más frecuente a partir de los 80 años. Son más habituales en países escandinavos, donde la exposición al sol es menor, y por tanto, menor el nivel de vitamina D. La elevada incidencia de la fractura de cadera y su tendencia creciente debido al aumento de la esperanza de vida y envejecimiento poblacional, junto con el gran impacto tanto físico como mental y social de quienes la sufren y su entorno, así como, sus devastadoras consecuencias, han motivado que en los últimos años se hayan desarrollado diferentes estrategias para un abordaje más optimizado de esta patología. .

La estructura trabecular interna del fémur proximal de acuerdo con la ley de Wolf, está formado sobre las líneas de fuerza a las que el hueso está expuesto. En el cuello femoral y en la región intertrocantérica, la trabeculación presenta una transición desde la corteza ósea hacia la metafisis. Además, existen a nivel del fémur proximal cinco sistemas de trabéculas que corresponden a las líneas de fuerza mecánicas, siendo estos sistemas: Grupo primario de compresión, grupo primario de tensión, grupo secundario de compresión, grupo secundario de tensión y grupo mayor trocantérico. En condiciones normales (hueso sano en cantidad y calidad) se presentan los 5 grupos trabeculares y esto se traduce en un equilibrio de la transmisión de cargas.

En los adultos mayores, en la mayoría de los casos una fractura de cadera es consecuencia de una caída estando de pie. En personas con huesos muy débiles, una fractura de cadera se puede producir simplemente al girar estando de pie, al producirse la fractura el paciente puede manifestar: Incapacidad para moverse inmediatamente después de una caída, dolor fuerte en la cadera o en la ingle, ,incapacidad para cargar peso sobre la pierna del lado de la cadera lesionada, rigidez, hematomas e hinchazón en la zona de la cadera y alrededor de ella, pierna más corta del lado de la cadera lesionada, giro hacia afuera de la pierna del lado de la cadera lesionada, es decir se produce una verdadera emergencia que requiere en la mayoría de los casos resolución quirúrgica.

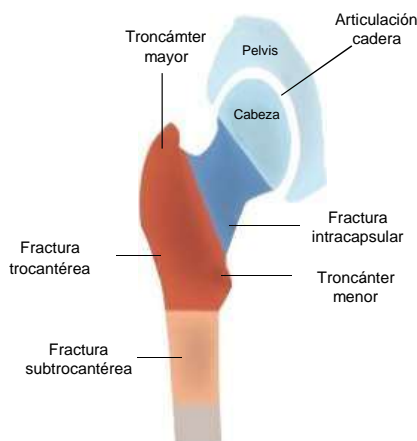
## DISTRIBUCIÓN DE LAS TRABÉCULAS EN EL FÉMUR



En el paciente con osteopenia / osteoporosis la radiografía aporta importante información sobre ésta pérdida de masa ósea la cual se puede valorar basado en las siguientes características: se acentúan las trabéculas primarias y se aumenta el espacio de Ward, hay adelgazamiento cortical que puede producirse en tres zonas, la región interna de la cortical como scalloping endostal, siendo un hallazgo inespecífico de que también aparece en otras entidades con alto turnover (hiperparatiroidismo, osteomalacia, osteodistrofia renal, distrofia simpático refleja); dentro de la cortical (en los canales de Havers y de Volkmann): como cortical tunneling, dando lugar a prominentes estriaciones longitudinales, más específica de alteraciones con alto turnover y en la superficie subperióstica como resorción subperióstica, que es la localización más específica de entidades con alto turnover celular (por ejemplo, el hiperparatiroidismo).

La radiografía es la técnica de elección inicial y permite la descripción y clasificación de los diferentes tipos de fractura.

## CLASIFICACIÓN SEGÚN SU UBICACIÓN



### 1.- Acetabulares:

Compromiso de pelvis.

### 2.- Intracapsulares:

Cuello femoral. 2-5 cms. de la articulación, más frec Osteoporosis. Irrumpe el flujo sanguíneo.

### 3.- Intertrocantéricas:

7-10 cms de la articulación.

### 4.- Subtrocantéricas.

Una vez se ha producido la fractura de cadera todos los esfuerzos deben ir dirigidos a la realización de una intervención rápida y segura, reducir al máximo las complicaciones médicas y quirúrgicas y facilitar la recuperación funcional, de forma que el paciente consiga regresar a su situación previa en el menor tiempo posible. Estas fracturas son especialmente discapacitantes, y junto con las fracturas vertebrales, se asocian a un aumento sustancial de la tasa de mortalidad. Esto se produce principalmente en los primeros meses, y oscila entre un 15 y un 25 % en el primer año.

Por último encontramos a la fractura de colles la cual es la fractura más frecuente en mujeres entre 50 y 65 años, la mayoría afectadas por osteoporosis. Estudios poblacionales sugieren que esta fractura está asociada con una reducción de la masa ósea y con un incremento del riesgo de presentar otras fracturas por fragilidad. El antecedente de haber tenido una Fractura Distal Antebrazo (FDA), en mujeres, dobla el riesgo de padecer una fractura vertebral y es también un predictor de riesgo de fractura de cadera. Se considera que esta fractura tiene una baja morbilidad en comparación con otras fracturas osteoporóticas. A pesar de lo antedicho, esta fractura no está exenta de complicaciones que pueden impactar sobre la calidad de vida de los que la padecen.

La fractura del tercio distal del radio se define como aquella fractura situada a menos de 2.5 cm de la articulación radiocarpiana. En general, es el resultado de una caída sobre la mano en extensión.

La oblicuidad del impacto determina su característica más importante; el desplazamiento dorsal y radial del fragmento distal del radio. El componente lateral de la fuerza de impacto causa la desviación radial del fragmento distal. Dado que el ligamento triangular del carpo se inserta en la diáfisis radial y en la estiloides cubital, con el desplazamiento lateral se produce, de manera habitual, el arrancamiento de dicha apófisis cubital.



Para confirmar el diagnóstico, se solicita rayos X de la muñeca. Los rayos X son la técnica diagnóstica con uso de imágenes más común y ampliamente disponible, donde se puede mostrar si el hueso está fracturado y si hay desplazamiento.



Rayos X de una muñeca normal. Las flechas blancas señalan una fractura distal del radio.

# **EVALUACIÓN DE LABORATORIO EN OSTEOPOROSIS. MARCADORES DEL REMODELADO ÓSEO. ASPECTOS PRÁCTICOS PARA LA INTERPRETACIÓN CLÍNICA**

**Dr. Gregorio Riera Espinoza  
Lic. Jenny Ramos Maike**

## **INTRODUCCIÓN**

La osteoporosis es el resultado de diversos procesos fisiopatológicos y entidades nosológicas variadas que conllevan a la disminución de la resistencia ósea. La densimetría mineral ósea (DMO) disminuida es el indicador clínicamente más aceptable y empleado para definir el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, debemos recordar que la baja masa ósea es solo un indicador de la enfermedad y no la enfermedad misma. De allí que la medición de una densimetría ósea disminuida es solo el punto de inicio para el estudio de un paciente con osteoporosis. Es por ello que cada paciente portador de osteopenia u osteoporosis debe ser sometido a un plan de estudio que incluirá una adecuada historia clínica y diversas evaluaciones complementarias.

### **Mediciones iniciales o básicas a practicar en un paciente con osteopenia/osteoporosis**

- Calcio sérico y fósforo sérico
- Fosfatasa Alcalina
- Creatinina sérica
- Ca/creatinina en orina parcial de 2h, o de 24 horas

Esto nos permitirá sospechar de los siguientes cuadros clínicos o diagnósticos: hipercalcemia, hipercalciuria, hiperparatiroidismo, déficit de vitamina D, hiperfosfatemia, remodelado óseo elevado, ERC, hipoparatiroidismo, alcoholismo, enfermedad hepática

A este simple perfil bioquímico se debería agregar la medición de PTH ante la posibilidad de hiperparatiroidismo y Vit D, cuya medición nos indicaría el estado deficitario

### **Otras evaluaciones que podrían ser necesarias practicar a un paciente con osteopenia/osteoporosis, de acuerdo a su cuadro clínico específico incluyen:**

Hematología completa, TSH/T4 libre, función renal, función hepática, electroforesis de proteínas, testosterona, cortisol, marcadores de enfermedad Celíaca o inflamación

### **Marcadores del remodelado óseo**

Los marcadores del remodelado óseo (MRO) han estado disponibles desde hace más de dos décadas, sin embargo su uso rutinario ha sido poco difundido. Al igual que la osteoporosis como enfermedad ha sido difícil su incorporación a la práctica del médico general o especialista.

A pesar de representar la mejor manera de evaluar el efecto terapéutico de los medicamentos empleados para tratar osteoporosis, de ser indispensables para determinar tanto el efecto farmacológico como la dosis adecuada de cualquier medicamento antirresortivo o formativo y ser insustituibles en los estudios de no inferioridad para la aceptación de nuevas dosis o intervalos de

administración de medicamentos ya aprobados para el uso en osteoporosis, su uso clínico continua siendo restringido

Factores determinantes para su poca difusión incluyen: la variabilidad inicial mostrada por las diferentes técnicas empleadas, lo cual en la actualidad ha mejorado notoriamente con el desarrollo de técnicas automatizadas para la dosificación de algunos marcadores, además la variabilidad preanalítica puede ser controlada si se mantienen condiciones estándar para la recolección de las muestras. Otro factor ha sido la no existencia de guías prácticas para su uso e interpretación y el poco conocimiento por parte del médico sobre el uso clínico de esta herramienta de diagnóstico.

### **¿Por Qué?. ¿Que estiman los marcadores óseo?**

No existe libro, capítulo o revisión en fisiología o fisiopatología ósea que no inicie con una descripción del remodelado óseo y su importancia, ya que en ese proceso se sustenta el origen del tejido óseo con sus dos fases: formación y resorción ósea, además, el mantenimiento y renovación del tejido óseo durante la edad adulta depende del equilibrio entre ambas fases del remodelado. Es este proceso el que se estima con los marcadores óseos y de allí la singular importancia que tienen en este campo de la medicina.

Existe otra técnica para mirar al ciclo de remodelado y estimar ambas fases de dicho ciclo en términos dinámicos morfológicos: la biopsia ósea, procedimiento este agresivo para el paciente y de compleja realización e interpretación para el médico. Sin embargo, lo que finalmente interesa en la determinación del riesgo de fracturas en osteoporosis es la mecánica y resistencia ósea. Lamentablemente no disponemos del “Resistómetro” y por ende en la actualidad tenemos que ver el ciclo de remodelado a través de la única ventana disponible y viable que son los marcadores óseos.

### **La verdad sobre la variabilidad**

#### **Variabilidad Preanalítica** (depende del sujeto evaluado).

Múltiples son los factores que afectan estas mediciones, al igual que cualquier otro parámetro biológico. Destacan entre ellas:

1. Ritmo circadiano, para ello debemos cumplir con una adecuada toma de muestra, la muestra sérica debe obtenerse en ayunas y para las mediciones urinarias se acepta una muestra de la segunda micción matutina. Así se estandariza la hora de evaluación y se limita la variación circadiana
2. Déficit de Vitamina D: este incrementa los valores de PTH y eleva los marcadores óseos
3. Existencia de metástasis ósea: incrementa el remodelado
4. Fracturas recientes: incrementan el remodelado durante 4 meses y puede prolongarse en algunos pacientes hasta por 1 año
5. Uso de corticoesteroides: disminuyen los marcadores de formación, especialmente la osteocalcina y la FAO
6. Uso de inhibidores de la aromatasa en caso de cáncer de mama: aceleran el remodelado e incrementan los marcadores óseo
7. Menopausia: incrementa el remodelado

#### **Variabilidad Analítica** (depende de la técnica de medición empleada).

Actualmente ¿Cuál es la verdad sobre la variabilidad analítica de los marcadores óseos?.

La variabilidad inherente a las diferentes técnicas empleadas para la dosificación de los marcadores óseos ha mejorado notoriamente con el advenimiento de las técnicas automatizadas

para su medición como quimio o electroquimiluminiscencia. Los coeficientes de variabilidad intra e interensayo son similares a los de cualquier otro parámetro dosificado en bioquímica clínica

**¿Que medir: marcadores séricos o urinarios?**

La variabilidad individual de las dosificaciones séricas es menor que la urinaria. En suero es aproximadamente 15% y en orina alcanza 30%. De allí que la supresión de un valor inicial de un marcador luego del uso de alguna terapia antirresortiva o su incremento cuando se usa terapia formativa debe sobrepasar el “cambio mínimo significativo” para ese marcador específico. Por ello la recomendación en la actualidad es emplear marcadores séricos cuya variabilidad individual es menor. Igualmente es necesario disponer de valores de referencia locales. La Tabla No 1 muestra los valores de referencia en Venezuela.

**Tabla Nº 1. Valores de referencia de Marcadores Oseos de Formación y Resorción en Venezuela\***

Tabla Nº 1. Valores de referencia de Marcadores Oseos de Formación y Resorción en Venezuela*		(Promedio ± DE)
Marcador		
Marcadores de Resorción Osea	C-telopéptido sérico B Cross-Laps (CTX) (28)	0.281±0.134 ng/ml
	N-telopéptido urinario. (NTx) (29)	40±15 nMolBCE/mMolCreat
Marcadores de Formación Osea	Isoenzima Osea de la Fosfatasa Alcalina. (Ostase) (30)	36.4 ± 14 UI/l
	Propéptido Amino Terminal del Procolágeno I. (PINP) (31)	30.5 ± 14 ng/ml

\* Todos los valores de referencia han sido obtenidos de grupo control en mujeres premenopáusicas con Densidad Mineral Osea normal. UNILIME, Universidad de Carabobo-IVSS, Valencia, Venezuela .

**¿Que causan los tratamientos anti-osteoporosis en los MRO?**

**Terapias antirresortivas:** Los bifosfonatos inhiben significativamente el remodelado óseo, disminuyendo los marcadores óseos inicialmente los de resorción (al mes) y luego también los de formación (a los 3-6 meses), manteniéndolos así durante todo el tiempo que dure la terapia. El impacto de este efecto dependerá del mecanismo de acción de la droga a nivel celular, dosis y vía de administración. Terapia de Reemplazo Hormonal (estrógenos, tibolona) o raloxifeno igualmente inhiben el remodelado con menos intensidad que los bifosfonatos pero también significativamente y durante el tiempo de uso.

Nuevos antirresortivos como el denosumab (anticuerpos contra el RANK-L) o inhibidores de la catepsina K igualmente suprimen el remodelado.

En líneas generales existe un efecto dosis-dependiente de supresión del marcador de resorción ósea e incremento de masa ósea

**Terapias formativas:** Con el uso de teriparatide, PTH (1-84), abaloparatide o romosozumab ocurre un rápido incremento de los marcadores de formación ósea, especialmente PINP o FAO, seguido de un incremento de los marcadores de resorción. Al igual que con los bifosfonatos estos efectos se mantienen mientras se mantenga su uso.

**En la Tabla No 2 se muestra lo que ocurre con los MRO al omitir las distintas terapias para osteoporosis**

<b>Tabla Nº 2.- ¿Qué ocurre con los MRO cuando se omiten los tratamientos para osteoporosis?</b>
<b>Bifosfonatos:</b> Estos medicamentos presentan una muy alta afinidad por el tejido óseo (cristales de hidroxapatita), mientras se usan se acumulan en el tejido óseo y son liberados cada vez que se activa una nueva unidad de remodelado óseo (RBU). Una vez omitidos, permanecen dentro del tejido óseo por mucho tiempo y por ende mantendrán actividad farmacológica por tiempo variable. Es por ello que al omitirlos, los marcadores permanecen suprimidos y se recuperan a niveles basales en período de aproximadamente 1 año. Esto también dependerá del tiempo de uso, así si se administraron por tiempo menor a un año la recuperación de los marcadores es rápida
<b>Denosumab:</b> incremento en los primeros 6 meses de los MRO a valores pretratamiento
<b>TH o Raloxifeno:</b> su omisión condiciona un rápido regreso de los valores suprimidos de marcadores a valores basales e inclusive a una pérdida de DMO relativamente rápida hasta valores basales o menos
<b>Teriparatide, Abaloparatide o Romosozumab:</b> su omisión genera un rápido retorno de los marcadores a los valores basales

### ¿Porqué se usan los marcadores óseos?

Por tres razones:

1. Para predecir fracturas y riesgo de perder masa ósea
2. Evaluar precozmente si el tratamiento indicado funciona o no y estimar el adecuado cumplimiento
3. Ayudan a mejorar la adherencia

### La predicción del riesgo de fracturas y pérdida de hueso

- El incremento de los MRO predice cualquier tipo de fracturas: vertebrales, de cadera o múltiples
- En análisis histomorfométricos el incremento de los MRO se asocian a pérdida rápida de masa ósea y deterioro de la microarquitectura en hueso trabecular (pérdida de trabéculas y conectividad) y cortical (adelgazamiento cortical y aumento de la porosidad), características estas asociadas a la disminución de la resistencia ósea

**Tabla Nº 3. Tipos de remodelado óseo y su relación con diversos cuadros clínicos de Osteoporosis**

<p>1.- Osteoporosis con alto remodelado: El incremento del proceso resorptivo es mayor al formativo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia estrogénica, especialmente osteoporosis postmenopáusica</li> <li>• Hiperparatiroidismo</li> <li>• Hipertiroidismo</li> <li>• Hipogonadismo en individuos jóvenes</li> <li>• Uso de heparina</li> </ul>
<p>2.- Osteoporosis con bajo remodelado: La disminución de la formación ósea es más marcada que la supresión de la formación</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad mayor de 60 años</li> <li>• Enfermedades hepáticas</li> <li>• Uso de heparina</li> </ul>
<p>3.- Disminución de la formación y de la resorción ósea</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de glucocorticoides</li> </ul>

### Evaluación del efecto del tratamiento

Los cambios observados en los marcadores óseos ocurren rápidamente entre 1 y 3 meses luego de iniciada la terapia antirresortiva con bifosfonatos, TH, raloxifeno o denosumab. Estos cambios están asociados al efecto antifractura observado luego de 2 o 3 años de uso de dichos medicamentos. Lo mismo ocurre con los medicamentos formativos como teriparatide, abaloparatide o romosozumab, pero en este caso se incrementan rápidamente los marcadores de formación. Esto reviste mucha importancia en el seguimiento de pacientes tratados por osteoporosis ya que los cambios densimétricos que ocurren con el tratamiento son muy discretos, a largo plazo (años) y están asociados débilmente al efecto en la prevención de fracturas que estas drogas producen

Otra utilidad de emplear marcadores óseos durante el tratamiento es que nos permite por una parte identificar la falta de adherencia o “compliance” del paciente ya que si no hubo modificación del marcador lo primero a reevaluar es el cumplimiento y en segundo término, una vez corroborada una adecuada adherencia es la sospecha de osteoporosis secundarias

### Aporte a mejorar la adherencia

A pesar de disponer desde hace más de una década de medicamentos altamente eficientes para prevenir fracturas, el problema de la osteoporosis continúa creciendo. Una de las razones es que la adherencia al tratamiento (cumplimiento y persistencia) es muy deficiente. Estudios internacionales han mostrado que las tasas de persistencia están por debajo del 25% a los dos años de iniciado el tratamiento y que la tasa de posesión de medicamentos es inferior al 45%

Nosotros mostramos que en una institución pública dedicada a Osteoporosis, UNILIME-UC en Valencia (22) la falta de adherencia alcanzó 45% a los 3 meses 74% al año y 77% a los dos años. Muchas estrategias se han empleado para mejorar esta adherencia y una de ellas es la participación del paciente en cuanto a conocer la significación de la supresión de los valores de marcadores óseos y su relación con el efecto beneficioso de la terapia empleada.

Una estrategia evaluada para mejorar el cumplimiento del tratamiento ha sido el incorporar al paciente a su atención médica brindándole conocimiento sobre la evolución de sus marcadores óseos durante el tratamiento. Los pacientes consientes de las modificaciones adecuadas de los

marcadores no solo cumplieron mejor el tratamiento sino que su tasa de disminución de fracturas mejoro en comparación a los pacientes que no conocían el resultados los marcadores durante la terapia.

### **Que sabemos de marcadores óseos en hombres**

En hombres a medida que avanza la edad los marcadores disminuyen hasta los 50-60 años. A partir de allí los marcadores de resorción se incrementan, no así los marcadores de formación cuyo incremento es menos evidente. En experiencia nuestra donde evaluamos a 150 hombres con baja masa ósea, los valores de NTx urinario estuvieron elevados en 51% de los pacientes y el valor promedio duplicó el de la población control

La disminución de la DMO y el incremento de los marcadores de resorción esta igualmente presente en hombres, al igual que en mujeres, sin embargo, la relación con la tasa acelerada de pérdida de masa ósea o fracturas es menos significativa

El uso de terapia sustitutiva hormonal con testosterona en hombres inhibe el remodelado, comenzando por los marcadores de reorción y 6 meses después los de formación. El uso de bifosfonatos o teriparatide genera cambios en los marcadores óseos similares a los que ocurren en las mujeres

### **Otras condiciones médicas, que modifican los marcadores óseos**

**Hiperparatiroidismo Primario (HPP):** El remodelado esta celerado y por ende tanto los marcadores de resorción como de formación están elevados, especialmente en el HPP sintomático. En la fase inicial normocalcémica o hipercalcémica asintomática usualmente están normales o en el limite superior de lo normal. Luego de la paratiroidectomía, disminuyen abruptamente los valores de PTH y calcio sérico, rápidamente bajan los marcadores de resorción y lentamente los de formación

**Diabetes mellitus:** En DM Tipo I los marcadores óseos están disminuidos, los cuales tienden a normalizarse con un adecuado control metabólico. En DM Tipo II, solo la osteocalcina se ha encontrado disminuida, Datos con otros marcadores no son concluyentes

**Metastasis óeas:** Este es otro campo donde los marcadores óseos son de gran utilidad clínica, ICTP y áCTx-1, son los mas relacionados a tumores sólidos y a su diseminación, Inclusive en pacientes con enfermedad metastásica, los altos niveles de marcadores se correlacionan con altos índices de daño óseo y mortalidad. Además en pacientes sin metástasis conocida, el incremento del marcador óseo esta relacionado a la aparición de metástasis en estudios ganmagráficos. Durante quimioterapia o radioterapia igualmente predicen el desarrollo de metástasis o eventos deletéreos óseos. Así, que los marcadores óseos tienen una amplia aplicabilidad clínica en el control clínico de pacientes portadores de tumores sólidos en la predicción y control del desarrollo o tratamiento de metástasis

**Mieloma Múltiple:** En esta enfermedad hay un incremento del remodelado con elevados valores de resorción ósea, igualmente se suprimen los marcadores de formación. El tratamiento condiciona disminución de los marcadores de resorción. La no supresión del marcador ocurre en MM refractario y predice recidivas

**Osteodistrofia Renal:** La enfermedad ósea que se presenta en la Enfermedad Renal Crónica es consecuencia de diversos procesos fisiopatológicos simultáneos que abracan desde enfermedad con alto remodelado hasta enfermedad ósea adinámica. De allí que la interpretación de los marcadores óseos en ERC es compleja. P1NP, Fosfatasa Alcalina Osea y Fosfatasa Acida Tartrato Resistente reflejan mejor el metabolismo óseo en ERC debido a no depender de excreción de la función renal

**Uso de medicamentos:** Los glucocorticoides tanto endógenos como exógenos disminuyen el remodelado y bajan los valores de marcadores óseos de formación como P1NP y osteocalcina. En general los glucocorticoides además estimular el remodelado aumentando los marcadores de resorción. Otro grupo de medicamentos que aumentan el remodelado y los marcadores de resorción son los inhibidores de la aromatasa y los agonistas de GnRH.

## CONCLUSIÓN

Los marcadores óseos mejoran nuestro entendimiento del remodelado óseo, fragilidad ósea y del efecto antifractura de los medicamentos empleados para tratar osteoporosis. En la actualidad su mayor utilidad está en facilitar y evaluar el grado de cumplimiento de la terapia para osteoporosis y sospechar en osteoporosis secundaria

Por ello debemos entender que significan y conocer como interpretarlos para emplearlos en nuestra práctica clínica como otra herramienta de apoyo para una mejor y más racional atención a nuestros pacientes con osteoporosis

Desde el año 2011 (32) la International Osteoporosis Foundation (IOF) y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) confirmaron la recomendación del uso del marcador de formación Propéptido Amino Terminal del Procolágeno I (PINP) y el marcador de resorción Telopéptido Carboxiterminal del colágeno tipo I (C-telopéptido) o CTX, al igual sugirieron la necesidad de nuevos estudios intervencionistas y observacionales multicéntricos internacionales a fin de establecer adecuados estándares para la interpretación y validación clínica del uso de dichos marcadores. En la actualidad y de manera simultánea se realizan estudios avalados por diversos entes que se encargan del estudio de la osteoporosis a nivel mundial.

Tabla Nº. 4 Escenarios prácticos de interpretación y utilidad clínica de los marcadores óseos cuando se emplean tratamientos antiresortivos		
	Interpretación	Utilidad
<b>Escenario 1:</b> Valores basales pre tratamiento	Permiten conocer el tipo de remodelado del paciente. Considerándose de alto o bajo remodelado el paciente que presente más o menos de una desviación estándar respectivamente por encima o por debajo del promedio obtenido en mujeres premenopáusicas sanas	Pacientes con Alto Remodelado pierden más masa ósea y su riesgo de fracturas es mayor.  Bajo remodelado sugiere Osteoporosis Senil o en ocasiones ocurre luego del uso de corticoides, sin embargo en esta última puede existir el efecto combinado de disminución del marcador de formación e incremento del de resorción
<b>Escenario 2:</b> Post tratamiento temprano con antiresortivos luego de 3-6 meses	- Disminución <b>MAYOR</b> al 15% del marcador sérico y/o más de 30% del marcador urinario	- Existe un efecto adecuado del tratamiento empleado. Permite reforzarle al paciente lo beneficioso de la intervención terapéutica y la necesidad de mantener dicho tratamiento
<b>Escenario 3:</b> Post tratamiento temprano con antiresortivos luego de 3-6 meses	- Disminución <b>MENOR</b> al 15% del marcador sérico y menos del 30% del marcador urinario	- El efecto del tratamiento empleado no es adecuado. Debe mantenerse el tratamiento y repetir la medición luego de 12 meses de tratamiento - Hacer énfasis en cumplimiento, dosificación, toma del medicamento y persistencia
<b>Escenario 4:</b> Post tratamiento temprano con antiresortivos luego de 3-6 meses	- <b>Ningún cambio</b> en los marcadores o inclusive <b>incremento</b> de los mismos	- Hacer énfasis en cumplimiento, dosificación, toma del medicamento y persistencia - Considerar Osteoporosis Secundarias
<b>Escenario 5:</b> Post tratamiento tardío: más de un año de seguimiento con antiresortivos	- Persiste una disminución <b>MAYOR</b> al 15% del marcador sérico y/o más de 30% del marcador urinario	- Existe un efecto adecuado del tratamiento empleado. Permite reforzarle al paciente lo beneficioso de la intervención terapéutica y la necesidad de mantener dicho tratamiento
<b>Escenario 6:</b> Post tratamiento tardío: más de un año de seguimiento con antiresortivos	- <b>Ningún cambio</b> en los marcadores o inclusive <b>incremento</b> de los mismos	- Considerar Osteoporosis Secundarias - Considerar "no respondedores" - Considerar cambio del tratamiento empleado, en conjunto con reevaluación densimétrica

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD 2000 Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 15:1526–1536.
- Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Väänänen HK, Akesson K, Obrant KJ 2004 Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 19:386–393.
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD 2005 Identification of osteopenic women at high risk of fracture: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 20:1813–1819.
- Garnero P, Hausher E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Bréart G, Meunier PJ, Delmas PD 1996 Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The Epidos prospective study. *J Bone Miner Res* 11:1531–1538.
- Johnell O, Oden A, de Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA 2002 Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* 13:523–526.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD 1999 Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: The Ofely Study. *J Bone Miner Res* 14:1614–1621.
- Seeman E, Delmas PD 2006 Bone quality: The material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 354:2250–2261.
- Garnero P, Cloos P, Sornay-Rendu E, Qvist P, Delmas PD 2002 Type I collagen racemization and isomerization and the risk of fracture in postmenopausal women: The OFELY prospective study. *J Bone Miner Res* 17:826–833.
- Ramos J, Velasquez G and Riera-Espinoza G. Bone markers suppression and response rates during 1-year ibandronate treatment. *Osteoporosis Int* (2008) 19 (Suppl. 2):S381
- Riera-Espinoza G, Ramos J, Carvajal R, Belzares E, Stanbury G, Farías R, Valderrama T, Alvarez K and Riera-Gonzalez G. Change in bone turnover during Tibolone treatment. *Maturitas* 47:83-90, 2004
- Velasquez G., Pérez Angulo Y, Riera-Espinoza G, Ramos J., Bone turnover response and bone mineral density changes after one year treatment with Risendronate 35 mg weekly in Venezuelan Type I postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporosis International* Vol 15, (Supp 1):S100, 2004
- Riera-Espinoza G., Marti A., Ramos J, Number needed to treat (NNT) with Alendronate Alphacalcidol, Risendronate and Tibolone to suppress significantly bone turnover and take it as a good early treatment response. *Osteoporosis International*, Vol 15, (Supp 1):S135, 2004
- Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD 2002 Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 17:1–10.
- Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, Thompson DE, Ewing SK, Delmas PD 2004 Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: The Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 19:1250–1258.
- Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, Henrotin Y, Bruyere O, Agnusdei D, Collette J 2004 Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone* 34:344–351.

- Eastell R, Hannon RA, Garnero P, Campbell MJ, Delmas PD 2007 Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate: Review of statistical analysis. *J Bone Miner Res* 22:1656–1660.
- McCombs JS, Thiebaud P, Laughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271–87.
- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013–22.
- Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1645–52.
- Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922–8.
- Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003–8.
- G. Riera-Espinoza, R. Carvajal, M. Naressi, J. Ramos. Compliance in a Public Osteoporosis Clinic in Venezuela. Which Is Our Reality? 21st Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research, Program and Abstracts* 1999. S504. 1999.
- Clowes JA, Peel NFA, Eastell R The impact of monitoring on adherence and persistence with anti-resorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1117–1123. 2004
- Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HAP, Ringe JD, Grauer A, Cahall D, Watts NB 2007 Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1296–1304.
- Vitale M., Riera-Espinoza G., Cedeño-Taborda J., Clinical and densitometric findings in Male low bone density in Venezuela Patients. *Osteoporosis International Vol 15, (Supp 1):S69, 2004.*
- Szulc P, Montella A, Delmas PD 2008 High bone turnover is associated with accelerated bone loss but not with increased fracture risk in men aged 50 and over – the prospective MINOS study. *Ann Rheum Dis* 67:1249–1255.
- Bauer DC, Garnero P, Harrison SL, Cauley JA, Eastell R, Barrett-Connor E, Orwoll ES 2007 Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss and non-spine fracture in men: A prospective study. *J Bone Miner Res* 22: S1;S21.
- Marcano L, Ramos J., González A., Riera-Espinoza G., Serum C Telopeptide (Crosslaps) values in normal densitometric premenopausal women in Venezuela. *Osteoporosis International, Vol 15, (Supp 1):S137, 2004.*
- Ramos J, Farías R., Herrera B., Riera-Espinoza G. Valores de N-Telopéptido (NTx) en Post Menopausia y controles Pre Menopáusicas en un Grupo Poblacional Venezolano Aparentemente Sanas. *Libro de Resúmenes de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. XI Congreso Venezolano de Medicina Interna. VII Reunión Afiliada a la Región de la: American Collage of Physicians y American Society of Internal Medicine. Caracas. 132: P175. 2000.*
- Ramos de Bello, J., Riera Espinoza, G. y Parra, C. Isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (Ostase) en Osteoporosis y Menopáusicas aparentemente sanas. *Primer Estudio Venezolano. III Congreso Venezolano de Bioanálisis. Caracas, Mayo 1995. Libro de Resúmenes. 33. 1995.*

- Ramos J, Velasquez G and Riera-Espinoza G. Bone markers suppression and response rates during 1-year ibandronate treatment. *Osteoporosis Int* (2008) 19 (Suppl. 2):S381
- Gregorio S Riera-Espinoza, Yamila Cordero, Sandra Mendoza, Yuneci González, Jenny Ramos and Jenny C Bello. Early P1NP Suppression during Treatment of Low Bone Mass Postmenopausal Women with Risedronate 150 mg once-a Month. *Ortho & Rheum Open Access*, August 2017 8(2): 555732. DOI:10.19080/OROAJ.2017.08.555732
- S. Vasikaran & R. Eastell & O. Bruyère & A. J. Foldes & P. Garnero & A. Griesmacher & M. McClung & H. A. Morris & S. Silverman & T. Trenti & D. A. Wahl & C. Cooper & J. A. Kanis & for the IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis Int* (2011) 22:391–420.
- Szule, P Bauer D, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Ninth Edition. Edited by John P. Bilezikian American Society for Bone and Mineral Research. Published 2019 by John Wiley & Sons, Inc. 293-301
- Vasikaran, Samuel. Assessment of bone turnover in osteoporosis: harmonization of the total testing process *Clin Chem Lab Med* 2018; 56(10): 1603–1607
- Bauer Douglas, Black Dennis, M Black, Boussein, Mary et al. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. xx, No. xx, Month 2017, pp 1–9
- Roberts J, Castro C, Moore A, et al. Changes in bone mineral density and bone turnover in patients on “drug holiday” following bisphosphonate therapy: real-life clinic setting. *Clinical Endocrinology* (2016) 84, 509–515
- Makras Polyzois, Papapoulos Socrates, Polyzos Stergios. et al The Three-Year Effect of a Single Zoledronate Infusion. *Bone* 2020 doi: 10.1016/j.bone.2020.115478
- Jørgensen NR, Møllehave LT, Hansen YBL. et al. Comparison of two automated assays of BTM (CTX and P1NP) and reference intervals in a Danish population. *Osteoporosis Int*. 2017 Jul;28(7):2103-2113.
- Adolfo Diez-Perez Adolfo, Naylor Kim, Abrahamsen Bo et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporosis Int*. 2017 March ; 28(3): 767–774
- Szulc P, Naylor K, Pickering ME, Hoyle N, Eastell R, Leary E Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018 Aug 1;76(4):373-391

# ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURAS FRAX®

**Dra. Patricia Clark**

El FRAX® (*Fracture risk assessment tool* por sus siglas en inglés) por sus siglas en inglés, es un instrumento de evaluación de riesgo de fractura creado en 2008 por el entonces grupo de colaboración de la Organización Mundial de la Salud de la Universidad de Sheffield. Este instrumento estima el riesgo de fractura en hombres y mujeres después de los 50 años y en mujeres posmenopáusicas; utiliza siete factores de riesgo clínicos que junto con la edad y el sexo estima el riesgo absoluto de fractura de cadera o fractura mayor (cadera, humero, vertebra y muñeca) a diez años. Es una herramienta muy útil en el primer nivel de atención, así como para los especialistas, y ayuda a tomar decisiones relacionadas con el tratamiento. También nos permite seleccionar aquellos individuos que requieren una densitometría después de la evaluación clínica y así hacer más eficiente el recurso de este examen en los sistemas de salud.

Existen múltiples factores de riesgo clínicos asociados a la osteoporosis (OP) y fracturas por fragilidad (FF); estos han sido reconocidos desde hace más de dos décadas, y se ha demostrado que a mayor número de factores de riesgo clínico se incrementa el riesgo de fractura. El estudio de osteoporosis americano (NOF por sus siglas en inglés) fue el primero en establecer claramente algunos riesgos potenciales asociados a la OP y FF como la edad, sexo, etnicidad, peso, talla y edad a la menopausia; múltiples estudios han refrendado a estos factores de riesgo y agregado otros.

Teniendo en mente la importancia de los factores de riesgo como factores antecedentes en el riesgo de FF, en el 2008, el entonces grupo de colaboración de Enfermedades Óseas y Metabólicas de la Organización Mundial de la Salud de la Universidad de Sheffield examinó una serie de estos factores clínicos potenciales y realizó múltiples meta-análisis para determinar la fuerza de asociación de cada uno de estos factores de riesgo y su independencia de la densidad mineral ósea (DMO). Selecciono así 7 factores de riesgo, sencillos de recabar para utilizarse en la evaluación del riesgo de fractura, que aunados a la edad, sexo e IMC nos calculan la probabilidad de una mujer u hombre mayor de 50 años de tener una FF en un periodo de 10 años. Adicionalmente, si se cuenta con el resultado de una densitometría, la DMO puede agregarse a la calculadora para la obtención del estimado aumentando así su precisión, aunque no se requiere tener una densitometría ósea para que la calculadora estime el riesgo de fractura. La iniciativa del FRAX® es también apoyada por la Organización Internacional de la Osteoporosis (IOF) la Fundación Nacional de la Osteoporosis en los Estados Unidos (NOF), La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) y la Asociación Americana de Enfermedades del Metabolismo Mineral Óseo (ASBMR).

Los factores de riesgo que utiliza para calcular este estimado son: 1) historia personal de fractura (fractura previa) que se refiere a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o por trauma mínimo, 2) historia familiar de fractura: en padre o madre durante su vida adulta, 3) tabaquismo: referido como fumador activo, independientemente del número de cigarrillos, 4) uso de glucocorticoides: actuales o en el pasado si fue más de tres meses a una dosis equivalente a 5mg de prednisolona al día o más por un periodo mayor a 3 meses, 5) artritis reumatoide si el diagnóstico ha sido confirmado por un médico, 6) osteoporosis secundaria esto incluye a pacientes con: diabetes de tipo I (insulino-dependientes), osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado, hipogonadismo o menopausia prematura (menor de 45 años) malnutrición o malabsorción crónica, o hepatopatía crónica 6) alcoholismo en caso de que se ingieran 3 o más dosis de alcohol por día. Si se cuenta con una densitometría, la DMO deberá ingresarse seleccionando la marca del densitometro e introduciendo el DMO del cuello de fémur medida en g/cm<sup>2</sup>. Alternativamente podrá introducirse el T score para la obtención del estimado. En la figura 1 se puede observar la pantalla del instrumento calibrado para Venezuela.

Fig. 1 Pantalla de internet para Venezuela

**FRAX®** Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura

Inicio    Herramienta de Cálculo    Tablas    FAQ    Referencias    CE Mark    Español

### Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: **Venezuela**    Nombre/ID:     Sobre los Factores de riesgo

**Cuestionario:**

- Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento  
Edad:     Fecha de Nacimiento: A:  M:  D:
- Sexo     Hombre     Mujer
- Peso (kg)
- Estatura (cm)
- Fractura previa     No     Sí
- Padres con Fractura de Cadera     No     Sí
- Fumador Activo     No     Sí
- Glucocorticoides     No     Sí
- Artritis Reumatoide     No     Sí
- Osteoporosis secundaria     No     Sí
- Alcohol, 3 o más dosis por día     No     Sí
- DMO de Cuello Femoral  
Seleccione BMD

**Peso de Conversión**  
libras  kg

**Conversión Altura**  
pulgadas  cm

**00015069**  
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Ahora bien, para la interpretación de estos riesgos absolutos, requerimos tener los umbrales de evaluación e intervención para nuestra población venezolana, que ya se han desarrollado y pueden observarse en la figura 2 y 3. En un escenario ideal, utilizamos los umbrales de evaluación para conocer si debemos o no enviar a ese paciente a densitometría. Si su valor cae dentro de la franja naranja, debemos realizar la densitometría y en cuanto tengamos el resultado de este estudio, volvemos a recalculamos el FRAX® utilizando entonces los umbrales de intervención. En el caso de que no se tenga la densitometría, y no sea posible obtenerla, utilizaremos únicamente los umbrales de intervención. Como puede observarse, la utilización de esta calculadora ayuda de forma importante a dos cosas: la primera, será enviar la densitometría en los casos que verdaderamente se requiera (zona naranja) ya que, aquellos casos que estén por debajo del umbral de evaluación (zona verde) no requieren por el momento ni la densitometría ni la intervención por que su riesgo es muy bajo. El segundo escenario donde este estimado de riesgo es de gran importancia, es cuando el resultado de la densitometría nos arroja un resultado de masa ósea baja, sin llegar a tener un T-score menor de -2.5 DS, en estos casos, los pacientes con factores de riesgo clínicos presentes pueden tener riesgos absolutos altos y deben de tratarse aunque por criterio de densitometría todavía no tengan el diagnóstico de OP. El uso de la densitometría es siempre deseable en caso de intervención por que es una de las formas de monitorear el tratamiento.

Fig. 2 Umbrales de evaluación para Venezuela

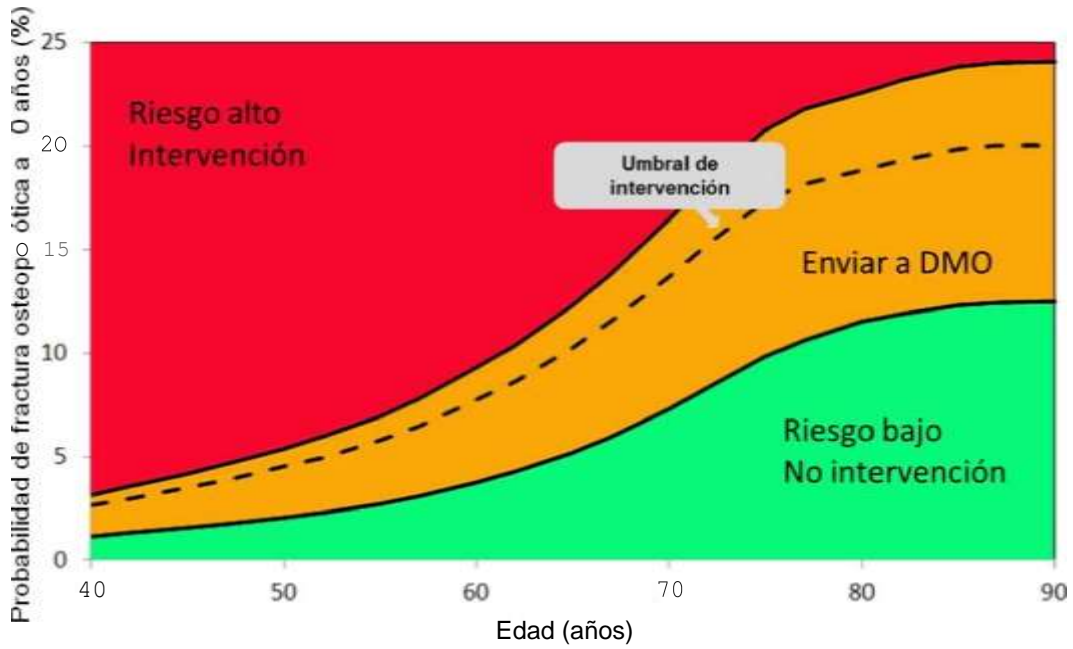
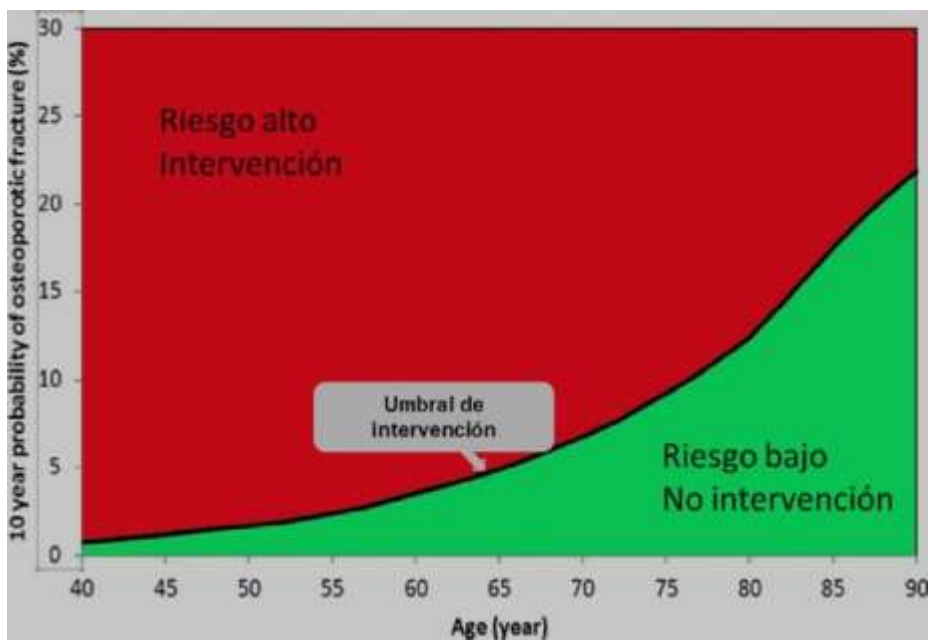
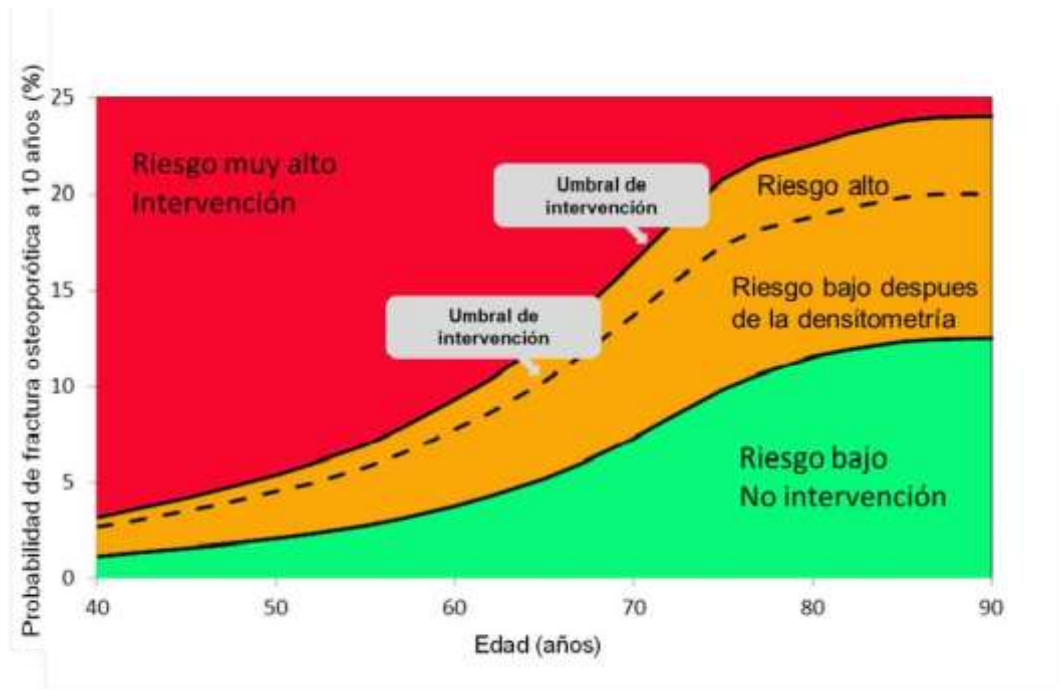


Fig. 3 Umbrales de intervención para Venezuela



Muy recientemente, se publicó una nueva estratificación de riesgo, donde el riesgo alto puede tener dos categorías: riesgo alto y riesgo muy alto. Esta nueva estratificación obedece al reconocimiento de la alta probabilidad de fractura durante el primer año posterior a la fractura conocida como riesgo inminente de fractura, y a la evidencia que se deriva de los ensayos clínicos donde se demuestra que los pacientes con un riesgo más alto requieren un tratamiento más agresivo. De esta manera, la nueva estratificación de riesgo en riesgo alto y muy alto se puede visualizar en la figura 4. El riesgo muy alto se establece cuando un sujeto se encuentra dentro de la zona naranja que queda entre el umbral de intervención de la línea discontinua, y el umbral superior de evaluación.

Figura 4: Nueva estratificación de riesgo de los umbrales de intervención para Venezuela



## CONCLUSIÓN

El FRAX es un algoritmo que nos permite calcular el riesgo absoluto de fractura a 10 años utilizando 7 factores clínicos de muy fácil obtención, junto con los resultados de una densitometría, nos permite diagnosticar y establecer tratamiento no solo con el criterio único de la DMO, sino con una visión más amplia, tomando en cuenta los factores de riesgo clínico que han probado su utilidad independientemente de la DMO y utilizando el riesgo absoluto de presentar fracturas por fragilidad. Las categorías de este algoritmo son: riesgo alto, riesgo muy alto y riesgo bajo. De acuerdo a estas categorías el médico tratante tomará la decisión adecuada. Este instrumento, se encuentra validado en la población de Venezuela, y es un instrumento de gran utilidad en la salud pública ya que tiene la capacidad de discriminar de una forma más eficiente y efectiva a los grupos de riesgo siendo un instrumento de fácil utilización y mínimo costo.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Clark P, Denova-Gutierrez E, Zerbini C, Sanchez A, Messina O, Jaller JJ, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2018;29(3):707-15. Epub 2017/12/24.
- Bilezikian JP. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*: Wiley-Blackwell; 2018.
- Clark P, Ramirez-Perez E, Reyes-Lopez A. [Assessment and intervention thresholds to detect cases at risk of osteoporosis and fragility fractures with FRAX(R) in a mexican population for the first level of healthcare]. *Gaceta medica de Mexico*. 2016;152(Suppl 2):22-31. Epub 2016/10/30. Umbrales de evaluacion e intervencion para la deteccion de casos en riesgo de osteoporosis (OP) y fracturas por fragilidad con FRAX(R) en poblacion mexicana para el primer nivel de salud.
- Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyere O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2020;31(1):1-12. Epub 2019/11/14.



**SECCIÓN II**

**TRATAMIENTO  
DE LA ENFERMEDAD**

# CALCIO, VITAMINA D. USOS Y ABUSOS

**Dr. Jorge Morales Torres**

El calcio (Ca) es el mineral encontrado en mayor abundancia en el cuerpo humano. Aproximadamente, el 99% del contenido de este elemento se deposita en el hueso, en forma de un complejo mineral asociado a fosfatos, donde tiene una función estructural (al depositarse en forma de cristales en la matriz ósea, dando al hueso su característica forma y función de sostén). Simultáneamente, el hueso es el reservorio de donde se obtiene por mecanismos de recambio, el Ca necesario para la función adecuada de nervios, músculos, corazón y otros tejidos. El Ca proveniente de alimentos se absorbe en el intestino delgado por difusión pasiva y también por absorción activa regulada por Vitamina D. Las personas con niveles adecuados de Vitamina D están en mejor capacidad de absorber más Ca. Un ingreso inadecuado de Ca causa niveles menores del mismo en la sangre y da lugar a mecanismos de compensación muy eficaces. Uno de los más importantes reside en los receptores sensores de Ca en las glándulas paratiroides, que, al percibir niveles bajos de Ca en sangre, estimulan la producción de hormona paratiroidea, que estimula a los receptores de osteoblastos, y estos, por medio de la vía de señalización RANK ligando/RANK estimulan a los osteoclastos, que aumentan la resorción ósea y liberan Ca a la sangre. Esta hormona, también estimula la absorción intestinal del Ca (al activar a la Vitamina D) y la reabsorción renal del mismo. A todas las edades, este mineral juega un papel esencial en la salud ósea. La cantidad óptima requerida de Ca cambia en las diferentes etapas de la vida (ver Tabla 1). Los requerimientos son mayores en la adolescencia, con el rápido crecimiento del esqueleto y al envejecer, cuando la capacidad de absorberlo por el intestino disminuye.

Un estudio del consumo mundial reveló que muchos países tienen un ingreso diario promedio bajo en Ca, aunque falta la información de muchos países. En Sudamérica se reporta un consumo promedio entre 400 y 700 mg/día y en Venezuela se estima un consumo promedio de 659 mg/día, con pequeñas diferencias entre las diversas regiones. Este valor cae por debajo de lo recomendado en la mayoría de las guías publicadas.

**Tabla 1. Recomendaciones para consumo de calcio total (en alimentos con o sin Suplementos) por edad y género**

	<b>mg/día</b>
1 a 3 años (ambos géneros)	700
4 a 8 años	1000
9-18 años	1300
Mujeres 19 a 50 años y hombres de 19 a 70 años	1000
Mujeres en postmenopausia (51 y más años) y hombres de 71 y más años	1200

Adaptado de: <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/prevention/nutrition/calcium>

El Ca es el nutrimento específico más importante para el tejido óseo. Un ingreso adecuado de Ca es un aspecto fundamental de todos los programas de prevención y tratamiento de osteoporosis. Para cubrir los requerimientos, es recomendable alcanzar las necesidades diarias de Ca a través del consumo dietético. La tabla 2 muestra el contenido promedio de alimentos ricos en este elemento, donde destacan los productos lácteos y sus derivados, como fuentes usualmente disponibles y accesibles. Las personas con intolerancia a la lactosa pueden consumir en lugar de leche, yogurt o leche deslactosada. Existen instrumentos accesibles que permiten calcular el consumo habitual de Ca en una persona, como el Calculador de Calcio de la International Osteoporosis Foundation ( <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium-calculator>) y que sirven como un auxiliar para diseñar modificaciones dietéticas.

Los suplementos de Ca pueden indicarse cuando el aporte dietético del mismo no alcanza las cantidades diarias recomendadas. Para este propósito, las sales más habitualmente empleadas son el carbonato de Ca (usualmente menos costoso, que requiere del ácido gástrico para su absorción y que se absorbe mejor junto con alimentos. Puede causar molestias digestivas, incluso constipación) y el citrato de Ca (algo más costoso, requiriendo mayor número de tabletas para alcanzar el ingreso requerido, pero que no depende del ácido gástrico para su absorción y rara vez causa molestias digestivas).

**Tabla 2. Contenido aproximado de Calcio en alimentos seleccionados**

<b>Alimento</b>	<b>Tamaño de la porción (unidades)</b>	<b>Calcio (mg)</b>
Leche entera	200 ml	236
Leche descremada	200 ml	244
Yogur natural	150 g	207
Queso mozzarella	60 g	242
Queso duro (Parmesano, Cheddar)	30 g	240
Helado de crema	100 g	124
Arroz con leche	200 g	210
Arepas con queso	100 g	114
Pizza	300 g	378
Sardinias en aceite	60 g	240
Almendras	30 g	75
Frijol negro	100 g	123
Naranja	150 g	60
Higos secos	60 g	96
Brócoli crudo	120 g	112

Mucho se ha discutido con respecto a la seguridad de los suplementos de Ca, en especial en los aspectos cardiovasculares, lo que ha movido a algunos Médicos a no prescribirlos y a algunos pacientes a abandonarlos. Sin embargo, ya se suman numerosos estudios que han demostrado que los suplementos de Ca a las dosis adecuadas no aumentan el riesgo de eventos adversos cardiovasculares. Es conveniente no rebasar el ingreso diario total de 1500 mg de Ca, incluyendo dieta y suplementos. Otros riesgos como la nefrolitiasis – discretamente aumentada en quienes reciben suplementos en comparación con la población general – puede prevenirse si se vigila la hipercalciuria en aquellos susceptibles. La dispepsia y constipación que a veces acompañan a la suplementación, pueden mitigarse cambiando el carbonato de Ca por citrato.

## VITAMINA D

La Vitamina D tiene un efecto benéfico sobre la salud ósea a lo largo de toda la vida. Entre sus funciones más importantes se incluye el hecho de que esta Vitamina favorece la absorción intestinal del Ca de los alimentos; que tiene un efecto regulador hacia la baja, sobre los niveles séricos de la hormona paratiroidea, lo que resulta en menor pérdida ósea. También favorece la mineralización y renovación del hueso y contribuye a aumentar la densidad mineral ósea. Más aún, tiene un efecto estimulante directo sobre el tejido muscular, contribuyendo a mejorar la función y a reducir el riesgo de sufrir caídas.

Pocos alimentos son naturalmente ricos en Vitamina D. Los más comunes incluyen al huevo, hígado y pescados grasos (como salmón o sardinas). En algunos países, las políticas de fortificar alimentos (como los lácteos o cereales) también contribuyen a su ingreso. La fuente primaria de la Vitamina D viene de la exposición al sol, que a través de los Rayos Ultravioleta tipo B estimulan la producción por la piel de Vitamina D3 (colecalfiferol). Las formas encontradas en la dieta o los suplementos incluyen a la Vitamina D3 u otra molécula muy similar, de origen vegetal, que se conoce como Vitamina D2 o ergocalciferol). En niños y adultos, la exposición de manos, brazos y cara al sol por 15 minutos al día es habitualmente suficiente para la mayoría de las personas. Pero el nivel de Vitamina D que se produce puede modificarse por la hora del día en que se realiza la exposición; la latitud geográfica; el color de la piel (las de piel más oscura tienen menor síntesis); el uso de cremas bloqueadoras o de estilo velado de ropa y la edad. El envejecer se acompaña de notable reducción de la síntesis cutánea de Vitamina D. ¿Cuál sería el ingreso ideal de Vitamina D? Aunque hay controversias, prevalece el consenso de que, en adultos, este debería ser de 800 a 1000 Unidades diarias de Vitamina D3, con la meta de alcanzar y mantener un nivel sérico de 30 a 44 ng/ml de 25-Hidroxi-Vitamina D. En este nivel se logra la estabilización de los valores de hormona paratiroidea en rangos normales en prácticamente todos los casos. Se considera insuficiencia de vitamina D en aquellos con valores séricos de 20 a 29 ng/ml; deficiencia en aquellos con valores de 10 a 19 ng/ml y deficiencia severa por debajo de 10 ng/ml.

Aunque es infrecuente encontrar casos extremos de raquitismo y osteomalacia, los niveles subóptimos de Vitamina D son extremadamente comunes en todo el mundo, incluso en los países soleados. La tabla 3 muestra los valores promedio de Vitamina D y la frecuencia encontrada de niveles insuficientes de la misma en varios países de América Latina. Estos niveles por debajo de lo ideal, pueden predisponer a osteoporosis.

**Tabla 3. Elevada Prevalencia de Niveles Inadecuados de Vitamina D en Mujeres Postmenopáusicas en América Latina**

País	Edad promedio años	Vit D sérica promedio,ng/ml	Vit D <30 ng/ml (%)
Argentina	58.0	28.7	55.8
Brasil	58.8	38.2	40.2
Brasil	67.6	32.6	42.4
Brasil	65.6	28.8	44.0
Chile	62.6	30.2	50.4
Chile	67.5	16.7	47.5
México	65.6	26.2	67.1
México	63.6	18.9	96.8
México	65.8	31.2	50.6

## ¿QUIÉN DEBE RECIBIR CALCIO Y VITAMINA D?

Como se ha mencionado, estas sustancias son fundamentales para la salud ósea a lo largo de toda la vida. Siempre convienen las intervenciones educativas para que desde la infancia se mantenga un ingreso dietético de Ca y una exposición segura al sol, como fuente de Vitamina D. Esto contribuirá al desarrollo (en la adolescencia) y la preservación (en los adultos jóvenes y mayores) de un esqueleto saludable.

Una evaluación clínica adecuada, permitirá identificar a aquellas personas en mayor riesgo de osteoporosis y fracturas por fragilidad y en estas, es particularmente importante valorar si han de suplementarse.

Acerca de la suplementación con fármacos a base de sales de Ca o Vitamina D (preferentemente colecalciferol), esta debe considerarse en las personas con ingreso insuficiente, particularmente aquellos con condiciones que limitan el consumo de fuentes de Ca, como los intolerantes a lactosa u otras condiciones que limitan la tolerancia o acceso a las principales fuentes de Ca. Existen diversos instrumentos y métodos para evaluar el ingreso de este mineral. Arriba se incluye la información del Calculador de Calcio de la International Osteoporosis Foundation. Este puede utilizarse como guía. Los niveles séricos de Ca rara vez se afectan en personas con ingreso insuficiente. Más bien el hallazgo de niveles elevados del mismo sugeriría hiperparatiroidismo. Con relación a la Vitamina D, la tabla 4 incluye condiciones que predisponen a tener niveles sub-óptimos de la misma. En estos casos, se justifica suplementar con las dosis habituales.

### **Tabla 4. ¿Quiénes son los más susceptibles a tener deficiencia de Vitamina D?**

Los ancianos en general, especialmente aquellos viviendo en asilos y residencias Las personas del sexo femenino

Habitantes de latitudes extremas (al norte y sur), con pobre exposición solar, especialmente en temporada invernal

Personas con enfermedades que reducen absorción de Vitamina D (como enfermedad inflamatoria intestinal y otras)

Personas con color de piel más oscura

Personas que por razones médicas o culturales no exponen su piel al sol

Mithal A, et al; IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 1807-20. doi: 10.1007/s00198-009-0954-6

La decisión de intervenir con suplementos puede afianzarse en dos pruebas de laboratorio sencillas. Una es la *medición de calcio en orina de 24 horas*, donde los niveles bajos hablan de absorción intestinal pobre (por bajo ingreso dietético u otras condiciones) y los niveles elevados identifican a aquellos con hipercalciuria, que puede exigir adaptaciones terapéuticas. La otra es la *medición de 25-Hidroxi-Vitamina D*. En las personas susceptibles (como lo indicado en la Tabla 4),

encontrar concentraciones por debajo de 30 ng/ml puede ser un argumento para suplementar y en casos con deficiencia severa, por ejemplo, debajo de 10 ng/ml, para iniciar con esquemas de mayores dosis iniciales para seguir con las habituales 1000 UI diarias.

Los ensayos clínicos de todos los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis han incluido el asegurar que el ingreso de Ca y Vitamina D es el adecuado. Por tanto, ningún paciente que los recibirá debe quedar sin la adecuada suplementación.

### **ABUSOS EN LA SUPLEMENTACIÓN DE CALCIO Y VITAMINA D:**

No es necesario suplementar Ca en aquellas personas con un ingreso nutricional adecuado del mismo. No es conveniente sobrepasar el ingreso recomendado diario de Ca (ver Tabla 1), considerando el ingreso dietético y los suplementos. Es conveniente vigilar los problemas de tolerancia en forma constante. En las personas con osteoporosis y aumento del riesgo de fractura, el tratamiento no puede limitarse a los suplementos con Ca y Vitamina D, sin los fármacos apropiados (osteofrmadores o Antirresortivos).

Dada la frecuencia de niveles insuficientes de Vitamina D en la población general, se ha propuesto indicar suplementos en forma indiscriminada. Probablemente sea mejor práctica el suplementar a aquellos con factores de riesgo para su deficiencia y en caso de duda, medir los niveles séricos de 25-hidroxi-Vitamina D para decidir sobre la administración de suplementos de la misma. Es rara la toxicidad por esta, generalmente se observa al pasar de niveles séricos de 100 ng/ml, pero con la existencia de formas farmacológicas de muy altas dosis (por ejemplo, tabletas de 100,000 UI) disponibles ahora, conviene ejercer precaución en las indicaciones que impidan la confusión en los pacientes.

### **CONCLUSIONES:**

La salud ósea y la prevención de condiciones como la osteoporosis, no pueden verse sin considerar la importancia del Ca y la Vitamina D.

La tabla 5 incluye algunos puntos clave sobre su papel.

#### **Tabla 5. Puntos Clave acerca del Calcio y Vitamina D en la salud ósea**

1. El Calcio y la Vitamina D son fundamentales para la salud esquelética
2. Es necesario promover a lo largo de vida, el ingreso dietético adecuado de calcio y la exposición solar segura para mejorar síntesis de Vitamina D
3. Personas identificadas con ingreso pobre en calcio o insuficiencia de Vitamina D son candidatas a suplementos para completar requerimientos
4. Esto es particularmente importante en personas identificadas con osteoporosis o factores de riesgo para la misma
5. La suplementación con calcio y Vitamina D es una intervención médica que exige una evaluación inicial y un seguimiento vigilante

## LECTURAS RECOMENDADAS

- <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/prevention/nutrition/calcium>. Consultado en Abril 10, 2021)
- Balk EM, Adam GP, Langberg VN, Earley A, Clark P, Ebeling PR, Mithal A, Rizzoli R, Zerbinì CAF, Pierroz DD, Dawson-Hughes B; International Osteoporosis Foundation Calcium Steering Committee. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2017; 28: 3315-3324. doi: 10.1007/s00198-017-4230-x.
- Hernández P, Landaeta-Jiménez M, Herrera-Cuenca M, Meza CR, Rivas O, Ramírez G, Vásquez, Méndez-Pérez B. Estudio Venezolano de Nutrición y Salud: Consumo de energía y nutrientes. Grupo del Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud. *An Venez Nutr* 2017; 30: 17-37.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J; IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009; 20: 1807-20. doi: 10.1007/s00198-009-0954-6
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010; 21: 1151-4
- Morales Torres J. Osteoporosis: Las otras intervenciones. *Reumatol Clin* 2019; 15: 185-87
- Morales-Torres, J. Vitamin D Deficiency across Latin America *Arch Osteoporos*, 2012; 7 (Suppl 1): S131-S132
- Albergaria BH, Chalem M, Clark P et al. Consensus statement: osteoporosis prevention and treatment in Latin America—current structure and future directions. *Arch Osteoporos* 2018; 13: 90. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0505-x>
- Espinosa R, Clark P, Denova-Gutiérrez E, et al. Prevention of low bone mass to achieve high bone mineral density in Mexico Position of the Mexican Association for Bone and Mineral Metabolism. *Arch Osteoporos*. 2018;13:105, <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-018-0520-y>
- Lips P, Bilezikian JP, Bouillon R. Vitamin D: Give it to Those Who Need it. *JBMR Plus*. 2019; 4: e10232. doi: 10.1002/jbm4.10232.
- Palacios S, Cerdas S, Da Silva R, Paradas A, Vargas J, Mostajo D, Tserotas K, Danckers L, Moreno M, Navas M, Muñoz-Louis R, Maida T, Rosero O, Rueda C, Vasquez D, Melo L, Córdoba S, Rasec-Morales L, de Melo NR. Vitamin D supplementation: position Statement of the Iberoamerican Society of Osteoporosis and Mineral Metabolism (SIBOMM). *Gynecol Endocrinol*. 2021; 37: 10-14. doi: 10.1080/09513590.2020.1858781.

# ANTIRESORTIVOS: BIFOSFONATOS Y DENOSUMAB EN OSTEOPOROSIS 2020

## BISFOSFONATOS

**Dr. José Moreno**

Los Bisfosfonatos están estructuralmente vinculados al pirofosfato inorgánico, un natural compuesto de dos grupos fosfato [1]. Como pirofosfato, los bifosfonatos han demostrado una muy alta afinidad por los cristales de hidroxiapatita que tiene capital importancia en el recambio óseo [1].

La primera generación de los bifosfonatos (etidronato, clodronato y tiludronato) son caracterizados por agentes no nitrógenados que fomentan la apoptosis de los osteoclastos. Debido a su similitud estructural con pirofosfato, se incrustan en las moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) después de la absorción mediada por osteoclastos [2]. En consecuencia, una alta concentración de los análogos de ATP mencionados exhibe un efecto citotóxico en osteoclastos y eventualmente promueve la apoptosis de los osteoclastos.

La segunda y tercera generación de los bifosfonatos utilizados para el tratamiento y prevención de la osteoporosis (alendronato, pamidronato, ibandronato, risedronato y ácido zoledrónico) tienen una semejanza estructural pues contienen un nitrógeno en cadena lateral en posición R2 [2]. Su efecto anti-resortivo resulta de la inhibición de la farnesil pirofosfato sintasa (FPP), una enzima clave en la vía ácido mevalónico. El camino del mevalonato es fundamental en la regulación de la producción de lípidos isoprenoides y esteroides para la isoprenilación de proteínas de unión a GTP que desempeñan papeles centrales en función de los osteoclastos. Como resultado, su potencia anti-resortiva radica en su capacidad para promover la apoptosis de los osteoclastos [2,3,4].

La potencia de los Bifosfonatos, depende en gran medida de su actividad para inhibir la farnesil pirofosfato sintasa; el orden de rango de potencia es zoledronato > risedronato > ibandronato > alendronato [5]. Los bifosfonatos también difieren en su adherencia a la matriz de mineral, con el ácido zoledrónico demostrando la más alta afinidad a los cristales de hidroxiapatita [1], seguida por alendronato, ibandronato y risedronato [6].

Los bifosfonatos de más afinidad se unen firmemente a la superficie del hueso. Por el contrario, los de baja afinidad se distribuyen ampliamente en todo el hueso y también tienen un menor tiempo de acción en el hueso que los de agentes de mayor afinidad y esto es importante para la orientación en el tratamiento. [5,7].

En comparación con placebo, los bifosfonatos mejoran la densidad ósea y reducen la incidencia de fracturas inducidas por la osteoporosis en hombres y mujeres. Se han reconocido para ser una opción costo-efectiva para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con baja DMO o las fracturas vertebrales prevalentes [8-9].

Alendronato ( para la prevención, 5 mg diarios o 35 mg semanales ; y para el tratamiento, 10 mg diarios o 70 mg semanales ) es uno de los bifosfonatos más populares; aprobado por la FDA para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. El alendronato está aprobado también para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis y para el tratamiento de la osteoporosis en los hombres y las mujeres que toman glucocorticoides. Incrementa la DMO de la cadera y la columna vertebral en 1 – 2% y 2-4% por año, respectivamente y puede disminuir el riesgo de fracturas de la cadera y columna en un 51% y 63%, respectivamente [10]. Estudios por más de tres años, reduce la incidencia de y fracturas de cadera y vertebrales en aproximadamente el 50% en pacientes con una fractura vertebral previa y reduce la incidencia de fracturas vertebrales en aproximadamente un 48% en pacientes sin fractura vertebral previa [10,7].

En mujeres con osteopenia u osteoporosis definida por DMO sin fractura vertebral existente, 4 años de alendronato en comparación con placebo redujo las fracturas vertebrales radiográficas ([HR], 0,56 [IC del 95%: 0,39 a 0,80]) (nivel de evidencia:alto) pero no reduce significativamente las fracturas nonvertebral (HR 0,88 [IC, 0,74 a 1,04]) o fracturas de caderas (HR 0,79 [IC 0,43 a 1,44]) de la cadera (nivel de evidencia: bajo) . [15].

El ibandronato sódico ( toma diaria de 2,5 mg, tableta mensual de 150 mg y 3 mg cada tres meses por la inyección intravenosa) es aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Reduce la incidencia de fracturas vertebrales en aproximadamente un 50% más de tres años [10], sin embargo la droga no es eficiente en la reducción de fracturas nonvertebral.

Risedronato ( diaria de 5 mg, semanal 35 mg , tabletas de 75 mg en dos días consecutivos cada mes; y la tableta mensual de 150 mg) es aprobado por la FDA para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Al cabo de tres años, reduce la incidencia de fracturas vertebrales por aproximadamente 41-49% y fracturas nonvertebral aproximadamente un 36% en pacientes con una fractura vertebral previa [10], con reducción de riesgo significativo que ocurre después del primer año de tratamiento.

Zoledronato o acido zoledronico (ZA) . Zoledrónico ácido 5 mg/100 mL/vial por infusión intravenosa durante al menos 15 min una vez anualmente para el tratamiento y una vez cada dos años para la prevención) es un bisfosfonato de tercera generación aprobado por la FDA para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. A diferencia de otros bisfosfonatos que contienen nitrógeno, ZA tiene dos átomos de nitrógeno contenidos en un anillo heterocíclico imidazol. Más de tres años, que reduce la incidencia de fracturas vertebrales en aproximadamente el 70% (con una reducción significativa en el primer año), las fracturas de cadera en un 41% y fracturas nonvertebral en aproximadamente 25% [10,11 ].

En mujeres mayores con osteopenia u osteoporosis, 6 años de ácido zoledrónico, en comparación con el placebo reduce las fracturas clínicas (HR 0,73 [IC, 0,60 a 0,90]) (nivel de evidencia: moderado), incluyendo fracturas no vertebrales (HR 0,66 [CI, 0,51 a 0,85]) (SOE alta) y fracturas vertebrales clínicas (HR, 0,41 [CI, 0,22 a 0,75]) (nivel de evidencia: moderado) [13].

Todos los bifosfonatos ,actualmente, están aprobados para el tratamiento de la osteoporosis y prevención de fracturas, y reducir la incidencia de fractura vertebrales. Alendronato, risedronato, ácido zoledrónico también han demostrado eficacia en la prevención de fractura de cadera y fracturas no vertebrales, al contrario de ibandronato [12].

Los bifosfonatos previenen las fracturas en pacientes con osteoporosis, sin embargo su eficacia en mujeres posmenopáusicas con osteopenia sigue siendo desconocido. Reid et al, realizaron un estudio doble ciego por 6 años con 2000 mujeres con osteopenia (T score de -1.0 a -2.5). Participantes (65 años de edad o más) fueron asignados aleatoriamente a recibir cuatro infusiones de 5 mg de zoledronato (grupo de zoledronato) o solución salina normal (grupo placebo) cada 18 meses. El punto final primario fue el tiempo de la primera ocurrencia de una fractura por fragilidad nonvertebral o vertebral [13]. En su estudio, el T score en cuello femoral fue -1.6 +- 0,5 y la mediana a 10 años riesgo de fractura de cadera fue de 2.3%. Se produjo una fractura por fragilidad en 190 mujeres en el grupo placebo y en 122 mujeres en el grupo de zoledronato (HR: 0.63, IC 95%: 0.50-0.79; p < 0.001).En comparación con el grupo placebo, las mujeres que recibieron zoledronato tenían un riesgo menor de fracturas nonvertebral por fragilidad (HR: 0.66; p = 0,001), fracturas sintomáticas (HR: 0.73; p = 0.003), fracturas vertebrales (HR 0.45; p = 0,002) y pérdida de altura (p < 0.001) . Concluyeron que el riesgo de fracturas de fragilidad nonvertebral o vertebrales fue significativamente menor en mujeres con osteopenia que recibieron zoledronato [13].

Ya que el uso prolongado de bisfosfonatos (BP) podría provocar eventos adversos, algunas recomendaciones sugieren considerar unas vacaciones BP en individuos que toman terapia de BP a largo plazo, que no están en alto riesgo de fractura. En un estudio, Boskey et al. la hipótesis de que unas vacaciones de BP de cinco años no causaría ningún efecto colateral no deseado. Se analizaron 31 biopsias de dos grupos de mujeres posmenopáusicas, un grupo de tratados continuamente con

BP recibiendo alendronato por 10 años y un grupo con suspensión del uso de alendronato durante cinco años sin medicamentos antirresortivos después de cinco años [14]. Parámetros clave: relación de la matriz de mineral, relación fosfato de carbonato, sustitución de fosfato ácido y cociente de la reticulación del colágeno, fueron similares para ambos grupos en modelos ajustados por edad. Concluyeron que la eliminación de alendronato durante cinco años no afecta los parámetros anteriormente mencionados, lo que implica que esa interrupción que vacaciones BP cinco años tendría poco impacto en la composición ósea.

Efectos colaterales no deseados son similares para todos los tipos de bisfosfonatos orales e incluyen problemas gastrointestinales como dificultad en la deglución, inflamación del esófago y las úlceras gástricas. Cuando se toma por vía oral, los bisfosfonatos se absorben mal y pueden causar síntomas de irritación esofágica, gastrointestinal. Por lo tanto, pacientes deben ayunar durante la noche antes de la ingestión. Después de tomar estos medicamentos, los pacientes deben esperar por lo menos 30 min antes de comer, beber o tomar cualquier otro medicamento, para asegurar la absorción adecuada. Además, deben permanecer en posición verticales (sentado o de pie) durante este intervalo para evitar síntomas gastrointestinales superiores[15].

Con respecto a la terapia con bisfosfonatos intravenosos, se han planteado preguntas acerca de su asociación con efectos colaterales no deseados, tales como dolor musculoesquelético, fibrilación auricular, cáncer de esófago y ONJ, que ocurren en pacientes con cáncer que reciben terapia intravenoso con bisfosfonatos. Estos efectos colaterales son raros y pueden no tener una causa-efecto. [15].

El gran problema de ZA es el síndrome de postinfusión, que es común con todos los bisfosfonatos intravenosos tras la primera infusión. El síndrome es generalmente leve y puede aliviarse por acetaminofén. Antes de la infusión, los pacientes pueden ser tratados con paracetamol para reducir el riesgo de una reacción de fase aguda (artralgia, dolor de cabeza, mialgia y fiebre). Estos síntomas ocurrieron en 32% de los pacientes después de la primera dosis, 7% después de la segunda dosis y 3% después de la tercera dosis. [16]. Por otra parte, la fibrilación atrial se describe como un evento adverso grave que ocurrió en el grupo tratado de ZA. El grupo tratado con ZA tenía un mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular (1.3%) que el grupo placebo (0.4%). El efecto otros bisfosfonatos en la incidencia de la fibrilación auricular es incierta [10].

Varios Informes están disponibles de ONJ y disturbios visuales presentados por pacientes con cáncer sometidos a tratamiento con bisfosfonatos intravenoso. ONJ con frecuencia se presenta como una "complicación clásica" del tratamiento con bisfosfonatos. Por lo tanto, genera ansiedad en pacientes osteoporóticas y confusión en sus médicos. El nivel de riesgo de osteonecrosis en pacientes osteoporóticas tratadas con bisfosfonatos es desconocido, pero parece ser muy pequeño por lo menos hasta por cinco años de tratamiento [17,19]. Según una reciente revisión sistemática de ONJ asociada a bisfosfonatos en pacientes con cáncer, es rara, con una incidencia estimada de ONJ < 1 caso por cada 100.000 habitantes, años de exposición [18]. Por otra parte, la patogenia de la ONJ relacionadas con bisfosfonatos sigue siendo un enigma [20].

Otro efecto no deseado es el de las fracturas subtrocantéricas que se han divulgado en algunos pacientes que reciben bisfosfonatos, principalmente alendronato, para el tratamiento de la osteoporosis [21,22]. Esto podría deberse a la hipersupresión a largo plazo de recambio óseo, que lleva a la alteración del remodelado óseo, con acumulación de microdaño y el desarrollo del hueso hipermineralizado, sin embargo, esta explicación queda por confirmarse. Un número de informes ha descrito fracturas femoral subtrocantérea de baja energía en pacientes en terapia con bisfosfonatos a largo plazo. Las biopsias del hueso en estos pacientes a menudo muestran un recambio óseo severamente reprimido. Sin embargo, Abrahamsen [23] reportaron que estas fracturas atípicas son más probables debido a la osteoporosis en vez de la terapia de bisfosfonatos sí mismo.

Sobre la base de los estudios, por cada 1000 mujeres con osteoporosis tratadas con alendronato frente a placebo durante 4 años o con osteopenia u osteoporosis tratada con ácido zoledrónico frente a placebo durante 6 años, aproximadamente se evitarán 50 a 70 fracturas clínicas y tendremos 2 fracturas subtrocantéricas adicionales[40]

Además, por cada 1000 mujeres con osteopenia o de osteoporosis tratadas previamente por 3 a 5 años con alendronato o ácido zoledrónico, que siguen tratamiento con bifosfonatos durante otros 3 a 5 años, en comparación con las que descontinuaron el tratamiento, no hay efecto sobre el riesgo futuro de fracturas no vertebrales, pero si se evitaran aproximadamente 30 fracturas vertebral, y 1 mujer adicional tendrá una fractura subtrocantérica. [41]

Un informe de la sociedad americana de investigación ósea (ASBMR) sugirió que la incidencia de fracturas femorales atípicas asociados con la terapia con bifosfonatos parece ser muy bajas, particularmente con relación al número de fracturas vertebrales, cadera y otras fracturas prevenidas por los bifosfonatos [24]. La ASBMR también encontraron evidencia de la relación entre el uso de bisfosfonatos a largo plazo (generalmente más de tres años, mediana 7 años) y un tipo específico de fractura del eje femoral y subtrocantéricas. Por otra parte, el aparente aumento del riesgo de fracturas femorales atípicas en pacientes que reciben glucocorticoides es una preocupación, porque los bifosfonatos son el pilar fundamental para la prevención de fracturas osteoporóticas inducida por glucocorticoides.

## DENOSUMAB

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 de que suprime la resorción ósea al imitar la acción de OPG en el microambiente óseo y ha sido aprobado para el tratamiento de fracturas y prevención de la osteoporosis

El denosumab se une al RANKL impidiendo su unión a RANK, por lo tanto reduce la reabsorción ósea por inhibición de proliferación y supervivencia de los osteoclastos.

Su estructura química está formada por cuatro cadenas; dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras que consta de 215 aminoácidos [25] cuatro disulfuros intramoleculares.

Denosumab se administra por vía subcutánea en una dosis de 60mg una vez cada seis meses. Pruebas de investigación de alto nivel disponibles admite la superioridad de denosumab contra otras drogas anti-osteoporóticas. En un metaanálisis basado en dosis-respuesta que abarca 142 RCT, denosumab demostró mayor ganancia de DMO en comparación con otras clases de drogas; es decir, alendronato, risedronato, ácido zoledrónico, ibandronato, raloxifeno y calcitonina [26].

En concordancia, un metanálisis recientemente publicado 2.968 pacientes reportaron superioridad de denosumab en aumento de la DMO en todos los sitios esqueléticos medido en comparación con otras drogas anti-osteoporóticas [27]. Debido a su frecuencia de dosificación y simplicidad del régimen, el denosumab también ha logrado tasas de persistencia en comparación con los bifosfonatos [28-29].

El estudio FREEDOM es el estudio fase III más grande con Denosumab. Incluyó de 7.808 mujeres postmenopáusicas con puntuación en columna lumbar de T score < 2.5 que se asignaron al azar a 60 mg denosumab / 6 meses o placebo durante tres años [30].

Los resultados revelaron una reducción del riesgo relativo (RR) en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales del 68%,  $p < 0.0001$ , mientras que el denosumab también redujo las fracturas de cadera y no vertebrales (RRR 40%,  $p < 0.04$  y RRR 20%,  $p < 0.01$ ) [30]. Estudios más recientes revelaron que diez años de administración de denosumab resultó en un aumento lineal en la DMO de columna lumbar de 21,7% acumulativo [31]

A diferencia de los bifosfonatos, el denosumab no se caracteriza por una semivida biológica larga ni es incorporado en el hueso; por lo tanto su efecto antirresortivo cesa después de la suspensión

del tratamiento. Varios informes han descrito casos de múltiples fracturas vertebrales luego de la discontinuación de denosumab, levantando preocupaciones por un rebote en el recambio óseo y la DMO pérdidas [32-33].

Después de una revisión sistemática de series de casos reportados y un renovado análisis de FREEDOM y del FREEDOM extendido, se emitieron unas recomendaciones por un grupo de trabajo formado por La Sociedad Europea de Tejido Calcificado (ECTS); señalando que debe reevaluarse el riesgo de fractura después de cinco años de administración y el cese de denosumab no debe considerarse sin tratamiento alternativos osteoporosis como PTH o Bifosfonatos [34].

En un metaanálisis publicado en 2019 donde se evalúa cabeza a cabeza el efecto de los bifosfonatos y el denosumab en el tratamiento de pacientes con bajo BMD u osteoporosis y donde se provee una evidencia moderadamente fuerte que el denosumab es más efectivo que los bifosfonatos en incremento de BMD en columna, cadera y cuello femoral en tratamientos de 12 y 24 meses (sin embargo la reducción del riesgo de fx a los 12 meses fue similar) [42].

Debido al mecanismo farmacológico de la droga, han planteado preocupaciones con respecto a la potencialidad para provocar inmunosupresión y disfunción del sistema inmune. Según los informes de vigilancia posterior a la comercialización se han encontrado unas reacciones adversas graves como AFFs, ONJ, severa hipocalcemia sintomática (SSH) y anafilaxia [35].

En publicaciones recientes, se ha destacado el efecto de la interrupción de denosumab en DMO y fracturas vertebrales[34].

### **Hasta cuando y cuando suspender tratamiento antiresortivo**

En general, los riesgos asociados con la interrupción de la terapia de la osteoporosis, incluyendo con BiPs, se aprecian mal, sobre todo porque gran parte de los pacientes tratados puede permanecer en riesgo de fractura elevado incluso después de 5 años de terapia, y hay que resaltar esto entre pacientes y médicos de atención primaria.

Se justifica la interrupción de tratamiento, en el caso de BiPs, si los objetivos del tratamiento se han cumplido, pero la decisión debe tomarse siempre en consulta con el paciente, después de considerar todo el espectro de factores clínicos de riesgo que determina la riesgo de fracturas de fragilidad recurrentes [36]. Hay un número de documentos de posición y guías [24,37,38], que generalmente refuerzan la importancia de continuar la terapia entre las mujeres que permanecen en alto riesgo de fractura. A pesar de estas recomendaciones, uno de cada dos pacientes suspende la terapia después de 2 años y la mayoría de los médicos abandonan el seguimiento de la terapia, independientemente de la evaluación del riesgo, después de 3 a 5 años. Al considerar la terapia a largo plazo, uno tiene que equilibrar los riesgos y beneficios. Con la excepción de denosumab, es muy pequeño el número de pacientes en estudios RCT que mantiene la terapia por 10 años o más. Una preocupación particular de los pacientes y médicos por igual es la aparente asociación de tratamiento de la osteoporosis con fracturas femorales atípicas y ONJ. Sin embargo, este riesgo es menos de 1 en 1000 pacientes tratados incluso por 10 años según estudios RCT largo plazo y estudios observacionales.

Aunque los beneficios a largo plazo siguen siendo difíciles de evaluar exactamente en la ausencia de estudios grandes controlados con placebo y asumiendo que hay una reducción, a largo plazo, del riesgo de fractura en el orden de 30% con la terapia antiresortiva, según lo sugerido por la evidencia, particularmente entre sujetos de alto riesgo, resultara que el cociente de riesgos (fracturas prevenidas: eventos adversos esqueléticos) es de al menos 100: 1. Datos observacionales sugieren que los pacientes tratados con bifosfonatos orales por más de 10 años mantienen una baja incidencia de fracturas de cadera y fracturas subtrocantéricas de fémur y eje femoral [23].

En una gran cohorte de 152.236 mujeres (edad media 78 años) de Estados Unidos, unas vacaciones de drogas tipo BP por más de 2 años se asoció con un riesgo significativamente mayor de fractura de cadera de hasta 39% en comparación con el uso continuado de los BP. La incidencia de fx de cadera fue incrementándose con el tiempo de duración de la fiesta de drogas [39].

Las pruebas disponibles de análisis prospectivos y retrospectivos indican que cese del tratamiento suele estar asociada con un aumento del riesgo de fractura. De los datos de ensayos aleatorios disponibles, parece que los más fuertes predictores de resultado después de la interrupción de la terapia son edad y DMO al momento de la discontinuación. Mujeres cuyo T-score de cadera sea inferior a  $-2.5$  o incluso en el rango de osteopenia después de 3 años, tienen fracturas de fragilidad prevalente, las personas mayores, que son poco compatibles con la terapia, están en mayor riesgo de nuevas fracturas y por lo tanto, deben recibir terapia continua para osteoporosis. La diferencia en la farmacocinética entre los BiPs y el denosumab es muy importante que debe ser comunicada claramente a pacientes y médicos antes del inicio de la terapia.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83:1032–1045.
- Russell RGG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1068:367–401
- Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science.* 1998;279:509–514.
- Russell RGG, Watts NB, Eberino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19:733–759
- Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1555–1565.
- Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone.* 2014;58:126–135.
- Noble, J.; Greene, H.L. *Textbook of Primary Care Medicine*, 3rd ed.; Mosby: MO, USA, 2001; pp. 387–397.
- Schousboe, J.T.; Nyman, J.A.; Kane, R.L.; Ensrud, K.E. Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteopenic postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.* 2005, 142, 734–741.
- Stevenson, M.; Jones, M.L.; 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
- National Osteoporosis Foundation. *Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*; National Osteoporosis Foundation: Washington, DC, USA, 2010.
- Maricic, M. The role of zoledronic acid in the management of osteoporosis. *Clin. Rheumatol.* 2010, 29, 1079–1084.
- Chesnut CH, 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.
- Reid, I.; Horne, A.; Mihov, B.; Stewart, A.; Garratt, E.; Wong, S.; Wiessing, K.; Bolland, M.; Bastin, S.; Gamble, G. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 2407–2416.
- Boskey, A.; Spevak, L.; Ma, Y.; Wang, H.; Bauer, D.; Black, D.; Schwartz, A. Insights into the bisphosphonate holiday: A preliminary FTIRI study. *Osteoporos. Int.* 2018, 3, 699–705.
- Watts, N.B.; Diab, D.L. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95, 1555–1565.
- Recker, R.R.; Lewiecki, E.M.; Miller, P.D.; Reifel, J. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.* 2009, 122, S22–S32.
- Khosla, S.; Burr, D.; Cauley, J.; Dempster, D.W.; Ebeling, P.R.; Felsenberg, D.; Gagel, R.F.; Gilsanz, V.; Guise, T.; Koka, S.; et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J. Bone Miner. Res.* 2007, 22, 1479–1491.
- Khan, A.A.; Sándor, G.K.; Dore, E.; Morrison, A.D.; Alsahli, M.; Amin, F.; Peters, E.; Hanley, D.A.;
- Chaudry, S.R.; Lentle, B.; et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J. Rheumatol.* 2009, 36, 478–490.
- Allen, M.R.; Burr, D.B. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: So many hypotheses, so few data. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009, 67, 61–70.

- Lenart, B.A.; Lorch, D.G.; Lane, J.M. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 1304–1306.
- Schneider, J.P. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: Current evidence on alendronate-fracture risk. *Geriatrics* 2009, 64, 18–23.
- Abrahamsen, B.; Eiken, P.; Eastell, R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: A register-based national cohort study. *J. Bone Miner. Res.* 2009, 24, 1095–1102.
- Shane, E.; Burr, D.; Ebeling, P.R.; Abrahamsen, B.; Adler, R.A.; Brown, T.D.; Cheung, A.M.; Cosman, F.; Curtis, J.R.; Dell, R.; et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J. Bone Miner. Res.* 2010, 25, 2267–2294.
- Zaheer S, LeBoff M, Lewiecki EM. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11:461–470.
- Mandema JW, Zheng J, Libanati C, et al. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3746–3755.
- Fontalis A, Kenanidis E, Prousalis E, et al. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic patients previously treated with other medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17:413–428.
- Silverman SL, Siris E, Kendler DL, et al. Persistence at 12 months with denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: interim results from a prospective observational study. *Osteoporos Int.* 2015;26:361–372.
- Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, et al. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015;26:2401–2411.
- Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756–765.
- Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513–523.
- Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab—from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int.* 2016;27:1917–1921.
- Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, et al. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int.* 2016;27:1923–1925.
- Tsoardi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11–17.
- Geller M, Wagman R, Ho P, et al. SAT0479 Early findings from Prolia® post-marketing safety surveillance for atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw, severe symptomatic hypocalcemia, and anaphylaxis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73: 766.3–767.
- Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, Hope S, Kanis JA, McCloskey EV, Poole KES, Reid DM, Selby P, Thompson F, Thurston A, Vine N et al (2017) UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 12(1):43. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0324-5>.
- Rabar S, Lau R, O'Flynn N, Li L, Barry P Guideline Development Group (2012) risk assessment of fragility fractures: summary of NICE guidance. *BMJ* 345:e3698. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3698>
- Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D (2012) Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int* 23(6):1769–1778. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1793-9>
- Curtis JR, Chen R, Li Z, Arora T, Saag K, Wright NC, Daigle S, Kilgore M, Delzell E. The Impact of the Duration of Bisphosphonate Drug Holidays on Hip Fracture Rates [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/the-impact-of-the-duration-of-bisphosphonate-drug-holidays-on-hip-fracture-rates/>. Accessed June 21, 2019.

- Howard A. Fink, MD, et al. Long-Term Drug Therapy and Drug Discontinuations and Holidays for Osteoporosis Fracture Prevention *Ann Intern Med.* 2019;171:37-50. doi:10.7326/M19-0533
- Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, Einhorn T, Napoli N. Atypical femur fractures: review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention, and clinical management. *Endocr Rev.* 2019;40:333-68. [PMID: 30169557]doi:10.1210/er.2018-00001
- Houchen Lyu; Bakr Jundi; Chang Xu; Sara K. Tedeschi; Kazuki Yoshida; Sizheng Zhao; Sagar U. Nigwekar; Benjamin Z. Leder; Daniel H. Solomon. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1753-1765.

# **ANABOLIZANTES. TERIPARATIDE, ABALOPARATIDE, ROMOSOSUMAB**

**Dra. Sonia Cerdas**

El tratamiento de la osteoporosis ha estado constituido fundamentalmente por el uso de drogas antiresortivas, siendo los bisfosfonatos la clase terapéutica mayormente utilizada, seguida por el Denosumab, anticuerpo monoclonal específico anti RANK ligando. La terapia estrogénica y los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, han demostrado ser también efectivos, limitándose al ámbito de la prevención y/o del tratamiento de pacientes con osteoporosis leves a moderadas, durante la postmenopausia temprana. Para pacientes portadores de osteoporosis severa, con importante daño estructural óseo, alta fragilidad y elevado riesgo de fractura, se ha propuesto el uso de drogas anabolizantes.

Durante muchos años la única droga anabolizante disponible ha sido la Teriparatide, primer análogo de la Hormona Paratiroidea (PTH), con quien comparte los primeros 34 aminoácidos. Recientemente esta clase terapéutica se enriqueció con la comercialización de la Abaloparatide y del Romosozumab. (1)

## **1-Teriparatide**

Las acciones de la PTH están mediadas por la interacción de la hormona con el receptor de parathormona, PTHR1, expresado en los osteoblastos y en los osteocitos. Es bien conocido que el estímulo crónico y sostenido de este receptor se asocia a efectos deletéreos sobre la salud ósea, caracterizados por pérdida de masa ósea y aumento en el riesgo de fracturas, como característicamente observamos en pacientes con hiperparatiroidismo. (2)

Por el contrario la estimulación intermitente del receptor estimula la formación ósea y mejora la microarquitectura, pero también incrementa la resorción ósea. (3)

Investigaciones recientes han revelado que existen dos conformaciones de PTHR1 de alta afinidad, a saber, la conformación R0 independiente de la proteína G y la conformación RG dependiente de la proteína G. La activación de la conformación R0 conduce a una activación de señalización más prolongada que la activación del PTHR1 en la conformación RG, lo que da como resultado una respuesta de señalización rápida pero muy transitoria y una mayor actividad anabólica. (4)

El fragmento 1-34 N- terminal de parathormona, Teriparatide, ha sido utilizado exitosamente en el tratamiento de la osteoporosis, produciendo reducciones significativas del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.(5), Tabla N°1. La evidencia de los primeros estudios con la molécula no alcanzó significancia estadística para la reducción de fractura de cadera, en particular por ser estudios con insuficiente poder estadístico para demostrarlo. Sin embargo, un metaanálisis reciente demuestra eficacia de Teriparatide en la reducción de las fracturas de cadera en un 56% en pacientes con osteoporosis. OR (95% CI) 0.44 (0.22–0.87; p = 0.019). (6)

La principal indicación de Teriparatide radica en el manejo de pacientes con alto o muy alto riesgo para fractura, en particular con fractura vertebral previa.(7) Pero también tiene indicación aprobada para osteoporosis masculina y para osteoporosis inducida por glucocorticoides.(8)

La dosis recomendada de Teriparatide es de 20 mcg diarios por vía subcutánea por una duración de 18 a 24 meses. Posteriormente se recomienda continuar la terapia en forma secuencial con un antiresortivo, ya sea un bisfosfonato o el uso de Denosumab, con el fin de no perder el beneficio osteoformador obtenido. (9)

Otras formulaciones de teriparatide han sido estudiadas exitosamente, como la administración semanal. (10)

En mujeres posmenopáusicas usando alendronato, el agregarle a la terapia Teriparatide, ya sea continuo diario o intermitente en ciclos de tres meses, aumenta significativamente la DMO. (11)

Teriparatide cíclico por 6 meses alternando con Denosumab ofrece resultados positivos sobretodo en pacientes con muy baja densidad mineral ósea. (12)

También se han estudiado los efectos del uso concomitantes de Teriparatide con Alendronato a dos años, mostrando mayor ganancia de DMO que la monoterapia. (13)

Teriparatide con Zolendronato mostró mayor DMO al inicio de la combinación, pero los resultados finales fueron similares que los obtenidos por la monoterapia a nivel vertebral. A nivel de la cadera la combinación fue superior a la monoterapia. (14)

La combinación de Teriparatide con Denosumab ofrece resultados superiores de DMO que la monoterapia, sin que podamos afirmar que estos hallazgos tienen un impacto sobre el riesgo de fractura. (15), (16)

La comparación de la eficacia antifractura entre un osteoformador como Teriparatide y un antiresortivo del grupo de los bisfosfonatos ha sido motivo de gran interés y como lo señala un metaanálisis reciente la eficacia antifractura es similar, reduciendo ambos, en forma significativa, tanto las fracturas vertebrales como no vertebrales con un perfil de seguridad similar. (7) (17)

Sin embargo en pacientes de alto riesgo, con fracturas previas, la indicación es de iniciar con un osteoformador y no con un bisfosfonato, como lo demostró el estudio Vero, en el cual se compara la eficacia de Teriparatide versus Risedronato. (18)(19)

En general el tratamiento con Teriparatide es bien tolerado, los eventos adversos reportados más frecuentes son náusea, dolor de miembros inferiores, cefalea, calambres, elevaciones transitorias de la calcemia. Podría en algunos pacientes exacerbarse problemas previos de urolitiasis. Su uso no está indicado en pacientes con patologías previas que incrementen el riesgo de hipercalcemia, como hiperparatiroidismo, Enfermedad de Paget, ni en pacientes con insuficiencia renal crónica o con elevaciones de los niveles de fosfatasa alcalina, pacientes previamente irradiados al esqueleto, pacientes con metástasis óseas, o malignidad.

**Tabla N°1**  
**Estudios Clínicos Fase III con Teriparatide: Resultados de eficacia sobre cambios en la Densidad Mineral Osea (DMO) y Reducción del Riesgo de Fractura.**

Estudio	Año	Duración	Tratamiento	Participantes Mujeres postmenopáusicas	Aumento en DMO vs Placebo	Efecto anti fractura
Neer et al The fracture prevention trial (5)	2001	21 meses	TPT 20mcg/d TPT 40mcg/d Placebo	637	CL 9.7%±7.4, <i>p</i> < 0.001 CF 2.8% ± 5.7, <i>p</i> < 0.001 CT 2.6% ± 4.9, <i>p</i> < 0.001	<b>FV RR 0.35</b> 95%CI 0.22–0.55 <b>FNV RR 0.47</b> 95% CI 0.25–0.88
Kendler et al VERO study(19)	2018	24 meses	TPT 20mcg/d Risedronato 35mg/semana	1360		<b>TPTD 20 µg/d vs RIS</b> FV: HR 0.44, <i>p</i> < 0.0001 FC: HR 0.48, <i>p</i> = 0.0009 FNV: HR 0.66, <i>p</i> = 0.10

**TPT:** teriparatide **RIS:** risedronato **CL:** columna lumbar **CF:** cuello femoral **CT:** cadera total **FV:** fracturas vertebrales **FNV:** fracturas no vertebrales **FC:** fracturas clínicas

## **2- Abaloparatide**

La abaloparatida es un análogo sintético de 34 aminoácidos de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea humana (PTHrP) (PTHrP (1-34) análogo, que activa en forma similar que la teriparatide los receptores PTH-R1, pero con mayor afinidad a las proteínasG (GTPãS-sensibles), o conformación RG, induciendo una señal celular más transitoria con una respuesta anabólica ósea más favorable y menor acción resortiva que la de Teriparatide.(20,21)

La evidencia preclínica, los estudios fase 2 y sobretodo los resultados del estudio clínico fase III, "Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints (ACTIVE) trial (22), permitieron la aprobación de este compuesto por la US Food and Drug Administration (FDA) en el año 2017.

El estudio ACTIVE aleatorizó 2463 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis a Abaloparatide 80 ìg/día subcutáneo, Teriparatide 20 ìg/d etiqueta abierta y placebo.

Comparada con placebo Abaloparatide mostró incrementos significativamente mayores de DMO a nivel lumbar, cadera total y cuello femoral (Tabla N°1). Comparada con Teriparatide. El aumento de DMO fue similar a nivel de columna vertebral, pero fueron significativamente mayores los incrementos de DMO con Abaloparatide a nivel de la cadera total (+4.2 vs +3.3%,  $p < 0.01$ ) y cuello femoral (+3.6 vs +2.7%,  $p < 0.01$ ). El objetivo primario del estudio Active era la reducción de fracturas vertebrales con Abaloparatide comparado con placebo. La reducción del riesgo de fracturas vertebrales con Abaloparatide fue de 86% (HR: 0.14, 95% CI: 0.05–0.39,

$P < 0.001$ ). Comparado con placebo, Abaloparatide redujo significativamente las fracturas no vertebrales (HR: 0.57, 95% CI: 0.32–1.00,  $P < 0.049$ ), pero en el grupo tratado con Teriparatide, la reducción de fracturas no vertebrales no alcanzó significancia estadística (HR: 0.79, 95% CI: 0.43–1.45,  $P = 0.44$ ). Vale la pena señalar que este estudio no tenía el poder estadístico para comparar directamente la eficacia antifractura entre Abaloparatide y Teriparatide. La eficacia antifractura de Teriparatide ha sido previamente demostrada.

El análisis exploratorio sobre la reducción de fracturas osteoporóticas mayores demostró superioridad de Abaloparatide sobre Teriparatide (HR: 0.45, 95% CI: 0.21–0.95,  $P = 0.03$ ).

El programa de extensión del estudio ACTIVE, fue diseñado con el fin de evaluar el tratamiento secuencial de Alendronato en 1.139 pacientes tratados previamente con Abaloparatide o con placebo, durante su previa participación en el Estudio Active. Un análisis a 6 meses demostró un incremento significativamente mayor de la DMO en el grupo previamente tratado con Abaloparatide versus el grupo tratado previamente con placebo, en todos los sitios esqueléticos estudiados. (+12.8, +5.5 y +4.5% vs +3.5, +1.4 y +0.5%) para columna lumbar, cadera total y cuello femoral respectivamente. Para la columna lumbarse obtuvo incrementos significativos,  $P < 0.001$  para todas las comparaciones. La eficacia antifractura superior de Abaloparatide quedó demostrada con una reducción del riesgo relativo en 87% en nuevas fracturas vertebrales morfométricas,  $P < 0.001$  y de 52% en fracturas no vertebrales  $P = 0.02$ , al comparar el grupo Abaloparatide/ALN vs el grupo placebo/ALN. Resultados que se mantuvieron a los 43 meses de seguimiento.(23,24)

El perfil de seguridad y las indicaciones es similar al de Teriparatide. En el Estudio Active se observó un porcentaje menor de hipercalcemia con Abaloparatide que con Teriparatide (6.1 vs 3.4% y un 0.4% en el grupo placebo). En general tiene las mismas contraindicaciones que Teriparatide y una duración limitada de la terapia de 2 años, por la observación de tumores óseos en ratas expuestas crónicamente a altas dosis del compuesto. Abaloparatide causa un aumento, dosis dependiente, de la incidencia de osteosarcoma y osteoblastoma en ratas, expuestas a dosis 4 to 28 veces mayores a las dosis de 80 mcg indicadas en el humano. Esta complicación no ha sido observada en el ser humano a las dosis terapéuticas indicadas. Al igual que con Teriparatide, la droga no está recomendada en pacientes con Enfermedad de Paget's, en pacientes con elevación inexplicada de la fosfatasa alcalina, en pacientes con epífisis abiertas, metástasis óseas, radioterapia previa, metástasis óseas o tumores primarios óseos. (25)

### **3- Romosozumab**

Uno de los mayores avances en el conocimiento de la fisiología ósea ha sido la comprensión de la vía de señalización canónica WNT, como mayor regulador de la función osteoblástica. Mutaciones de varios de los componentes de esta vía de señalización, asociados a cuadros clínicos, han enriquecido el conocimiento y abierto el camino para el diseño de nuevas alternativas terapéuticas. Mutaciones inactivadoras del gen Sost, codificador de la esclerostina, se asocian a aumento de la DMO, esclerostosis y resistencia aumentada a las fracturas. La esclerostina es una proteína codificada por el gen Sost en los osteocitos, bajo estímulos presores. La esclerostina es un potente activador de la osteoclastogénesis, a través de la producción de Rank ligando por los osteocitos. Además, a través de la vía de señalización canónica WNT inhibe la osteoblastogénesis. La inhibición de la esclerostina se asocia a aumento de la actividad osteoblástica.(26,27)

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado IgG2, altamente específico para la esclerostina humana. Sus efectos han sido documentados durante el programa de desarrollo clínico de la molécula. Durante este proceso se observó un efecto potente osteoformador y anti-resortivo, tanto a nivel cortical como trabecular. (28)

Durante la Fase II del programa de desarrollo de esta molécula, se aleatorizaron 419 mujeres postmenopáusicas con baja densidad mineral ósea a diferentes dosis subcutáneas de Romosozumab comprendidas entre 70-140-210 mg cada mes, o 140- 210 mg cada tres meses; a placebo subcutáneo; o a un comparador activo etiqueta abierta que podía ser Alendronato 70mg semanal o Teriparatide 20mcg diario subcutáneo. El objetivo primario fue evaluar el porcentaje de cambio sobre la base de la DMO a nivel de la columna lumbar y los objetivos secundarios fueron los cambios de DMO en otros sitios y los cambios en marcadores de recambio óseo. Los resultados demostraron importantes cambios significativos ( $p < 0.001$ ) de DMO a nivel lumbar de +11.3% con la dosis de 210 mg mensual de Romosozumab, comparado con una disminución de -0.1% con el placebo y un aumento de +4.1% con Alendronato y +7.1% con Teriparatide. Romosozumab demostró incrementos significativos de DMO a nivel de la cadera total y cuello femoral. Los cambios observados en los marcadores de recambio óseo se caracterizaron por un incremento inicial rápido de los marcadores de formación, con un máximo a 1-3 meses y seguidos por una reducción a los niveles por debajo del basal y una supresión rápida y sostenida de los marcadores de resorción ósea que se mantuvo durante todo el estudio.. La tolerancia fue similar entre los grupos.(29)

Este estudio se extendió por 12 meses más manteniendo el ciego y mostró un aumento progresivo, pero menos pronunciado de la DMO y tanto los marcadores de formación, como los de resorción se mantuvieron suprimidos. Al cabo de los 24 meses los participantes fueron aleatorizados a dos grupos, Denosumab 60 mg cada 6 meses subcutáneo, dos dosis o placebo. Los individuos asignados al grupo placebo mostraron reducción de la DMO, mientras que los que continuaron con Denosumab mostraron incrementos de +3.7% en columna Lumbar y de +1.1% en cadera total.(30)

Dos estudios Fase III han sido llevados a cabo con Romosozumab, los estudios FRAME y ARCH para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, los cuales han demostrado en forma inequívoca, la eficacia de Romosozumab en reducir significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales.

El estudio FRAME, Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis (31), es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que se realizó en 7180 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y en donde la aleatorización se realizó 1:1 a Romosozumab 210mg mensual sc o placebo por un período de 12 meses, seguido de una fase, etiqueta abierta, con Denosumab 60 mg cada 6 meses sc, por 12 meses más. Los objetivos primarios del estudio fueron evaluar la incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales a 12 y 24 meses y los objetivos secundarios incluían la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales y un objetivo clínico compuesto por la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales sintomáticas.

Los resultados mostraron una reducción significativa del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales del 73% en el grupo Romosozumab comparado al grupo placebo a los 12 meses. (incidencia de 16 nuevas fracturas en 3321 pacientes en el grupo Romosozumab (0.5%), versus 59 fracturas en 33222 pacientes (1.8%) en el grupo placebo. (HR 0.27, 95%IC 0.16 - 0.47; P<0.001). A los 6 meses la diferencia era notable: 14 fracturas en el grupo Romosozumab vs 26 en el grupo placebo. Las fracturas clínicas ocurrieron en 58 de 3589 pacientes (1.6%) con Romosozumab comparado con 90/3591 (2.5%) en el grupo placebo, riesgo 36% menor P=0.008. Las fracturas no vertebrales se presentaron en 56 de 3589 (1.6%) en el grupo Romosozumab versus 75 en 3591 (2.1%) en el grupo placebo, (HR 0.75; 95 IC. 0.53-1.05; p=0.10). No alcanzando significancia estadística. A los 24 meses la tasa de fracturas vertebrales fue significativamente menor en el grupo Romosozumab/Denosumab que en el grupo Placebo/Denosumab; (21/3325 (0.6%) vs 84/3327 (2.5%), P<0.001.

En los subanálisis por subgrupos se observaron resultados diferentes según las regiones geográficas y en especial en Latinoamérica en donde la tasa basal de fracturas es menor que en otras latitudes, observándose menor respuesta al tratamiento que el observado en otras regiones del mundo.

La incidencia de eventos adversos se mostró similar entre los grupos estudiados. El evento más frecuentemente reportado con Romosozumab fueron reacciones leves en el sitio de inyección. Se reportó además, un caso de fractura atípica y dos casos de osteonecrosis de mandíbula en el grupo Romosozumab.

Recientemente, en un análisis retrospectivo del estudio FRAME, comparando los efectos de Romosozumab y Denosumab con los respectivos grupos placebo en relación a las ganancias de DMO y eficacia antifractura con los resultados del estudio FREEDOM ( Fracture reduction of Denosumab in osteoporosis every 6 months) y su extensión, los autores apoyan la estrategia de reconstruir masa ósea , en una primera etapa con Romosozumab y luego secuenciar la terapia con un antiresortivo, en este caso Denosumab. Las ganancias de masa ósea de dos años de Romosozumab son similares a las observadas con siete años de tratamiento continuo con Denosumab.(32)

El Segundo estudio fase III con Romosozumab es el estudio ARCH (33), en donde se estudia la eficacia de Romosozumab o Alendronato en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. En este estudio se aleatorizaron 4093 mujeres 1:1 en dos grupos Romosozumab 210 mg o Alendronato 70 mg semanal manteniendo el doble ciego, por 12 meses. Este primer periodo de 12 meses fue seguido de un periodo de 12-24 meses, de Alendronato, con etiqueta abierta. El objetivo primario era el de evaluar la incidencia acumulada de fracturas clínicas, vertebrales y no vertebrales, esta evaluación se hizo en el momento en que se confirmaron los eventos de fractura en 330 pacientes y estos hubiesen completado la visita del mes 24. Los objetivos secundarios incluían la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera.

Al cabo de 24 meses, el grupo que recibió Romosozumab seguido de alendronato presentó 48% menos fracturas vertebrales que el grupo solo tratado con Alendronato. 6.2% [127 de 2046 pacientes] vs. 11.9% [243 de 2047 pacientes]; P<0.001). De manera similar, se observaron reducciones de un 27 % en la incidencia de fracturas clínicas a favor de Romosozumab, P<0.001 y en el momento del análisis primario Romosozumab seguido de Alendronato mostró reducción de fracturas no vertebrales de un 19% vs el de Alendronato solo, P=0.04. A los 12 meses los resultados fueron significativamente más favorables para Romosozumab en nuevas fracturas vertebrales y nuevas fracturas clínicas, pero a pesar de una reducción de 26% menos en el riesgo de fracturas no vertebrales, este resultado no alcanzó significancia estadística (P=0.06).

En cuanto a seguridad la incidencia de eventos adversos fue similar durante el periodo doble ciego de los primeros 12 meses, solo reacciones en su mayoría leves en el sitio de inyección fueron reportadas con mayor frecuencia en el grupo Romosozumab. Se observó un mayor número de eventos adversos cardiovasculares adjudicados, durante el periodo doble ciego en el grupo de Romosozumab. Un total de 50 pacientes con Romosozumab (2.5%) vs 38 (1.9%) con Alendronate (odds ratio, 1.31;

95% CI, 0.85 to 2.00); eventos cardiacos isquémicos: 16 pacientes (0.8%) con vs 6 (0.3%) con Alendronato (OR, 2.65; 95% CI, 1.03-6.77). Eventos cerebrovasculares 16 patients (0.8%) vs 7 (0.3%) con alendronate (OR, 2.27; 95% CI, 0.93- 5.22). No existen explicaciones contundentes para este hallazgo, se discute un potencial efecto negativo de la inhibición de la esclerostina sobre el sistema cardiovascular, la población del estudio ARCH en de mayor edad que las participantes del estudio FRAME y con más factores de riesgo cardiovascular. Por otro lado el efecto de los bisfosfonatos sobre el sistema cardiovascular es controversial, en algunos reportes se propone un efecto cardioprotector del Alendronato, no comprobado por otros análisis. (34) (Basados en en estos hallazgos la FDA solicitó estudios complementarios previa a su aprobación en el 2019. El prospecto de este medicamento contiene la advertencia de que puede aumentar el riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular, y no debe usarse en pacientes que hayan tenido un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular durante el último año. Los profesionales médicos también deben considerar si los beneficios superan sus riesgos en las personas con otros factores de riesgo para la enfermedad cardíaca y deben suspenderlo en todas las pacientes que experimenten un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular durante el tratamiento. No hubo adjudicaciones de osteonecrosis de mandíbula (ONM), ni de fracturas atípicas femorales (FFA) durante los 12 meses de doble ciego. Durante el siguiente periodo de etiqueta abierta se reportaron 2 casos de ONM en ambos grupos (<0.1%) y 6 eventos de FFA, 2 en el grupo Romosozumab/Alendronato (<0.1%) y 4 en el grupo Alendronato/Alendronato (0.2%). Sin lugar a duda su eficacia es evidente con un adecuado perfil de seguridad (35)

**Tabla N°2. Estudios Clínicos Fase III con Abaloparatide y Romosozumab: Resultados de eficacia sobre cambios en la Densidad Mineral Osea (DMO) y Reducción del Riesgo de Fractura**

Estudio	Compuesto	Participantes y Duración (meses)	DMO % cambio sobre basal Fármaco /Placebo	Fracturas Vertebrales% cambio sobre basalFármaco /Placebo	p
ACTIVE(22)	Abaloparatide (ABL)	2.463 / 18	Lumbar: +11.2/+0.6 Cadera Total:+2.6/-0.1 Cuello Femoral: +3.6vs -0.4	<b>-86%</b> RR:0.14, (95% CI:0.05-0.39)	<0.011
FRAME (31)	Romosozumab(ROM)	7.180 /12-12+	+13.3/ 0.0	<b>-73%</b> RR:0.27, (95% CI:0.16-0.47)	<0.001*
ARCH (33)	Romosozumab(ROM)	4.093 / 24	+15.2/+7.1	<b>-48%</b> RR:0.52, (95% CI:0.40-0.66)	<0.001#

DMO: densidad mineral ósea, + 12 meses de ROM vs Placebo, seguidos de Denosumab (DNM) en ambos grupos, \*A 12 meses, # Comparado con Alendronato (ALN)

Podemos concluir que el arsenal terapéutico de la osteoporosis se ha enriquecido con la aprobación de nuevas drogas osteoformadoras como lo son la Teriparatide, la Abaloparatide y el Romosozumab. Estas nuevas alternativas nos abren oportunidades de intervención, tanto en monoterapia, combinación o esquemas secuenciales, en especial en pacientes con alto riesgo para fractura. Sus mecanismos de acción innovadores, su eficacia y en general su buena tolerancia brindan nuevas oportunidades a nuestros pacientes.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Tabacco G, Bilezikian JP. Osteoanabolic and dual action drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2019, 85:1084-1094. [doi:10.1111/bcp.13766](https://doi.org/10.1111/bcp.13766)
- Lewiecki EM, Miller PD. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism: bone mineral density and fracture risk. *Journal of Clinical Densitometry* 2013,16:28–32. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.013>
- Leder BZ. Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Protein Analogs in Osteoporosis Therapy. *Curr Osteoporos Rep*. 2017,15:110-119. [doi:10.1007/s11914-017-0353-4](https://doi.org/10.1007/s11914-017-0353-4)
- Rachner TD, Hofbauer LC, Göbel A, Tsoordi E. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin. *J Mol Endocrinol* 2019; 62:R145-R154. [doi:10.1530/JME-18-0173](https://doi.org/10.1530/JME-18-0173)
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434-1441. [doi:10.1056/NEJM200105103441904](https://doi.org/10.1056/NEJM200105103441904)
- Díez-Peirez A., Marin F., Eriksen E., et al. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone* 2019, 120: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.09.020>
- Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures *Osteoporos Int*. 2020,31:1-12. [doi:10.1007/s00198-019-05176-3](https://doi.org/10.1007/s00198-019-05176-3)
- Leder BZ. Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Protein Analogs in Osteoporosis Therapy. *Curr Osteoporos Rep*. 2017,15:110-119. [doi:10.1007/s11914-017-0353-4](https://doi.org/10.1007/s11914-017-0353-4)
- Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2017, 32:198-202
- Toshitaka N, Toshitsugu S, Tetsuo N, et al. Randomized Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (PTH) 1–34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) Trial for Examining the Reduction in New Vertebral Fractures in Subjects with Primary Osteoporosis and High Fracture Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012,97:3097-3106, [doi.org/10.1210/jc.2011-3479](https://doi.org/10.1210/jc.2011-3479)
- Cosman F, Nieves JW, Zion M, Garrett P, et al. Daily or Cyclical Teriparatide Treatment in Women With Osteoporosis on no Prior Therapy and Women on Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015,100:2769-76. [doi: 10.1210/jc.2015-1715](https://doi.org/10.1210/jc.2015-1715).
- Cosman, F., McMahon, D., Dempster, D., et al. Standard vs Cyclic Teriparatide and Denosumab Treatment for Osteoporosis: A Randomized Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019,35:1-8 [doi:10.1002/jbmr.3850](https://doi.org/10.1002/jbmr.3850)
- Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1838-45.
- 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*. 2011,26:503-11.
- 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*. 2013,382:50-6.

- Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): A randomized controlled trial. *J Clin Endo Metab.* 2014;99(5):1694-700.
- Fan G, Zhao Q, Lu P, et al. Comparison between teriparatide and bisphosphonates for improving bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients: A meta-analysis. *Medicine* 2020;99:e18964. [doi:10.1097/MD.00000000000018964](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018964)
- Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017;32:198-202. [doi:10.1002/jbmr.3051](https://doi.org/10.1002/jbmr.3051)
- Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:230-240. [doi:10.1016/S0140-6736\(17\)32137-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32137-2)
- Hattersley G, Dean T, Corbin BA, et al. Binding Selectivity of Abaloparatide for PTH-Type-1-Receptor Conformations and Effects on Downstream Signaling. *Endocrinology* 2016, 157:141-149. [doi:10.1210/en.2015-1726](https://doi.org/10.1210/en.2015-1726)
- Boyce EG, Mai Y, Pham C. Abaloparatide: Review of a Next-Generation Parathyroid Hormone Agonist. *Ann Pharmacother.* 2018;52:462-472. [doi:10.1177/1060028017748649](https://doi.org/10.1177/1060028017748649)
- Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. ACTIVE Study Investigators. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:722-33.
- Cosman F, Miller PD, Williams GC, et al. Eighteen months of treatment with subcutaneous abaloparatide followed by 6 months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: Results of the ACTIVEExtend Trial. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:200-10.
- Bone HG, Cosman F, Miller PD, et al. ACTIVEExtend: 24 Months of Alendronate After 18 Months of Abaloparatide or Placebo for Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:2949-2957. [doi:10.1210/jc.2018-00163](https://doi.org/10.1210/jc.2018-00163)
- Jollette J, Attalla B, Varela A., et al. Comparing the incidence of bone tumors in rats chronically exposed to the selective PTH type 1 receptor agonist abaloparatide or PTH (1-34). *Regul Toxicol Pharmacol* 2017, 86:356-65.
- Suen PK, Qin L. Sclerostin, an emerging therapeutic target for treating osteoporosis and osteoporotic fracture: A general review. *J Orthop Translat.* 2015;4:1-13 [doi:10.1016/j.jot.2015.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jot.2015.08.004)
- Van Lierop AH, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin deficiency in humans. *Bone.* 2017;96: 51-62.
- Graeff C, Campbell GM, PenBa J., et al. Administration of Romosozumab improves vertebral trabecular and cortical bone as assessed with quantitative computed tomography and finite element analysis. *Bone* 2015, 81 364–369. [doi.org/10.1016/j.bone.2015.07.036](https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.07.036)
- McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014;370:412-420. [doi:10.1056/NEJMoa1305224](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305224)
- McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Effects of 24 months of treatment with Romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2018;33: 1397–1406. [doi.org/10.1002/jbmr.3452](https://doi.org/10.1002/jbmr.3452)
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375:1532-1543. [doi:10.1056/NEJMoa1607948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607948)

- Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res.* 2018;33(7):1219-1226. [doi:10.1002/jbmr.3427](https://doi.org/10.1002/jbmr.3427)
- Saag K .G., Petersen J., Brandi M.L., et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017, 377:1417-1427 [doi: 10.1056/NEJMoa1708322](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708322)
- Khosla S. Bone diseases: Romosozumab on track or derailed?. *Nat Rev Endocrinol.* 2017,13:697-698. [doi:10.1038/nrendo.2017.136](https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.136)
- Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, et al. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone* 2020;130:115081. [doi:10.1016/j.bone.2019.115081](https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115081)

# TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN OSTEOPOROSIS

**Dra. Mariella Bajares de Lilue  
Dra. Rita Pizzi La Veglia**

La osteoporosis posmenopáusica y las fracturas relacionadas son una amenaza grave para la salud, que puede afectar a casi la mitad de todas las mujeres mayores de 50 años, y aproximadamente la mitad de las mujeres de edad avanzada tendrán discapacidad, morbilidad y muerte a largo plazo después de una fractura.

En América Latina, el envejecimiento de la población, combinado con recursos limitados de atención médica, hace que la osteoporosis se convierta rápidamente en una condición de magnitud considerable, con una morbilidad y mortalidad desproporcionadas.

La principal causa subyacente de la osteoporosis posmenopáusica es la pérdida de masa ósea como resultado de la deficiencia de estrógenos, por tanto la terapia de reemplazo hormonal podría ser un enfoque racional en mujeres peri y posmenopáusicas.

Varios agentes hormonales terapéuticos están disponibles para tratar la osteoporosis posmenopáusica y prevenir las fracturas.

En la presente revisión se incluirán:

- Terapia de reemplazo hormonal (TRH)
- Tibolona
- Moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM's)
- Complejo estrogénico tejido selectivo (TSEC)

## **Terapia de reemplazo hormonal**

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) o terapia hormonal de la menopausia (THM) ha demostrado ser eficaz en la prevención de la pérdida de masa ósea, así como en la disminución del riesgo de fracturas.

La THR puede tener una acción esquelética indirecta adicional que podría conducir a efectos protectores positivos sobre el metabolismo óseo. De hecho, estudios recientes muestran que los estrógenos regulan el recambio de proteínas musculares y la falta de estrógenos en mujeres posmenopáusicas puede reducir la sensibilidad muscular a los estímulos anabólicos. Algunos resultados recientes apoyan la evidencia de un papel crítico y protector para el músculo esquelético de la activación del receptor de estrógeno  $\alpha$  (ER) en la regulación de la homeostasis metabólica y sensibilidad a la insulina. Por tanto, la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos puede contrarrestar los cambios degenerativos en el músculo esquelético y considerando la profunda interacción entre los músculos y los huesos reducir el riesgo de osteoporosis.

Los estudios de Lindsay y colaboradores en 2002, reportaron que el uso de estrógenos equinos conjugados solos (EEC), o combinados con acetato de medroxiprogesterona (AMP), incrementaban significativamente la densidad mineral ósea (DMO) comparado con placebo, tanto en columna lumbar y cadera, con dosis estándar (0,625 mg EEC) y también con dosis baja (0,3 mg EEC).

Los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos aleatorizados demostraron que la TRH es efectiva para reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, independiente de la presencia de factores de riesgo clínico para fractura osteoporótica.

El estudio de iniciativa de salud de la mujer- WHI, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, fue dirigido a evaluar la eficacia de la TRH en la prevención de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas de 50 a 79 años de edad, en el cual se utilizó una rama con EEC solos y otra con EEC combinados con AMP. A los 5,6 años del estudio, en la rama de EEC + AMP se reportó una disminución del riesgo de fractura de cadera en 33%, parte inferior del antebrazo y muñeca en 29%, fracturas vertebrales en 35% y totales en 24%, en comparación con placebo. Los datos de la rama de EEC solos, a los 7 años del estudio, reportaron 35% –39% de reducción para fractura de cadera.

Diversos estudios de cohortes han demostrado que la dosis baja (EEC oral 0.3 mg; 17b-estradiol oral 0.5 mg; o parche de estradiol 0.025mg) y la terapia de dosis ultrabaja (parche de estradiol 0.014mg) reducen el riesgo de fracturas, aunque ningún estudio ha sido adecuadamente diseñado para evaluar tal efecto.

La protección ósea se disipa rápidamente después de la interrupción del tratamiento. Si bien se encontró un beneficio persistente con EEC + AMP para la disminución de fracturas, en los datos acumulativos de WHI (con intervención más 13 años de seguimiento), datos posteriores a dicha intervención demostraron que después de 5 años de interrupción, hubo un beneficio residual para las fracturas en el antebrazo en la rama de EEC, pero no en las fracturas totales o de cadera en la rama EEC + AMP. Tampoco se reportó riesgo de fractura por rebote .

### **Tibolona**

La tibolona puede considerarse una opción adecuada, tan efectiva como la TRH, en la prevención de la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas sanas.

Los estudios han reportado que diferentes dosis de tibolona dan como resultado una supresión del recambio óseo y efectos positivos a largo plazo sobre la densidad mineral ósea medida en diferentes sitios esqueléticos.

Se estudió una dosis baja de 1,25 mg / día en intervención a largo plazo sobre fracturas con tibolona (estudio LIFT), lo que resultó en una reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales (45%) y no vertebrales (26%) en comparación con el placebo.

### **Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM's)**

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) son una clase de compuestos no hormonales que se unen con alta afinidad al receptor estrogénico  $\alpha$  y  $\beta$ , a pesar de no tener la misma estructura química de las hormonas esteroideas, exhiben la capacidad de ejercer acción agonista estrogénica a nivel esquelético y acciones antagónicas en útero y glándula mamaria.

El raloxifeno es el primer SERM aprobado para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas en los Estados Unidos y Europa; los estudios han demostrado que reduce el recambio óseo y aumenta la densidad mineral ósea. El estudio MORE (Multiple outcomes of raloxifene evaluation) reportó que la terapia con raloxifeno reduce el riesgo de fractura vertebral después de 3 y 5 años y confiere una reducción del riesgo del 30-50% en fractura vertebral, pero no reduce el riesgo para la fractura no vertebral.

Un SERM de tercera generación, el bazedoxifeno fue ampliamente evaluado en estudios preclínicos que reportan datos convincentes y respaldan su uso como agente antirresortivo para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. El bazedoxifeno reduce el recambio óseo y mantiene o aumenta la DMO vertebral y femoral en comparación con el placebo. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, durante de 3 años, que incluyó a 7.492 mujeres, el bazedoxifeno redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres de alto riesgo.

### **Complejo estrogénico tejido selectivo (TSEC)**

El complejo de estrógeno selectivo de tejido (TSEC) combina estrógenos conjugados con un SERM, y tiene el propósito de mantener los efectos beneficiosos del estrógeno y evitar sus efectos adversos utilizando los efectos antagónicos del SERM.

La combinación que ha sido aprobada incluye EEC + Bazedoxifeno (BZA), evaluadas en los diversos estudios SMART.

El SMART-1, un ensayo multicéntrico internacional de 2 años, aleatorizado, doble ciego/ placebo, con 2315 mujeres, se subdividió en dos estudios que evaluaron los efectos de EEC/BZA en la osteoporosis; para la dosis actual aprobada (20 mg BZA / 0.45 mg EEC) hubo un aumento anual ajustado en DMO de columna lumbar de  $1.01\% \pm 0.28\%$ , que fue significativamente mayor que con el placebo y raloxifeno. Secundariamente se analizaron marcadores de recambio óseo en los diversos grupos y se demostró que la osteocalcina y el N-telopéptido disminuyeron significativamente con todas las dosis de BZA / EEC versus placebo y raloxifeno, lo que sugiere actividad osteoclástica reducida. Sin embargo, aún no hay datos en relación a la disminución del riesgo de fracturas.

### **Terapia de Reemplazo Hormonal en Osteoporosis: Posición de diferentes sociedades científicas**

#### *Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS):*

- 1-. La terapia hormonal previene la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas sanas, con efectos relacionados con la dosis.
- 2-. A menos que esté contraindicado, las mujeres con menopausia prematura que requieren prevención de la pérdida ósea, pueden ser tratadas con TRH o anticonceptivos orales combinados (que son menos efectivos), en lugar de otros tratamientos específicos para la osteoporosis, hasta la edad promedio de la menopausia, cuando el tratamiento debe ser reevaluado.
- 3-. La terapia hormonal previene eficazmente la osteoporosis y las fracturas posmenopáusicas, algunas formulaciones de terapia estrogénica sola o combinada y TSEC están aprobadas para esta indicación.
- 4-. Para las mujeres con síntomas vasomotores, menores de 60 años o que se encuentran dentro de los 10 años del inicio de la menopausia, la TRH y TSEC son probablemente la terapia ósea activa más adecuada en ausencia de contraindicaciones.
- 5-. Cuando las terapias alternativas para la osteoporosis no son apropiadas o causen efectos adversos, el uso prolongado de TRH es una opción para aquellas mujeres con alto riesgo de fractura osteoporótica.
- 6-. La decisión de interrumpir la TRH debe realizarse en base a los riesgos/ beneficios extraesqueléticos.

#### *Sociedad Internacional de Menopausia (IMS):*

- 1-. La elección de la terapia farmacológica debe basarse en un equilibrio de efectividad, riesgo y costo.
- 2-. La THM es la terapia más adecuada para la prevención de fracturas en la menopausia temprana.
- 3-. La THM es la única terapia disponible con eficacia comprobada en la reducción de fracturas en pacientes con osteopenia.
- 4-. Aunque la THM previene las fracturas a cualquier edad después de la menopausia, la edad de inicio es importante. En el grupo de edad de 50 a 60 años o dentro de los 10 años posteriores a la menopausia, los beneficios de la THM tienen más probabilidades de superar cualquier riesgo y puede considerarse como terapia de primera línea.

- 5-. Los SERM, raloxifeno y bazedoxifeno, reducen las fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con o sin fracturas vertebrales prevalentes.
- 6-. El bazedoxifeno previene la fractura de cadera en un grupo selecto de mujeres con alto riesgo de fractura de cadera.

Consenso de intersociedades: Sociedad Italiana de Endocrinología (SIE), Sociedad italiana de osteoporosis, metabolismo mineral y enfermedades óseas (SIOMMMS) y Sociedad Italiana de Ginecología y Obstetricia (SIGO):

- 1-. La TRH (o Tibolona o TSEC) debe basarse en la toma de decisiones compartidas con la paciente.
- 2-. La TRH debe considerarse como una de las terapias de primera línea para la prevención de la osteoporosis y fracturas relacionadas, especialmente en mujeres posmenopáusicas menores de 60 años, o dentro de los 10 años de la menopausia, debido al perfil de riesgo extremadamente bajo y una favorable relación beneficio / riesgo.
- 3-. También es importante tener en cuenta que la TRH, la Tibolona y TSEC pueden tener otros beneficios clínicos además del tratamiento de la osteoporosis, con un impacto positivo global en la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas.

#### **Tratamiento de la osteoporosis en la era del COVID-19**

En la época de COVID-19, el tratamiento de enfermedades crónicas como la osteoporosis no debe convertirse en una víctima accidental. Los médicos deben adaptarse a los desafíos planteados por esta crisis y considerar formas de continuar sirviendo a los más vulnerables entre nosotros, aquellos con enfermedades crónicas con su propia morbilidad y mortalidad sustantivas.

En relación a la TRH y Osteoporosis, se recomienda:

- 1-. Paciente con COVID 19 confirmado y hospitalizada: omitir cualquier tipo de terapia hormonal.
- 2-. Paciente con COVID 19 confirmado, en tratamiento domiciliario:
  - Si tiene síntomas respiratorios se debe omitir la TRH.
  - Si la sintomatología es leve, se puede mantener la TRH, pero se debe usar terapia transdérmica.
- 3-. Paciente sintomática con sospecha de COVID 19, sin test de COVID o test dudoso:
  - Si la sintomatología es leve cambiar a terapia hormonal transdérmica o retirar la terapia.
  - Si hay síntomas respiratorios omitir la terapia hormonal.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *PrzMenopauzalny* 2014; 13(4): 213-220
- Andreopoulou P, Bockman RS. Management of postmenopausal osteoporosis. 2015; *Annu. Rev. Med.* 66, 329-342
- Albergaria B, Chalem M, Clark P, Messina OD, Pereira MR, Vidal L. Consensus statement: osteoporosis prevention and treatment in Latin America—current structure and future directions *Arch Osteoporos* 2018; 13:90
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287:2668-76
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1729-1738.
- Watts NB, , Cauley JA, Jackson RD, LaCroix AZ, Lewis CE, Manson JE et al; Women's Health Initiative Investigators. No increase in fractures after stopping hormone therapy: results from the women's health initiative. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:302-30
- Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4717-4726
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, et al, LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697-708.
- Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, Cummings S; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators *Obstet Gynecol* 2004; 104: 837-844.
- Ettinger B, Ettinger B1, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. 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* 1999; 282:637-645
- Genant HK. Bazedoxifene: a new selective estrogen receptor modulator for postmenopausal osteoporosis. *Menopause Int* 2011; 17: 44-49
- Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 92(3):1045–1052
- Pinkerton JV, Sánchez Aguirre F, Blake J, Cosman F, Hodis HN et al. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017; 24(7):728-753
- Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *CLIMACTERIC*, 2016; 19(2):109–150

- Vignozzi L, Malavolta L, Villa P, Mangili G, Migliaccio S, Lello S. Consensus statement on the use of HRT in postmenopausal women in the management of osteoporosis by SIE, SIOMMMS and SIGO. *Journal of Endocrinological Investigation* 2019; 42:609–618
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ. Osteoporosis in the age of COVID-19. *Osteoporos Int.* 2020 Apr 28: 1–3
- Sociedad española de trombosis y hemostasia, Sociedad española de ginecología y obstetricia, Asociación española para el estudio de la menopausia. Riesgo tromboembólico en la pandemia de covid-19 y tratamiento hormonal en mujeres perimenopausicas y postmenopausicas <https://www.sehh.es/covid-19/recomendaciones/>, publicado 13 de abril 2020

# ¿COMO EVALUAR LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO EN OSTEOPOROSIS?

## FALLAS TERAPÉUTICAS. RIESGO-BENEFICIO

**Dra. Claudia Campusano Montaña**

La osteoporosis se define como una enfermedad caracterizada por la pérdida de la masa ósea con el deterioro del tejido óseo y la disrupción de la microarquitectura, comprometiendo la resistencia esquelética y aumentando el riesgo de fractura. Es una condición crónica multifactorial, siendo la enfermedad metabólica del hueso más común en la población adulta.

A pesar de estos hechos, hay que tener presente que el riesgo de fractura no está sólo determinado por la baja masa o densidad ósea, sino también por la existencia de muchos otros factores como edad, tratamientos con medicamentos que afecten negativamente el metabolismo óseo, enfermedades previas personales, antecedentes genéticos y familiares, terapias antiosteoporóticas recibidas previamente, estilos de vida, etc. Estos factores pueden tener la misma o incluso mayor importancia en la incidencia de fracturas en cada paciente.

El tratamiento de la osteoporosis tiene por objetivo primario reducir la incidencia de las fracturas osteoporóticas. Las medidas tendientes a promover estilo de vida saludable, ingesta adecuada de calcio, niveles normales de vitamina D, actividad física y elementos tendientes a minimizar las caídas, aplicables a la población en general constituyen una recomendación fundamental e indispensable junto a la eventual intervención farmacológica. Además, antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para descartar causas secundarias de osteoporosis.

La elección de la terapia activa en osteoporosis debe ser individualizada basada en consideraciones de las características del medicamento, la facilidad de mantener adherencia y los costos. También debe tenerse en cuenta otros beneficios no relacionados con la osteoporosis como ocurre en el caso de los SERMs como el raloxifeno.

Los esquemas e indicaciones de tratamientos en un paciente determinado deben ser evaluados en términos de la magnitud y etapa de la enfermedad y de la eficacia y efectos colaterales del medicamento elegido.

La eficacia de los medicamentos antiosteoporóticos ha sido evaluada en diversos ensayos clínico que serán discutidos extensamente en otros capítulos de este libro.

Las dificultades surgen cuando se trata de comparar diferentes medicamentos entre sí ya que los diseños de los grandes ensayos clínicos son heterogéneos especialmente en las características de la población elegida y en los protocolos de cada medicamento. Así se han publicado trabajos sobre medicamentos que demuestran eficacia antifractura sólo a nivel vertebral, o para fracturas no vertebrales en globo o específicamente con efecto sobre las fracturas de cadera.

Desde el punto de vista práctico en un paciente individual, debemos tener parámetros intermedios que nos den algún indicio de la eficacia del tratamiento utilizado. Si bien muchas guías de tratamiento de osteoporosis no recomiendan su uso, otorgan un refuerzo positivo para los pacientes y eso puede mejorar la adherencia a las terapias y al control periódico.

Es por esto por lo que utilizamos seguimiento de la evolución de la masa ósea con densitometría y marcadores bioquímicos de recambio óseo.

El seguimiento densitométrico es lo más utilizado. Es importante considerar los mínimos cambios significativos en la densidad ósea en los diferentes equipos utilizados y en las regiones evaluadas siendo más sensible la medición en vértebras que en caderas que tienen coeficiente de variación mayor. No se recomienda seguimiento con medición a nivel de antebrazo dada la menor reproducibilidad de esta medición (en la práctica, esta región se mide en pacientes con osteoporosis asociada a hiperparatiroidismo primario y en pacientes en que por razones anatómicas o instrumentación quirúrgica no se pueda usar la columna o caderas).

Debe considerarse además que los intervalos entre 2 mediciones estén acorde a los mecanismos de acción del medicamento utilizado. En el caso de que se usen proformadores o anabólicos pueden verse cambios en plazos relativamente cortos, incluso menores a 1 año. Para la mayoría de los pacientes en que se utilicen antiresortivos, la sugerencia más habitual es realizar densitometrías cada 2 años.

Debe recalcar que la estabilidad de masa ósea se considera habitualmente suficiente en pacientes con osteoporosis y que los aumentos de densidad no son garantía de éxito de tratamiento. Las disminuciones significativas si representan un mensaje de alerta de eventual fracaso de tratamiento y condiciona una búsqueda rigurosa de causas de osteoporosis secundaria que inicialmente no se hubiesen detectado y eventualmente cambio a medicamentos de mayor potencia o de diferente clase.

Los marcadores bioquímicos de remodelación ósea son otro elemento que puede reflejar eficacia de tratamiento. Los más usados actualmente son  $\beta$ CTX (péptido carboxilo terminal del colágeno óseo) o PINP (péptido de extensión de procolágeno tipo 1). Lamentablemente no están disponibles universalmente y tienen variaciones que no siempre hacen sencilla su interpretación. Se mueven en consonancia con el tipo de medicación utilizada. Así los marcadores de pérdida o resorción ósea como el CTX sérico, descienden con los antiresortivos, y llegan prácticamente a ser indetectables con los bisfosfonatos más potentes y Denosumab. Estos marcadores de resorción aumentan si se usa Teriparatide o Abaloparatide, que además producen aumento de marcadores de formación dado su mecanismo de acción. El Romososumab no tiene aumento de marcadores de resorción dado que es un anabólico puro.

Los marcadores de formación ósea como las fosfatasas alcalinas óseas, osteocalcina, propeptidos del colágeno tipo I, aumentan cuando se usan anabólicos.

La magnitud de la respuesta de los marcadores en la dirección esperada según el tratamiento dentro de los 3-6 meses tiene cierto valor predictivo del aumento de la densidad ósea en grandes poblaciones, pero debido a la gran variabilidad biológica y analítica los cambios deben ser grandes para que superen el cambio mínimo significativo y tengan significación clínica en un paciente individual.

Desde el punto de vista de la práctica clínica, la correcta indicación de los medicamentos en un paciente con estudio completo y aportes adecuados de calcio y vitamina D requieren pocas veces más exámenes que una densitometría anual o bianual y eventualmente marcadores de recambio óseo a los 6 m de iniciado el tratamiento, en especial si es con anabólicos, o en pacientes con bisfosfonatos orales en los que se duda de la adherencia al tratamiento indicado.

Igualmente, complejo resulta tratar de comparar eficacia de diferentes tratamientos a nivel poblacional. Los tratamientos antiosteoporóticos generalmente se comparan mediante la reducción del riesgo relativo (RRR) de fractura, que generalmente describe la reducción porcentual en las tasas de eventos versus placebo, pero la magnitud de este valor está también condicionada por el grado de osteoporosis y habitualmente es más fácil demostrar efectividad con gran magnitud en la RRR en pacientes con enfermedades más graves.

El problema con el RRR es que no logra discriminar entre los grandes efectos de tratamiento absoluto y los muy pequeños en términos de números absolutos. Por el contrario, la reducción del riesgo absoluto (ARR) se define como la diferencia aritmética entre las tasas de eventos durante un período de tiempo. En el caso de un tratamiento antiosteoporótico, es la diferencia numérica entre la tasa de fracturas vertebrales durante 3 años con tratamiento y con placebo.

Estos elementos hacen difícil comparar los efectos de los fármacos disponibles en los diferentes estudios pivotaes ya que son poblaciones diferentes con un riesgo de fractura basal variable, con diferentes duraciones de tratamiento, etc.

Otra forma de evaluar eficacia es usar el número necesario para prevenir una fractura (NNT) y a pesar de no ser la forma más habitual podría permitir una comparación de eficacia entre diferentes medicamentos.

Como último punto, debe considerarse que la eficacia inicial de los tratamientos no siempre es igual a lo largo del tiempo. Así, algunos medicamentos han evaluado si la tasa de efecto antifractura persiste en tratamientos a largo plazo en igual magnitud. Los resultados son heterogéneos pero los estudios de extensión han demostrado persistencia de eficacia, aunque para algunos bisfosfonatos pudiera decrecer la magnitud del efecto.

En suma, podríamos catalogar un tratamiento exitoso si:

- no hay fracturas clínicas o por imágenes durante el tratamiento.
- hay estabilización o ganancia en la densidad ósea evaluada por DXA. Se considera ganancia significativa un incremento de 1 a 5% anual en columna lumbar y de 2 a 4% en cuello femoral.
- los marcadores de recambio óseo se modifican coherentemente con el medicamento usado, en particular se sugiere considerar una disminución de 50% en marcadores de pérdida ósea cuando se usen anti-resortivos.

### **Fracaso de tratamiento en osteoporosis**

La definición de fracaso terapéutico en el tratamiento de la osteoporosis es un tema controvertido, no existiendo criterios establecidos o aceptados universalmente y la mayoría de las publicaciones se basan en opiniones de expertos ya que hay poca evidencia basada en estudios clínicos.

Parte de esta falta de definición se debe a lo heterogéneo de la patología que estamos tratando y bajo el mismo diagnóstico se cuentan diferentes daños en la microarquitectura ósea que serán poco compensados por la mayoría de los fármacos. Además, hay elementos extraesqueléticos que inciden en el resultado como, por ejemplo, la sarcopenia que favorece las caídas.

Se ha establecido además que la ocurrencia de fracturas antes de 1 año de tratamiento no debe considerarse una falla del medicamento dado la latencia de acción de los diferentes medicamentos. De igual forma, no es un fracaso del medicamento si hay fracturas en pacientes no adherentes a la terapia o si existen causas activas de osteoporosis secundarias no tratadas, aunque si es un fracaso terapéutico con ese paciente específico.

Es así que un grupo de expertos de IOF sugiere los siguientes criterios de falla terapéutica en osteoporosis:

- 2 o más fracturas por fragilidad durante el periodo de tratamiento (No se considera fractura por fragilidad las fracturas de mano, cráneo, pies y tobillos)
- 1 fractura y que no haya modificación >25% de  $\beta$ CTX o PINP sérico si al inicio del tratamiento estaban alterados
- 1 fractura y una significativa disminución de la DMO (> 5% en columna lumbar o > 4% en fémur proximal)
- Mantención de marcadores de resorción altos y baja significativa de la densidad ósea

### **Riesgo vs beneficio de la terapia antiosteoporóticas**

El beneficio de los medicamentos utilizado para el tratamiento de osteoporosis sobrepasa los riesgos de un evento adverso ya que la enfermedad genera un gran deterioro de la calidad de vida del paciente e incluso la muerte y porque los efectos adversos mas comunes son leves y los mas importantes son muy infrecuentes.

En general los efectos adversos de los bisfosfonatos orales incluyen esofagitis y gastritis en especial si no se cumplen las condiciones de toma del medicamento para evitar que refluya hacia el esófago. Ha habido reportes aislados de cáncer de esófago, pero no se ha probado una relación causal con bisfosfonatos orales.

El uso de ácido zoledrónico endovenoso puede causar cuadro de fiebre, mialgias y dolores oiseos (reacción de fase aguda o *flu-like syndrome*); se produce en 20-30% de los pacientes en la primera infusión y con mucho menos frecuencia en las siguientes. Rara vez esta reacción puede ocurrir con el uso de bisfosfonatos orales, especialmente alendronato, pero suele ser de menor intensidad.

Los bisfosfonatos están indicados sólo en pacientes con tasa de filtración glomerular mayor de 30 ml/min para bisfosfonatos orales y de 35 ml / min para ácido zoledrónico. Para este último, debe vigilarse además que la infusión sea lenta (tiempo mínimo de infusión de 15 minutos) y el paciente esté bienhidratado.

El Denosumab tambien tiene un perfil de tolerancia muy bueno. Puede existir riesgo aumentado de infecciones especialmente cutáneas, pero no suele ser relevantes ni requieren necesariamente suspender terapia. Tambien se han comunicado hipocalcemias post aplicación por lo que debe tenerse la precaución de tener aporte de calcio y vitamina D adecuados.

El uso Teriparatide y Abaloparatide puede provocar efectos adversos como cefaleas, dolores musculares, calambres y mareos, pero en general son leves y no requiere suspender tratamiento salvo en casos excepcionales. Pueden aumentar la calcemia y a calciuria por lo que se sugiere monitorizar estos parámetros.

El Romososumab puede inducir hipocalcemia. De este medicamento, el riesgo mas importante, aunque poco frecuente, es el aumento de riesgo cardiovascular por lo que ha restringido la duración de esta terapia, si bien puede repetirse otro ciclo posterior a un periodo de suspensión.

En los últimos años han aparecido complicaciones que se han asociado al tratamiento prolongado con antirresortivos (bisfosfonatos y denosumab) y que han generado incertidumbre acerca de su seguridad. La importancia relativa de estos raros efectos adversos, osteonecrosis de los maxilares y fractura atípica femoral, en el tratamiento de la osteoporosis es un tema de gran controversia .

### **Osteonecrosis mandibular (ONM)**

Se define osteonecrosis mandibular asociado a fármacos a herida que no cicatriza en la mucosa oral con hueso expuesto y que dura mas 8 semanas, generalmente asociada con un procedimiento dental invasivo, como extracción dental o implante aunque se han descrito casos espontáneos. Ocurre con mayor frecuencia en condiciones de mala salud oral e infecciones y es mas frecuente tambien en los pacientes diabéticos. El riesgo absoluto de ONM en pacientes con osteoporosis se estima en rangos de 1 en 10,000 a 1 en 100,000 (0.001% a 0.01%). Normalmente estas complicaciones aparecen luego de 2 a 3 años de tratamiento en los esquemas usados en pacientes osteoporóticos. Dosis más altas y un uso más frecuente de bisfosfonatos o Denosumab usados en pacientes oncológicos, se asocian con mayor riesgo de ONM. En este grupo de pacientes,

el uso de terapia con antiangiogénicos agrava la posibilidad de esta complicación. Diferentes sociedades científicas han realizado sugerencias para el manejo de patología odontológica en pacientes en tratamiento para osteoporosis. Actualmente, la Asociación Dental Americana no recomienda detener los bifosfonatos para procedimientos dentales; sin embargo, si una extracción o implante dental está planificado o en curso, el inicio de una terapia antirresortiva podría diferirse hasta que el problema este resuelto. Otros grupos plantean 2 meses de suspensión de bisfosfonatos orales aunque la real utilidad de esta medida puede ser discutible dado la alta persistencia de los bisfosfonatos en el tejido óseo.

En todos los pacientes debe evitarse una prolongación innecesaria de la suspensión, especialmente en pacientes tratados con denosumab por el riesgo de pérdida de masa ósea y fracturas vertebrales que implica retrasos superiores a 2 meses .

En caso de un evento adverso relevante como una ONM, y aunque no hay evidencia científica que demuestre que la retirada del fármaco vaya a mejorar la evolución del proceso, debe suspenderse el medicamento y valorar la indicación de fármacos anabólicos, que además pudieran acelerar la cicatrización del maxilar comprometido

En general debemos asegurar una correcta higiene dental y revisión por un odontólogo en los pacientes con osteoporosis. Se ha sugerido el uso de del marcadores de resorción ósea como CTX para evaluar el riesgo basal de ONM en caso de tratamientos invasivos. Sin embargo, las evidencias disponibles aun no avalan su utilización rutinaria.

El temor de los pacientes a sufrir estas complicaciones puede ser un impedimento para la adherencia y el cumplimiento de las terapias antiosteoporóticas.

### **Fractura atípica de fémur (AFF)**

Esta grave complicación fue descrita en 2005 como consecuencia del uso prolongado de bisfosfonatos potentes (>5 años para los orales o >3 años para los IV). La incidencia absoluta de AFF es baja pero es una complicación muy grave. Se localiza entre el trocánter menor y la cresta supracondílea, debiendo presentar, al menos 4 de los 5 criterios mayores: traumatismo mínimo o ausente, origen de la fractura en la cortical externa y orientada en sentido transversal u oblicua (no espiral), sin conminación o, si existe, debe ser mínima, engrosamiento periostico o endoostico de la cortical externa, localizado, afectación de la cortical del lado externo (fractura incompleta) o de ambas corticales (fractura completa). Los criterios menores no son imprescindibles para el diagnóstico, pero refuerzan el mismo: grosor cortical aumentado de forma difusa en diafisis femorales, dolor en muslos o regiones inguinales, previo a la fractura, fractura bilateral de características similares y retraso en la consolidación.

La patogenia no está completamente clara, la supresión a largo plazo de la remodelación ósea causaría un deterioro de la microarquitectura ósea, reduciría el proceso de reparación ósea y conduciría a la acumulación de microdaños en las corticales de las diafisis. Algunos factores geométricos del fémur y la alineación de las extremidades inferiores están relacionados con la concentración de la fuerza mecánica en un punto.

La incidencia y el riesgo absoluto de fractura atípica de fémur en los pacientes tratados con antiresortivos tienen tasas entre 10,8 y 19,1 por 100.000 pacientes-año. La incidencia de fractura atípica de fémur es 0,3% del total de fracturas de fémur o el 5% sobre el total de las fracturas subtrocantéreas/diafisarias.

A pesar de la gravedad de esta complicación, dado que es muy infrecuente, se recomienda no suspender el tratamiento ya que el riesgo de fractura atípica de fémur es muy bajo y los beneficios en reducción de fracturas superan el riesgo de fractura atípica.

Se recomienda estar atento a la aparición de síntomas o signos prodrómicos como dolor en la raíz de los muslos, fracturas de estrés o engrosamiento cortical en estudios radiológicos.

Además del tratamiento prolongado con antirresortivos, la ONM y fractura atípica de fémur también se ha asociado con algunas comorbilidades como la diabetes o a la toma de medicamentos como inhibidores de la bomba de protones y glucocorticoides.

El tratamiento de una fractura atípica de fémur es quirúrgico y debe requerir una evaluación sistemática del lado contralateral ya que puede afectarse hasta en un 1/3 de los casos.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Dolores Shoback, Clifford J Rosen, Dennis M Black, Angela M Cheung, M Hassan Murad, Richard Eastell, Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 105, Issue 3, March 2020, Pages 587–594, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048>
- Kanis, J.A., Cooper, C., Rizzoli, R. *et al.* Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 104, 235–238 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00223-018-00512-x>
- Cosman, F., de Beur, S.J., LeBoff, M.S. *et al.* Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 25, 2359–2381 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
- Diez-Perez, A., Adachi, J.D., Agnusdei, D. *et al.* Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 23, 2769–2774 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2093-8>
- Díez-Pérez A, Adachi JD, Adami S, *et al.* Risk factors for treatment failure with antiosteoporosis medication: the global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):260-267. doi:10.1002/jbmr.2023
- Patricia Barrionuevo, Ekta Kapoor, Noor Asi, Fares Alahdab, Khaled Mohammed, Khalid Benkhadra, Jehad Almasri, Wigdan Farah, Maria Sarigianni, Kalpana Muthusamy, Alaa Al Nofal, Qusay Haydour, Zhen Wang, Mohammad Hassan Murad, Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 104, Issue 5, May 2019, Pages 1623–1630, <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00192>
- Black, Dennis M *et al.* Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 8, Issue 8, Aug 2020, 672 – 682.

# ADHERENCIA AL TRATAMIENTO. ESTRATEGIAS PARA MEJORARLO

**Dr. David Martín**

## **A. DEFINICIÓN**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia como la medida en que el comportamiento de las personas (incluida la toma de medicamentos) se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria. En su informe de 2003 sobre adherencia a la medicación, afirma que al aumentar la efectividad de las intervenciones de adherencia puede tener un impacto mucho mayor en la salud de la población que cualquier mejora específica en el tratamiento médico. Para tener resultados terapéuticos óptimos no solo debemos disponer de medicamentos eficaces y seguros, sino una adecuada adherencia a los tratamientos, ya que es una parte indispensable y crucial en la atención al paciente de manera de alcanzar los objetivos clínicos. La OMS informó que la adherencia entre pacientes con enfermedades crónicas promedia solo el 50% en los países desarrollados. La adherencia ideal debería estar alrededor del 80%.

Algunos estudios clasifican la falta de adherencia como primaria o secundaria. La no adherencia primaria es la frecuencia de la imposibilidad de los pacientes de obtener medicamentos recién prescritos para iniciar la terapia y para que sea relacionado con la futura recarga. La no adherencia secundaria se define como la medicación que no se toma según lo prescrito cuando se surten las recetas. Ambas no solo afectan el resultado clínico, sino que también afectan los costos financieros del sistema de salud. Esta definición se ha complementado con dos términos como la persistencia y el cumplimiento. La persistencia es definida como el tiempo que ocurre desde el inicio a la finalización del tratamiento y el cumplimiento es la cuantificación de la medicación adecuadamente recibida, complementando ambas, podremos lograr una adecuada adherencia.

Estos términos anteriores pueden generar confusión, y preferimos para esta guía la definición de la International Osteoporosis Foundation (IOF) y la European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) que definen la adherencia terapéutica como el proceso por el cual los pacientes toman sus medicamentos según lo prescrito, compuesto de a) iniciación (toma de la primera dosis) , b) implementación (dosis real corresponde al régimen de dosificación prescrito, desde el inicio hasta la última dosis) y c) interrupción (se detiene la toma del medicamento)

En el contexto de las enfermedades crónicas, la no adherencia a los medicamentos generalmente empeora los resultados de los tratamientos, llevando a un mayor riesgo de eventos médicos adversos, más consultas médicas, tasas más altas de hospitalización, y mayores costos de atención médica. Existen muchas razones para la no adherencia a los medicamentos, y el conocimiento de estos podría ayudar a los médicos a dirigirse a los pacientes en la necesidad de intervención, diseñar estas intervenciones y ayudar a los investigadores para planificar estudios de adherencia.

En relación con la osteoporosis postmenopáusica, la adherencia a los tratamientos es deficiente, por lo que genera un aumento alarmante de las fracturas provocadas por la misma. Las investigaciones indican que la osteoporosis se puede prevenir combinando la prevención de caídas con farmacoterapia efectiva y oportuna

En la literatura abundan los determinantes de la falta de adherencia. La OMS ha clasificado estos factores en cinco categorías principales: a) relacionadas con el paciente) relacionadas con la terapia, c) relacionado con la condición, d) sistema de salud y e) factores socioeconómicos, estos factores serán tomados en cuenta en nuestra guía para mejorarlos.

## **B. COMO IDENTIFICARLA**

Para promover la participación de los pacientes dependemos de una medición válida y fiable del constructo sobre la adherencia terapéutica. Indiscutiblemente, no existe un patrón de oro para medir el comportamiento de adherencia terapéutica.

La evaluación exacta del comportamiento de la adherencia terapéutica es necesaria para la planificación de tratamientos efectivos y eficientes.

Los métodos que evalúan la adherencia a la medicación se pueden clasificar en métodos de medición directos (medición de las concentraciones de un medicamento o su metabolito en la sangre o la orina) e indirectos. Los métodos más comunes (indirectos) para identificar a los pacientes con riesgo de incumplimiento fueron el autoinforme del paciente, los monitores electrónicos de medicamentos (frascos de pastillas) o los datos de reclamos de farmacia para medir las brechas en el suministro. El autoinforme del paciente es el método más práctico para identificar a los pacientes no adherentes en el contexto de la atención clínica, pero puede sobreestimar la adherencia en comparación con métodos objetivos, como los monitores electrónicos de medicamentos y los datos de reclamos de farmacia.

Morisky y col. desarrollaron una escala (MMAS-8 ) con respecto a los comportamientos comunes de toma de medicamentos que conducen a la omisión de la toma de medicamentos en pacientes con numerosas enfermedades crónicas. El MMAS-8 tiene estimaciones agrupadas aceptables de consistencia interna en diabetes tipo 2, osteoporosis e hipertensión y ha sido validada para evaluar la adherencia a la medicación en mujeres posmenopáusicas prescritas para la terapia de osteoporosis con bifosfonatos, durante al menos 15 meses.

Otra herramienta para la medición es la Escala de Adherencia a los Medicamentos (PMAS) que realiza el sistema nacional de salud americano. Es una escala orientada al paciente, flexible para evaluar un medicamento o un esquema de tratamiento y puede usarse para diferentes enfermedades.

Tabla 1. Sistema de información de medición de resultados informados por el paciente del Instituto Nacional de Salud (Estados Unidos): Escala de adherencia a la medicación (PMAS) utilizando las rigurosas pautas de desarrollo del instrumento (PROMIS®)

Pregunta	Expresión	Opciones de respuesta
1	Cuántas veces por día se supone tome su medicamento	Menos de una vez por día, una vez al día, dos veces al día, tres o más veces por día
2	Conoce como tomar este medicamento según lo recomendado	Totalmente en desacuerdo, no de acuerdo, ni en desacuerdo ni de acuerdo, de acuerdo, totalmente de acuerdo
3	Conoce porque debe tomar el medicamento	Totalmente en desacuerdo, no de acuerdo, ni en desacuerdo ni de acuerdo, de acuerdo, totalmente de acuerdo
4	Cree que es importante tomar el medicamento	Totalmente en desacuerdo, no de acuerdo, ni en desacuerdo ni de acuerdo, de acuerdo, totalmente de acuerdo
5	Cree que el medicamento está funcionando	Totalmente en desacuerdo, no de acuerdo, ni en desacuerdo ni de acuerdo, de acuerdo, totalmente de acuerdo
6 <sup>(a)</sup>	Toma la medicina como se la recomendaron	Nunca, raramente, a veces, casi siempre, siempre
7 <sup>(a)</sup>	Recuerda tomar el medicamento	Nunca, raramente, a veces, casi siempre, siempre
8 <sup>(a, b)</sup>	No toma el medicamento por los efectos secundarios que me molestaron	Nunca, raramente, a veces, casi siempre, siempre
9 <sup>(a)</sup>	Pare de tomar el medicamento porque no lo necesito	Nunca, raramente, a veces, casi siempre, siempre
10 <sup>(a)</sup>	Pare de tomar el medicamento por el costo	Nunca, raramente, a veces, casi siempre, siempre
11 <sup>(a, c)</sup>	Me molesta el medicamento por los efectos secundarios	Para nada, un poco, algo, bastante, mucho
12 <sup>(a)</sup>	El costo de mi medicamento ha sido una dificultad financiera para mí y familia	Para nada, un poco, algo, bastante, mucho

n texto, “En los últimos 7 días. . . “. b Administrado con las instrucciones específicas del elemento: “Nota: Seleccione” Nunca “si no tiene efectos secundarios”. C Administrado con la instrucción específica del elemento: “Nota: Seleccione” Nada “si no tiene efectos secundarios”. Modificado y traducido de: Peipert JD, Badawy SM, Baik SH, et al. Development of the NIH Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Medication Adherence Scale (PMAS). Patient Prefer Adherence. 2020;14:971-983. Published 2020 Jun 9. doi:10.2147/PPA.S249079

## **C. COMO MEJORARLA**

### **C.1 Relacionados con el paciente**

La educación del paciente puede ser una forma útil de mejorar el cumplimiento, ya que la alfabetización en salud que permite al paciente leer, comprender y actuar sobre información sanitaria de calidad mejora la comprensión de la enfermedad y la adherencia terapéutica.

El compromiso del paciente en las decisiones sanitarias respetando la autonomía del mismo, aumenta la probabilidad de que los tratamientos estén alineados con las necesidades y sus preferencias, finalmente conducen a mejores resultados.

En las enfermedades crónicas predomina la personalidad tipo D y las mujeres con diagnóstico de osteoporosis pueden presentar mayores niveles de ansiedad depresión, ira y afecto negativo por lo tanto los aspectos psicosociales del paciente influyen en la adherencia a los tratamientos. Por lo tanto, se debe tener una intervención complementaria como tratamiento antidepresivo y/o consejo psicológico como garantía para que en estos pacientes podamos conseguir el éxito en la prevención secundaria de fracturas. En este tipo de pacientes conocer cómo son estos pacientes a través de diferentes cuestionarios, establecer una buena relación de comunicación con ellos y sus familias, estar atentos a la comunicación no verbal y revisar si su medicación puede ser optimizada, además de referir al paciente con un profesional de salud mental en caso de tenerlo disponible.

Debemos realizar: a) intervenciones de asesoramiento o asesoramiento al paciente realizadas por enfermeras, médicos o asesores capacitados, utilizando enfoques de asesoramiento, discusiones de grupo, autorregistro de emociones y sesiones educativas sobre la osteoporosis, su tratamiento y la importancia de los hábitos de vida saludables, b) potenciar las emociones positivas a nivel terapéutico o de intervención, c) Intervenciones conductuales mediante sesiones de asesoramiento o asesoramiento que utilizan indicaciones para tomar medicamentos ( incluyen indicaciones para tomar medicamentos a través de llamadas telefónicas, despertadores, calendarios y pastilleros junto con folletos educativos sobre la osteoporosis), d) control cognitivo a través de técnicas de detección de pensamientos disfuncionales (Terapia cognitiva de Beck), entrenamiento en solución de problemas y técnicas de control de la ira, e) educación del paciente (por ejemplo, sesiones de asesoramiento telefónico personalizadas y periódicas con educadores en salud)

### **C.2 Relacionados con factores socio-económicos**

El costo económico anual ajustado por específico por enfermedad/persona de la no adherencia osciló entre \$ 949 y \$ 44.190 (en dólares estadounidenses de 2015). Los costos atribuidos a la falta de adherencia por todas las causas oscilaron entre \$ 5.271 y \$ 52.341.

Los factores asociados a una alta tasa de fallas en la adherencia relacionada con los costos fueron: no tener cobertura de seguro para medicamentos recetados, tener mala salud, tener un ingreso familiar bajo, tener menos de 65 años y tener una salud más precaria.

El copago se refiere a una cantidad fija de pago que realizan los pacientes por un servicio de atención médica cubierto. Aunque la adherencia a la medicación mejoró con la reducción de los costos compartidos, como un copago más bajo, una mayor cobertura de medicamentos y un límite de prescripción, también se encontró que los pacientes con un esquema de pago de subsidios de medicación completa (medicación sin costo) la tasa de no adherencia es alta, especialmente en la enfermedad no grave o que el paciente no esté educado en la importancia de la enfermedad.

Se desconocen los factores que pueden influir en la no adherencia entre los pacientes subvencionados. Puede influir: 1) la cantidad de dinero gastado en medicamentos, 2) la carga financiera percibida de la medicación, y 3) tipo de pacientes y enfermedades tales como enfermedades crónicas y de edad joven.

Debemos tomar en cuenta en el manejo de los costos: a) el riesgo moral e intentar conferir al paciente la noción de responsabilidad por los costos, b) proveer asistencia social a esta población a través del estado o seguros, c) apoyo social a través de una serie de recursos psicológicos (proveniente de otras personas) que son significativas para el paciente y que lo hacen sentirse estimado y valorado, d) manejo integral de medicamentos mediante la expansión de programas integrales de gestión de medicamentos a través de farmacéuticos clínicos a través de prácticas colaborativas con médicos y otros prescriptores, para mitigar estos costos evitables y mejorar los resultados del paciente.

### **C.3 Relacionados con el medicamento**

Los bifosfonatos (BF) comprenden un grupo de medicamentos bien establecidos, más prescritos, efectivos y de primera elección, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas y la prevención de fracturas osteoporóticas. Sin embargo, la mala adherencia (entre un 28-85% al año, media de 66.93%) y la poca persistencia con la terapia con BF pueden reducir sus beneficios, aumentando el riesgo de fractura.

Influye la administración complicada por vía oral, donde la tableta se toma en ayunas y el paciente debe permanecer en posición vertical durante aproximadamente una hora para evitar el reflujo esofágico y la esofagitis. Buscando alternativas para lograr mayor adherencia, se desarrollaron nuevas formulaciones con menor frecuencia en la toma del medicamento, demostrando en varios estudios que la formulación mensual mejoró (duplica) la adherencia que el régimen semanal y el original diario.

Comparado con otros medicamentos indicados para la osteoporosis, en un estudio se encontró una persistencia a los dos años del 10.3% para ranelato de estroncio y 45.4% para denosumab. Comparando Teriparatide y denosumab con BF, estos tenían un menor riesgo (RR 0,76) de abandono del tratamiento. A los dos años el denosumab es el que obtuvo menor riesgo de discontinuación (RR 0,6) con un 83% de persistencia

La persistencia con Teriparatide (diario) mejoró en los pacientes que se inscribieron en un programa de apoyo. Definitivamente debemos manejar un régimen adecuado de tratamiento para reducir el número de medicamentos en los pacientes crónicos polimedcados. Al mejorar o implementar un régimen de dosificación más amigable del medicamento, permitirá una mayor persistencia a largo plazo.

### **C.4 Relacionado con la enfermedad (Osteoporosis)**

Se sabe que las enfermedades silentes crónicas registran una menor adherencia que las enfermedades crónicas sintomáticas, ya que, en estas últimas al tratarse, el enfermo puede observar una clara mejoría de sus síntomas. Hay que tomar en cuenta también, el tiempo de evolución de la enfermedad, su naturaleza o las expectativas de curación. Al ser la osteoporosis una enfermedad silente (sin síntomas), solo al producirse una fractura, puede provocar que los pacientes no tengan una buena adherencia a los tratamientos. En un metaanálisis, los pacientes seguidos entre 1 y 2,5 años, se evidenció un riesgo combinado de fractura del 46% en pacientes no adherentes al tratamiento versus pacientes adherentes. El riesgo de fractura fue menor para las fracturas no vertebrales (16%) y de cadera (28%) que para las fracturas vertebrales clínicas (43%). Esto son datos que deben conocer los pacientes para que tomen conciencia del riesgo de la enfermedad.

Debemos mejorar y trabajar: a) los factores relacionados con la capacidad de aceptación de la enfermedad por parte del paciente, el conocimiento y las creencias del paciente acerca de su enfermedad, b) la motivación para tratarla, c) el grado de la discapacidad (física, social y vocacional), d) la velocidad de progresión y gravedad de la enfermedad, e) la confianza o autoestima en su capacidad para involucrarse en comportamientos terapéuticos de la enfermedad, f) la disponibilidad de tratamientos efectivos y las expectativas con respecto al resultado del tratamiento y, g) las consecuencias (percepción de riesgo) de la adherencia deficiente (fracturas) como ya mencionamos.

### C.5 Relacionado con el sistema de salud y el medico

Para el manejo de las enfermedades crónicas y mejorar la adherencia al tratamiento, los médicos deben tener o aprender habilidades de comunicación, practicar una medicina asertiva y un adecuado asesoramiento. Partiendo de las habilidades sociales y el control emocional, que son requisitos indispensables para la buena comunicación, el asesoramiento implica, además, ser capaces de transmitir estos recursos. Mediante un contacto interpersonal cercano entre los médicos y sus pacientes elimina la sensación de miedo y se puede llegar incluso a inducir posibles cambios en la conducta, actitud o creencias de los pacientes, en los casos en que fuese necesario hacerlo para mejorar su salud y la adherencia al tratamiento.

Algunas medidas son: a) terapias cognitivo-conductuales (como entrevistas motivacionales a cargo de consejeros capacitados); b) recordatorios de toma de medicamentos (como llamadas de recordatorio de reabastecimiento o uso de monitores electrónicos de drogas para monitoreo y recordatorio en tiempo real); c) incentivos para promover la adherencia (como reducir los copagos y pagar a los pacientes y médicos para lograr los objetivos del manejo de la enfermedad), d) asesoramiento sobre medicamentos apoyado en los farmacéuticos clínicos, e) entregar suministros más largos de medicamentos, f) **intervenciones de mensajería de teléfonos móviles pueden proporcionar beneficios para apoyar el autocuidado de enfermedades a largo plazo**, g) breve intervención telefónica del farmacéutico (incluida la educación, mayor frecuencia de monitoreo de la enfermedad por teléfono o visitas de seguimiento en persona y recordatorios de reabastecimiento),

De entre todas ellas, la variable que consideramos más significativa es la relación médico-paciente: a) La calidad de la comunicación médico-paciente, b) la empatía o la capacidad del médico de reconocer lo que su paciente padece, c) la capacidad para motivar al paciente a cumplir las pautas terapéuticas, d) la receptividad del médico para compartir con el paciente la responsabilidad del tratamiento

En la siguiente tabla resumimos las estrategias que han sido validadas para mejorar la adherencia

Estrategias para mejorar la adherencia	Relación Paciente	Relación Terapia	Relación enfermedad Osteoporosis	Relación Factores socio-económicos	Relación Sistema de Salud Médicos
Educación	X	X	X		
Programa de pacientes (Alianza autoridades sanitarias, Asociaciones de pacientes, farmacéuticas)	X	X	X	X	X
Asesoramiento con educación					X
Asesoramiento con monitoreo de la adherencia					X
Recordatorios de la toma	X				
Simplificación de las dosis		X			
Tiempo adecuado explicación de la posología					X
Apoyo social				X	X
Terapias conductuales del medico					X
Comunicación asertiva del medico					X
Cobertura del pago parcial o total del medicamento				X	X
Mejorar la motivación con terapias conductuales y apoyo social	X				X
Mayor confianza y asertividad del Médico especialista vs Medico General					X



## LECTURAS RECOMENDADAS

- OPS. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción [internet] [consultado junio de 2020]; Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/WHO-Adherence-Long-Term-Therapies-Spa-2003.pdf>
- OMS. Informe sobre la salud en el mundo 2003 - Forjemos el futuro. [internet] [consultado junio de 2020]; Disponible en: <https://www.who.int/whr/2003/es/>
- M. A. Fischer, M. R. Stedman, J. Lii et al., "Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions," *Journal of General Internal Medicine*, vol. 25, no. 4, pp. 284–290, 2010
- Hilgsmann M, Cornelissen D, Vrijens B, et al. Determinants, consequences and potential solutions to poor adherence to anti-osteoporosis treatment: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporos Int*. 2019;30(11):2155-2165. doi:10.1007/s00198-019-05104-5
- Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA*. 2018;320(23):2461-2473. doi:10.1001/jama.2018.19271
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10(5):348–54. Epub 2008/05/06. PMID: 18453793
- Reynolds K, Viswanathan HN, Muntner P, et al. Validation of the Osteoporosis-Specific Morisky Medication Adherence Scale in long-term users of bisphosphonates. *Qual Life Res*. 2014;23(7):2109-2120. doi:10.1007/s11136-014-0662-3
- Peipert JD, Badawy SM, Baik SH, et al. Development of the NIH Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Medication Adherence Scale (PMAS). *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:971-983. Published 2020 Jun 9. doi:10.2147/PPA.S249079
- Miller TA. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2016;99(7):1079-1086. doi:10.1016/j.pec.2016.01.020
- Cheen MHH, Tan YZ, Oh LF, Wee HL, Thumboo J. Prevalence of and factors associated with primary medication non-adherence in chronic disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2019;73(6):e13350. doi:10.1111/ijcp.13350
- Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(1):e016982. Published 2018 Jan 21. doi:10.1136/bmjopen-2017-016982
- Aziz, H., Hatah, E., Makmor Bakry, M., & Islahudin, F. (2016). How payment scheme affects patients' adherence to medications? A systematic review. *Patient preference and adherence*, 10, 837–850. <https://doi.org/10.2147/PPA.S103057>
- Fardellone P, Lello S, Cano A, et al. Real-world Adherence and Persistence with Bisphosphonate Therapy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Clin Ther*. 2019;41(8):1576-1588. doi:10.1016/j.clinthera.2019.05.001
- Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2010;21(11):1943-1951. doi:10.1007/s00198-009-1134-4
- Reyes C, Tebe C, Martinez-Laguna D, et al. One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2997-3004. doi:10.1007/s00198-017-4144-7

- Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Ström O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015;26(10):2401-2411. doi:10.1007/s00198-015-3253-4
- Sato M, Tsujimoto M, Kajimoto K, Uetake H, Shimoda H, Fujiwara S. Effect of a patient-support program on once-daily teriparatide adherence and persistence in the Japan Fracture Observational Study (JFOS). *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):74. Published 2018 Jul 5. doi:10.1007/s11657-018-0487-8
- Zaugg V, Korb-Savoldelli V, Durieux P, Sabatier B. Providing physicians with feedback on medication adherence for people with chronic diseases taking long-term medication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD012042. Published 2018 Jan 10. doi:10.1002/14651858.CD012042.pub2
- Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs.* 2013;73(6):545-562. doi:10.1007/s40265-013-0041-3
- de Wit M, Cooper C, Tugwell P, et al. Practical guidance for engaging patients in health research, treatment guidelines and regulatory processes: results of an expert group meeting organized by the World Health Organization (WHO) and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(7):905-915. doi:10.1007/s40520-019-01193-8



**SECCIÓN III**

**OSTEOPOROSIS  
SECUNDARIA**

# CAUSAS FRECUENTES DE OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO Y SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN INTESTINAL

**DRS. OSWALDO DANIEL MESSINA  
BEATRIZ OLIVERA**

## Hiperparatidoidismo primario

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una enfermedad endócrina relativamente común causada por la producción excesiva de hormona paratiroidea. Entre el 85-90% es el resultado de un adenoma benigno paratiroideo, aproximadamente en 10% es causado por adenomas múltiples o hiperplasia de las 4 glándulas paratiroideas. Muy raramente (<1%) puede ser causado por carcinoma paratiroideo. El HPTP es la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes ambulatorios. Su prevalencia se estima en 1-4/1000 en la población general. Las mujeres son afectadas más que los hombres, la mayoría de los casos son diagnosticadas en mujeres postmenopáusicas (la relación de incidencia de mujeres/hombres es 3:1). Cuando se diagnostica en niños o adultos <35 años puede ser parte de síndromes multiendócrinos-genéticos. En aproximadamente 10% de los casos el hiperparatiroidismo pertenece a formas familiares (Tabla1).

**Tabla 1: Hiperparatiroidismo familiar: clasificación, genes vinculados y tipo de herencia.**

TIPO	GEN AFECTADO	HERENCIA
MEN I	Menina -	AD
MEN II A	Pro-oncogen RET+	AD
HPT asociado con tumor de mandíbula	HRPT 2 o CDC73	AD
HIPOCALCIURIA HIPERCALCEMIA FAMILIAR	RsCa	AD (HETERO)
HPT 1° NEONATAL GRAVE	RsCa	AD (HOMO)
HPT 1° FAMILIAR AISLADO	HRPT 2/ MEN1/Crp 2	

Abreviaciones: MEN: Neoplasia endócrina múltiple- RET: reorganizado durante la transfección -  
RsCa: receptor sensor del Calcio

Las paratiroides regulan los niveles de calcio sérico liberando hormona paratiroidea. La disminución del calcio iónico plasmático es detectada por el receptor sensor de calcio de las células principales que aumentan la producción y secreción de PTH. La PTH incrementa la reabsorción tubular renal de calcio y la resorción ósea mediada por osteoclastos. También estimula la conversión de la 25 OH D3 a 1-25 hidroxivitamina D que a su vez aumenta la absorción intestinal de calcio.

El HPT primario no debería definirse como una entidad nosológica, sino como entidad bioquímica

caracterizada por hipercalcemia con niveles elevados o inapropiadamente normales para dicha hipercalcemia. Esta dupla es común a todas las formas clínicas de la enfermedad.

La signos y sintomatología de la enfermedad dependen de:

- a) De las acciones de PTH sobre los órganos blanco
- b) De los efectos secundarios de la hipercalcemia
- c) De la presencia de enfermedades asociadas

a) Acciones de la PTH

En hueso estimula osteocitos y osteoclastos con aumento de la reabsorción ósea y liberación de calcio, fósforo y bicarbonato al líquido extracelular y estimula a los osteoblastos , con aumento de la formación ósea .

En riñón aumenta la reabsorción tubular de calcio, con relativa hipercalcemia y la síntesis de calcitriol y disminuye la reabsorción tubular de fosforo y de bicarbonato y causa aminoaciduria.

En intestino la PTH aumenta la absorción de calcio directamente y a través del calcitriol .

b) Efectos de Hipercalcemia

Resistencia a la hormona antidiurética (HAD) en el túbulo contorneado distal

Aumenta la producción de gastrina

Perturba el sistema renina – angiotensina- aldosterona.

Aumenta la sensibilidad a catecolaminas

Incrementa el producto calcio – fósforo

c) Presencia de enfermedades asociadas: si forma parte de formas genéticas familiares, como MEN I y MEN II, pueden presentar sintomatología relacionada con otros tumores como adenomas pituitarios, tumores pancreático-duodenal, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides.

### Síntomas y signos por sistema:

En la actualidad, en los países desarrollados, aproximadamente el 80- 85% de los pacientes presenta una enfermedad asintomática y sólo entre 15-20 % una forma sintomática.

Afectación ósea: inicialmente la PTH deteriora el hueso cortical (predominante en esqueleto total, cuello de fémur y radio medio), posteriormente afecta el hueso trabecular, pero en forma tardía. Aunque con menos frecuencia en la actualidad, ya que en general el HPTP se diagnostica en etapas más tempranas, puede ocasionar dolor óseo incluso severo, fracturas patológicas y osteítis fibrosa quística, caracterizada por resorción subperióstica en las falanges y en tercio externo de las clavículas , imágenes radiológicas de “sal y pimienta “en cráneo y tumores pardos en huesos largos en las formas más avanzadas.

Síntomas neuromusculares: pueden presentar una miopatía proximal con debilidad muscular, fatiga e incluso cansancio mental. Se han descrito algunos síntomas psiquiátricos, depresión , ansiedad y alteración de la memoria.

Afectación renal: litiasis renal, nefrocalcinosis, hipercalciuria e incluso disminución del clearance de creatinina.

Afectación cardiovascular: en el HPTP clásico se observaba, por la evolución más prolongada, calcificaciones vasculares, miocárdicas y valvulares

Otras manifestaciones poco frecuentes en la actualidad, ya que están relacionadas con hipercalcemias más severas y evolución prolongada son: pancreatitis subaguda, úlcera péptica, crisis de gota aguda o pseudogota por depósitos de cristales de pirofosfato de calcio intra articular.

Laboratorio: se confirma con calcemia elevada (total corregida por albuminemia o calcemia iónica elevada) en presencia de PTH elevada o inapropiadamente normal en ausencia de condiciones que puedan simular PHTP ( como diuréticos tiazídicos o litio).

Otros parámetros: hipofosfatemia, hiperfosfaturia, marcadores remodelamiento óseo elevados en aquellos con enfermedad ósea activa e hipercalciuria en aproximadamente 30% de los pacientes.

### Diagnóstico por imágenes.

La localización preoperatoria se utiliza principalmente en los candidatos para paratiroidectomía mínimamente invasiva, y en aquellos con HPTP recurrente o persistente. Estas técnicas de

localización de adenomas paratiroides se utilizan para guía del cirujano, una vez que el diagnóstico de HPTP ha sido efectuado. Incluyen ecografía de cuello, centellograma por sustracción con Iodo- sestamibi Tc99, con o sin SPECT y/o tomografía computada. Excepcionalmente los adenomas pueden asentar sobre paratiroides ectópicas que generalmente se ubican en tórax superior sobre bronquios fuente y en estos casos el diagnóstico se realiza por angiografías, resonancia magnética o tomografía computada.

En el caso de ubicar un ovillo vascular se puede dosar PTH en muestras de sangre pre y post formación ovillar para evidenciar el salto en los niveles de PTH.

El tratamiento de elección en los pacientes con hiperparatiroidismo sintomático y en los pacientes asintomáticos si presentan alguna de las situaciones descriptas en la tabla 2 es la cirugía del adenoma y/o hiperplasia.

Tabla 2: Indicaciones para el tratamiento quirúrgico de pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático\*.

Calcemia: > 1mg/dl o >0.25 mmol/L del límite superior del valor de referencia para calcemia total y >0.12 mmol/L para Ca++.
Edad: < 50 años
Clearance creatinina < 60ml/min
Calciuria >400mg/día (investigar el aumento del riesgo de litiasis renal)
Nefrocalcinosis, litiasis renal o aumento del riesgo de litiasis renal.
Densidad mineral ósea (DMO) T- score < -2.5 en columna lumbar, cuello femoral, fémur total o radio1/3 medio en mujeres postmenopáusicas u hombres
Individuos <50 años
Fracturas vertebrales

\*Bilezikian SJ et al: J Clin Endocrinol Metab 99: 3561-69, 2014.

En los casos que por razones clínicas no puede indicarse la cirugía se puede indicar tratamiento médico:

1) Tratamiento antiresortivo: Se ha indicado bifosfonatos, en aquellos con densidad ósea disminuida. Se ha observado en metanálisis que esta medicación mejoró la DMO vertebral y de cadera.

También se ha utilizado terapia hormonal de reemplazo que aumentó DMO, sin modificación de calcemia iónica ni niveles de PTH.

2) Calcimiméticos que son medicamentos que imitan la acción del calcio. Estos medicamentos pueden “engañar” a las glándulas paratiroides para que estas liberen menos PTH. Un ejemplo

es el Cinacalcet que actúa aumentando la sensibilidad del receptor sensor del calcio, disminuyendo los niveles de calcemia y PTH. Su indicación debe considerarse en pacientes con HPTP sintomático, cuando la cirugía no es una opción.

No hay datos de riesgo de fractura con ninguna de los tratamientos médicos en pacientes con HPTP.

3) En todos los casos, es muy importante controlar los niveles de vitamina D, idealmente niveles 25OHD e" 20 ng/ml; ya que en los casos de déficit moderado o severo de vitamina D ocurrirá un aumento de los niveles de parathormona.

Como conclusión: El HPTP se presenta en los países desarrollados mayormente como asintomático, por la detección precoz por los screenings de laboratorio multicanal de rutina.

La paratiroidectomía es curativa en pacientes sintomáticos y en asintomáticos de acuerdo a las indicaciones de las guías. Se ha observado aumento de la DMO, disminución del riesgo de fracturas, y de litiasis renal con la cirugía. El tratamiento médico( antiresortivo o calcimiméticos) puede indicarse en aquellos con contraindicaciones para la cirugía, que no quieren someterse a la misma o no presentan las indicaciones de la guías.

### **Síndromes de malabsorción y deterioro oseo (osteoporosis / osteomalacia)**

El síndrome de malabsorción se define como el conjunto de síntomas y signos producidos por el déficit nutricional que se origina por la inadecuada absorción a nivel intestinal de nutrientes ya sea proteínas, grasas , carbohidratos, vitaminas y minerales . Entre las causas mas frecuentes se destaca la enfermedad celiaca que consiste en una intolerancia al gluten con base inmunológica , proteína presente en el trigo, la cebada y el centeno que provoca una afectación intestinal en forma de inflamación mucosa crónica, hiperplasia criptica y atrofia vellositaria.

Como consecuencia se malabsorben nutrientes como calcio , proteínas y vitamina D que son vitales para el desarrollo y metabolismo oseos . En estos casos se evidencian disminución de la densidad mineral osea que suele recuperarse luego de efectuado el diagnostico e instituida la dieta sin gluten .Otras causas incluyen intolerancia a la lactosa y síndromes de insuficiencia pancreática crónica .Otras causas incluyen síndrome post gastrectomía , enfermedad de Chron ,cirugía bariátrica e insuficiencia pancreática crónica y enfermedades hepáticas crónicas como cirrosis biliar primaria, hepatitis crónicas , hepatopatías alcohólicas y síndromes colestaticos crónicos. En el caso de la enfermedad celiaca puede producir alteraciones en el metabolismo y absorción de la Vitamina D y calcio conduciendo a raquitismo en las primeras décadas de la vida y luego osteomalacia en los adultos. Su prevalencia es de alrededor del 1% en la población general.

En el caso de la malabsorción originada por enfermedad celiaca los valores de densidad mineral osea correlacionaron con los valores de Vitamina D plasmáticos y la afectación osea se puede manifestar como osteoporosis con un componente osteomalacico por defivit de Vitamina D y malabsorción de proteínas y calcio.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son dolor óseo , debilidad muscular , elevación de los valores de fosfatasa alcalina y retardo en el crecimiento óseo en infantes y púberes . Pueden ocurrir fracturas de costillas y de cuerpos vertebrales.

Algunos estudios que incluyeron biopsias óseas han demostrado hallazgos mixtos de osteoporosis y osteomalacia con exceso de hueso no mineralizado .

Su diagnóstico se basa en la presencia de anticuerpos anti gliadina, anti endomisio pero especialmente en la presencia de anticuerpos anti transglutaminasa .

Más del 50% de los pacientes celíacos no tratados tienen pérdida de masa ósea detectada por DXA y los pacientes con enfermedad celíaca tienen con más frecuencia osteoporosis y fracturas por fragilidad especialmente del radio distal .La microarquitectura ósea se encuentra alterada especialmente el hueso trabecular . El tratamiento fundamentalmente se basa en la dieta libre de gluten y el aporte de calcio y vitamina D. Si luego de 24 meses no hay recuperación de la densidad mineral se debe administrar un fármaco osteoactivo .

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R et al: Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international Consensus. *Osteoporos. Int* (2017) 28:1-19
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R et al: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99:3561-69.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP et al : A 10 year prospective study of primary hyperparathyroidism with o without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999, 341: 1249-55
- Lundstam K, Heck A, Mollerup C et al : Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* (2015 ), 100: 1359-67
- Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M et al : Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five -year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 4860-7
- Sankaran S, Gamble G, Bolland M, Reid IR, Grey A (2010): Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1653–62



# OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES (OPGC)

OSVALDO DANIEL MESSINA

Los corticoides son agentes farmacológicos ampliamente utilizados en la práctica clínica diaria para el tratamiento de múltiples afecciones incluyendo patologías alérgicas, pulmonares crónicas dermatológicas, autoinmunes, reumatológicas, neurológicas y nefrológicas entre otras entidades. La cortisona fue indicada por primera vez en un paciente por Hench y Kendall en 1949 en la clínica Mayo de Rochester Minnesota en una paciente con artritis reumatoidea . en 1950 los Dres Hench, Kendall y Reichstein ganaron el Premio Nobel de Medicina .

Se estima que el 0.5% de la población general y un 1.75% de las mujeres mayores de 55 a los reciben en forma prolongada. En los Estados Unidos se realizan aproximadamente 10 millones de prescripciones anuales generando, en el mercado farmacéutico genera alrededor de 10 mil millones de dólares por año. Su administración prolongada se asocia a efectos adversos (EA) entre ellos osteoporosis, miopatía esteroidea en especial con agentes fluorados, efectos metabólicos como retención hidrosalina, hiperglucemia, hipercolesterolemia y elevación de triglicéridos.

Otros EA incluyen mayor propensión a infecciones, aterosclerosis prematura, hipertensión arterial, afinamiento cutáneo, estrías y equimosis y hábito de Cushing por redistribución de la grasa corporal y oftalmológicos como cataratas. Ya en 1932 H Cushing describió que “los cuerpos vertebrales comprimidos eran tan blandos que podían ser cortados con un cuchillo” ( H Cushing : The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Bulletin Johns Hopkins Hosp 50:137-195, 1932 )”.

La osteoporosis asociada al uso de glucocorticoides (OPGC) es un evento adverso en la práctica clínica en los pacientes que reciben glucocorticoides por períodos mayores a 3 meses y a dosis mayores a 2,5 mg de prednisona o su equivalente por día. La pérdida ósea ocurre en los primeros 6 meses de la terapia con GC, depende de la duración y dosis diaria y acumulada de GC y afecta inicialmente hueso trabecular aunque luego también hueso cortical. El riesgo de fractura aumenta en alrededor del 50 % de los pacientes tratados aumentando hasta un 60 % en pacientes tratados con 20 mg de prednisona o su equivalente por lo que el uso prolongado de GC se asocia con un mayor riesgo de fractura siendo esta relación no lineal con la disminución de la densidad mineral ósea. Este hecho evidencia que los GC interfieren en la microarquitectura ósea y no solamente originan una disminución en la densidad mineral ósea. Por cada -0.5 DS de disminución en la DMO aumenta el riesgo de fractura en columna lumbar 3 veces mientras que en pacientes con osteoporosis postmenopáusica el riesgo aumenta 1.5 y por cada -0.4 DS de disminución de la DMO en cadera aumenta el riesgo de fractura 2.2 en pacientes que reciben GC y solo 1.4 en mujeres con OP postmenopausica.

La fisiopatología de la OPGC incluye varios aspectos. Disminuyen la función de los osteocitos y osteoblastos y aumentan su apoptosis. Aumentan la génesis de los osteoclastos aumentando la actividad del sistema de activación RANK RANK L. Por ambos mecanismos disminuyen la formación ósea y aumentan la resorción. Además tienen efectos neuroendocrinos disminuyendo los niveles de hormonas de crecimiento, de IGF I y de esteroides sexuales, disminuyen la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción induciendo un balance cálcico negativo.

Además inducen proteólisis de las miofibrillas interfiriendo con la función muscular y aumentando el riesgo de caídas.

Todo paciente que iniciara tratamiento con GC por un período prolongado debería ser evaluado clínicamente efectuando el examen físico habitual, análisis de laboratorio general que incluyan niveles de calcio y fosforo en sangre y orina, calcio ionico, 25 OH vitamina D, TSH, fosfatasa alcalina, PTH, radiografía de columna dorsal y lumbar perfil o evaluación de VFA por DXA un valor inicial de DXA de columna lumbar, fémur proximal y radio no dominante ( que es el área esquelética que pierde densidad mineral osea mas tempranamente y es fidedigno por no tener contenido de grasa intramedular el cual puede modificarse con la terapia con GC) y una evaluación del índice FRAX. Las evaluaciones densitometricas deberían ser evaluadas en forma inicial y luego anualmente. En los últimos tiempos se agrego al arsenal diagnostico la evaluación de TBS (Trabecular bone score Figura 1). Es muy importante remarcar que se deberá utilizar la menor dosis posible que permita controlar la enfermedad que motivo la prescripción de los GC, mantener la movilidad un programa de rehabilitación adecuado y controlar los aspectos nutricionales que aseguren un aporte de calcio diario de al menos 1200 mg de calcio y reducir la ingesta de sodio.

Se recomienda mantener los niveles de vitamina D por encima de los 30 ng/ml de 25 OH Vitamina D séricos.

Numerosas guías de práctica clínica se han publicado en varias regiones del mundo todas las cuales están basadas en los mismo datos epidemiológicos resumidos hasta aquí en este capítulo en las cuales se han sugeridos diversas acciones terapéuticas .

### **(Tabla 1 , 2)**

Antes de la utilización del algoritmo FRAX, los umbrales de intervención terapéutica estaban basados en la dosis y tiempo de administración de los GC y en los valores de densidad mineral ósea en términos de T-score. Actualmente los pacientes se estratifican en cuanto a su riesgo de fractura en riesgo bajo, mediano o alto según el valor de FRAX para OP mayor sea menor a 10 %, entre 10 y 20% o mayor a 20%. También se consideran de alto riesgo pacientes con un T-score por DXA menor a -2.5 o en antecedente de fractura.

En 2017 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) actualizó sus guías de práctica clínica para OPGC puntualizando como umbrales de tratamiento los valores de FRAX con valores de corrección (para riesgo de fractura de cadera o para osteoporosis mayor (columna vertebral, antebrazo, cadera u hombro) para bajas dosis (menores a 2,5 mg) de 0.8 y para dosis mayores de 7,5 mg de 1.15, sin factor de corrección para dosis entre 2,5 y 7,5 mg /día y fijando los siguientes grupos para riesgo de fracturas.

#### 1 Adultos mayores de 40 años de edad:

- \* Alto riesgo de fractura: fractura previa, varones mayores de 50 a y mujeres post menopáusicas con un T score por DMO menor a -2.5 en cadera y/o columna lumbar. Valor de FRAX ajustado para OP mayor de mas del 20% o para cadera de mas del 3%
- \* Riesgo moderado de fractura: FRAX OP mayor entre 10 y 19% , para fractura de cadera entre 1 y 3 %
- \* Riesgo bajo: Riesgo de fractura para OP mayor menor a 10% y para Fractura de cadera menor a 1%

#### 2 Adultos menores de 40 a de edad

- \* Riesgo alto:Antecedente de fractura previa

\* Riesgo moderado: Z-score menor a  $-3$  para columna lumbar y/o cadera. Rápida pérdida ósea ( más del 10% por año en cadera o columna lumbar). Tratamiento continuo con prednisona por más de 6 meses a una dosis mayor de 7,5 mg.

\* Bajo riesgo de fractura: Ninguno de los factores arriba mencionados además de recibir tratamiento con GC

#### Tipos de recomendaciones (GRADE)

- A Fuertes recomendaciones: son aquellas medidas confiables cuyos efectos positivos superan sus efectos indeseables. La mayoría de los pacientes no desearían seguir estas recomendaciones.
- B Recomendaciones condicionales: Efectos deseables que probablemente superen a los efectos no deseables. La mayoría de los pacientes desearían seguir estas recomendaciones.
- C Recomendaciones de buenas prácticas clínicas: los beneficios superan a los efectos indeseables pero las evidencias que las sustentan son indirectas y no garantizan recomendaciones GRADE D .

#### Recomendaciones de buenas prácticas clínicas

Para todos los grupos de pacientes

Evaluación de riesgo de caídas, fragilidad y otros factores de riesgo para osteoporosis.

Exámen físico incluyendo peso, altura, examen espinal y de fuerza muscular.

La primera evaluación debería ser al inicio del tratamiento con GC o dentro de los primeros 6 meses y repetir esta evaluación anualmente.

Para mayores de 40 años de edad: agregar evaluación FRAX y DMO y repetir DMO cada 1-3 años para sujetos aun no tratados y anualmente si son pacientes en tratamiento .

Evaluar cada 12 meses en pacientes con dosis altas de GC o si hay preocupación por pobre adherencia al tratamiento y cada 24 meses luego de haber completado el tratamiento .

#### Recomendaciones de tratamiento

Optimizar ingesta de calcio y vitamina D y modificar estilos de vida (hábito de fumar, sedentarismo y alcohol, niveles de evidencia C) Calcio 1200 mg x día , Vitamina D 800 U por día Tratar varones y mujeres (sin potencialidad de embarazo) menor a 40 años y mayores de 40 años en riesgo moderado o alto con Bifosfonatos orales (alendronato , risedronato ) Bifosfonatos IV ( ácido zoledrónico).

Teriparatide (fuerte recomendación en pacientes con alto riesgo mayores de 40 años Denosumab Raloxifeno (solo para mujeres postmenopáusicas en quienes ninguna de las medicaciones listadas pueden ser indicadas).

#### Consideraciones especiales durante el tratamiento

Se considera falla terapéutica al tratamiento en una paciente si:

luego de 18 meses de administración de un bifosfonato oral ocurre una pérdida ósea significativa de DMO de al menos un 10%. En este caso indicar otro agente (teriparatide o denosumab) o un bifosfonato IV si la falla al tratamiento se debio a pobre adherencia o absorción oral al mismo.

Luego de un tratamiento completo con un BF oral el paciente permanece en riesgo moderado o alto. Una vez discontinuado el tratamiento con GC si el paciente se halla en riesgo bajo se puede suspender el tratamiento osteo activo .

#### Recomendaciones condicionales para poblaciones especiales

Mujeres adultas con potencialidad de embarazo en riesgo de fractura moderado o alto que no planean gestación: BF orales o teriparatide.

Trasplante de órganos solidos: tratamiento contunio con GC, en trasplante renal evitar denosumab. Población pediátrica entre 4 y 17 años de edad: optimizar calcio y vitamina D. BF oral si el riesgo de fractura es elevado y la terapia con GC será mayor de 0.1 mg/kg por mas de 3 meses.

Muy alta dosis de GC (mayor de 30 mg de prednisona o dosis total de mas de 5 gramos y edad mayor a 30 años). BF oral: si existe antecedente de fractura previa, teriparatide.

Recientemente dos publicaciones han demostrado superioridad de denosumab cuando se compararon con risedronato en una población que recibio tratamiento con glucocorticoides tanto en aquellos pacientes que iniciaban la terapia con GC como en aquellos que continuaban recibéndola al momento de su inclusión en el estudio clínico.

A la fecha la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos aprobó para el tratamiento de la OPGC BF orales, Ac Zoledronico, teriparatide (2009) y denosumab (2018).

Hace tres décadas se desarrolló una molécula llamada deflazacort (DFC) derivado oxazolinico de la prednisolona que demostró eficacia terapéutica con menos efectos colaterales incluyendo menor inducción de hábito de Cushing, menor intolerancia a la glucosa y retraso del crecimiento en infantes y menor afectación osea en pacientes con polimialgia reumática y con artritis reumatoidea a una equipotencia de 4 mg de los agentes metilados, 5 mg de prednisona y 6 mf de DFC.

Esta equipotencia fue luego cuestionada postulando que la misma seria de 4 mg – 5 mg y 7,5 mg de DFC en vez de 6 mg. Con esta equipotencia no se realizaron estudios clínicos.

No obstante esta molécula fue aprobada por EMA y por varias agencias latinoamericanas y se comercializa actualmente en España, Italia, Francia, Reino Unido y varios países latinoamericanos incluyendo Brasil, Argentina, México y Colombia entre otros.

En los últimos tiempos se hallan en investigación nuevas moléculas de glucocorticoides con acción selectiva en la transrepresión que modula los efectos terapéuticos benéficos y no sobre la transactivacion que inducen los efectos adversos (SEGRA , Selective glucocorticoid receptor agonists, DAGR dissociated agonists of GC receptor). (Figura 2).

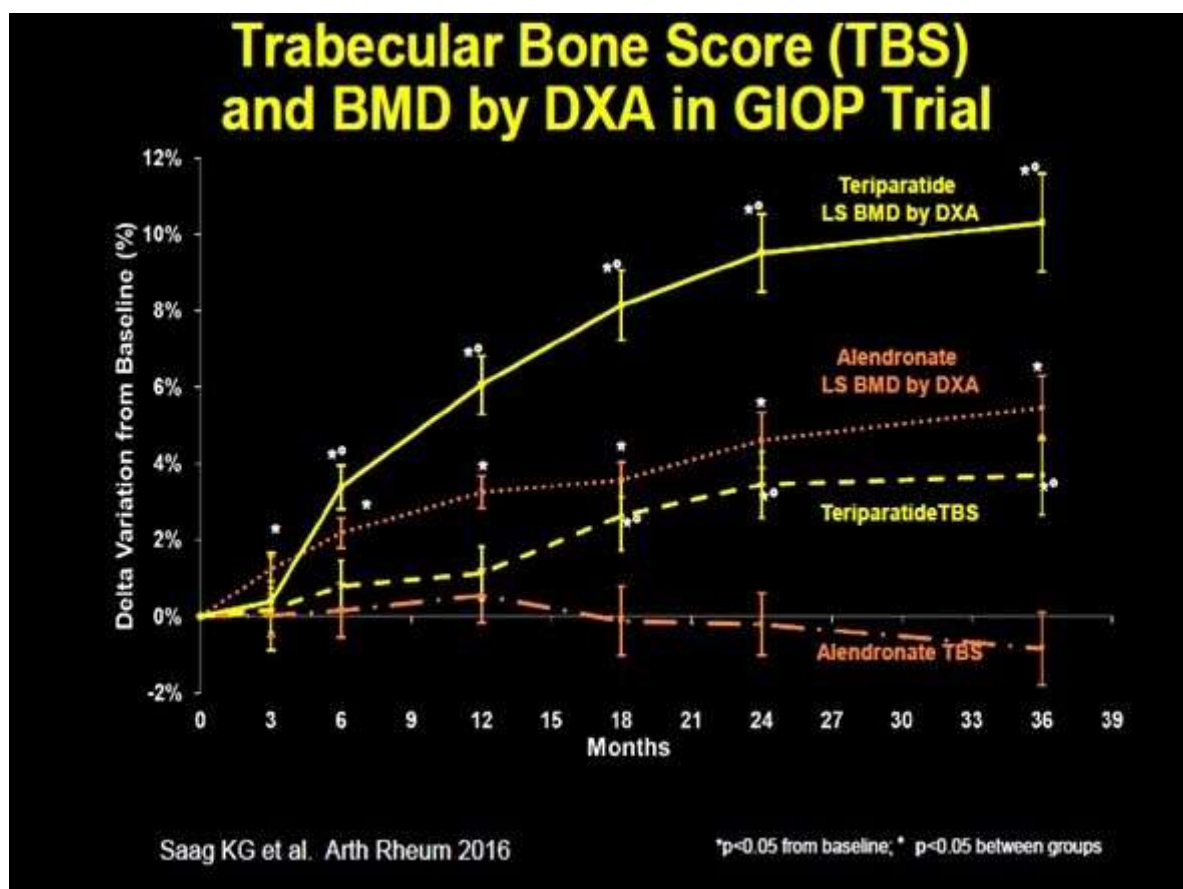
Otras estrategias interesantes para minimizar los efectos adversos de los GC administrados de manera prolongada están relacionadas al momento y horario del día de administración del glucocorticoide . (figura 3 ).

#### Consideraciones prácticas

1 La indicación de dosis supra fisiológicas de GC por un tiempo mayor a 3 meses esta asociada al aumento del riesgo relativo de fracturas vertebrales y extravertebrales.

- 2 Los GC reducen la formación de hueso, aumentan los mecanismos de resorción y la porosidad cortical.
- 3 Se deberá tratar a los pacientes con la menor dosis posible de GC que permita controlar las manifestaciones que motivaron su indicación.
- 4 Medidas terapéuticas tempranas basadas en los umbrales terapéuticos según los valores de FRAX son recomendables incluyendo modificaciones en el estilo de vida ,prevención de caídas ,ejercicios de fortalecimiento muscular ,ingesta de calcio 1200 mg por día y mantenimiento de niveles adecuados de vitamina D mayores a 30 ng/ml.
- 5 Bifosfonatos orales e intravenosos, denosumab y teriparatide fueron aprobadas por las entidades regulatorias para el tratamiento de la OPGC
- 6 Los pacientes deben ser evaluados con examen físico que incluya peso, altura, radiología espinal dorsal y lumbar o VFA por DXA para evidenciar fracturas vertebrales y DMO de columna lumbar, radio no dominante y fémur proximal inicial y cada 12 meses.

Figura 1.Trabecular Bone Score en OPGC



Frank Buttgere it et al Lancet 2005

Figura 2. Reproducido con permiso F Buttgeritt

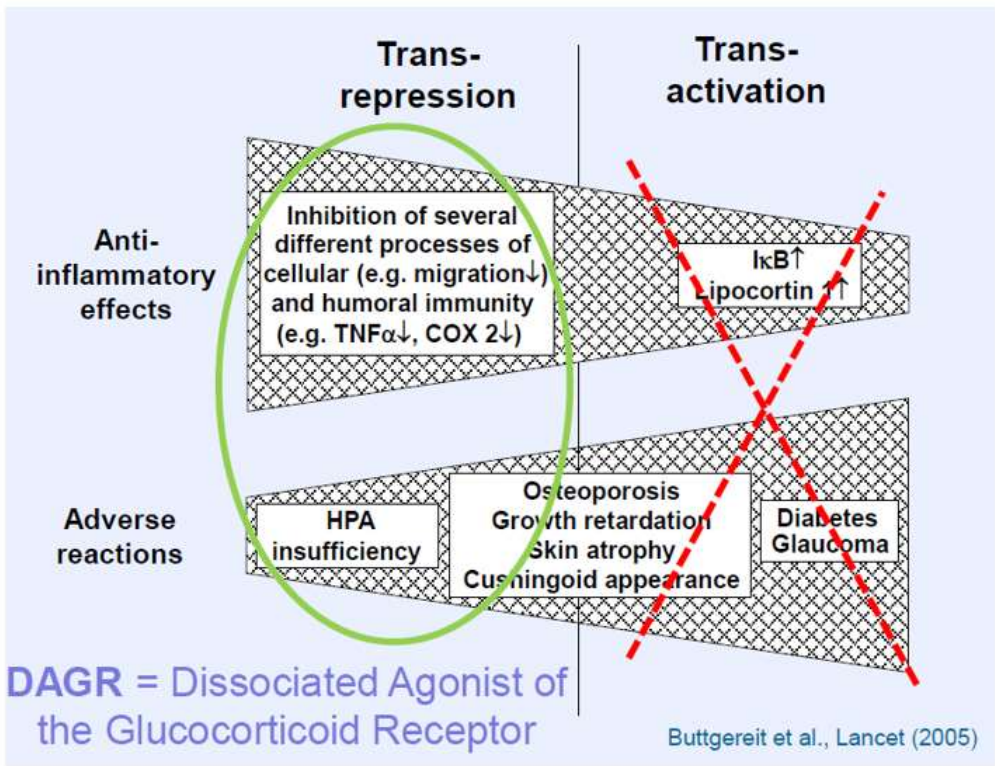


Figura 3. Momento de administración de GC y sus efectos

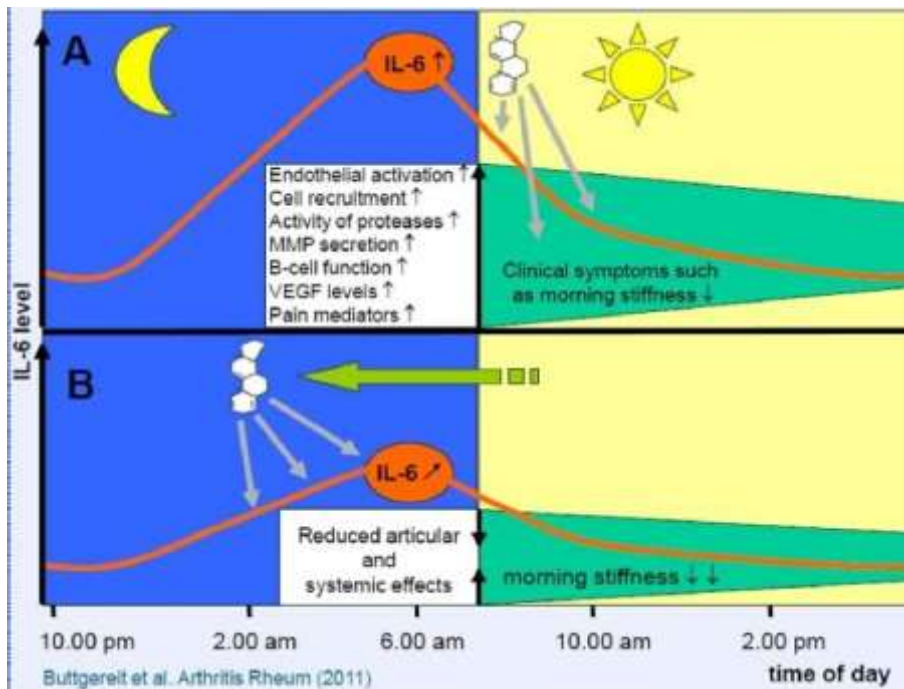


Tabla 1 Guías de practica clinica y Consensos publicados de OPGC

Entidad	Fecha de Publicación		Umbral de Int Terapéutica
Royal Coll Physicians, Nos	2002	Todos	Edad + de 65 a, GC+3 meses Tscore menor a -1.5
Dutch Soc Rheum	2004	Mujeres Post y Varones+70a Mujeres premen y varones Todos los pacientes GC	GC+7.5mg/día GC +7.5 mg/día Tscore <- 2.5>15mg or previus FX
Japanese Soc for Bone and Min Res	2005	Todos los pacientes +18 años	Dosis GC>5mg/día Fx previa o DMO <80% pmmo 90% pmmo GC>10mg/día
Belgium Bone Club	2006	Todos los pacientes	Dosis GC>7.5mg/día >3 meses
Darverband Osteoporose	2009	Todos los pacientes	Dosis GC>7.5mg/día >3 meses
Am Col Rheumatol	2010	Mujeres postmenopausicas y Varones >50 años	Dosis GC>7.5 mg/día > 3 meses, Bajo riesgo Frax o Fx mayor. Cualquier dosis de GC>3mese y riesgo medio  FRAX entre 10y 20% o Fx mayor o alto riesgo (FRAX>20%) o FX mayor Mujeres Premsin pot Gesta y Varone <50a GC<5mg7dia por 1-3 m +Fx o GC >3m+Fx GC>7.5mg/día +3meses+ Fx
Osteoporosis Canadá	2010	Todos los pacientes	Dosis GC>7.5 mg7dia+3 meses+>50años
Brazilian Soc Rheumatol	2012	Mujeres Postmenopáusicas	Dosis GC>5mg/días > 3 meses
Brazilian Med Assoc	2012	Varones iniciando GC	Dosis GC>5mg7dia >3 meses Tscore <-1.0
Brazilian Assoc of Physical Med	2012	Varones rec GC	Dosis Gc>5mg7dia +>3 mese +Tscore - 1.8
IOF European Colcif Tissue Soc	2012	Mujeres Postmenopausicas y Varones >50 años	GC>7.5 mg7dia o > 70 años o Fx o Tscore <-1.5 Mujeres premenopausicas Varones <50 años GC +3 meses +Fx
NAT Osteoporis Guideline grup (UK)	2013	Todos los pacientes	FRAX equivalente a Fx por fragilidad

**OSTEOPOROSIS SECUNDARIA**

French Soc Rheumatol	2013	Mujeres Postmenopausicas y Varones>50años	Dosis>7.5mg7dia o>70años o Fx o Tscore <-2.5 o GRIO
NOF (USA)	2014	Mujeres Postmenopausicasy varones>50años	Fx o Tscore<-2.5 o Tscore entre -1. Y -2.5 +FRAX >20% MOF o >3% FX de Cadera
SAO Soc Arg de OP	2016	Todos los pacientes	Dosis >5mg7dia +>3 meses
ACR, Am Col Rheumatol	2017	Mujeres y Varones <40años	Riesgo moderado o alto por FRAXBForales ,BF IV, Dmab, Teriparatide(recomendad o si alto riesgo >40 años

<b>Droga</b>	<b>Autor</b>	<b>Nro. y Sexo</b>	<b>Indicación</b>	<b>Duración</b>	<b>Resultado</b>
Alendronato Vs. Placebo	Saang K 1995	477 ♂ ♀	Prevención y Tratamiento	12 meses	Aumento de la DMO en CL y detuvo la pérdida ósea en cadera. Tendencia en reducir fracturas.
Alendronato Vs. Placebo	Ardachi J 2001	208 ♂ ♀	Prevención y Tratamiento	24 meses	Aumento de la DMO en CL previno la pérdida ósea en cadera. Redujo la incidencia de fracturas vertebrales
Risedronato Vs. Placebo	Cohen 1999	224 ♀ ♂	Prevención	12 meses	Previno la pérdida de DMO en CL Y Cadera. Tendencia a reducción de incidencias de fracturas
Risedronato Vs. Placebo	Reid I 2000	290 ♀ ♂	Tratamiento	12 meses	Incremento de la DMO en CL. Y Cadera. Tendencia a reducción de incidencias de fracturas.
Risedronato Vs. Placebo	Wallach 2000	518 ♀ ♂	Prevención y Tratamiento	12 meses	Previno la pérdida de DMO en CL. Y Cadera. reducción de incidencias de fracturas Vertebrales.
Zoledronato Vs. Risedronato	Reid I 2000	546 ♀ ♂	Tratamiento	12 meses	Aumento de la DMO en CL y Cadera con Zoledronato. Disminución e incidencias de fracturas en ambos grupos.
Zoledronato Vs. Risedronato	Reid I 2000	288 ♀ ♂	Prevención	12 meses	Aumento de la DMO en CL y Cadera con Zoledronato y Risedronato.
Zoledronato Vs. Risedronato	Sambrook P 2012	152 ♂	Tratamiento	12 meses	Mayor incremento de la DMO de CL. con Ac. Zoledronico. Baja incidencia de fracturas en ambos grupos
Zoledronato Vs. Risedronato	Sambrook P 2012	78 ♂	Prevención	12 meses	Aumento de la DMO en CL y con Risedronato.
Teriparatide Vs. Alendronato	Saag 2007	428 277 ♀ PM 98 ♀ Prem. 53 M	Tratamiento	18 meses	Aumento de la DMO en CL y Cadera mayor con Teriparatide. Reducción de incidencia de y fracturas con Teriparatide
Teriparatide Vs. Alendronato	Langdani 2012	377 227 ♀ PM. 97 ♀ Prem. 53 ♂	Tratamiento	18 meses	Aumento de la DMO en todos los grupos de Ptes en CL
Teriparatide Vs. Risedronato	Gluer 2013	82 ♂	Tratamiento	18 meses	Aumento de la DMO en CL mayor con Teriparatide. Tendencia de fracturas con Teriparatide

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Glucocorticoid induced osteoporosis : who to treat with what agent ?. Rizzoli R , Biver E. Nat Rev Rheumatol 11,98-109 (2015) .
- A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis . Lekamwasam JD ,Adachi JD,Agustusdei D.,Bilezikian J , Boonen S, Borgstrom F, Cooper C, Diez Perez A ,Eastell R, Hofbauer LC, JA Kanis JA , Langdahl BL , Lesnyak O, Orentlicher R, McCloskey E , Messina OD , Napoli N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Sambrook P, Silverman S, Sosa M, Stepan J, Suppan G ,Wahl DA, Compston J E , Joint IOF –ECTS GIO guidelines working group Osteoporosis Int.2012 23(9):2257-76.
- Guías para el diagnóstico , la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en el adulto. Messina OD ,Somma LF, Tamborenea MI, Castelli GE , Riopedre AM, Lancioni G , Larroude MS . Actual Osteol 2016, 12(2) 107-125 .
- American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid – induced osteoporosis . Buckley L , Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J , Hansen KE, Humpfrey MB, Lane N , Magrey M , Miller M, Morrison L , Rao M et al Arthritis Care Res , 2017 , Vol 00 N 00 , ACR .
- Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Kanis JA , Johansson H, Oden A. McCloskey E Osteoporosis Int 2011 .
- Official positions for FRAX , clinical regarding glucocorticoids ; the impact for the use for glucocorticoid on the estimate by FRAX of the 10 year risk of fracture from Joint Official positions development Conference of the International Society for clinical densitometry (ISCD) and International Osteoporosis Foundation , IOF on FRAX . Leib ES et al . J Clin Densitom , 2011, Jul-Sept ;14(3):212-9
- Denosumab vs risedronate in glucocorticoid – induced osteoporosis ; final results of a twenty four month randomized , double blind , double dummy trial . Saag K , Pannaciulli N , Geusens P, Adachi JD, Messina OD , Morales Torres J , Emkey R , Butler P , Yin Y, Lems W . Arthritis and Rheumatology , Vol 71 ,N 7 , July 2019 , 1174-1184
- Glucocorticoid induced osteoporosis : new insight into the pathophysiology and treatments . Lane N Curr Osteoporosis Rep 2019 , Feb 17 (1) 1-7
- Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy – induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide Saag K , Agustusdei D, Hans D, Kohlmeier L , Krohn K, Leib E et al Arthritis and Rheumatology , Vol 68,N9 , September 2016 , 2122-2128
- Glucocorticoid – induced osteoporosis : an update Compston J . Endocrine 2018 July , 61(1): 7-16



# OSTEOPOROSIS MASCULINA

**Dr. Anselmo Palacios**

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea con deterioro de la micro arquitectura del tejido óseo, conduciendo a mayor fragilidad ósea y tendencia a la fractura. Representa una causa mayor de fractura más allá de los 50 años con importantes secuelas y aumento de la mortalidad especialmente en hombres. La osteoporosis es silente hasta que aparece la fractura, por lo cual no se diagnostica precozmente siendo más prevalente en mujeres quienes acuden con más frecuencia a los chequeos médicos y quienes después de los exámenes ginecológicos usuales son evaluadas de rutina con estudios densitómetros específicos. En el hombre, en general, se estima que esta entidad es subestimada, sub diagnosticada y sub tratada en comparación con las mujeres y muy escasos estudios en el hombre llevan a un consenso de como y cuando deben hacerse los despistajes de osteoporosis en el hombre y debemos tener en cuenta que la osteoporosis masculina es casi siempre secundaria a morbilidades (65-70%) y solo un 30-35% son de etiología primaria, principalmente genéticas. Así se observa que las complicaciones post fractura son mayores en el hombre y la mortalidad es claramente superior (dos veces más chance de morir por fractura de cadera en comparación a las mujeres) y solo un 4.5% de hombres reciben antiresortivos comparados con la mujer (49.5%).

**EPIDEMIOLOGIA:** en general, no se conoce el número de hombres con osteoporosis y se ha estimado que en USA hay 1.2 millones de hombres con osteoporosis y unos 8 a 13 millones presentan osteopenia.. En Dinamarca mediante densitometría ósea, se estudió 600 hombres de 60 a 74 años, encontrándose 10.2 % de osteoporóticos. Otro estudio de la Unión Europea reporta cifras de hasta 5.5 millones osteoporóticos. La prevalencia general en USA en mayores de 50 años se estima en 6.6% y hasta 16.6 % en hombres cercanos a los 80 años. Otros datos europeos para 2010,informan de 22 millones de mujeres osteoporóticas y solo 5.5 millones de hombres y 1.2 millones habían tenido fracturas por aumento de la fragilidad ósea .Los datos de osteoporosis en el hombre son muy debatibles debido a los valores de densidad mineral ósea y los rangos de referencia utilizados femeninos vs masculinos. El conocido estudio MrOS mostro una proporción de 2.2% de hombres osteoporóticos usando el rango de referencia de mujeres y 9.4% usando el rango para hombres lo cual crea una controversia aun no resuelta.

La proyección de fracturas por osteoporosis en el hombre se estima en 13 a 25% siendo menor que en mujeres la cual se acerca a un 50% y a medida que la edad avanza, el número total de fracturas aumentara un 34% cerca del año 2025 hasta casi 1.6 millones de casos por año con costos cercanos a los 15.5 billones de euros para tener una mejor información de la magnitud de esta prevenible enfermedad tanto en hombres como en mujeres. El hombre alcanzara unos 10 años más tarde los niveles de osteoporosis debida a la mayor exposición androgénica en comparación con la mujer que perderá protección hormonal con la aparición de la menopausia. Un hombre de 60 años tiene cerca de un 25% de posibilidad de tener una fractura osteoporótica y a los 90 años, 1 de cada 6 hombres tendrá una fractura de cadera. Estimaciones de la Fundación Internacional de Osteoporosis revelan que 1 de cada 5 hombres de más de 50 años tendrán una fractura a lo largo de su vida mientras que en la mujer será 1 de cada 3 .En otros estudios, se ha encontrado que solo 24% de pacientes que tuvieron una fractura vertebral tenían osteoporosis mientras que un 1.5% de pacientes con osteoporosis tenían una fractura vertebral. La prevalencia de fracturas en USA (cadera) puede ir de 0.56/1000 pacientes/año a los 60 años hasta 13/1000 pacientes/año hacia los 85 años. Estas estimaciones proyectan un 6% de chance de fracturarse en algún momento de la vida de un hombre.

En general, la prevalencia de fractura vertebral o de cadera en hombres maduros es de 1/3 del de las mujeres pero la frecuencia de complicaciones post fractura es claramente mayor comparados con la mujeres. De las fracturas osteoporóticas, las de cadera son las que más contribuyen a las complicaciones y cada año 80.000 hombres se fracturan la cadera de los cuales 1/3 morirán en el primer año y otro 1/3 se fracturara nuevamente. Después de una primera fractura, el chance de tener otra, aumenta 4.6 veces en la cadera y aumentos claros se han observado en pacientes tratados con antiandrogenos u orquiectomia por cáncer de próstata. Las complicaciones tromboembolicas con insuficiencia cardiorrespiratoria son la principal causa de mortalidad tanto en hombres como en mujeres de manera que el médico tratante debe tomar inmediatas medidas de prevención de embolismo pulmonar una vez establecido el diagnostico de fractura especialmente de cadera y que requieren corrección quirúrgica.

**ETIOLOGIA:** Hay dos fases básicas para la maduración ósea en el humano tanto hombres como mujeres, primero la obtención del pico de masa ósea y luego la etapa de recambio óseo a medida que avanza la edad. Estas fases pueden afectarse por diferentes condiciones y patologías, estilo de vida, con morbilidades y uso de medicamentos. Cerca de la 3ra década, se alcanza el pico de masa ósea en columna y cadera y la hormona de crecimiento y los esteroides sexuales influyen notablemente en el hombre. El ejercicio, el peso corporal, la ingestión adecuada de calcio, vitamina D y proteínas de alto valor biológico así como la predisposición genética con varios genes implicados, favorecen la ganancia de masa ósea. Otros factores como el tabaquismo, alcohol, algunas enfermedades de la infancia (acidosis tubular), exposición a glucocorticoides y drogas antiepilépticas disminuyen el alcance de un buen pico de masa ósea. El esqueleto se renueva cada 10 años mediante la remodelación ósea y el hueso viejo es sustituido por hueso nuevo y el aumento de la edad se asocia a mayor recambio óseo con un desbalance entre la resorción y la formación ósea que producirá un descenso de la densidad mineral ósea cerca de un 1% anual lo cual comienza cerca de los 40 años y este deterioro de la calidad y cantidad de hueso puede acelerarse sin una causa aparente o secundaria a otras condiciones.

Cerca de los 45-55 años, el hombre presenta un descenso más gradual de los esteroides sexuales en comparación a la mujer como ya mencionamos. Se asume que hasta un 40% de mujeres menopaúsicas y 60% de hombres, tienen factores contribuyentes para osteoporosis como la hipovitaminosis D presente en 70% de los casos y cerca de un 40% de los casos de osteoporosis primaria, tienen factores subclínicos. Esta hipovitaminosis D pasa desapercibida frecuentemente aun en países tropicales como documentamos en un pequeño grupo de evaluaciones de esta vitamina en un laboratorio privado de Caracas donde encontramos un promedio de 27 ng/ml de vitamina D en muestras seleccionadas al azar en pacientes de una consulta general, valor obviamente inferior a las cifras deseables de más de 30ng/ml.

Las causas secundarias más comunes incluyen: Hipogonadismo primario o secundario, Diabetes Mellitus, déficit de Vitamina D, estilo de vida sedentario o aun exceso de ejercicio, tabaquismo, baja ingestión de calcio, hipercortisolismo endógeno, esteroides, quimioterapia, tratamientos para HIV, de privación androgénica, enfermedad pulmonar crónica, síndromes de mala absorción, artritisreumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, hepatopatías, nefropatías, esclerosis múltiple, mieloma múltiple y debemos agregar la hipercalciuria, el hiperparatiroidismo y rara vez el hipertiroidismo donde se presenta un alto recambio óseo. En la experiencia venezolana, vale la pena destacar los datos de los Drs. Vitale, Riera y Cedeño de Valencia en la cual evaluaron 107 pacientes osteoporóticos de 62 años promedio con una incidencia de fractura de 26% (únicas 61.3% y múltiples 38.2%) siendo las predominantes las vertebrales con 61.2% y las causas asociadas: Idiopáticas (34%), esteroides (23%), Hipogonadismo (16%), alcoholismo (14%), prolongada inmovilidad (5%), hiperparatiroidismo (2%). Dichos pacientes después de terapia antiresortiva y algunos con esteroides anabólicos, calcitonina y vitamina D, lograron mejoría de la densidad mineral en fémur de 5.5% en el primer año y 1.5% al segundo año y en columna vertebral 5.5% y 4.5% en el mismo periodo, destacando que después de 12 meses de terapia, el 91% no seguían el tratamiento indicado.

**DESPISTAJE Y FACTORES DE RIESGO:** no hay un acuerdo universal para identificar estos potenciales individuos o aquellos con alto riesgo de fractura por lo cual es importante evaluar

previamente los distintos factores de riesgo y seleccionar a quien realizarle el estudio de densidad mineral ósea. En el mencionado estudio MrOs siguieron casi 6000 hombres y encontraron un elevado aumento de riesgo de fracturas no vertebral después de los 50 años de edad o más asociados a 1 antidepresivos tricíclicos, caídas recientes, depresión y pobre función neuromuscular, parámetros que fueron independientes de la densidad mineral ósea. Al tener 3 o más de estos factores de riesgo, hubo un aumento de 6 veces de tener una fractura no vertebral.

Varias de la asociaciones científicas relacionadas con osteoporosis han sugerido realizar la DXA (Absorciometría fotónica dual de fuente radiológica el cual es el procedimiento más utilizado para detectar pérdida de masa ósea) en hombres mayores de 70 años y en menores de 50 años con fracturas previas y otros factores de riesgo. La baja densidad mineral ósea es de por si un pobre predictor de fractura en hombres y en bajo un estudio, se reportó que el 21 % de hombres maduros con fractura no vertebral y 39% de hombres con fractura de cadera, tenían un T-score debajo de -2.5, de manera que otras herramientas son necesarias como el FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) el cual es un algoritmo computarizado que calcula la probabilidad a 10 años de una fractura de cadera o de una fractura mayor osteoporóticas utilizando factores de riesgo con la opcional inclusión de la densidad mineral ósea y es el mejor predictor de fractura de cadera. Los factores de riesgo incluyen el peso corporal, sexo, altura, fractura previa, historia familiar de fractura de cadera, tabaquismo, osteoporosis secundaria, uso de glucocorticoides, artritis reumatoidea, tres o más unidades de alcohol diarios y densidad mineral ósea en fémur utilizando DXA. En resumen de estos procedimientos diagnósticos, la DXA es particularmente útil para identificar hombres a mayor riesgo representados por aquellos con osteoporosis por el T-score mientras FRAX puede ser útil para identificar aquellos hombres a riesgo a pesar de densidad mineral ósea normal o el T-Score en el rango de osteopenia. Además el riesgo de fractura calculado por FRAX puede subestimarse en hombres especialmente con causas secundarias como la diabetes. Así en el Reino Unido, FRAX se utiliza para escoger a quien se le practicara DXA y para decidir tratamiento.

Otras herramientas o algoritmos utilizados son el CAROC de la Asociación Canadiense de Radiología y Osteoporosis, el nomograma GARVAN y el G fracture, los cuales incorporan edad y sexo aunque difieren en otros factores de riesgo pero estas herramientas no han sido totalmente validadas en la población masculina. Métodos más novedosos incluyen la evaluación de la calidad vertebral semicuantitativa y la morfométrica cuantitativa que estima la altura de la vértebra mediante radiografía convencional de columna (MRX o Morfometric X Ray radiography o en imágenes obtenidas de scans DXA (MXA o Morfometric X Ray Absorciometría). Otras evaluaciones objetivas incluyen la Tomografía cuantitativa (QCT) y la Resonancia magnética aunque hay limitaciones por la exposición a radiación y los efectos indeseables de la incomodidad del ruido generado. (Estas técnicas tienen la ventaja de poder diferenciar fracturas osteoporóticas de lesiones neoplásicas óseas).

Se ha sugerido medir DXA en hombres mayores de 65 años solo cuando hay factores de riesgo probados y que sean candidatos para terapia antiresortiva.. En hombres menores de 50 años, solo la Sociedad Canadiense de Osteoporosis recomienda la DXA en casos de prolongado uso de esteroides, Hipogonadismo y síndromes de mala absorción. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica no tiene límites de edad para la DXA en hombres con factores de riesgo, recomendándola en todo hombre menor de 70 años.

La Academia Europea de Andrología recomienda despistaje en hombres con valores de testosterona total menores de 300 ng/ml o cuando hay candidatos para deprivación androgénica por cáncer de próstata o clara historia de hipogonadismo desde la pubertad o en el adulto con insuficiencia gonadal temprana. Es conveniente recordar que hay una estrecha relación entre la función de las células de Leydig testiculares y los osteoblastos a través de la producción de osteocalcina la cual actúa paralelamente con la hormona luteinizante(LH) para estimular la producción de testosterona y la producción leydiana de vitamina D3 a través de la actividad de la enzima 25 hidroxilasa y el factor similar a la insulina tipo 3, tomando en cuenta el profundo efecto anabólico de los esteroides sexuales principalmente la testosterona.

**DIAGNOSTICO:** Según la Organización Mundial de la Salud (WHO), la pérdida de densidad mineral ósea incluye 4 categorías (criterios para mujeres menopaúsicas).

I ) Normal: T-Score mayor de -1.0 SD.

II) Osteopenia (baja masa ósea): T-Score -1.0 a -2.5 SD.

III) Osteoporosis: T-Score -2.5 SD o más.

IV) Severa u osteoporosis establecida: igual criterio pero con una o más fracturas.

La DXA como ya hemos comentado es el Gold standard para el diagnóstico de baja densidad mineral ósea aunque insistiendo que no hay claro acuerdo en cuales sitios seleccionar para los hombres y medir estos parámetros óseos.. El cuello femoral seria el sitio adecuado según la WHO y la International Osteoporosis Foundation (IOF).

La US National Osteoporosis Foundation (NOF) y la Endocrine Society recomiendan el antebrazo (1/3 de radio) cuando la columna o cadera no pueden interpretarse y en hombres con hiperparatiroidismo o deprivación androgénica por Ca de próstata. La WHO y la IOF recomienda el uso de la NHANES III para la medida de cuello femoral en mujeres blancas 20-29 años cuando se calcula el T-Score en hombres. Recordemos que el FRAX es el algoritmo que permite la evaluación del riesgo a 10 años, considerando los distintos factores de riesgo y causas secundarias comunes en hombres osteoporóticos y esta herramienta utiliza la densidad ósea femoral y representa el mejor predictor de fractura de la cadera a pesar de una densidad ósea normal o un T-Score en el rango de la osteopenia. Además el riesgo de fractura por FRAX puede subestimarse en hombres especialmente con causas secundarias como la diabetes. Finalmente la adecuada definición de osteoporosis masculina debe considerar la presencia de fractura vertebral ya que habitualmente las fracturas de cadera y muñeca son por caídas y dolor severo y buscan ayuda médica. Por el contrario las fracturas vertebrales se presentan comúnmente sin una causa reconocible aun sin dolor. Una de cada tres de las fracturas vertebrales radiológicas buscan atención clínica siendo más frecuente en hombres vs mujeres (42% vs 22%) y la tasa de mortalidad es mayor en hombres.

Otra útil herramienta es el TBS (Trabecular Bone Score) el cual es un software para evaluar parámetros geométricos relacionados a la fuerza ósea. Es una medida métrica textural extraída de la 2da vértebra lumbar e informa de la microarquitectura del hueso trabecular. Una alta TBS refleja una arquitectura resistente a fractura y una baja TBS, se asocia a fractura ya sea vertebral o femoral. Este parámetro baja con la edad y aumenta con los tratamientos antiosteoporóticos y asociado al valor de densidad mineral ósea, da una mejor información de la evolución.

Las técnicas más frecuentemente utilizadas para detectar la fractura vertebral son la radiología convencional que estima la altura de la vertebra o las imágenes obtenidas de escaneos con DXA.

Tomando en cuenta que la mayor parte de los hombres con osteoporosis con llevan un factor secundario, el examen del paciente debe incluir lógicamente un perfil de laboratorio integral que explore las posibilidades de los factores causantes incluyendo hematología completa, glicemia, lípidos, pruebas hepáticas (enzimas y fosfatasas alcalinas) función renal, calcio y fosforo, perfil tiroideo, eventual PTH y dosaje de vitamina D y calcio en orina y si es necesario determinación de testosterona sérica. Los clásicos marcadores de resorción y formación ósea solo son útiles para el seguimiento de la terapia.

**TRATAMIENTO:** No farmacológico: cambios de estilo de vida, adecuada ingesta de calcio y vitamina D(1000mg y al menos 800 uds diarias resp),mejorar exposición solar, suspender habito tabaquico y alcohólico; una buena actividad física puede mejorar la densidad mineral ósea en un 2% en hombres maduros.

Farmacológico: el mismo arsenal utilizado en mujeres pero básicamente limitado a la terapia inicial con Bifosfonatos los clásicos antiresortivos (Alendronato, Risendronato y Acido Zolendronico

en sus distintas presentaciones orales y parenterales), todos aumentan la densidad mineral ósea femoral y vertebral después de 2 a 3 años de tratamiento, con reducción variable de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. La terapia a largo plazo debe ser evaluada clínicamente, por densitometría y si se dispone de adecuados marcadores de resorción y de formación ósea, dependiendo del origen de la pérdida de masa ósea. Especial atención debe tenerse con el ácido zolendronico por la aparición muy ocasional de lesiones mandibulares o necrosis ósea detectada por los odontólogos al realizar las evaluaciones y cirugías bucales. Igualmente hay escasos reportes de fracturas femorales asociadas al tratamiento. Los pacientes con hipogonadismo deben recibir su terapia androgénica conjuntamente con los antiresortivos. Denosumab: es un anticuerpo monoclonal que actúa uniéndose y bloqueando el factor RANK-L (Receptor activator of nuclear factor KB ligand) en el tejido óseo impidiendo la resorción y ha mostrado positivo efecto en la densidad mineral ósea vertebral y femoral así como en fracturas vertebrales administrado subcutáneamente 60 mg cada 6 meses con buena adherencia aunque su efecto parece perderse al suspenderlo y hay necesidad de iniciar bifosfonatos. Romosozumab es similar al anterior anticuerpo y más novedoso, actúa de igual forma y con buena ganancia de masa ósea en recientes estudios. Teriparatide (20 ugr sc diariamente) y Abaloparatide (80 ugr sc diario): son reconstrucciones sintéticas de péptidos similares a la hormona PTH (1-34) y un agonista de la PTH respectivamente, con potente acción anabólica en el hueso y demostrada ganancia de masa ósea lumbar y femoral con importante reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales y de administración diaria subcutánea y alto costo.

El objetivo final de estos tratamientos es reducir las fracturas y sus complicaciones y mejorar calidad de vida en esta no tan infrecuente enfermedad metabólica ósea.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Orwoll ER,Adler RA.Osteoporosis in Men.En: Bilezikian JP. Ed,Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. N Jersey,Wiley 2019.pag 443.
- Watts NB,Adler RA,Bilezikian JP et al.Osteoporosis in men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 97:1802-1822,2012.
- Khosla S.Update in Male Osteoporosis.J Clin Endocrinol Metab 95:3-10,2010.
- Herrera A,Lobo-Escobar A,Mateo J et al. Male osteoporosis:A review. World J Orthopedics 3:323-234,2012.
- Wilson T,,Nelson SP,Newbold J et al.The clinical epidemiology of male osteoporosis:a review of the recent literature. Clin Epidemiology 7:65-76,2015.
- Porcelli T,Maffezzoni F,Pezzoli LCH et al. Male Osteoporosis:diagnosis and management-should the treatment and the target be the same as for female osteoporosis?.Eur J Endocrinol 183:R75-R93,2020.
- Adler RA. Update on osteoprosis in men.Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 32:759-722,2018.
- Chan BKS,Marshall LM,Lambert LC et al. The Risk of non-vertebral and hip fracture and prevalent falls in older men:The MrOs Study. J Bone Min Res 20(Suppl 1:385,2005.
- DePaula FJA,Black DM,Rosen CJ. Osteoporosis:Basic and Clinical Aspects. En:Melmed S,Auchus RJ,Goldfine A,Koenig R,Rosen JR. Williams Textbook of Endocrinology.Philadelphia.Elsevier 2020.pag1568-1619.
- Infante M,Caprio M,Fabri A.Causes and Risk Factors for Male Osteoporosis.En: Ferlin A,Migliaccio Eds.Male Osteoporosis. Gender Differences in Pathophysiology,Clinical Aspects,Diagnosis and Treatment. Swizerland,Springer 2020.
- Vidal M,Thibodaux RJ ,Neiva LF et al.Osteoporosis:a clinical and pharmacological update. Clinical Rheumathology 38:385-395,2019.
- Bhasin S,Brito JP,Cunningham GR et al.Testosetrone Therapy in men with hypogonadism:an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endo Metab 103:1715-1744,2018.
- Compston J,Cooper C,Gittoes N et al. UK Clinical Guideline for the prevention and treatment of osteoporosis.Archives of Osteoporosis 12:43,2017.
- Colon-Emeric CS,Pieper CF, Van Houten CN et al. Limited osteoporosis screening effectiveness due to low treatment rates in a national sample of older men. Mayo Clin Proceedings 93:1749-1759,2018.
- Nayak S, Greenspan SL.Osteoporosis treatment efficacy for men:a systematic review and metaanalysis. J American Geriatrics Society69:490-495,2017.
- Diab DL.Watts NB.Updates on Osteoporosis in Men. Endocrinol Metab Clin N Am 50:239-249,2021.
- Vitale Donello M,Riera-Espinoza G,Cedeno J. Male Osteoporosis(MO) In Venezuela:Experience in 107 cases. Poster presentado en IOF World Congress on Osteoporosis,Rio De Janeiro,Brasil,2004

# OSTEOPOROSIS EN SITUACIONES ESPECIALES. VIH, DIABETES MELLITUS, CIRUGÍA BARIÁTRICA Y ARTRITIS REUMATOIDEA

Dra. Lilia Uzcátegui

La osteoporosis (OP) es una patología que aumenta en la medida que la expectativa de vida se prolonga, la cual, no está exenta de riesgos ya que aumenta la incidencia de fracturas, conducentes a una limitada calidad de vida. La osteoporosis secundaria (OS) se presenta en más del 50% de las mujeres premenopáusicas, el 30% de las postmenopáusicas y en hombres hasta un 60% especialmente en adultos jóvenes<sup>1</sup>. La presencia de fracturas por fragilidad con densitometría ósea (DMO) baja en estas poblaciones deben hacer sospechar su diagnóstico. Si los clínicos no identificamos y tratamos correctamente las causas que provocan esta pérdida de la masa ósea (MO), los tratamientos estándar para la OP, serán insuficientes para mantener la MO y reducir el riesgo de fracturas<sup>2,3</sup>. Seguidamente analizaremos algunas entidades especiales que conducen a osteoporosis secundarias:

**1.-OSTEOPOROSIS EN VIH:** La infección por VIH/SIDA constituye uno de los principales problemas de salud a escala mundial asociado a una alta morbilidad y mortalidad. La pérdida de MO es el problema metabólico más frecuente entre los pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), más del 50% de los pacientes están afectados<sup>3,4</sup>. La esperanza de vida de las personas con infección por VIH ha aumentado de manera significativa, y esto ha hecho que la osteoporosis se haya convertido en una comorbilidad emergente.

Los pacientes con el VIH presentan un incremento del riesgo de padecer osteoporosis o baja masa ósea, tres veces más que en los sujetos control<sup>4,5</sup>. Con mayor riesgo en pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral cuando se compara con pacientes que aún no lo han recibido<sup>4,6</sup> o en aquellos en los que se suspende<sup>5,7</sup>. La etiología de la OP en ellos, es multifactorial<sup>4,7</sup>, lo que implica factores de riesgo tradicionales, efectos directos de la infección crónica por VIH, la terapia antirretrovirales y el tiempo en tratamiento (ATR)<sup>3,4-7</sup>.

En pacientes infectados por el VIH, se ha descrito un aumento en el número de fracturas óseas en comparación con sujetos no infectados. Persisten múltiples interrogantes sobre la mejor estrategia de detección de la OP en esta población, sobre cuál es el efecto real de los fármacos, de los factores de riesgo tradicionales y sobre su manejo. La predicción de las fracturas con los algoritmos usados en población general, como el índice FRAX, aún no están validados en población con el VIH, con lo que las indicaciones de tratamiento específico aún no están completamente establecidas<sup>7-8</sup>.

Muchos de los factores de riesgo para OP de la población general se presentan en pacientes con infección por el VIH, tales como la edad avanzada y el bajo índice de masa corporal (IMC) o bajo peso<sup>5,7</sup> y factores sociodemográficos, relacionados con el estilo de vida y con alteraciones hormonales. Se describe mayor prevalencia de OP y fracturas en personas coinfectadas por el virus de la hepatitis C<sup>8,9</sup>, donde tanto el efecto del virus como la gravedad de la hepatopatía subyacente podrían estar implicados.

La información clínica disponible sobre la contribución del VIH a la desmineralización ósea está basada fundamentalmente en estudios transversales, estudios in vitro, muestran que el VIH tiene efectos directos e indirectos sobre los osteoblastos, los osteoclastos y la regulación de ambos. Las proteínas virales tienen un efecto inhibitorio sobre los osteoblastos, aumentan su apoptosis y estimulan la actividad osteoclástica a través de la activación de la expresión del RANKL a nivel de la superficie de las células mononucleares periféricas. El RANKL también se expresa en los linfocitos T activados, por lo que cabe la posibilidad de que este mecanismo desempeñe un importante papel en la pérdida de MO en infección por el VIH. Existe correlación entre el ARN del VIH y las

concentraciones de TNF- $\alpha$ , IL-6 que induce expresión de RANKL, del factor estimulante de las colonias macrófágicas (M-CSF), que estimula la diferenciación de los osteoclastos y favorece la resorción ósea (ver tabla 1)<sup>5,7,8-10</sup>.

Por otra parte el uso de antiretrovirales ATR ha mostrado mejoría del curso de la enfermedad en paciente infectado VIH, el efecto del tratamiento antirretroviral en el hueso presenta paradójicamente un deterioro continuo. Destaca la pérdida de DMO inducida por el inicio del tratamiento, la cual es más intensa (descenso del 2-6% de la DMO) tras el primer año para disminuir luego paulatinamente hasta estabilizarse<sup>5,7,10</sup>. Este efecto es independiente del régimen<sup>6-9</sup> y ocurre con cualquier combinación de antirretrovirales. Los estudios revelaron que la administración continua de tratamiento se asocia con una pérdida de DMO mientras que su interrupción va seguida de una recuperación de dicha pérdida. El inicio de la terapia debería asociarse con una ganancia y no con una pérdida de DMO ya que éste disminuye la activación inmune y la inflamación sistémica causada por el VIH. Otro fármacos, los inhibidores de la proteasa (IP) se ha asociado con una ganancia de DMO y un descenso de los biomarcadores de remodelado óseo. Con el uso de inhibidores de la de la transcriptasa inversa, se ha mostrado incremento del catabolismo hepático de la 25-dihidroxi-vitamina D3 mediante la inducción del CYP450, un factor adicional que impacta el metabolismo óseo. Todas estas observaciones, apoyan la importancia de evaluar los pacientes que van a iniciar tratamiento, para buscar la mejor opción y revisar periódicamente a aquellos pacientes en riesgo de desarrollar alteraciones de DMO para detectarlas precozmente si se producen<sup>5,7</sup>. Considerar que en estos sujetos, existen factores específicos inherentes a la infección, al estado pro inflamatorio de la enfermedad, el recuento bajo de linfocitos CD4, la co-infección por virus de hepatitis C, así como el inicio del tratamiento antirretroviral en general<sup>7,10</sup>.

## OSTEOPOROSIS Y DIABETES.

La diabetes mellitus es una enfermedad que afecta a unos 42 millones de personas en el mundo, para el 2045, se estima que esta cifra aumentará hasta alcanzar 600 millones (el 6% de la población mundial)<sup>11</sup> en nuestro país el estudio EVESCAM reportó 12.4 % de prevalencia de diabetes<sup>12</sup>. Por otra parte, la OP es también un problema de salud pública a nivel mundial. Ambas entidades son verdaderas pandemias; La presencia de OP en pacientes con DM es de especial importancia, ya que la coexistencia de ambos padecimientos impacta en la calidad de vida de los pacientes diabéticos. Al respecto, la DM se considera un factor de riesgo para la presencia de osteoporosis y la aparición de fracturas en cadera y columna vertebral<sup>13,14</sup>.

**Diabetes tipo 1:** Los estudios epidemiológicos y experimentales demuestran la existencia de una pérdida de masa ósea asociada a la diabetes de tipo 1 (DM-1)<sup>3,13,14</sup>. La DM-1 tiene mayor reconocimiento como factor de riesgo de osteopenia/osteoporosis que la diabetes tipo 2 (DM-2). En la DM-1, la DMO suele ser baja y se acompaña de un incremento de 9 a 12 veces del riesgo de fractura (en especial de cadera) con respecto a la población general<sup>13-15</sup>.

Existen una serie de factores polipeptídicos pancreáticos asociados a la alteración del metabolismo óseo en la DM-1, dentro de ellos: la insulina, la amilina y la preptina, poseen receptores específicos en las células óseas y aumentan la actividad osteoblástica. La administración de insulina normaliza los valores de DMO en los DM-1. Datos demuestran que la insulina estimula el metabolismo óseo independientemente de otros factores de crecimiento, hormonas o citoquinas<sup>3,17</sup>. El factor similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) a través de su receptor regula tanto el crecimiento como la diferenciación en células de estirpe osteoblástica y potencia la síntesis de colágeno tipo 1; La amilina y el péptido relacionado con la amilina, la adrenomedulina, secretada por los islotes pancreáticos, son anabólicos para los osteoblastos. La figura 1 resume la posible interacción de la insulina y de otros péptidos relacionados citados con la pérdida de MO en esta situación<sup>15,16</sup>.

La pérdida de MO en estos pacientes se asocia a la edad temprana de diagnóstico de la diabetes, a la duración de la enfermedad, deficiente control glucémico y a las dosis elevadas de insulina. Así vemos, que el mal control metabólico en la DM-1 puede dar lugar a diversos efectos deletéreos para el esqueleto: a) disminución en la tasa de formación ósea durante la pubertad; b)

osteopenia/osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas en la etapa adulta; y c) disminución de la calidad del hueso regenerado tras la fractura<sup>13,15,16</sup>

**Diabetes tipo 2:** Los diferentes resultados que se pueden encontrar en DMO en los pacientes con DM-2 pudieran llevar a considerar que no tienen compromiso óseo, algunos estudios, muestran aumento de la DMO, tanto a nivel lumbar como de caderas, en comparación con sujetos sanos. Este incremento de la DMO es independiente de la edad y de la HbA1c, y guarda correlación directa con el IMC e inversa con la duración de la enfermedad y los tratamientos con tiazolidindionas (glitazonas)<sup>18</sup>. A pesar de este aumento de la DMO, tienen un mayor riesgo de fracturas no vertebrales, que se ha asociado a una mayor incidencia de determinados factores de riesgo de caídas, como la presencia de cataratas, microangiopatía y tratamiento con insulina. Las glitazonas incrementan el riesgo de fracturas no vertebrales, tanto en mujeres posmenopausicas como en varones<sup>18</sup>. El mecanismo involucrado, es el efecto a nivel de las células precursoras de osteoblastos que derivarían a adipocitos por la acción sobre los receptores nucleares PPAR gamma, A diferencia del resto de los antidiabéticos orales, que en el caso de la metformina y las sulfonilureas se han asociado a un menor riesgo. Por tanto, en los pacientes con DM-2, especialmente aquellos con complicaciones vasculares, insulino terapia o tratamiento con glitazonas, se recomienda evaluar el riesgo de fractura con la herramienta disponible y validada<sup>18</sup>.

En la actualidad, no se conocen con exactitud los procesos que expliquen por qué los sujetos con DM-2 tienen un mejor status en la MO. Con base en las alteraciones metabólicas observadas en los pacientes con DM, tales como la hiperinsulinemia, niveles elevados de IGF-1 y sus proteínas ligadoras, hiperandrogenismo e hiperleptinemia alteración se encuentran el IGF-<sup>13,15</sup>; Más recientemente se estudia el papel de las incretinas intestinales, particularmente el péptido similar al glucagón GLP-1 y el GLP-2, en la respuesta aguda postprandial de la resorción ósea. Se ha sugerido la existencia de un eje entero-óseo por el que la acción de estas hormonas canalizaría nutrientes hacia el tejido óseo<sup>18</sup> Otros factores no proteicos asociados a la DM que afectarían la pérdida de MO serían el aumento de la excreción de calcio urinario y el déficit de vitamina D.

El elemento patogénico común entre ambos tipos de diabetes incluye baja calidad y fortaleza ósea. La OP local y las fracturas son características, el riesgo de fractura en los huesos de los dedos de los pies es proporcional al grado de obesidad y neuropatía. La DM y sus comorbilidades metabólicas conducen a cambios significativos en el metabolismo óseo y en el riesgo de fracturas, con deterioro en la formación e incremento en la resorción resultado de la deficiencia de insulina e IGF en el caso de la DM-1, alterando la formación y el pico de masa ósea; en DM-2 a pesar del incremento en la formación (por efecto anabólico del status de hiperinsulinismo) tienen aumento del riesgo de fracturas especialmente periféricas<sup>15,18</sup>.

## CIRUGÍA BARIÁTRICA Y OSTEOPOROSIS

La cirugía bariátrica es un recurso terapéutico cuyo uso para el manejo de la obesidad crece rápidamente. La intervención induce varios cambios en el perfil hormono-metabólico de los pacientes: disminuye la absorción de calcio, caen los niveles de vitamina D, se produce un hiperparatiroidismo secundario que acelera el recambio óseo, aumentan algunas citoquinas como la adiponectina, el GLP-1 y la esclerostina, y disminuyen otras como la leptina, la ghrelina, el aumento del GIP y de la serotonina<sup>19,20</sup>. El estradiol cae por disminución de la aromatización periférica de la testosterona, resultando en una disminución del efecto protector sobre el hueso. El efecto de la pérdida de peso sobre el metabolismo óseo se atribuye a la combinación de los efectos mecánicos, nutricionales y hormonales (fig.- 2). A su vez, la disminución de grasa corporal tras la cirugía bariátrica (BPG) conlleva un cambio en la síntesis de hormonas producidas por los adipocitos (leptina, adiponectina), así como de péptidos intestinales (ghrelina, GIP, GLP-1) y hormonas secretadas por la célula beta pancreática (amilina), que tienen un efecto sobre el remodelado óseo<sup>17-20</sup>. La disminución de la carga mecánica, conduce a disminución de la actividad de la vía Wnt/â-catenina.<sup>21</sup> y aumento del Dkkopf-1 lo que lleva al aumento en la resorción ósea<sup>21,22</sup>. Así mismo la malabsorción de ácidos grasos no saturados que contribuyen a la pérdida ósea, el déficit vitamina D y otros nutrientes (calcio, magnesio, hierro, ácidos grasos no saturados, oligoelementos, proteínas, etc.) agravan el deterioro esquelético.

Factores que conducen a pérdida de la MO, siendo más marcada en el fémur proximal (alrededor del 14% en el primer año) y cambios variables en columna lumbar (-8 a +6%). Yu y col.<sup>20</sup> demostraron caídas significativa en la DMO vertebral por DXA y por TAC cuantitativa (QCT)<sup>20</sup>. El DXA de cuerpo entero, mostró descenso en la DMO del esqueleto total de un 25% al cabo de 2 años, tanto en sujetos sometidos a bypass gástrico como a manga gástrica<sup>21,22</sup>.

Las Sociedades médicas (AAE/TOS/AMBS) recomiendan que en los pacientes con BPG y técnicas malabsortivas, puede estar indicado realizar una DXA de columna y fémur proximal antes de la intervención y a los 2 años.

### OSTEOPOROSIS EN ARTRITIS REUMATOIDE.

Los enfermos de artritis reumatoide (AR) tienen una mayor prevalencia de OP que la población general, por factores relacionados con el paciente, la propia enfermedad o los fármacos utilizados. Esta comorbilidad supone un riesgo adicional de empeorar su capacidad funcional y su calidad de vida. Los estudios confirman una menor DMO respecto a la población sin AR, mayor en el primer año de la enfermedad, que tiende a estabilizarse posteriormente. Se conocen tres formas de enfermedad ósea en AR: la pérdida focal que afecta al hueso subcondral y periarticular, OP yuxtarticular, que afecta al hueso adyacente a las articulaciones inflamadas y OP generalizada, con diferentes mecanismos patogénicos y diversa relación con el grado de actividad de la enfermedad, el deterioro de la capacidad funcional y la inmovilidad. Los GC contribuyen a la mayor frecuencia de fracturas osteoporóticas en la AR, aunque se considera que el riesgo de OP inducida por GC se compensa con el beneficio derivado del control de la enfermedad. Algunos sugieren un efecto protector de los GC en la progresión de las erosiones y en la pérdida de hueso yuxtarticular<sup>23</sup>. La terapia crónica con GC para controlar la enfermedad disminuye la proliferación y actividad de los osteoblastos y reduce la expresión de osteoprotegerina (OPG), e inhibe IGF-1, GnRH y ACTH. El uso GC para afecciones reumáticas aumenta la pérdida ósea, especialmente en huesos con alto componente trabecular generando efectos deletéreos adicionales sobre la salud ósea<sup>24</sup>. Se describe que la pérdida de MO es más prominente en los primeros meses de su inicio y su efecto osteopenizante es proporcional a su potencia antiinflamatoria. Con la administración de metotrexato, se ha descrito aumento de fracturas múltiples en extremidades inferiores. Aunque la patogenia es oscura se ha relacionado con defecto en la formación de proteínas osteoblásticas momorfogenéticas, sugiriendo el uso de metotrexato como factor de riesgo adicional para osteoporosis y fracturas en los enfermos con AR<sup>24,25</sup>. Varios factores locales desempeñan un papel en la maduración y activación de los osteoclastos, incluyendo citocinas: IL-1, IL-6, y el factor de necrosis tumoral, interferón y prostaglandinas, que afecta también el metabolismo del cartílago, con una mayor actividad proteolítica en la fase de inflamación de la AR.

Estas citocinas estimulan la producción de prostaglandinas, colagenasas y el activador del plasminógeno, procedentes de los fibroblastos y células sinoviales, a la vez que la inducción de moléculas de adhesión y quimioatrayentes de los leucocitos, de las células tisulares y endoteliales con directa estimulación de la resorción ósea. Estos factores desempeñan un papel importante en la inflamación y apoyan la interrelación entre AR y metabolismo óseo.<sup>26</sup> Las conclusiones de algunos estudios aconsejan la pesquisa de fractura por fragilidad y la realización de DXA, en especial en pacientes > 50 años y en aquellos con enfermedad severa o evolucionada o tratados con glucocorticoides. También aconsejan la realización de una adecuada profilaxis de la OP<sup>23-26</sup>

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Stein E., Shane E. Secondary osteoporosis. *Endoc Metab Clin N Am*, 32 (2003), pp. 115-134).
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Theraphy. *JAMA*, 285 (2001), pp. 785-795 Medline.
- Oviedo G Sofía. Osteoporosis secundaria. Tratamiento actualizado. *Rev. Med. Clin. Condes*, 2013; 24(5): 805-811
- Colon O Virgilio, Gonzalez Chirinos S, Rosales Anselmo y Gruber Maria. Asociación de Infección por el Virus de Inmunodeficiencia human con osteopenia y osteoporosis. *Medicina Interna*, 2010; 26 (4) 214.
- Eugenia Negredo, Anna Bonjoch and Bonaventura Clotet. Management of bone mineral density in HIV-infected patients, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2016; 17; (6): 845-852.
- Carr A, Grund B, Neuhaus J, Schwartz A, Bernardino JI, White D, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in untreated HIV infection: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* 2015; 16 (Suppl 1):137-144.
- Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, Whyte M, Claxton S, DeMarco D, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003; 36:482-490
- Gutiérrez F, Masiá M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev* 2011; 13:109-118.
- Biver E, Calmy A, Rizzoli R. Bone health in HIV and hepatitis B or C infections. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(1):22-34
- Hoy J, Grund B, Roediger M, Ensrud KE, Brar I, Colebunders R, et al. Interruption or deferral of antiretroviral therapy reduces markers of bone turnover compared with continuous therapy: The SMART Body Composition Substudy. *J Bone Min Res* 2013; 28:1264–1274.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138:271–281.
- Nieto-Mieto R, Marulanda M, González JP, Ugel E, Durán M Estudio Venezolano de Salud Cardio-Metabólica (EVESCAM). *Med Interna (Caracas)* 2018; 34 (1): 30 –
- Sauque RL, et al. Densidad mineral ósea en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Invest Clin* 2011; 63 (2): 162-169
- Nicodemus KK, Folsom AR. Iowa Women´s Health Study . Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001;24:1192-1197.
- Reyes García R, Jódar Gimeno E, García Martín A, Romero Muñoz M, Gómez Sáez JM, Luque Fernández I, et al. Guías de práctica clínica para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales. *Endocrinol Nutr*. 2012; 59(3): 174-96.
- Lozano D, Fernández de Castro, P. Esbrity MV. Alvarez-Arroyo. Diabetes mellitus y pérdida de masa ósea. *REEMO*. 2007;16(2):29-33.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007; 18: 427-44.

- Meier C, Bodmer M, Meier CR, Kraenzlin MF. [Thiazolidinediones and skeletal health]. *Rev Med Suisse* 2009; 5:1309-10, 1312-3
- Scibora LM. Skeletal effects of bariatric surgery: examining bone loss, potential mechanisms and clinical relevance. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:1204-13.
- Yu EW, Bouxsein ML, Roy AE, et al. Bone loss after bariatric surgery: discordant results between DXA and QCT bone density. *J Bone Miner Res* 2014; 29:542-50.
- Ariel Sánchez Efectos óseos de la cirugía bariátrica. *Osteol* 2016; 12(3): 215-232.
- Uebelhart B. Effects of bariatric surgery on bone. *Joint Bone Spine* 2016; 83:271-5.
- Naranjo Hernández A, Díaz del Campo P, Aguado M P, Arboleya Rodríguez L, Casado E, Castaneda Santos, Fiter Arestég J, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2019;15(4):188–210
- Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis.* 1995;54(1):49-52.
- T. Tomizawa, H. Ito, K. Murata, M. Hashimoto, M. Tanaka, K. Murakami, K. Nishitani, and M. Azukizawa. Distinct biomarkers for different bones in osteoporosis with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 2019;21:174
- Uceda Montañés J. Artritis Reumatoide y Osteoporosis.2000; REEMO.9 ( 2):70-77.



**SECCIÓN IV**

**ORTOPEDIA Y  
OSTEOPOROSIS**

# FRACTURAS POR FRAGILIDAD. VISIÓN DEL ORTOPEDISTA

Dr Renato Zaffalon

“La osteoporosis es una enfermedad extremadamente común, que se espera que aumente a una prevalencia de aproximadamente 200 millones de individuos en todo el mundo. Sólo en los Estados Unidos, se ha estimado que alrededor de 54 millones de hombres y mujeres tienen osteoporosis, o su precursor, osteopenia. La osteoporosis se caracteriza por la disminución de la masa ósea y la disminución de su micro arquitectura, lo que resulta en un aumento de la fragilidad ósea y aumento en incidencia de fracturas. El veinte por ciento de las mujeres tienen osteoporosis secundaria, es decir, osteoporosis debido a enfermedades específicas subyacentes; el 80% restante son diagnosticados con osteoporosis idiopática. En los varones, la distribución entre osteoporosis idiopática y secundaria es de aproximadamente 50/50. El déficit patológico de estrógeno, antes de la menopausia, debido a una enfermedad o intervención médica es el trastorno fisiológico predominante de la osteoporosis primaria, junto con el uso de glucocorticoides.

Esta enfermedad plantea un problema social importante debido a las altas tasas de morbilidad post fracturas. Las fracturas de cadera en pacientes de edad avanzada tienen una tasa de mortalidad extremadamente alta de aproximadamente 10% al mes y 30% al año. El impacto de la mortalidad es mayor para los hombres que para las mujeres y en los pacientes de edad avanzada (1). Después de una fractura de cadera, muchas personas mayores no logran recuperarse completamente. Se ha informado que entre los pacientes con fractura de cadera que fueron independientes en sus cuidados antes de sus fracturas, 20%–60% necesitará asistencia en sus actividades diarias durante 1 y 2 años después de la fractura debido a la incapacidad funcional.”(2)

La osteoporosis se considera una disminución del volumen de masa ósea. Aunque patológica en personas más jóvenes, la osteoporosis es una situación fisiológica normal en personas mayores, en particular en mujeres. Sin embargo, la osteoporosis siempre se ha considerado patológica, y la palabra “osteoporosis” se utiliza a diario en el argot ortopédico.

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial. Las diferentes fases de la vida participan en el desarrollo de baja masa ósea y fracturas de baja energía al final de la vida. Un denominador común es el deterioro de la función de los osteoblastos. Puede ser causada por factores genéticos, hormonales o ambientales. Datos recientes sugieren que la deficiencia de estrógeno juega un papel fundamental en la pérdida ósea dependiente de la edad en hombres y mujeres. Además, el fenómeno del envejecimiento juega un papel fundamental. Parece que los osteoblastos son más sensibles al envejecimiento que los osteoclastos, lo que causa la pérdida ósea progresiva después de alcanzar la masa ósea máxima a la edad de 30 años. El envejecimiento y la deficiencia de estrógeno también causan perturbaciones en el metabolismo del calcio que conducen, a un deterioro en la absorción de calcio y aumento del metabolismo óseo debido al hiperparatiroidismo secundario. Este aumento en la rotación ósea exagera aún más el balance negativo causado por otros factores. Una disminución homogénea de la densidad ósea bajo rayos X también puede ser el producto de una reducción de la osificación del tejido óseo, una enfermedad llamada osteomalacia, que siempre es una situación patológica.

Cuando hablamos de un paciente con osteoporosis, en realidad queremos decir que ella o él tienen osteopenia. En la práctica clínica, la osteoporosis se reconoce retrospectivamente cuando un paciente experimenta un trauma de baja energía, provocando lo que se denomina una “fractura de fragilidad” (3). Por lo tanto, la definición de osteoporosis está muy relacionada con la reducción de la fuerza ósea. Por consiguiente, las fracturas y la osteoporosis son comúnmente pero erróneamente estudiadas como la misma enfermedad.

La definición de osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en los hallazgos de la densitometría. Un individuo con un índice de masa ósea 2,5 desviaciones estándar (FD) o más por debajo del valor medio para las mujeres jóvenes sanas se consideraría osteoporótica (4). Aunque no se ha propuesto una norma objetiva alternativa, esta definición no guarda relación con la situación normal de las personas mayores, para quienes, en general, el deterioro óseo es sólo una parte del deterioro general del cuerpo.

A menudo hay mucha confusión entre el concepto de un “paciente osteoporótico” con fractura frente a uno con una “fractura osteoporótica”. La definición de “fractura osteoporótica” suscita controversia, ya que la osteoporosis es simplemente una de las muchas variables independientes — y en muchos casos no necesariamente la más importante— también se incluyen la edad, la demencia y/o trastornos visuales (cataratas), en el contexto clínico de la enfermedad.

Además, aunque todas las personas mayores son osteopénicas, sólo un pequeño porcentaje de ellas sufrirá una caída, y menos de la mitad de los que lo hacen desarrollarán como resultado una lesión (5) Las personas de 65 años o más que tienen una caída son propensas a sufrir otra dentro de un año, pero no necesariamente experimentará una fractura (6). Hoy en día, está bien establecido que las caídas son la principal causa de fracturas de cadera, y también que, aunque la osteoporosis provoca patrones de fractura más graves que los que se encuentran en los huesos no osteoporóticos, esta enfermedad no es el origen de fracturas de cadera o muñeca.

## DIAGNOSTICO

### Estudios Radiológicos

Los métodos radiológicos que pueden ayudar en el diagnóstico y manejo de la osteoporosis incluyen la radiografía convencional, la absorptometría de rayos X de doble energía (DEXA), la tomografía computarizada cuantitativa (QCT) y las técnicas de imagen de alta resolución. De ellos, DEXA es actualmente la técnica más utilizada para el diagnóstico clínico de la osteoporosis. QCT central y periférica tienen ventajas sobre DEXA, pero en la actualidad se utilizan predominantemente como herramientas de investigación.

La radiografía convencional permite la evaluación cualitativa y semicuantitativa de la osteoporosis (7) Las principales características radiográficas de la osteoporosis que se pueden visualizar en radiografías simples incluyen un aumento de la radiolucencia, adelgazamiento cortical, patrones trabeculares alterados y fracturas por fragilidad. La disminución del mineral óseo en la osteoporosis da como resultado una disminución de la absorción de rayos X produciendo un aumento de la radiolucencia. Debe haber una pérdida ósea sustancial de al menos el 30%-50% antes de que se pueda observar un aumento de la radiolucencia en las radiografías convencionales (8) El índice Singh\_ (Fig. 1), reportado en 1970, fue uno de los primeros métodos que intentaron estratificar los cambios estructurales de trabecular en el cuello femoral con grados crecientes de osteoporosis.

La evaluación morfológica también se puede evaluar en el calcáneo. El índice Jhamaria (Fig. 2) es similar a los cambios observados con el índice Singh y está significativamente correlacionado con la edad (9). El índice oscila entre el hueso normal (grado V) y la osteoporosis grave (grado I) y, al igual que el índice Singh, evalúa la presencia y el patrón compresivo y tensil a nivel trabecular

Sin embargo, la capacidad de evaluar la radiolucencia es limitada debido a la variabilidad en la técnica radiográfica, los cambios en la configuración de contraste en las radiografías digitales y el exceso de tejidos blandos asociados con el tamaño del paciente. Otro hallazgo radiográfico convencional que sugiere la presencia de osteoporosis es la demostración de una fractura de fragilidad de baja energía. Los sitios más frecuentes de fracturas por fragilidad son la columna vertebral, la cadera, la muñeca y el húmero proximal.

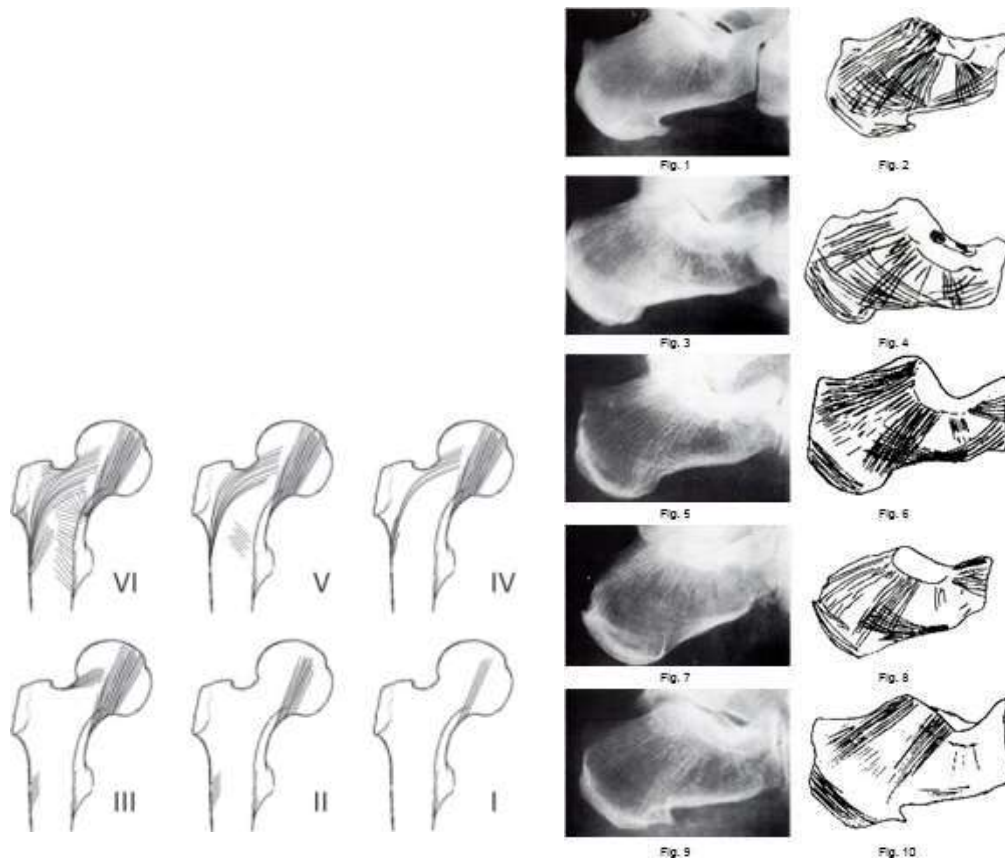


Fig. 1 Índice de Singh

Fig. 3. Índice Jhamaria

## DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DEXA)

### ( Absortometria de energía dual por rayos X)

Es el método más utilizado para medir la densidad ósea. DEXA es una técnica bien estandarizada y fácil de usar que tiene una alta precisión Permiten medir la densidad ósea en la cadera, la columna vertebral y el radio distal. (Fig. 4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió los umbrales para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis. La osteopenia se define como una puntuación T de  $-1$  a  $-2.5$  ( $1-2.5$  desviaciones estándar por debajo de la media). La osteoporosis se define como una puntuación en T inferior a  $-2.5$  (mayor que  $2.5$  desviaciones estándar por debajo de la media).

Las limitaciones que presenta son por un lado que es una medida bidimensional y no volumétrica del hueso o región. Por lo cual se ve afectada por el tamaño óseo, sobreestimando la DMO (densidad mineral ósea) de pacientes más grandes y subestimando la de pacientes más pequeños. Por otro lado tiene limitaciones en la medición de la DMO en pacientes obesos (índice de masa corporal superior a  $25 \text{ kg/m}^2$ ), elevándose las mediciones de DMO debido a la atenuación del haz de rayos X Los cambios degenerativos articulares también afectan la medición, debido al aumento de la formación ósea asociada, los individuos con enfermedad degenerativa sustancial tendrán mayor densidad del área, lo que sugiere un menor riesgo de fractura de lo que realmente está presente.

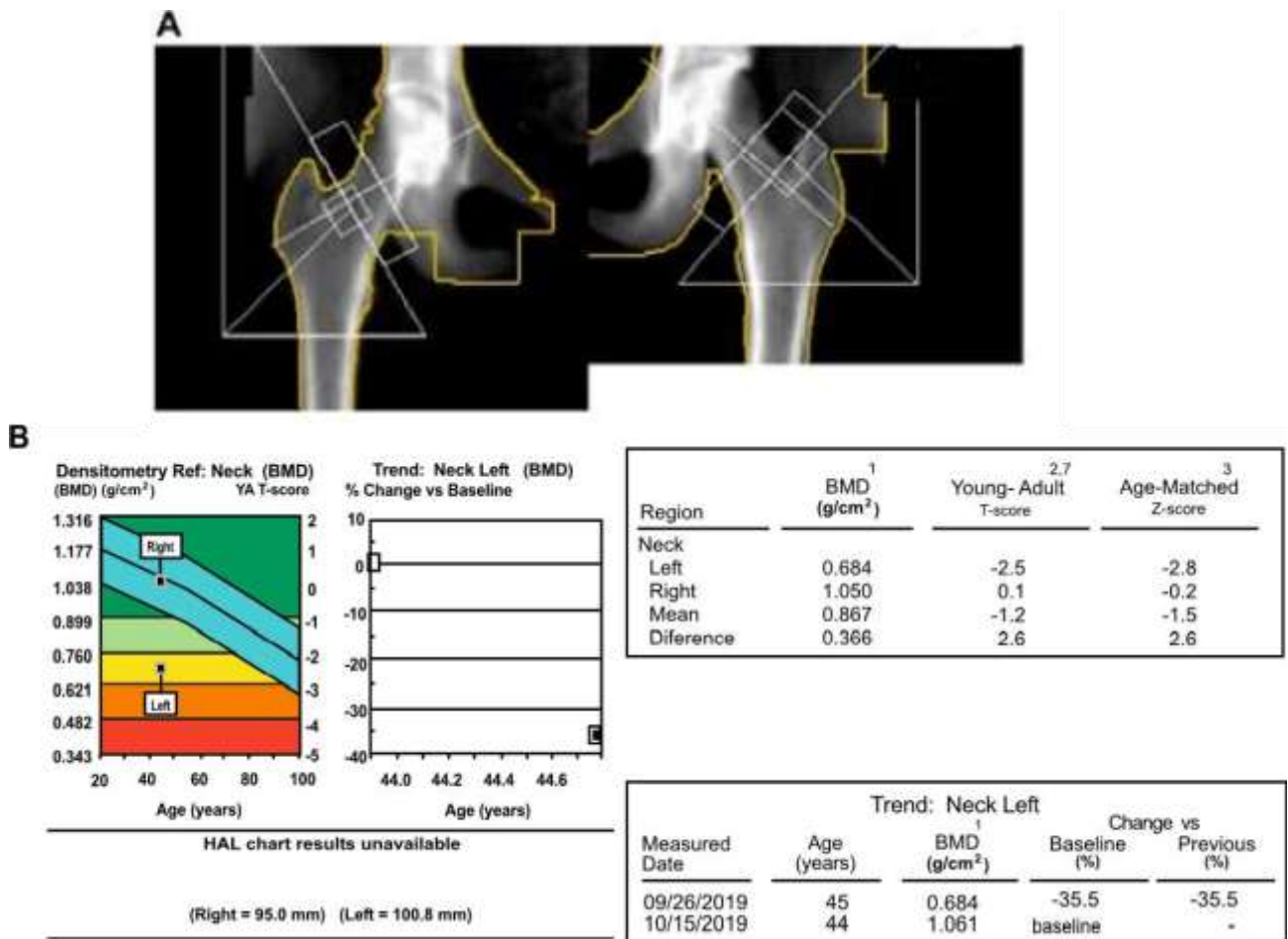


Fig. 4 DEXA

**Las tomografías computarizadas cuantitativas** suelen evaluar la DMO de los cuerpos vertebrales lumbares y la cadera. Proporciona mediciones volumétricas tridimensionales de la columna lumbar y el fémur proximal que no se ven afectados por el tamaño del cuerpo. Ofrece la capacidad de medir por separado el hueso cortical y hueso esponjoso. Esta medición diferencial es ventajosa ya que el hueso trabecular de alta rotación es más sensible a los cambios con la enfermedad y la terapia. Los estudios clínicos también han demostrado que la DMO cuantitativa por TC de la columna vertebral proporciona una mejor capacidad para discriminar entre pacientes con y sin fracturas vertebrales.

Las desventajas son que requiere una dosis de radiación más alta (0,06–2,9 mSv) en comparación con DEXA.

Las indicaciones para el uso de TC incluyen individuos muy pequeños o grandes en los que los valores de DEXA pueden no ser exactos, pacientes mayores con enfermedad degenerativa avanzada de la columna lumbar, y pacientes que requieren alta sensibilidad para monitorear el cambio óseo metabólico, como los tratados con hormona paratiroidea o cortico esteroides

**DETERMINACION DE LOS RIESGOS EPIDEMIOLOGICOS**

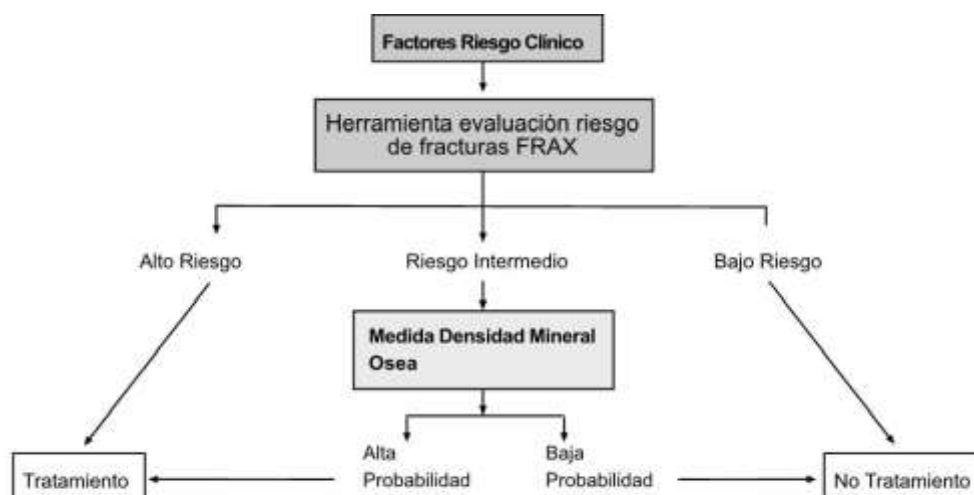
Dado que la importancia de la osteoporosis no es tanto la condición, sino el riesgo asociado que ocurran eventos graves, como fracturas, el error más común en este sentido es asumir que las fracturas de cadera o muñeca en los ancianos son causadas por osteoporosis. El hecho es que la

mayoría de los médicos y cirujanos ortopédicos creen que una fractura de cadera o muñeca es de hecho una fractura osteoporótica, a pesar de que la osteoporosis es simplemente una de las muchas variables; aunque puede hacer que el patrón de fractura sea más grave, no es la causa de la fractura (10) Sin embargo, aunque la principal causa de fractura de cadera no es la osteoporosis, esta enfermedad contribuye a la complejidad del patrón de fractura, y un conocimiento más detallado del riesgo de su aparición también sería muy útil.

Existen varias herramientas para evaluar el riesgo. El FRAX y QFracture. Estas herramientas están diseñadas para predecir el riesgo de fractura, y el objetivo principal es identificar a las personas que requieren evaluación.

Actualmente, se aconsejan la evaluación del riesgo de fractura en todas las mujeres mayores de 65 años y en todos los hombres mayores de 75 años. También aconsejan considerar la evaluación del riesgo de fractura en mujeres de 65 años o menos y en hombres de 75 años o menos en presencia de factores de riesgo como una fractura de fragilidad previa, un índice de masa ósea bajo (BMI inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup>), el uso de glucocorticoides orales o sistémicos, el tabaquismo o una historia de caídas recurrentes.

En pacientes menores de 50 años, se aconseja no evaluar rutinariamente el riesgo de fractura a menos que haya factores de riesgo importantes presentes. Estos factores de riesgo principales incluyen el uso reciente o frecuente de glucocorticoides orales o sistémicos, menopausia prematura no tratada o fractura de fragilidad previa.



Algoritmo de evaluación de riesgo de fracturas

## EVOLUCION DE LAS FRACTURAS POR FRAGILIDAD

### MORTALIDAD

Para muchos, las fracturas sirven como un marcador de fragilidad y comorbilidades. Las fracturas en pacientes osteoporóticos en general se asocian con un aumento en el riesgo de mortalidad, esto es cierto para casi todos los adultos mayores con fracturas de cadera, vertebrales y otras fracturas importantes. Incluso con fracturas menores, pacientes de 75 años o más tienen un mayor riesgo de mortalidad. Las tasas de mortalidad estandarizada son más altas para los hombres que para las mujeres, sobre todo en mayores de 75 años. La edad y la fuerza muscular son predictivas de la mortalidad tanto en mujeres como en hombres, y sufrir una fractura subsecuente también es un marcador para un mayor riesgo de mortalidad.

## Fracturas de cadera

Hay un aumento en la mortalidad después de una fractura de cadera. Las tasas de mortalidad en el año siguiente a la fractura de cadera varían sustancialmente desde 12,7% de pacientes cognitivamente intactos al inicio (11), a 58,3% en los residentes masculinos de ancianos (12)

Aunque la demografía ha cambiado en las últimas décadas, con un aumento de la edad en la presentación, la mortalidad general al año de una fractura de cadera no ha cambiado significativamente. En los primeros 3 meses, las mujeres tienen cinco veces más probabilidades de morir, y los hombres tienen ocho veces más probabilidades de morir que sus contrapartes que no han sufrido una fractura. Se estima que estas fracturas reducen la esperanza de vida en 1,8 años o en aproximadamente un 25% en relación con la edad y el sexo. (13)

El predominio de la mortalidad entre los pacientes con fractura de cadera se debe a su fragilidad y comorbilidades subyacentes. Los pacientes cuya mortalidad se relaciona con el tratamiento y complicaciones derivadas de este, mejorar la atención para reducir los resultados adversos es el enfoque que disminuiría la mortalidad. Para aquellos cuya mortalidad está relacionada con su fragilidad subyacente, reducir las comorbilidades y mejorar la función, tratar la osteoporosis y prevenir caídas es el enfoque a aplicar

## Fracturas del húmero proximal

Se ha encontrado que la mortalidad es aproximadamente el doble que la de los individuos sin fracturas. (14). El impacto en los hombres parece ser mayor que en las mujeres, con un tiempo medio de supervivencia de 6,5 y 11,8 años en pacientes varones y sus controles, respectivamente, y de 9,0 y 11,5 años en pacientes mujeres frente a controles. (15)

Al igual que con otros sitios de fracturas, la mortalidad parece estar impulsada por la fragilidad y la comorbilidades subyacentes.

## Las fracturas vertebrales

Se asocian con un aumento de la mortalidad tanto en mujeres como en hombres, con tasas de mortalidad similares a las fracturas de cadera.

El exceso de muertes parece estar en función tanto de la fractura en sí como de la comorbilidades y la fragilidad subyacentes, con un predominio debido a este último.

Al igual que los resultados de la fractura de cadera, los hombres tienen tasas de mortalidad más altas que las mujeres después de una fractura vertebral. (16)

(17) Las personas mayores tienen un mayor riesgo, las fracturas por un trauma de leve a moderado tienen un mayor riesgo. La causa más común de muerte en el grupo es la enfermedad cardiovascular, esto debido a que son pacientes más frágiles con mayor comorbilidad.

## FUNCION

Se evalúan fundamentalmente en dos aspectos.

- 1-. Las ADL (Actividades de la vida diaria por siglas en inglés) cubren actividades relacionadas con el propio cuidado y la capacidad de vivir de forma independiente, a saber, vestirse, ir al baño, moverse, afeitarse, bañarse y alimentarse.
2. Las actividades intelectuales de la vida diaria (IADL), implica tareas más complejas, como usar el teléfono, administrar medicamentos, comprar, cuidar las finanzas del hogar, lavar la ropa, preparar comidas, hacer tareas domésticas y utilizar el transporte.

La historia de cualquier fractura osteoporótica se asocia con un aumento de dos a tres veces en dificultad para inclinarse, levantarse, alcanzar, caminar, subir y bajar escaleras, y dos a casi siete veces más dificultad para vestirse, cocinar, ir de compras y realizar tareas domésticas pesadas (18).

## **Fracturas de cadera**

La recuperación funcional de una fractura de cadera depende de la actividad que se está evaluando. La mayoría mejoran en el primer año después de la fractura, en lo relacionado a síntomas depresivos, función de las extremidades superiores y cognitivas (alrededor de los 4 meses), y más tardía para la recuperación de actividades sociales e intelectuales y de las extremidades inferiores, que toman alrededor de 11 meses. Las actividades más probablemente afectadas, son las que dependen del funcionamiento de las extremidades inferiores, como la limpieza y las compras, mientras que las que no dependen del funcionamiento de las extremidades inferiores, como el consumo de medicamentos y el uso del teléfono, son menos afectados. La limitación en la función 1 año después de una fractura de cadera es sustancial (19) La mayoría de estas dependencias persisten 2 años después de la fractura de cadera.

La anemia postoperatoria se ha asociado con disminución de la deambulación y reducción de la independencia funcional (20) .

La mayor duración de la estancia y reingresos hospitalarios se asocian con una peor función postoperatoria. La inmovilización prolongada y el retraso en el inicio de la terapia física pueden conducir a la pérdida de la función muscular y a un mayor riesgo complicaciones médicas, lo que a su vez conlleva a una recuperación funcional deficiente. Un enfoque quirúrgico que permite el apoyo temprano a tolerancia fomentará la recuperación temprana; además, los pacientes con deterioro cognitivo pueden tener dificultades para seguir restricciones como el soporte parcial de peso y esto puede impedir el progreso en la terapia. Aquellos pacientes con más apoyo social pueden tener más oportunidades de estar físicamente activos y ser menos propensos a la depresión que afecta el su recuperación.

Los resultados funcionales también pueden verse sustancialmente afectados por el tipo de atención que recibe un paciente. Los programas interdisciplinario que incorporan servicios de consulta geriátrica, una rehabilitación continua y servicios sociales, se observó que los pacientes eran mucho más propensos a tener una excelente recuperación que los pacientes que recibieron atención habitual. (21) También es útil una rehabilitación intensiva y sostenida.

## **Fracturas del húmero proximal**

El tratamiento y la recuperación de fracturas proximales del húmero dependen en parte del grado de desplazamiento de la fractura, así como de la función basal y las comorbilidades. Para muchas fracturas de húmero proximal, el tratamiento que conducirá a un resultado funcional óptimo no está claro. Un paciente sometido o no a una intervención quirúrgica, a menudo está inicialmente limitado para soportar peso y en el rango de movimiento. La terapia física y ocupacional son componentes de cuidado importantes para el retorno de la función. En general, la función mejora durante el primer año después de una fractura de húmero proximal. En una serie de 507 fracturas mínimamente desplazadas, tratadas de manera no quirúrgica por 2 semanas de inmovilización seguida de terapia física, los resultados fueron excelentes o buenos en un 87%, con mejoras progresivas de 6 semanas a un año. Hubo una correlación positiva entre la duración de la terapia física y un mejor resultado. (22)

En un estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes con fracturas de húmero proximal, la mayoría de los pacientes que tenían síntomas a 1 año, todavía tenían síntomas después del seguimiento a largo plazo, por lo que el resultado funcional en un año es predictivo del resultado a largo plazo. (23)

## **Fracturas vertebrales**

Hasta dos tercios de las fracturas por compresión vertebral pueden no ser detectadas clínicamente y la mayoría no requieren hospitalización, sin embargo, las deformidades que causan pueden conducir a complicaciones que resultan en discapacidad. Las fracturas pueden conducir a deformidades sagital y coronal, que puede limitar la función pulmonar. La cifosis pone a los pacientes en riesgo de sufrir múltiples complicaciones médicas, como úlceras por presión, osteomielitis y neumonía, dolor agudo y crónico, que puede limitar la actividad, afectar tanto el apetito como el sueño,

conduciendo a debilidad y reducción de la actividad. En raras ocasiones, las fracturas vertebrales pueden causar insuficiencia neurológica. (24)

### **Fracturas del antebrazo distal**

La mayoría de las personas que sufren una fractura distal del antebrazo tienen un resultado clínico bueno o aceptable con el tiempo. Sin embargo, casi la mitad reporta resultados insatisfactorios a los 6 meses, incluyendo dolor en la mano, debilidad y artritis postraumática. Las tareas funcionales que dependen de las extremidades superiores, como la preparación de alimentos y el aseo, se ven más afectadas por fracturas del antebrazo. A menudo hay una mala correlación entre los resultados radiológicos, la evaluación funcional y la satisfacción informada por el paciente. (25)

Sin embargo, parece que con el avance de la edad, las fracturas de muñeca pueden tener implicaciones más funcionales. Un estudio de 268 mujeres de 65 años o más (edad media 71) con fracturas de muñeca seguido durante más de 7 años encontró que el 15% desarrolló un deterioro. (26) (27) (28)

### **TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA OSTEOPOROSIS**

En los últimos años, se han producido avances significativos en nuevos agentes farmacológicos para el tratamiento de la osteoporosis. Las opciones de tratamiento actuales incluyen medicamentos que reducen la reabsorción ósea y fortalecen el hueso trabecular para prevenir los aumentos de estrés (puntos concentrados de estrés que conducen a fracturas agudas). Los fármacos más eficaces que actualmente están disponibles para tratar la osteoporosis incluyen los agentes anti-resortivos como los bisfosfonatos, y el activador del receptor inhibidor del factor nuclear-B ligand (RANKL), Denosumab. Que actúa inhibiendo la diferenciación y activación de los osteoclastos. De esta forma su mecanismo de acción es el de un potente y reversible anti-resortivo.

El Denosumab ha demostrado reducir el riesgo de fractura vertebral en un 70%, fracturas de cadera en 40%–50%, y fracturas no vertebrales en 20%–30% (29)

Los agentes anabolizantes de construcción ósea que estimulan la formación y reabsorción ósea, también conocido como medicamentos anabolizantes, son análogos de la hormona paratiroidea (PTH). Los únicos agentes anabólicos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis en los Estados Unidos son: Teriparatide, una hormona paratiroidea (PTH) análoga sintética, y abaloparatide, un péptido sintético (30) Se consideran un tratamiento anti osteoporotico de segunda línea, dado su costo sustancial.), Los análogos del PTH reducen el riesgo de fracturas vertebrales en un 60%-65% (31)

El Raloxifeno es un derivado no esteroideo del benzotiofeno que se une a los receptores de estrógeno. Es un SERM (modulador selectivo de los receptores de estrógenos) de segunda generación que actúa como un agonista del receptor de estrógeno o antagonista dependiendo del tejido objetivo.

Aprobado inicialmente por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas. En 2007, las indicaciones se ampliaron para reducir el riesgo invasivo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (32) El raloxifeno es actualmente el único medicamento en su clase que está aprobado para el tratamiento a largo plazo en la prevención de fracturas de fragilidad.

### **PRINCIPIO DE MANEJO DE FRACTURAS OSTEOPOROTICAS**

El primer principio de manejo es elegir la indicación quirúrgica correcta para cada paciente. En esta población frágil, la inmovilidad prolongada conduce a un aumento de la morbilidad (33) y mortalidad (34) como se evidencia mejor en el cuidado de la fractura osteoporótica de cadera. Por el contrario, la cirugía es inherentemente riesgosa, costosa y puede tener poco beneficio funcional en pacientes de baja demanda, como fracturas de radio distal geriátrica (35). A continuación, debe tenerse en cuenta el estado fisiológico potencialmente frágil. Los pacientes geriátricos que sufren fracturas

osteoporóticas son inmunosuprimidos (36), sarcopenicos y a menudo anti coagulados. El compromiso del tejido blando por la expansión del hematoma, el estrés por la pérdida de sangre y el impacto directo de la piel por el trauma inicial debe ser considerado en la decisión quirúrgica. La probabilidad de sangrado continuo y la posibilidad de revisión también pueden afectar el plan y la fijación utilizada. El estado cognitivo, la edad, el estado residencial (instituciones de cuidado como ancianatos u hogar propio) y las comorbilidades influyen en la decisión quirúrgica en el paciente osteoporótico, ya que son predictores independientes del resultado. Un paciente que no puede seguir las instrucciones no debe someterse a un procedimiento quirúrgico que necesita una cooperación significativa para un resultado exitoso. Un paciente que está en silla de ruedas o en cama puede no justificar una operación extensa que tenga una tasa de complicación significativa, como artroplastia de revisión.

## FACTORES QUIRÚRGICOS QUE AFECTAN LA CALIDAD DE CURACIÓN DE LAS FRACTURAS

### Calidad de reducción:

Una fractura correctamente reducida es esencial para la curación sin complicaciones en fracturas osteoporóticas (Fig 6) (37). Se ha demostrado experimentalmente que la reducción adecuada es más importante que el tipo y la colocación del material osteosíntesis (38) En un estudio prospectivo sobre alteraciones curativas en 149 pacientes con fracturas de cuello femoral, Alho et al. (39), se encontró un riesgo 3 veces mayor de fracaso con reducción imperfecta, sólo superado por la conminución de calcar y la angulación de varus preoperatoria más de 30°. (Fig 7)

En un estudio aleatorizado prospectivo en 225 pacientes con fracturas desplazadas se encontró que la reducción deficiente aumentó la relación de probabilidades de fallo de fijación 3 veces, sin diferencia entre dos tornillos o un clavo placa con un tornillo esponjoso adicional (40) También se encontró mayores complicaciones cuando la cirugía era realizada por cirujanos inexpertos.

Fig 6. Fractura pertrocantérica se mantiene estable debido a una buena reducción y fijación



Fig 7. Fractura inestable con reducción inadecuada lo que llevo a falla de fijación



## ELECCIÓN DEL IMPLANTE

### PLACAS

Las altas tensiones en la interfaz implante-hueso y la mala calidad de retención del tornillo por parte del hueso, dan como resultado una alta posibilidad de fallo (Fig. 8, a.) Las construcciones de estabilidad relativa, tales como clavos intramedulares y placas puente (Fig. 8 b, c), técnica mínimamente invasiva, son deseables; sin embargo, no siempre son factibles. El advenimiento de la placa de bloqueo (Fig. 9), ha ampliado las opciones de osteosíntesis, con mayor estabilidad y fijación fiable en comparación con las placas convencionales en el hueso osteoporótico (41) La longitud óptima para una osteosíntesis mínimamente invasiva en puente con placa para los segmentos metafiso-diafisarios conminutos, son placas larga que no comprometa la articulación o el paquete neuro vascular. La longitud de la placa es una de las pocas variables controlables. A pesar de la atracción de placas de bloqueo para fracturas de fragilidad, no siempre son adecuados en ciertas zonas anatómicas. Las fracturas acetabulares son ejemplos comunes de esto, estas requieren un cuidadoso contorno anatómico de la placa (de reconstrucción), re direccionando los tornillos, lo que es difícil o a veces imposible en placas de bloqueo. En última instancia, la reducción anatómica es primordial para un buen resultado (42). A pesar de que las placas anatómicas están disponibles para casi todas las partes del cuerpo, las “placas tradicionales” podrían lograr resultados similares siempre y cuando se cumplan los principios de reducción y fijación.

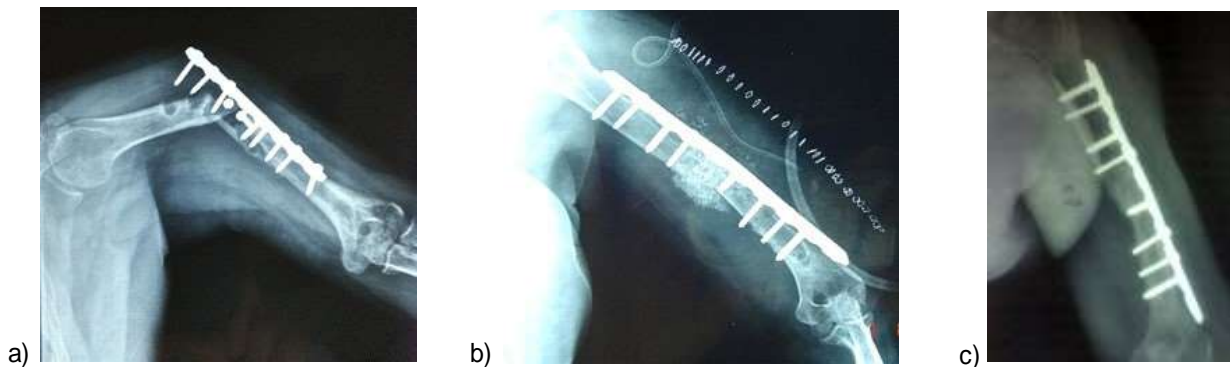


Fig. 8 a.)Paciente con falla de síntesis humeral b.) Retiro y colocación de placa puente con injerto óseo autólogo c.) dos meses de post operatorio se observa consolidación ósea.

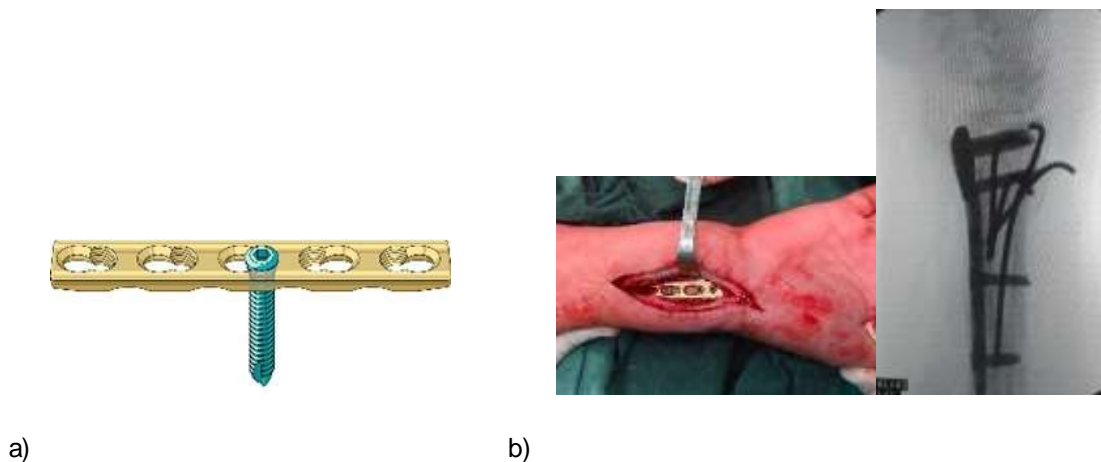
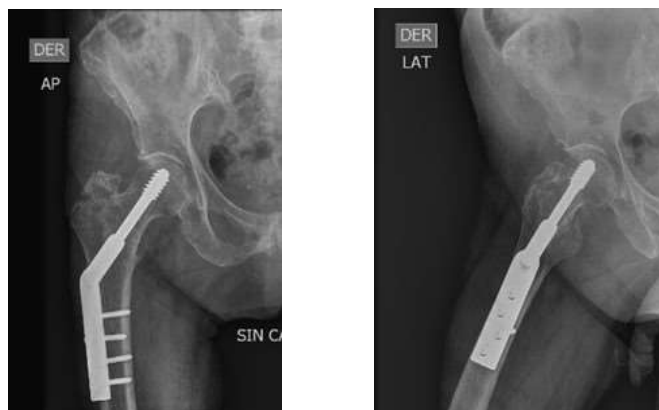


Fig 9. a) Placa de bloqueo. b) Fractura distal de muñeca. Existen diferentes diseños adaptados a distintas regiones anatómicas

## CONSTRUCTOS POR COMPRESION

Los métodos de fijación por compresion promueven la impactacion controlada de la fractura. Los patrones de fractura que ya se han impactado a sí mismos, como las fracturas de cuello femoral en valgus, se prestan a este principio de fijación. Los dos principales dispositivos de fijación para este patrón son tornillos canulados y tornillo deslizantes de cadera (DHS) (Fig. 10). Las construcciones por Impactacion para la fractura de cadera tienen una tasa de re operación de aproximadamente el 20% en el transcurso de 2 años (43)

Fig. 10  
Sistema de clavo placa de compresion (DHS)



## CLAVOS

El clavo intramedular (IMN) es una opción de fijación atractiva para la fractura osteoporótica y se está utilizando cada vez más (Fig 11) (44) La tensión de interfaz hueso-implante se puede reducir al tener el implante dentro del eje de carga. Por lo tanto, las construcciones de estabilidad relativa pueden reducir la no union y falla del implante, con la construcción que se permite deformar sin poner en peligro los tornillos de bloqueos. Los Clavos endomedulares soportan la carga, se pueden colocar a menudo por tecnica mínimamente invasiva, A medida que aumenta la complejidad de la fractura, la capacidad de lograr una reducción satisfactoria con placas puede llegar a ser difícil y requerir extensos abordajes quirúrgicos.

Fig. 11.  
Sistema de clavo cefalomedular



## AUMENTACION

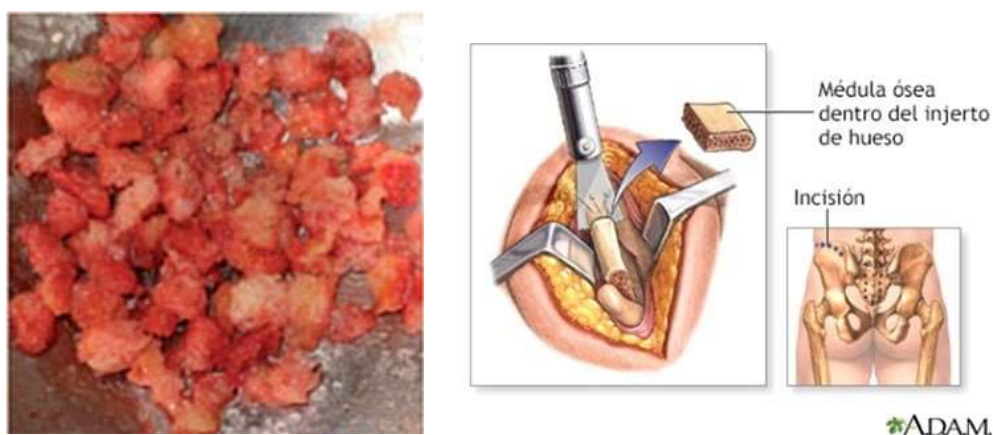
Las fracturas osteoporóticas a menudo ocurren en áreas metafisiarias con alteraciones preexistentes en la arquitectura trabecular. La fractura y la reducción posterior pueden resultar en grandes defectos óseos que pueden beneficiarse de aumentación. La osteosíntesis en los huesos osteoporóticos es menos exitosa con la disminución de la mineralización (45) El principio general de

la aumentación es que el material debe proporcionar apoyo estructural para llenar un vacío y ser de baja morbilidad.

estimulación de la unión a través de la osteogenicidad, osteoinductividad, y / u osteoconductividad es deseable, pero no todas las aumentaciones tienen estas propiedades.

El **Autoinjerto** (Fig 11), ha sido tradicionalmente aceptado como el Gold estándar. Sin embargo, en el paciente osteoporótico hay una falta general de disponibilidad. Además, ha habido una alta tasa de complicaciones asociada con el sitio donante, que incluyen fractura atrogénica, sangrado, infección y dolor local (46)

Fig. 11



Los injertos óseos sintéticos son soluciones atractivas. Incluyen materiales porosos, cristales bioactivos, cristal-cerámica, polímeros sintéticos y fosfatos y sulfatos de calcio.

Carecen de la morbilidad en el sitio de donación de autoinjerto, no tienen posibilidad de transmisión de la enfermedad y riesgo de histocompatibilidad del Aoinjerto. Sin embargo, muchos de son costosos y con evidencia limitada (47). La inyección de de fosfato de calcio en forma de cemento óseo, en defectos óseos metafisarios muestra promesa para prevenir la fractura. El fosfato cálcico tiene la capacidad de oseto integrarse y proporciona un soporte oseto conductor (48) Aumenta la fuerza de tracción de tornillos en modelos de huesos osteoporóticos cuando se infiltra en agujeros de tornillo cortical (49). Sin embargo, se absorbe en 8 semanas, lo que puede alterar prematuramente los beneficios de soporte de la aumentación, El Polimetilmetacrilato (PMMA), o cemento oseo, ha tenido muchas aplicaciones variadas en hueso osteoporótico. La preocupación por la necrosis ósea por las reacciones exotérmicas durante el fraguado, puede obviarse cuando se emplean cantidades limitadas (50)

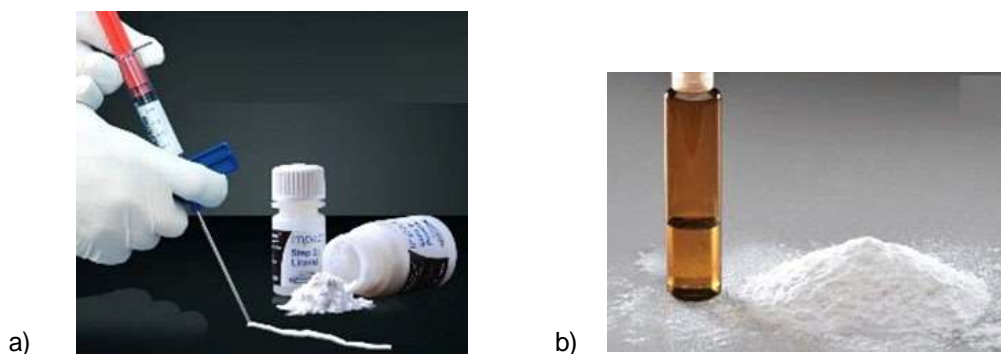


Fig.12. a) Fosfato cálcico b) Polimetilmetacrilato o cemento óseo

## ARTRODESIS

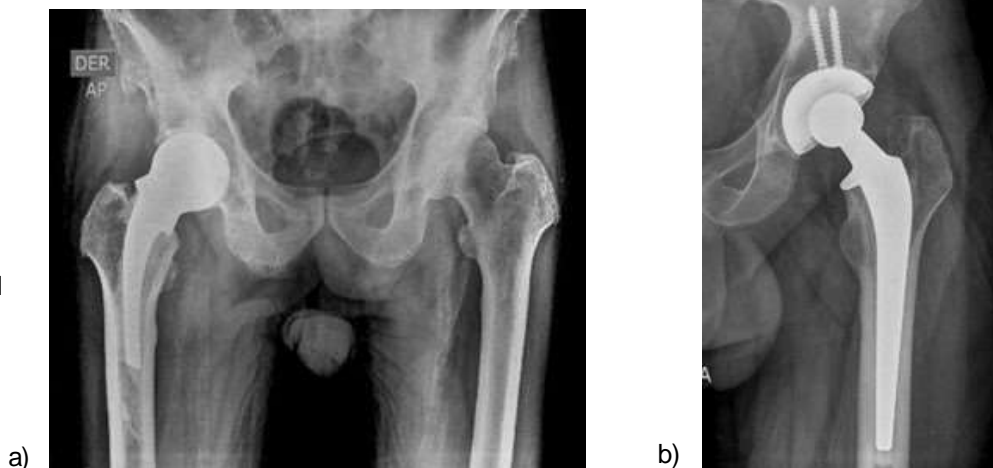
La artrodesis es una opción quirúrgica poco común pero válida. En lesiones complejas con destrucción articular y pérdida ósea metafisiaria, es preferible evitar una reconstrucción periarticular compleja que puede tomar un período de tiempo prolongado para unirse (con alto riesgo de no unión), necesita un período largo sin apoyo, e implica una gran disección de tejido blando. Estos dilemas quirúrgicos generalmente existen en la extremidad inferior donde las opciones de artroplastia son pobres.

## ARTROPLASTIA

Actualmente hay muchas opciones de fijación para fracturas metafísicas y periarticulares. El principio de movilizar a los pacientes con fracturas osteoporóticas y dar al paciente una operación definitiva es vital. La artroplastia, cuando sea conveniente, puede permitir al paciente la movilización inmediata y evitar el riesgo de no unión o fracaso de fijación. Las fracturas intracapsulares de la cadera (cervicales y cefálicas) representan el 50% de las fracturas de cadera (51) Generalmente se acepta que las fracturas intracapsulares desplazadas requieren artroplastia debido a altas tasas de necrosis avascular. Las técnicas cementadas generalmente se cree que son superiores en la fractura osteoporótica, lo que conduce a mejores puntuaciones funcionales y de calidad de vida, además de un menor riesgo de fractura intraoperatoria (52)

Fig. 13.

- a) Reemplazo parcial de cadera.
- B) reemplazo total



## TERAPIA CELULAR LOCAL PARA ACELERAR LA CICATRIZACIÓN DE FRACTURAS

Además de las terapias sistémicas, se pueden tener en cuenta las terapias locales para acelerar la cicatrización de fracturas. La estimulación local para la curación de las fracturas tiene en cuenta los mismos factores que para la cicatrización normal de fracturas o el tratamiento de no uniones, por ejemplo, el **concepto diamante** (Fig. 14)

El llamado “concepto de diamante” se ha sugerido recientemente para el manejo exitoso de las no uniones de fractura y defectos óseos. Se basa en un marco conceptual que tiene en cuenta todos los requisitos biológicos esenciales para un resultado exitoso de curación de fracturas en presencia de un entorno mecánico óptimo. Contempla la implantación de células madre mesenquimales (MSC), un andamiaje osteoconductor y un factor de crecimiento, con el fin de volver a formar el entorno esencial para la iniciación y finalización efectiva de la reparación de fracturas. Antes de la implantación de cualquiera de estas terapias biológicas, se debe garantizar un aporte vascular y una estabilidad ósea que cree un ambiente óptimo que facilite la osteogénesis exitosa.



Fig 14. Concepto DIAMANTE de la interacción en la curación ósea (Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D. Fracture healing: The diamondconcept. *Injury* 2007; 38(Suppl 4):S3–6. )

La decisión de aplicar sólo uno de los componentes biológicos (mono terapia) del concepto de diamante o todos ellos simultáneamente (poli terapia) sigue siendo retadora, ya que acarrea altos costos y no siempre se garantiza un entorno óptimo para la regeneración ósea. La decisión correcta es crítica en el paciente de edad avanzada, cuyo potencial de regeneración se sabe que está comprometido y no debe olvidarse que puede haber una sola oportunidad de tener éxito. Los fracasos en los ancianos conducen a un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

Es importante evaluar los casos en que se sospeche un alto grado de riesgo o exista una no unión o defecto óseo, respondiendo algunas interrogantes como: ¿Cuántas intervenciones anteriores se han realizado y fracasado? ¿La no unión o defecto óseo es de difícil tratamiento? ¿Cuál es el estado de los tejidos blandos circundantes? ¿Hay atrofia muscular localizada? ¿Hay antecedentes de patología subyacente (diabetes, enfermedad vascular periférica, tabaquismo)?

En las terapias locales para favorecer la curación ósea, se dispone de varias formas de estimulación biológica, aparte del auto injerto óseo, estas serían, el aspirado de médula ósea ( células madre mesenquimales, MSC), que representan una forma de terapia celular, aloinjerto óseo, los factores de crecimiento como las proteínas morfo genéticas óseas (BMP) y el Plasma Rico en Plaquetas (PRP).

Las células mesenquimales se pueden obtener de manera autóloga y por lo tanto, en la mayoría de los países son un medio factible para la terapia. Las dos fuentes principales que se utilizan clínicamente para obtener células madre mesenquimales son la médula ósea y el tejido adiposo. Las células madre mesenquimales de la médula ósea se pueden aislar de aspirados de médula ósea utilizando gradiente de centrifugación. En el caso de los pacientes osteoporóticos, se debe prestar atención al hecho de que la calidad de las células madre mesenquimales que se pueden aislar disminuye con la edad del paciente (53)

Para evitar el uso de biomateriales que tienen ventajas y desventajas en sí mismos, también se puede considerar el uso del método Rimado Irrigación Aspiración (RIA) (54) En este método, la médula ósea completa junto con el detritus del canal interno de la médula ósea se aspira mediante un procedimiento de escariado de un hueso largo sano. El material obtenido tiene una consistencia sólida pero suave y proporciona el entorno óptimo para las células madre mesenquimales, proporciona una matriz extracelular natural con factores de crecimiento y proporciona integración en los defectos y hueso natural.

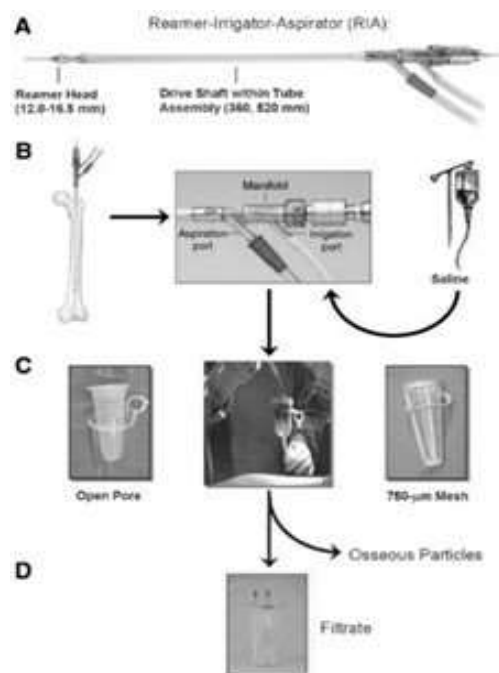


Fig. 17.a).Centrifugado de médula Ósea b).Sistema RIA

En resumen, la osteoporosis es una enfermedad extremadamente común. Se caracteriza por la disminución de la masa ósea y la disminución de su micro arquitectura, lo que resulta en un aumento de la fragilidad ósea y aumento en incidencia de fracturas. Esta enfermedad plantea un problema social importante debido a las altas tasas de morbilidad post fracturas. Es una condición multifactorial. Un denominador común es el deterioro de la función de los osteoblastos

La definición de osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en los hallazgos de la densitometría. Un individuo con un índice de masa ósea 2,5 desviaciones estándar (FD) o más por debajo del valor medio para las mujeres jóvenes sanas se consideraría osteoporótica.

Los métodos radiológicos más comunes que pueden ayudar en el diagnóstico y manejo de la osteoporosis incluyen la radiografía convencional, la absorptometría de rayos X de doble energía (DEXA).

El riesgo de mortalidad tras una fractura depende principalmente del lugar de la fractura y también de las características del paciente. La historia de cualquier fractura osteoporótica se asocia con un aumento de dos a tres veces en dificultad para inclinarse, levantarse, alcanzar, caminar, subir y bajar escaleras, y dos a casi siete veces más dificultad para vestirse, cocinar, ir de compras y realizar tareas domésticas pesadas.

En cuanto al tratamiento, las opciones actuales incluyen medicamentos que reducen la reabsorción ósea y fortalecen el hueso trabecular para prevenir los aumentos de estrés.

Sobre los factores quirúrgicos que afectan la calidad de curación de las fracturas, el primer principio de manejo es elegir la indicación quirúrgica correcta para cada paciente. Debe tenerse en cuenta el estado fisiológico potencialmente frágil.

En referencia a la calidad de la reducción en los casos de resolución quirúrgica, se ha demostrado experimentalmente que la reducción adecuada es más importante que el tipo y la colocación del material de osteosíntesis.

Existen diferentes tipos de materiales de osteosíntesis diseñados para distintas regiones anatómicas y cuya selección depende del patrón de fractura, ubicación y la experiencia del equipo quirúrgico entre otras. Estos van desde placas, clavos endomedulares y sustituciones protésicas.

Además de las terapias sistémicas, se pueden tener en cuenta las terapias locales para acelerar la cicatrización de fracturas, por ejemplo, el aporte biológico autólogo o sintéticos. Antes de la implantación de cualquiera de estas terapias biológicas, se debe garantizar un aporte vascular y una estabilidad ósea que cree un ambiente óptimo que facilite la osteogénesis exitosa. La decisión correcta es crítica en el paciente de edad avanzada, cuyo potencial de regeneración se sabe que está comprometido y no debe olvidarse que puede haber una sola oportunidad de tener éxito, ya que los fracasos en los ancianos conducen a un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

## LECTURAS RECOMENDADA

- Haentjens P. Meta-analysis: Excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med.* 2010; 152(6):380. 1.
- Dyer SM, Crotty M, Fairhall N et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatr.* 2016; 16:158.
- Pietschmann P, Rauner M, Sipos W, Kersch-Schindl K. Osteoporosis: An age-related and gender-specific disease—A minireview. *Gerontology.* 2009; 55:3–12.2. Racher TD, Khosla S, Hofbauer LC. New horizons in osteoporosis. *Lancet.* 2011; 377:1276–87.
- The World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1–129
- To KG, Meuleners L, Bulsara M et al. A longitudinal cohort study of the impact of first- and both-eye cataract surgery on falls and other injuries in Vietnam. *Clin Interv Aging.* 2014;9:743–51
- To KG, Meuleners LB, Fraser ML et al. Prevalence and visual risk factors for falls in bilateral cataract patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014; 21:79–85.
- Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A. Integrated imaging approach to osteoporosis: State-of-the-art review and update. *Radiographics.* 2011;31 (5): 1343–64.
- Anil G, Guglielmi G, Peh WC. Radiology of osteoporosis. *Radiol Clin North Am.* 2010;48(3):497–518.
- Jhamaria NL, Lal KB, Udawat M, Banerji P, Kabra SG. The trabecular pattern of the calcaneum as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1983;65 (2):195–8.
- Engelke K, Libanati C, Fuerst T, Zysset P, Genant HK. Advanced CT based *in vivo* methods for the assessment of bone density, structure, and strength. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(3):246–55.
- Aharonoff GB, Koval KJ, Skovron ML, Zuckerman JD. Hip fractures in the elderly: Predictors of one year mortality. *J Orthop Trauma.* 1997;11 (3):162–5.
- Rapp K, Becker C, Lamb SE, Icks A, Klenk J. Hip fractures in institutionalized elderly people: Incidence rates and excess mortality. *J Bone Miner Res.* 2008;23 (11):1825–31.
- Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):364–70.)
- Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 1996; 156(14):1521–5
- Olsson C, Petersson C, Nordquist A. Increased mortality after fracture of the surgical neck of the humerus: A case-control study of 253 patients with a 12-year follow-up. *Acta Orthop Scand.* 2003;74(6):714–17.
- Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1993;137(9):1001–5

- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. *Lancet*. 1999;353 (9156):878–82.
- Greendale GA, Barrett-Connor E, Ingles S, Haile R. Late physical and functional effects of osteoporotic fracture in women: The Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43 (9):955–61.27.
- Magaziner J, Hawkes W, Hebel JR, Zimmerman SI, Fox KM, Dolan M, et al. Recovery from hip fracture in eight areas of function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(9):M498–507.
- Kristensen MT. Factors affecting functional prognosis of patients with hip fracture. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011;47 (2):257–64.
- Tseng MY, Shyu YI, Liang J. Functional recovery of older hip-fracture patients after interdisciplinary intervention follows three distinct trajectories. *Gerontologist*. 2012;52(6):833–42
- Handoll HH, Ollivere BJ, Rollins KE. Interventions for treating proximal humeral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12: CD000434 .
- Olsson C, Nordquist A, Petersson CJ. Long-term outcome of a proximal humerus fracture predicted after 1 year: A 13-year prospective, population-based follow-up study of 47 patients. *Acta Orthop*. 2005;76(3):397–402.
- Kammerlander C, Zegg M, Schmid R, Gosch M, Luger TJ, Blauth M. Fragility fractures requiring special consideration: Vertebral fractures. *Clin Geriatr Med*. 2014;30(2):361–72.
- Bentohami A, Bijlsma TS, Goslings JC, de Reuver P, Kaufmann L, Schep NW. Radiological criteria for acceptable reduction of extra-articular distal radial fractures are not predictive for patient-reported functional outcome. *J Hand Surg*. 2013;38 (5):524–9.
- Edwards BJ, Song J, Dunlop DD, Fink HA, Cauley JA. Functional decline after incident wrist fractures—Study of Osteoporotic Fractures: Prospective cohort study. *BMJ*. 2010;341:c3324
- Morris NS. Distal radius fracture in adults: Self-reported physical functioning, role functioning, and meaning of injury. *Orthop Nurs*. 2000;19 (4):37–48.)
- Chung KC, Kotsis SV, Kim HM. Predictors of functional outcomes after surgical treatment of distal radius fractures. *J Hand Surg*. 2007; 32 (1):76–83.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356(18):1809–22.
- Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374(3):254–62.) (31)(Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434–41.
- Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS et al. Update on raloxifene: Mechanism of action, clinical efficacy, adverse effects, and contraindications. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68(6):467–81.
- Lefavre KA, Macadam SA, Davidson DJ, Gandhi R, Chan H, Broekhuysen HM. Length of stay, mortality, morbidity and delay to surgery in hip fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91(7):922–7.

- Moja L, Piatti A, Pecoraro V et al. Timing matters in hip fracture surgery: Patients operated within 48 hours have better outcomes. A meta-analysis and meta-regression of over 190,000 patients. *PLOS ONE*. 2012;7(10):e46175.
- Arora R, Lutz M, Deml C, Krappinger D, Haug L, Gabl M. A prospective randomized trial comparing nonoperative treatment with volar locking plate fixation for displaced and unstable distal radial fractures in patients sixty-five years of age and older. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(23):2146–53.
- Sutherland AG, Cook A, Miller C et al. Older patients are immunocompromised by cytokine depletion and loss of innate immune function after HIP fracture surgery. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2015;6(4):295–302.
- [Husby T, Alho A, Nordsletten L, Bugge W. Early loss of fixation of femoral neck fractures: comparison of three devices in 244 cases. *Acta Orthop Scand* 1989;60:69-72.]
- [Hernefalk L, Messner K. In vitro femoral stiffness after femoral neck osteotomy and osteosynthesis with defined surgical errors. *J Orthop Trauma* 1996;10:416-420.28].
- [Alho A, Benterud JG, Renningen H, Heiseth A. Prediction of disturbed healing in femoral neck fracture: radiographic analysis of 149 cases. *Acta Orthop Scand* 1992;63:639-644.12]
- [Benterud JG, Husby T, Nordsletten L, Alho A. Fixation of displaced femoral neck fractures with a sliding screw plate and a cancellous screw or two Olmed screws: a prospective, randomized study of 225 elderly patients with a 3-year follow-up. *Ann Chir Gynaecol* 1997;86:338-342.29].
- Tan SL, Balogh ZJ. Indications and limitations of locked plating. *Injury*. 2009;40(7):683–91.
- Matta JM. Fractures of the acetabulum: Accuracy of reduction and clinical results in patients managed operatively within three weeks after the injury. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78(11):1632–45.
- Fixation using Alternative Implants for the Treatment of Hip fractures Investigators. Fracture fixation in the operative management of hip fractures (FAITH): An international, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389 (10078):1519–27.
- Anglen JO, Weinstein JN, American Board of Orthopaedic Surgery Research C. Nail or plate fixation of intertrochanteric hip fractures: Changing pattern of practice. A review of the American Board of Orthopaedic Surgery Database. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90 (4):700–7.
- Konstantinidis L, Helwig P, Hirschmuller A, Langenmair E, Sudkamp NP, Augat P. When is the stability of a fracture fixation limited by osteoporotic bone? *Injury*. 2016; 47 (Suppl 2):S27–32.
- Russell TA, Leighton RK, Alpha BSM Tibial Plateau Fracture Study Group. Comparison of autogenous bone graft and endothermic calcium phosphate cement for defect augmentation in tibial plateau fractures. A multicenter, prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(10):2057–61.
- Marmor M, Alt V, Latta L et al. Osteoporotic fracture care: Are we closer to gold standards? *J Orthop Trauma*.
- Bajammal SS, Zlowodzki M, Lelwica A et al. The use of calcium phosphate bone cement in fracture treatment. A meta-analysis of randomized trials. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(6):1186–96. 2015;29(Suppl 12):S53–6.

- Stadelmann VA, Bretton E, Terrier A, Procter P, Pioletti DP. Calcium phosphate cement augmentation of cancellous bone screws can compensate for the absence of cortical fixation. *J Biomech.* 2010; 43 (15):2869–74.
- Fliri L, Lenz M, Boger A, Windolf M. *Ex vivo* evaluation of the polymerization temperatures during cement augmentation of proximal femoral nail antirotation blades. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 72 (4):1098 – 101 .
- Williams N, Hardy BM, Tarrant S et al. Changes in hip fracture incidence, mortality and length of stay over the last decade in an Australian major trauma centre. *Arch Osteoporos.* 2013;8(1–2):150.
- (Inngul C, Blomfeldt R, Ponzer S, Enocson A. Cemented versus uncemented arthroplasty in patients with a displaced fracture of the femoral neck: A randomised controlled trial. *Bone Joint J.* 2015;97-B(11):1475–80.
- Barrilleaux B, Phinney DG, Prockop DJ, O'Connor KC. Review: *Ex vivo* engineering of living tissues with adult stem cells. *Tissue Eng.* 2006;12(11):3007–19
- Porter RM, Liu F, Pilapil C et al. Osteogenic potential of reamer irrigator aspirator (RIA) aspirate collected from patients undergoing hip arthroplasty. *J Orthop Res.* 2009;27(1):42–9.

# MANEJO MÉDICO INTEGRAL DE UNA FRACTURA DEL FÉMUR PROXIMAL POR OSTEOPOROSIS

**Dr. Edgar Nieto**

La evolución, produjo un esqueleto que se deteriora con nuestro estilo de vida y no está preparado para recibir la presión de la edad y la menopausia. Al envejecer, existe inadecuada formación de hueso durante la remodelación y una incrementada propensión a las caídas, por el descenso de la movilidad, secundario a la pérdida y fortaleza de la masa muscular y es a partir de este momento que puede ocurrir la fractura, porque este hueso, deteriorado no tolera un traumatismo de baja intensidad. Es por esa razón, que se debe considerar, la osteoporosis como un factor de riesgo significativo para las fracturas y es importante realizar una distinción entre: factores de riesgo que afectan el metabolismo óseo y factores de riesgo para producir una fractura[1]

Es de importancia recalcar que la fractura del fémur proximal, incluye solo el trocánter y el cuello del fémur. Es una patología ligada al sexo, porque las damas sobreviven más que los caballeros, y es por eso, que el 80% de esta modalidad de lesión ósea, ocurren en mujeres mayores de 65 años, con una mortalidad en el primer año entre 12% y 17%. De los sobrevivientes, solo uno volverá a su antiguo nivel de vida, uno no caminará más y uno quedará con limitación funcional, en muchos casos, internado en una casa de salud, todo lo anterior con un elevado costo social y económico. [2,3]

La población mundial está envejeciendo, por lo que se estima que para el 2050 habrá 6,3 millones de fracturas del fémur proximal y a nuestro entender, el cirujano ortopedista, que se enfrenta a esta lesión la debe ver de una manera muy diferente (NO ES UNA FRACTURA CUALQUIERA). Esto significa, que se debe tener un equipo que tenga pautas preoperatorias y una conducta a seguir cuando el paciente egrese del quirófano. [4]

En esta revisión, solo se analizarán los aspectos relacionados con la salud al ingreso y luego del egreso, luego de una fractura del fémur proximal y que, en algunas regiones geográficas, puede afectar más el trocánter que el cuello femoral[5].

## EL PROBLEMA

El anciano padece diferentes afecciones y la respuesta al trauma, es imprevisible; debido a la pérdida de la reserva fisiológica, habitual en ese grupo etario. Es por ello, por lo que luego de una fractura, la fatalidad es frecuente y los márgenes de error para solucionarla son escasos. Esta es la razón, por la que es necesario reintegrarlo lo más pronto posible a su medio ambiente, en las mismas condiciones de calidad de vida previas a la fractura, y es fácil vislumbrar el reto que ello representa. Un examen minucioso del anciano, su lesión y la respuesta a la misma sugieren el cuidado apropiado para estos pacientes. [6-8]

Las aseveraciones previas, permiten recomendar que el anciano con una Fractura del Extremo Proximal del Fémur (FEPF), al ingresar a un puesto de Emergencia sea valorado por un equipo integrado por un médico internista o uno de familia con entrenamiento en Geriátrica, un médico rehabilitador, un anestesiólogo y el ortopedista, lo que podría ser denominado como GRUPO DE ATENCIÓN GERIÁTRICA( GAG), con un objetivo terapéutico, que permita reincorporar el paciente lo más pronto posible a las actividades de la vida diaria. De la misma manera, se recomienda que debe ser intervenido en las primeras 48 horas, por el equipo tratante y como cirugía electiva, no como emergencia. [9]

Por lo expuesto en párrafos previos, se hará necesario determinar en la historia clínica lo que se detalla a continuación.

### GRADO DE ACTIVIDAD.

Para el equipo médico tratante, se hace indispensable determinar, la intensidad de la actividad, que a diario cumple el paciente, con el objeto de escoger el tratamiento que mejor se adapte a su situación. Es por ello por lo que se tiene, de manera general, tres grandes grupos:

1.-Postrado en cama (física o síquicamente debilitado): La acción en este tipo de paciente debe dirigirse a disminuir el dolor y facilitar las labores de enfermería.

2.-Semi activo (caminador, comunicador): La conducta a seguir tiene como objetivo agilizar la deambulaci3n, para prevenir un deterioro mayor de las condiciones físicas.

3.-Activo: El tratamiento en este caso, tiene como propósito minimizar la invalidez y reincorporarlo a su actividad original en el menor tiempo posible.[10]

### ESTADO DE SALUD PREVIO AL TRAUMA

La historia clínica, al ingreso, se constituye en un instrumento vital para el cirujano, pues le permite constatar las condiciones físicas y psíquicas imperantes en el paciente, que puedan comprometer la evoluci3n de la fractura.

Esta Historia Clínica debe contener: todos los factores de riesgo para la pérdida de masa ósea y para una caída, examen físico completo (incluye todos los sentidos), valoraci3n nutricional, inmunológica, mental, escala de depresi3n, actividades de la vida diaria, incluyendo las instrumentales.

### LA CAÍDA

Una caída, no es más que un cambio no intencionado de posici3n, y origina que el afectado se dirija hacia un nivel inferior: el piso, un objeto, etc., y este evento, puede indicarle al médico evaluador el inicio de un accidente vascular cerebral, un problema cardiovascular, convulsivo, etc.

En los Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU) y en los países asiáticos, un tercio de los gerentes, que viven en su domicilio se caerán este año; esta cifra es mayor si está institucionalizado. La tasa de caídas es del 15% al 28% entre 60-75 años, la cual se incrementa a 35% luego de los 80 años. La relaci3n femenino-masculino es de 2/1. Un 15% de ellas se pueden prevenir si se estudia de manera previa, balance y masa muscular. [11]

Las caídas, ocurren durante el día en el domicilio, en particular en el dormitorio, en el baño o en el recibo y deben ser investigadas, a fin de tomar las medidas necesarias que permitan interrumpirlas o prevenirlas, por cuanto ellas reflejan una mayor probabilidad de caerse en el futuro. [12]

A los 65 años, el 20% de las personas han tenido la experiencia de más de una caída; si llegan a los 80 años, las probabilidades ascienden al 75%; y a esta edad el 93% de las mujeres blancas han tenido una fractura y de ellas el 33% en la cadera. El trauma causante de la caída es de baja energía y afecta a las mujeres en una proporci3n variable de acuerdo con el país estudiado, a pesar de que hasta el momento; no existen estudios de factores de riesgo ambientales que identifiquen esta diferencia. [13]

La historia médica debe contener preguntas tales como: ¿Está predispuesto a las caídas?, ¿En los pasados 12 meses ha tenido caídas accidentales y se ha golpeado con el piso? Si la respuesta es afirmativa, es importante averiguar aún más: ¿Cuán a menudo se cae el paciente? ¿Una vez a la semana, al mes o en los años pasados? ¿Tiene el paciente miedo a las caídas? ¿Dónde se cae? Dos o más caídas en un año, nos llevan a incluirlo en el grupo de “caídas frecuentes” y se deben referir de inmediato a la consulta de neurología. [13]

Un episodio súbito de caída es un indicador de disfunción homeostática y el resultado de la conjugación de factores intrínsecos y extrínsecos, pero el anciano niega tales episodios, porque la caída se traduce en un incremento de su fragilidad; es considerado por algunos como normal, mientras que otros temen ser alejados de su hogar a sitios donde puedan ser vigilados de manera más intensa. Si el anciano se encuentra en una Unidad Geriátrica, las caídas son, en general, desconocidas por el personal, porque no son reportadas por el paciente, ya sea por fallas en la comunicación o por temor de ser sometido a reposo o transferido a otro nivel de cuidados, alejándolo de sus amigos [13]

De manera general, las caídas no son eventos benignos, ya que el daño psicológico, debido a la pérdida de la autoestima y el temor a caerse nuevamente producen un cuadro conocido como “miedo a las caídas”, el cual puede incapacitar y conducir a una inmovilidad protectora, que finalizará en una contractura articular, úlceras de decúbito, infecciones del tracto urinario, depresión y descenso de la capacidad para efectuar actividades diarias, con una alta dependencia de la cama o de la silla. [14]

Las caídas, asociadas a problemas respiratorios, diarreas, afecciones neuro-psiquiátricas o cardíacas, son factores que predisponen a la mortalidad en el anciano [13,15]

## **PAUT=AS PRE Y POST OPERATORIAS**

Las unidades de ortopedia no están de acuerdo todavía, en cuanto al momento, en que se debe intervenir al anciano fracturado. Sin embargo, el concepto general, sugiere que en las primeras 48 horas debe darse la solución, pero con un paciente estabilizado en todos sus problemas. Un retraso en la cirugía incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias y de mortalidad durante el primer año. [16,17]

El paciente debe ser evaluado de manera correcta en el período preoperatorio, para poder calcular el riesgo de mortalidad y de re- operación, para poder reducir ambas y, por ende, el costo cama/día. Es la razón, por la que hay que analizar de manera cuidadosa el estado nutricional y solicitar un perfil de laboratorio que comprenda glicemia, hemoglobina, albúmina y cuenta de linfocitos. En este momento se debería iniciar terapias preventivas, para disminuir los riesgos de complicaciones postoperatorias. [18-21]

En el postoperatorio inmediato, el paciente debiera ser atendido en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se debe vigilar su drenaje aspirativo y colocar el miembro con la rodilla y cadera en flexión. Luego de la cirugía, hay que estar preparado para las siguientes eventualidades: [22]

Dolor: Conocido como el quinto signo vital, es normal en el postoperatorio inmediato, el cual disminuirá de forma progresiva. Si ello no ocurre, significa en la mayoría de los casos, problemas relacionados con el implante. Al presentarse esta eventualidad, colocar el miembro en reposo, hasta que cese el dolor o que existan signos radiológicos de consolidación, por segunda intención. [23]

Se debe recalcar que a los ancianos fracturados no se les trata de manera correcta su dolor, porque se pensaba que no indicar opioides (morfina, codeína, oxicodona, buprenorfina, hidromorfona, fentanyl, metadona, o tapentadol) era beneficioso, debido a que podían originar o agravar el delirio. Sin embargo, se ha demostrado que, de los pacientes con dolor severo o muy severo, que no recibieron medicación analgésica, desarrollaron problemas mentales. Así pues, se recomienda utilizar opioides, en dosis adecuadas, en el postoperatorio para disminuirlo y prevenir complicaciones siquiátricas. A pesar de ello, hay que ser cuidadosos, porque el paciente puede continuar usándolo o porque, en muchos casos, ya lo tomaba antes de la fractura, por lo que se debe hablar con los familiares, sobre los futuros riesgos.[24]

Se ha propuesto calmar el dolor con un sistema de crioterapia compresiva de flujo continuo, con resultados aceptables, en las primeras 72 horas. Existe como alternativa colocar un catéter que bloquee el dolor a nivel local con anestésicos o realizar una neurólisis de la rama articular del nervio

femoral y obturador, en un procedimiento guiado por ultrasonido; este método incluso ha sido recomendado para realizar la cirugía, en sustitución de la epidural. En el Reino Unido se les ha informado a los médicos, que es falta de ética, utilizar el paracetamol, para el manejo del dolor postoperatorio. [25-27]

**Piel Caliente:** Asociada a un enrojecimiento pudiera ser un proceso inflamatorio, relacionado con un aflojamiento del implante. Al observarse esta situación, poner en reposo al paciente hasta determinar la causa y descartar una infección.

**Edema:** Traduce un retardo del reflujo venoso, por lesión durante el procedimiento quirúrgico o por efecto secundario al alterarse otros mecanismos (*vis atergo* o *vis affrontis*) y se puede disminuir elevando el miembro. De persistir, se recomienda la valoración cardiovascular para detectar el origen de este y descartar un tromboembolismo venoso profundo (TEVP), puesto que se ha encontrado que un 40% de los pacientes lo padecían, al no tener profilaxis para este evento. Con el uso de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) se redujo al 16% y el sangramiento postoperatorio. Se ha reportado, que el Rivaroxabán, en una sola dosis diaria de 10 mg por vía oral, es superior a las múltiples dosis subcutáneas de enoxiparina, pero la aspirina, logra el mismo efecto y es más económica. Es necesario recalcar que este tipo de medicación previene también el tromboembolismo pulmonar. No está claro que se pueda extrapolar los beneficios del uso de medios mecánicos –como las medias antitrombóticas–, en pacientes con fracturas del fémur proximal, sobre todo en aquellos con neuropatía periférica por diabetes o con enfermedad arterial periférica [28,291]

Asimismo, se deben prevenir otras complicaciones postoperatorias inmediatas tales como:

a.- **Sangramiento:** Es normal encontrar bajos niveles de hematocrito y hemoglobina y de manera frecuente los pacientes con fracturas en el área del trocánter sangran aproximadamente un litro y medio más que los con fracturas del cuello del fémur y ameritan transfusiones. El uso de ácido tranxámico (TXA), un derivado sintético del aminoácido lisina, tiene propiedades antifibrinolíticas y disminuye el sangrado, por lo que se ha convertido en un excelente homeostático en la cirugía ortopédica, incluso usándolo de manera local, pero existen discrepancias que hay que tenerlas en cuenta. [30,31]

b.- **Infección:** se puede evitar si se le administra por vía i.v Cefazolina, 2 g, una hora antes de la cirugía y otra doce horas después; si se le ha colocado catéter urinario, agregar, antes de introducirlo un aminoglucósido (ajustando la dosis) y continuar con la levofloxacina en tabletas de 500 mg diarias por cinco días. La neumonía es la complicación más frecuente del postoperatorio y conduce a la muerte en el primer mes [32,33]

c.- **Escaras de decúbito:** La falta de movilización, ha generado la aparición de un alto índice de úlceras de presión, en mayores de 80 años, que viven solos, y con síndromes crónicos, como diabetes, bajo test mental, elevado ASA score, baja hemoglobina, fracturas trocántéricas, incremento de los días preoperatorios y caída de la tensión arterial intraoperatoria. Ocurren de manera especial en el talón, entre el 4% y 19%. Reducen la sobrevida, lo que lleva a recomendar iniciar la rehabilitación asociada a la utilización de camas anti-decúbito, colchones de espuma o polímeros visco elásticos [34]

d.- **Delirio.** Es un síndrome neuroconductual, causado por la interrupción transitoria de la actividad neuronal normal, secundaria a alteraciones sistémicas. Con pérdida de la función cognitiva, con percepción alterada de la realidad y falta de atención. Es causada por una mala adaptación del cerebro al stress postquirúrgico. Es relativamente común, con una incidencia del 10 al 61 % (en Mérida, 16%). Constituye un factor de riesgo con alta mortalidad, morbilidad, baja evolución funcional y prolongada hospitalización con costos elevados.

En cuanto a la etiología del delirio, el 60% se debe a causas multifactoriales como edad (más de 65 años), fumadores y demencia previa. El resto, por control inadecuado del dolor, desórdenes metabólicos, disfunción cardiopulmonar, medicación, desbalance hidroelectrolítico y otros. Si aparece, inmediatamente después de la cirugía, el riesgo de muerte es mayor. Se piensa que la anestesia

espinal disminuye los riesgos de su aparición. La conducta preoperatoria debe comprender una intervención múltiple que incluya la guía BIS (bispectral index (BIS)-guided ), evitar la hipotensión, un control estricto del tiempo real transcurrido de anestesia y el uso de antipsicóticos, como la dexmedetomidine 100 mg, intravenoso preoperatorio, ya que se ha demostrado que lo reduce. Asimismo, en el postoperatorio, se debe agregar el fumarato de quetapina (Seroquel®; Astrazeneca UK), en una dosis de 25 mg a 50 mg una vez en la noche, que también ha demostrado ser efectivo.[35]

e.-Otras complicaciones sistémicas: El grupo de edad portador de una FESF es muy frágil, a menudo con antecedentes de afecciones cardiovasculares, respiratorias, diabetes, malnutrición, anemia etc., que se pueden agravar durante el postoperatorio. Por lo tanto, es necesario cubrir esta eventualidad y estar preparado para el desequilibrio hidro-eléctrico, la anemia, la flebitis, y la neumonía entre otras complicaciones. Hay que tener presente, que las fracturas por fragilidad del esqueleto son producto de la osteoporosis. Por lo tanto, se debe iniciar un plan terapéutico destinado a mejorar la calidad del hueso y a prevenir nuevas fracturas, que llegan a ser de 10.4 fracturas por 100 personas al año, es decir, son 2.5 veces más frecuentes que luego de la primera, el ácido zoledrónico con la cómoda dosis de 5 mg IV, una vez al año, ha demostrado tener costo y efectividad superior.[36]

El paciente, evaluado por el médico rehabilitador del equipo, debe tener un plan para la recuperación funcional, desde el momento de su ingreso al hospital. Al salir de quirófano, todo el programa está orientado a fortalecer el sistema muscular, y a continuación, preparar al paciente para reincorporarse a su medio ambiente familiar y social, en condiciones similares a su estado previo a la fractura. Pero hay que tener cuidado con la carga precoz sobre el miembro, porque los estudios sobre este particular han demostrado que se incrementa el riesgo de reingreso al hospital. De la misma manera, el tratamiento, debe ser conducido por médicos fisiatras y no por fisioterapeutas, porque los resultados son de menor calidad. [37]

El cuidado del paciente, al regresar a su domicilio, de manera habitual es asumido por su entorno familiar, pero es una situación anormal, porque ellos no tienen el adecuado entrenamiento y pueden alterar la evolución de la recuperación.[38]

La capacidad de carga de un miembro sometido a una intervención quirúrgica es difícil y posiblemente peligrosa de establecer. En este sentido, el tratamiento postoperatorio depende, exclusivamente, del criterio y experiencia del cirujano y de su equipo rehabilitador, en el entendido de que la técnica pretende una movilidad libre de dolor en el postoperatorio inmediato.

El programa de rehabilitación conlleva a enseñar al paciente a deambular con ayuda en un primer momento y luego, incluir el entrenamiento necesario para adaptarse nuevamente a su vida diaria, sin sentirse una carga ni un inválido. Se ha encontrado un alto índice de pacientes (entre el 28% y el 52%), que nunca deambularon, luego de la cirugía, a pesar de que el cirujano consideraba su procedimiento quirúrgico satisfactorio. Con un buen programa de rehabilitación se ha logrado disminuir la mortalidad al 7.7% anual. [39]

Los países desarrollados se están preparando para afrontar el problema de las fracturas del fémur proximal en el adulto mayor, lo cual significa un presupuesto de salud muy elevado. No se trata de manera específica de la resolución de la fractura en sí, es hacerse cargo de un paciente con bastante edad y frágil.

En conclusión, el objeto de esta presentación es que se entienda que una fractura del fémur proximal, en el adulto mayor, es una verdadera emergencia y que debe involucrar un equipo capaz de garantizar, que en las primeras 48 horas, está diagnosticado de todas sus afecciones, estabilizado y pueda ingresar, al quirófano electivo, en condiciones aceptables para enfrentar el trauma quirúrgico. Si se logran cumplir estas normativas, será factible obtener una mejor recuperación del anciano fracturado, se facilitará la rehabilitación, se obtendrá, sobre todo, a un paciente activo, con menor riesgo de volverse a fracturar y con una disminución de la mortalidad, a corto y largo plazo.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Quah C, Boulton C, Moran C. The influence of socioeconomic status on the incidence, outcome, and mortality of fractures of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(6):801–805.
- Smith, T, Pelpola, K, Ball, M. Pre-operative indicators for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2014; 43: 464–471.
- Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, Magaziner J, et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatr.* 2016 Sep 2;16(1):158. doi: 10.1186/s12877-016-0332-0.
- Alexiou KI, Roushias A, Varitimidis SE, Malizos KN. Quality of life and psychological consequences in elderly patients after a hip fracture: a review. *Clin Interv Aging.* 2018 Jan 24; 13:143-150. doi: 10.2147/CIA.S150067.
- Nieto EJ, Uzcategui-Paz J , Ochoa L, Thonon EB . Radiographic Analysis of Fractures of the Proximal Femur in Patients Over 50 Years Old at Hospital Universitario De Los Andes, Merida, Venezuela, 2008-2012. *International Journal of Orthopaedics.*2018: 5 (2), 901-904.
- Nieto-Andueza E, Useche R, Natale A. Mortalidad extrahospitalaria en pacientes mayores de 60 años con una fractura de la cadera. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Oseas* 10 (3), 81-851. 2001
- Formiga F, Soto AL. Characteristics of Falls-Related Hip Fracture in Institutionalized Elderly Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009
- Nieto E, Ferrer L, Cerrada L. Mortalidad a los 6 meses luego de una fractura del fémur proximal en pacientes mayores de 90 años. *Rev. venez. cir. ortop. traumatol,* 31-37 1 . 2009
- Parker M.J., Pryor G.A, Myles J. 11-year results in 2.846 patients of the Peterborough Hip Fractures Project. Reduce morbidity, mortality and hospital stay. *Acta Orthop Scand.* 2000; 71(1): 34-8.
- Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, Magaziner J, et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatr.* 2016 Sep 2;16(1):158. doi: 10.1186/s12877-016-0332-0.PMID: 27590604
- Wagner H, Melhus H, Gedeberg R, et al. Simply ask them about their balance—future fracture risk in a nationwide cohort study of twins. *Am J Epidemiol.* 2009 Jan 15;169(2):143-9.
- Nieto E., Useche R., Natale A., Collante J. Factores de Riesgo en las fracturas del fémur proximal en mujeres mayores de 60 años. *REEMO.*1999: 9(2):61-65
- Formiga F, Lopez-Soto A, Duaso E, Ruiz D, Chivite D, Perez-Castejon JM, Navarro M, Pujol R. Characteristics of fall-related hip fractures in community-dwelling elderly patients according to cognitive status. *Aging Clin Exp Res.* 2008Oct;20(5):434-8..
- Coutinho ES, Bloch KV, Rodrigues LC. Characteristics and circumstances of falls leading to severe fractures in elderly people in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2009 Feb;25(2):455-9.
- Chehuen Neto JA, Braga NAC, Brum IV, Gomes GF, Tavares PL, Silva RTC, Freire MR, Ferreira RE. Awareness about falls and elderly people's exposure to household risk factors. *Cien Saude Colet.* 2018 Apr;23(4):1097-1104. doi: 10.1590/1413-81232018234.09252016.
- Daniel J. Lee DJ, and ElfarJC. Timing of Hip Fracture Surgery in the Elderly. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2014 Sep; 5(3): 138–140.doi: 10.1177/2151458514537273.

- M Gurger Factors Impacting 1-year Mortality After Hip Fractures in Elderly Patients: A Retrospective Clinical Study. *Niger J Clin Pract.* 2019 May;22(5):648-651. doi: 10.4103/njcp.njcp\_327\_18.
- Pedersen SJ, Borgbjerg FM, Schousboe B, Pedersen BD, Jørgensen HL, Duus BR, Lauritzen JB A comprehensive hip fracture program reduces complication rates and mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Oct;56 (10):1831-8.
- Magaziner J, Chiles N, Orwig D. Recovery after Hip Fracture: Interventions and Their Timing to Address Deficits and Desired Outcomes—Evidence from the Baltimore Hip Studies. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2015;83: 71-81. doi: 10.1159/000382064.
- Peeters CM, Visser E, Van de Ree CL, Gosens T, Den Oudsten BL, De Vries J. Quality of life after hip fracture in the elderly: A systematic literature review. *Injury.* 2016 Jul;47(7):1369-82. doi: 10.1016/j.injury.2016.04.018. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27178770
- Wang X, Zhao BJ, Su Y. Can we predict postoperative complications in elderly Chinese patients with hip fractures using the surgical risk calculator? *Clin Interv Aging.* 2017 Sep 22; 12:1515-1520. doi: 10.2147/CIA.S142748.
- NICE. Hip fracture in adult's quality standard [QS16]. Published date: March 2012, Last updated May 2017, Accessed June 2018.
- Department of Veterans Affairs. Pain as the 5th vital sign toolkit. 2000. October [https://www.va.gov/PAINMANAGEMENT/docs/Pain\\_As\\_the\\_5th\\_Vital\\_Sign\\_Toolkit.pdf](https://www.va.gov/PAINMANAGEMENT/docs/Pain_As_the_5th_Vital_Sign_Toolkit.pdf). Accessed 2017 Nov 9
- Veal F, Thompson A, Halliday S, Boyles P, Orlikowski C , Bereznicki L. The Persistence of Opioid Use Following Surgical Admission: An Australian Single-Site Retrospective Cohort Study., *Journal of Pain Research*, 2020, Volume 13, (703-708), 10.2147/JPR.S235764).
- Leegwater NC, Nolte PA, de Korte N, Heetveld MJ, et al. The efficacy of continuous-flow cry and cyclic compression therapy after hip fracture surgery on postoperative pain: design of a prospective, open-label, parallel, multicenter, randomized controlled, clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Apr 8; 17:153. doi: 10.1186/s12891-016-1000-4.
- Sasaki S, Chan WS, Ng TK, Sham P. Ultrasound-Guided Pericapsular Hip Joint Alcohol Neurolysis for the Treatment of Hip Pain: A Case Report of a Novel Approach. *AA Pract.* 2018 Aug 1;11(3):60-62. doi: 10.1213/XAA.0000000000000732.
- Jones MR, Novitch MB, Hall OM, Bourgeois AP, et al. Fascia iliac block, history, technique, and efficacy in clinical practice. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Dec;33(4):407-413. doi: 10.1016/j.bpa.2019.07.011.
- Leer-Salvesen S, Dybvik E, Engesaeter LB, Dahl OE, Gjertsen JE. Low-molecular-weight heparin for hip fracture patients treated with osteosynthesis: should thromboprophylaxis start before or after surgery? An observational study of 45,913 hip fractures reported to the Norwegian Hip Fracture Register. *Acta Orthop.* 2018 Dec;89(6):615-621. doi: 10.1080/17453674.2018.1519101.
- Huang Q, Xing SX, Zeng Y, Si HB, Zhou ZK, Shen B. Comparison of the Efficacy and Safety of Aspirin and Rivaroxaban Following Enoxaparin Treatment for Prevention of Venous Thromboembolism after Hip Fracture Surgery. *Orthop Surg.* 2019 Oct;11(5):886-894. doi: 10.1111/os.12542.
- Lei J, Zhang B, Cong Y, Zhuang Y, et al. Tranexamic acid reduces hidden blood loss in the treatment of intertrochanteric fractures with PFNA: a single-center randomized controlled trial. *J Orthop Surg Res.* 2017 Aug 15;12(1):124. doi: 10.1186/s13018-017-0625-9. PMID: 28810918
- Jordan M, Aguilera X, González JC, Castellón P, et al. Prevention of postoperative bleeding in hip fractures treated with prosthetic replacement: efficacy and safety of fibrin sealant and tranexamic

- acid. A randomized controlled clinical trial (TRANEXFER study). *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019 May; 139 (5):597-604. doi: 10.1007/s00402-018-3089-4
- Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Noveck H, Poses RM, Carson JL. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med.* 2002 Oct 14; 162(18):2053-7.
  - Kulshrestha V, Sood M, Kumar S, Sharma P, Yadav YK. Outcomes of Fast-Track Multidisciplinary Care of Hip Fractures in Veterans: A Geriatric Hip Fracture Program Report. *Clin Orthop Surg.* 2019 Dec; 11 (4):388-395. doi: 10.4055/cios.2019.11.4.388
  - Chiari P, Forni C, Guberti M, Gazineo D, Ronzoni S, D'Alessandro F. Predictive Factors for Pressure Ulcers in an Older Adult Population Hospitalized for Hip Fractures: A Prognostic Cohort Study. *PLoS One.* 2017 Jan 9; 12 (1):e0169909. doi: 10.1371
  - Janssen TI, Alberts AR, Hooft L, Mattace-Raso FUS, et al. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2019; 14:1095–1117.
  - Pflimlin A, Gournay A, Delabrière I, Chantelot C, Puisieux F, Cortet B, Paccou J. Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Lille University Hospital's Fracture Liaison Service between January 2016 and January 2018. *Osteoporos Int.* 2019 Sep;30(9):1779-1788. doi: 10.1007/s00198-019-05036-0.
  - Su B, Newson R, Soljak H, Soljak M. Associations between post-operative rehabilitation of hip fracture and outcomes: national database analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Jul 9;19(1):211. doi: 10.1186/s12891-018-2093-8.
  - Shyu YI, Chen MC, Liang J, Tseng MY. Trends in health outcomes for family caregivers of hip-fractured elders during the first 12 months after discharge. *J Adv Nurs.* 2012; 68:658–666.
  - Kulshrestha V, Sood M, Kumar S, Sharma P, Yadav YK. Outcomes of Fast-Track Multidisciplinary Care of Hip Fractures in Veterans: A Geriatric Hip Fracture Program Report. *Clin Orthop Surg.* 2019 Dec; 11(4):388-395. doi:10.4055/cios.2019.11.4.388.