PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

TÍTULO:

PRESCRIPCIÓN DE BIFOSFONATOS MEDIANTE LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA A 10 AÑOS EN PACIENTES POSMENOPÁUSICAS DEL HOSPITAL PABLO ARTURO SUÁREZ SEGÚN LA CALCULADORA FRAX DE LA OMS DURANTE EL PERÍODO DE AGOSTO 2017 A JULIO 2018

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

MEJIA MORA MELANY CRISTINA

DIRECTOR:

DR. HIDALGO RAMIRO

QUITO, 2019

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por permitirme llegar hasta este momento importante de mi carrera y por todas sus bendiciones que he recibido a lo largo de mi vida.

A mis padres, hermano y abuelita por estar siempre a mi lado, brindándome su amor, apoyo y sabios consejos que me han servido para crecer como persona responsable al servicio de los demás.

A mi director de tesis Dr. Ramiro Hidalgo Y., por brindarme su tiempo y apoyo incondicional en la elaboración del presente trabajo de investigación.

Extiendo mi gratitud y aprecio a los docentes de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por su esfuerzo, dedicación y paciencia en la enseñanza de la medicina y además a todos los miembros del Hospital Pablo Arturo Suárez quienes fueron como mi segunda familia en el año de internado.

DEDICATORIAS

A mis padres Lucia y Jacinto quienes me enseñaron el valor del respeto, la humildad, la solidaridad y la unidad familiar, son el pilar fundamental de mi vida y la motivación para seguir adelante cada día.

A mi abuelita Zoila quien llena mi vida de alegría y sabiduría. A mi hermano Roberto, mi mejor amigo, quien ha estado conmigo en todo momento.

A mi amada tía Mina, quien me enseñó a perseguir mis sueños, a no darme por vencida nunca y sobre todo a vivir cada día como si fuera el ultimo.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS ..... **II**

DEDICATORIAS ..... **III**

ÍNDICE GENERAL ..... **IV**

LISTA DE ABREVIATURAS ..... **VII**

RESUMEN ..... **IIX**

ABSTRACT ..... **X**

CAPÍTULO I ..... **- 1 -**

1. INTRODUCCIÓN ..... **- 1 -**

CAPÍTULO II ..... **- 4 -**

2. MARCO TEÓRICO ..... **- 4 -**

2.1 Osteoporosis ..... - 4 -

2.1.2 Epidemiología Mundial de la Osteoporosis ..... - 5 -

2.1.3 Fisiopatología de la osteoporosis ..... - 8 -

2.1.4 Etiología de la osteoporosis ..... - 9 -

2.1.5 Factores de riesgo de la osteoporosis ..... - 11 -

2.2 Estimación del riesgo de fractura osteoporótica (RFO) ..... - 21 -

2.2.1 Herramientas de evaluación de RFO ..... - 22 -

2.2.2 Candidatos para la evaluación de riesgo de fractura ..... - 25 -

2.3 Umbrales de intervención según el RFO con FRAX ..... - 25 -

2.4 Tratamiento de la osteoporosis ..... - 29 -

2.4.1 Estilo de vida ..... - 29 -

2.4.2 Intervenciones farmacológicas ..... - 31 -

CAPÍTULO III ..... **- 37 -**

3. METODOLOGÍA ..... **- 37 -**

3.1 Justificación ..... - 37 -

3.2 Problema de investigación ..... - 38 -

3.3.Pregunta de investigación ..... **- 38 -**

3.4 Objetivos del proyecto ..... - 39 -

3.4.1 General ..... - 39 -
3.4.2 Específicos ..... - 39 -
3.5 Hipótesis ..... - 39 -
3.6 Diseño del estudio ..... - 39 -
3.7 Población ..... - 39 -
3.8 Muestra ..... - 40 -
3.9 Variables del estudio ..... - 41 -
3.10 Operacionalización de variables ..... - 41 -
3.11 Criterios de exclusión e inclusión ..... - 44 -
3.12 Recolección de datos ..... - 44 -
3.13 Plan de análisis estadístico ..... - 45 -
3.14 Aspectos bioéticos ..... - 45 -
CAPÍTULO IV ..... - 48 -
4. RESULTADOS ..... - 48 -
4.1. Análisis descriptivo ..... - 48 -
4.2. Análisis bivarial e inferencial ..... - 51 -
CAPÍTULO V ..... - 53 -
5. DISCUSIÓN ..... - 53 -
CAPÍTULO VI ..... - 56 -
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES ..... - 56 -
6.1 Conclusiones ..... - 56 -
6.2 Recomendaciones ..... - 57 -
6.3 Limitaciones ..... - 57 -
BIBLIOGRAFÍA ..... - 58 -
ANEXOS ..... - 64 -
ANEXO 1. Formulario de recolección de datos. ..... - 64 -

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Categorías de diagnóstico para osteoporosis y baja masa ósea basadas en la medición de DMO por DXA **……...**Error! Bookmark not defined.

Tabla 2. Causas Secundarias de Osteoporosis **……**Error! Bookmark not defined.

Tabla 3. Mecanismos fisiopatológicos indirectos del tabaquismo sobre la alteración de la DMO **……...** .....Error! Bookmark not defined.

Tabla 4. Factores de riesgo usados por la herramienta FRAX **……. .....**Error! Bookmark not defined.

Tabla 5. Recomendaciones sobre el umbral de intervención y evaluación de la osteoporosis según FRAX en Latinoamérica **…… ....**Error! Bookmark not defined.

Tabla 6. Grado de recomendaciones de las principales intervenciones farmacológicas para la osteoporosis **……** .....Error! Bookmark not defined.

Tabla 7. Desarrollo del cálculo de la muestra**……** .....Error! Bookmark not defined.

Tabla 8. Operacionalización de variables**……..- 41 -**

Tabla 9. Características generales de los pacientes estudiados**……**Error! Bookmark not defined.

Tabla 10. Antecedentes personales y factores de riesgo de la muestra estudiada **……....**Error! Bookmark not defined.

Tabla 11. Estimación del riesgo en 10 años de fractura mayor osteoporótica según la herramienta FRAX de las pacientes estudiada***s*****…**.....Error! Bookmark not defined.

Tabla 12. Categorización del riesgo de fractura mayor osteoporótica según FRAX ajustada en el Ecuador **……** .....Error! Bookmark not defined.

Tabla 13. Prescripción de bifosfonatos de acuerdo al riesgo de fractura **……** Error! Bookmark not defined.

Tabla 14. Prescripción de bifosfonatos de acuerdo al antecedente de fractura previa **….**Error! Bookmark not defined.

Tabla 15. DMO en las pacientes estudiadas de acuerdo al RFO **……**.....Error! Bookmark not defined.

LISTA DE ABREVIATURAS

AR: artritis reumatoidea

DE: desviación estándar

dL: Decilitro

DMO: densidad mineral ósea

DXA: absorciometría de rayos X de doble energía

EE.UU.: Estados Unidos de América

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FC: fractura de cadera

FF: fractura por fragilidad

FO: fractura osteoporótica

FQ: fibrosis quística

FRAX: herramienta de cálculo de riesgo de fractura osteoporótica

HPAS: Hospital Pablo Arturo Suarez

IC: intervalo de confianza

IGF-1: factor de crecimiento insulinoide

IL: interleucina

IMC: índice de masa corporal

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

L: Litros

m^2: Metros cuadrados

mcg: Microgramos

mg: Miligramos

min: Minutos

ml: Mililitros

NEA: no evaluada adecuadamente

NHANES III: Encuestas nacionales de examen de salud y nutrición de los Estados Unidos III

NICE: Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido

NOGG: National Osteoporosis Guideline Group

OMS: organización mundial de la salud

OPG: osteopotegerina

PTH: parathormona

RANK: activador del receptor del factor nuclear kappa-B

RFO: riesgo de fractura osteoporótica

RNI: ingesta de nutrientes de referencia

RR: riesgo relativo

SACN: Comité Científico Asesor sobre Nutrición

SASP: fenotipo secretor asociado a la senescencia

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales

SPSS: Programa estadístico para ciencias sociales

TNF: factor de necrosis tumoral

UI: unidades internacionales

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

$\chi 2$: Chi cuadrado de Pearson

RESUMEN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica más común, que afecta a millones de personas anualmente a nivel a nivel mundial. El objetivo del estudio fue describir la prescripción de bifosfonatos según el riesgo en 10 años de fractura osteoporótica calculado con FRAX en pacientes posmenopáusicas del HPAS durante agosto 2017 a julio 2018. Fue un estudio analítico, transversal y retrospectivo, en el cual se analizaron 104 pacientes: todas mujeres con una media de edad de 64.8 ±11.9, el 36.5% presentó el antecedente de fractura previa, el 10.6% padecían de artritis reumatoide y el 3.8% de osteoporosis secundaria. El 28.8% de las pacientes usaba glucocorticoides mientras que el 36.5% era fumador activo y el 26.9% consumía alcohol. En referencia al riesgo de fractura mayor osteoporótica, la media fue de 3.9 ± 4.2% y de fractura de cadera fue de 1.7± 3.1%; el 24.0% tuvo un riesgo de fractura bajo, el 35.6% con riesgo moderado y el 40.4% se encontraban en alto riesgo. El 81% de pacientes con alto riesgo no recibió tratamiento mientras que el 16.2% con riesgo moderado sí lo hizo a pesar de no necesitarlo, por lo que se concluye que una importante proporción de la muestra estudiada no recibió una adecuada prescripción de bifosfonatos de acuerdo a su riesgo de fractura..

Palabras clave: Riesgo de fractura osteoporótica, fractura osteoporótica mayor, fractura de cadera, fractura previa, bifosfonatos.

ABSTRACT

Osteoporosis is the most common metabolic disease, affecting millions of people annually worldwide. The objective of the study was to describe the prescription of bisphosphonates according to the risk in 10 years of osteoporotic fracture calculated with FRAX in postmenopausal patients of the HPAS during August 2017 to July 2018. It was an analytical, cross-sectional and retrospective study, in which 104 patients were analyzed: all women with an average age of 64.8 ± 11.9, 36.5% had a history of previous fracture, 10.6% had rheumatoid arthritis and 3.8% had secondary osteoporosis. 28.8% of patients used glucocorticoids while 36.5% were active smokers and 26.9% used alcohol. In reference to the risk of osteoporotic major fracture, the average was 3.9 ± 4.2% and the risk of hip fracture was 1.7 ± 3.1%; 24.0% had a low risk of fracture, 35.6% had moderate risk and 40.4% were at high risk. 81% of patients with high risk did not receive treatment while 16.2% with moderate risk did so despite not needing it, so it is concluded that a significant proportion of the studied sample did not receive an adequate prescription of bisphosphonates according at their risk of osteoporotic fracture.

Key words: Risk of osteoporotic fracture, major osteoporotic fracture, hip fracture, previous fracture, bisphosphonates.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis, enfermedad metabólica más común, se considera como una entidad crónica y degenerativa que afecta especialmente a las mujeres durante su vida posterior a la menopausia. Esta es una enfermedad caracterizada por la disminución de la masa ósea, alteración de la microarquitectura y fragilidad esquelética, lo que resulta en una reducción de la resistencia ósea y un mayor riesgo de fractura por fragilidad (Lewiecki, 2018).

A nivel mundial se estima que hubo nueve millones de fracturas osteoporóticas en el 2000, 1,6 millones correspondió a fracturas de cadera, 1,4 millones a fracturas vertebrales y 1,7 millones a fracturas de antebrazo (Johnell & Kanis, 2006). En revisiones sistemáticas según la región, la tasa mundial de incidencia de fracturas de cadera (FC) en mujeres varió de <100 a casi 600 por 100,000 y de fracturas vertebrales de <100 a casi 1400 por 100,000 (Kanis, Odén, & McCloskey, 2012).

"La OMS establece que el 40% de las mujeres de más de 50 años sufrirá una fractura osteoporótica (FO) en algún instante de su vida". Además, alrededor de 1,5 millones de fracturas ocurren anualmente en países desarrollados, cifra que supera en tres veces a la incidencia de infarto de miocardio e inclusive es más prevalente que el ACV y el cáncer de mama (Holroyd, Cooper, & Dennison, 2008).

En América Latina se observa, según datos estadísticos, que la incidencia de FO es menor que en países como el Reino Unido y EEUU, sin embargo, un estudio hecho en Argentina demuestra que de cada cuatro pacientes (mujeres) de 50 años o más, una tiene una densidad mineral ósea (DMO) normal, dos sufren de osteopenia y una tiene osteoporosis. Se ha estimado que para el año 2050 ocurrirán más de 6,3 millones de fracturas a nivel mundial y más de la mitad se encontrarán en América Latina y Asia (International Osteoporosis Foundation IOF, 2012).

De esta manera se enfatiza que las FO, son un importante problema de salud pública en la actualidad; los costos de la enfermedad plantean grandes desafíos para el sistema de salud y sobre todo para los médicos ya que se estima que la mayor parte de pacientes con esta enfermedad permanecen sin tratamiento. De hecho, menos del 20% de los pacientes con fractura por fragilidad (FF) recibe terapia para reducir futuras fracturas dentro del año siguiente (Kanis, McCloskey, Johansson, Cooper, Rizzoli, & Reginster, 2012).

Actualmente, a nivel mundial existen varias guías de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis que incluyen el cálculo de riesgo de fractura osteoporótica (RFO) como FRAX, cuyos objetivos son delimitar umbrales de intervención farmacológica y de evaluación con DMO, que permitan asegurar el tratamiento oportuno de la enfermedad de acuerdo al riesgo de cada paciente evitando así sus futuras complicaciones (Clark, y otros, 2017).

Las opciones farmacológicas aprobadas para la osteoporosis son bifosfonatos (por ejemplo alendronato, ibandronato, ácido zoledrónico), calcitonina, estrógenos, hormona paratiroidea 1–34 (teriparatida), y denosumab (activador del receptor de RANK) (Rosen & Drezner, 2018). En nuestro país el inicio de la terapia farmacológica para osteoporosis y dirigida a la prevención de fracturas osteoporóticas se basa principalmente en los valores de densitometría ósea, sin embargo mediante la calculadora de riesgo de fractura a 10 años, las decisiones terapéuticas con bifosfonatos debe favorecer a personas con alto riesgo de fractura así como identificar a pacientes que no necesariamente requieren manejo farmacológico (McCloskey, 2009).

Ningún ensayo reciente ha investigado cómo el cálculo de riesgo de fractura y los factores de riesgo específicos contribuyen a la prescripción oportuna de bifosfonatos en nuestra región, por lo que se propuso establecer la relación entre el tratamiento farmacológico y el RFO.

Esta investigación se encuentra estructurada así:

En el capítulo I se realiza la introducción de la investigación, en la cual se expone un breve esbozo informativo de la osteoporosis y su alta prevalencia a nivel mundial. Del mismo modo, se identifica el papel fundamental de la prevención y tratamiento oportuno de esta enfermedad así como la importancia de la estimación de riesgo de fractura mediante la calculadora FRAX.

En el capítulo II se exploran los principales conceptos en referencia a la osteoporosis, los cuales derivan de una revisión bibliográfica exhaustiva que incluye definiciones actuales y antiguas, con la finalidad de comparar los cambios que se han producido. Además, contiene características clínicas, epidemiológicas y de tratamiento respecto a esta patología, donde se destaca el uso de bifosfonatos.

En el capítulo III se identifica la justificación e importancia de la realización del estudio, el problema de investigación y los objetivos. Se describe la metodología del estudio, en la cual se establece la población, muestra, muestreo, criterios de inclusión y exclusión, instrumentos utilizados, procedimientos, descripción de las variables, análisis estadístico y aspectos éticos del estudio.

En el capítulo IV se observan los resultados del estudio, los cuales se encuentran señalados como descriptivos, bivarial e inferencial, y son expresados en tablas, acompañados de una breve descripción.

En el capítulo V se precisa la discusión de la investigación, y en el capítulo VI se detallan las conclusiones y las recomendaciones finales en relación a la pregunta de investigación, el objetivo general, los objetivos específicos, y la hipótesis. Además, se mencionan las limitaciones del estudio.

Al final del trabajo se encuentra la bibliografía y los anexos de la investigación.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Osteoporosis

2.1.1 Definición de Osteoporosis

La osteoporosis es el trastorno metabólico más común caracterizado por una masa ósea baja, alteración de la microarquitectura y fragilidad esquelética, que dan como resultado una disminución de la resistencia ósea y por lo tanto, un mayor riesgo de fractura. La disminución de la resistencia ósea está relacionada con muchos otros factores además de la DMO, incluidas las tasas de formación y recambio óseo, la geometría ósea, que corresponde al tamaño y forma del hueso y su microarquitectura (Rosen & Drezner, 2018).

La osteoporosis no tiene manifestaciones clínicas hasta que existe una fractura, por lo que su diagnóstico se fundamenta en la presencia de una fractura por fragilidad o por los resultados de la DMO definidos por la OMS. Las fracturas por fragilidad (FF) son las causadas por fuerzas mecánicas que normalmente no darían lugar a fractura y se dan especialmente en la columna vertebral, cadera, muñeca, húmero, costilla y pelvis.

La OMS indica según su clasificación diagnóstica que la osteoporosis se define por una DMO en cadera o columna lumbar menor o igual a 2.5 DE por debajo de la DMO media de una población de referencia de adultos jóvenes que se denomina puntuación T o T score (Cosman, y otros, 2014).

Tabla 1: Categorías de diagnóstico para osteoporosis y baja masa ósea basadas en la medición de DMO por DXA:

Categoría	T score
Normal	Puntuación T mayor o igual a -1.0 DE.
Masa ósea baja (osteopenia)	Puntuación T menor que -1 y mayor que -2.5 DE.
Osteoporosis	Puntuación T menor o igual a -2.5 DE.
Osteoporosis severa (establecida)	Una DMO más de 2.5 DE por debajo de la media de referencia en presencia de una o más FF.

Fuente: 2007, Datos del grupo científico de la OMS sobre la evaluación de la osteoporosis en el nivel de atención primaria de salud: resumen del informe de la reunión de Ginebra en 2004.

Elaborado por: Mejía M. (2019).

2.1.2 Epidemiología Mundial de la Osteoporosis

El impacto epidemiológico de la osteoporosis es impresionante, afectando a una gran cantidad de personas a nivel mundial, principalmente a mujeres posmenopáusicas. Se estima que de tres mujeres mayores de cincuenta años, una sufrirá una fractura osteoporótica, mientras que en la población masculina la relación es: uno de cada cinco. Las fracturas de cadera y columna vertebral son los dos tipos de fracturas más graves, asociadas con dolor y sufrimiento sustanciales, discapacidad e incluso la muerte. Como resultado, la osteoporosis impone una carga significativa tanto para el individuo como para la sociedad (Svedbom, y otros, 2013).

La prevalencia de fractura de cadera tiene un aumento exponencial en función de la edad (la mayoría ocurre después de los 80 años), con predominio entre las mujeres (relación de 4:1 en comparación con los hombres) y es más frecuente en caucásicas. Se calcula que en 2010 se dieron 2,7 millones de fracturas de cadera en todo el mundo, de las cuales se estima que 51% eran prevenibles (Compston, McClung, & Leslie, 2019).

Según estudios de (Wright NC, 2014) basados en los datos de la Encuesta III del Examen Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), se estimó que 10,2 millones de adultos mayores padecían osteoporosis en EEUU. La prevalencia general de masa ósea baja fue del 43.9%, lo que representa 43.4 millones de adultos mayores. 7.7 millones de blancos no hispanos, 0.5 millones de negros no hispanos y 0.6 millones de adultos mexicoamericanos tenían osteoporosis, y otros 33.8, 2.9 y 2.0 millones tenían una masa ósea baja, respectivamente. Por lo tanto se sabe que alrededor de 30% de la población padece esta enfermedad (Wright NC, 2014).

En Europa la prevalencia e incidencia son mayores que en Estados Unidos. Por ejemplo en Italia, alrededor de 3,5 millones de mujeres y un millón de hombres padecen osteoporosis y, dentro de los próximos 25 años esta frecuencia aumentará en un 25%. En la población de más de 50 años, el número de fracturas de cadera supera los 90,000, y en 2010, los servicios de emergencia reportaron más de 70,000 fracturas vertebrales, pero considerando que muchas de estas fracturas no se diagnostican, se cree que la cifra real es al menos diez veces mayor (Nuti, y otros, 2019).

Los estudios que utilizan los datos de osteoporosis de la OMS informan que en América Latina el 12-18% de las mujeres de 50 años o más padecen osteoporosis vertebral y el 8-22% padecen osteoporosis del fémur proximal. Sin embargo la incidencia reportada es menor que en Europa y EEUU. Estudios en Argentina informaron entre 263 y 331 FC por cada 100,000 personas de 50 años o más. Así mismo en hospitales en Brasil, Colombia, Venezuela, Chile, México, Panamá y Perú se informa entre 40 y 362 fracturas de cadera por cada 100,000 personas adultas mayores. La prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres de la misma edad en México es del 19.35% (Morales & Gutiérrez, 2004)

En mujeres posmenopáusicas se sabe que una de cada dos tendrá una fractura osteoporótica en su vida; además aquellas que han sufrido una fractura tienen un alto riesgo (el doble) de padecer fracturas posteriores. Las fracturas pueden causar dolor, disminución de la movilidad y la función, y miedo a caerse, y están asociadas con un deterioro de la calidad de vida y un aumento de la mortalidad. Sin embargo, muchas mujeres posmenopáusicas con

mayor riesgo no reciben tratamiento para prevenir fracturas osteoporóticas importantes y su morbilidad y mortalidad asociadas (Eastell R. , y otros, 2019)

2.1.2.1 Epidemiología en el Ecuador

Ecuador es uno de los países con baja incidencia de fractura osteoporótica en América Latina y se encuentra entre los países de bajo riesgo comparado con EEUU y Europa según Kanis et.al., sin embargo, datos del INEC indican que la frecuencia nacional de osteoporosis es del 19,5%, afectando mayoritariamente a las mujeres con una frecuencia de 29,5% (INEC, 2009).

Otros datos oficiales del INEC, 2001 revelan que la osteoporosis es una de las enfermedades más destacadas en el área urbana representando un 19% de las mismas, seguida de la diabetes con el 13% y enfermedades cardiacas y pulmonares con el 13% y 8% respectivamente (INEC, 2011). Un porcentaje similar (18%) ubica a la osteoporosis como la tercera enfermedad crónica más frecuente diagnosticada en el adulto mayor, antecedida por la artritis (39%) e hipertensión (30%), según datos obtenidos en el 2012 de la encuesta de Salud y Bienestar del Adulto Mayor (Aguirre, 2015).

Un estudio más reciente realizado por López Gavilánez et al., 2016 reportó que 584 hombres y 1.470 mujeres fueron hospitalizados con diagnóstico de FC en el 2016. La incidencia reportada fue de 123 casos por 100.000 habitantes al año de los cuales más de la mitad son mujeres. En el área urbana ocurrieron 91,7% de fracturas mientras que en la rural solo un 8,3%. La mortalidad intrahospitalaria fue 5,1% en mujeres y 3,8% en hombres (López Gavilánez , y otros, 2018).

2.1.3 Fisiopatología de la osteoporosis

A lo largo de la vida, el hueso envejecido se reabsorbe periódicamente por los osteoclastos y se reemplaza con hueso nuevo creado por los osteoblastos. Este proceso se conoce como remodelación y está dirigida por los osteocitos a un sitio en particular que necesita reparación. Un exceso de osteoclastos en relación con la necesidad de remodelación o un suministro insuficiente de osteoblastos en relación con la necesidad de reparación de cavidades óseas son los cambios fisiopatológicos más importantes en la osteoporosis (Manolagas, 2018).

La masa ósea máxima se alcanza alrededor de los treinta años de vida en la mayoría de los individuos, con diferencias en el tiempo debido a las variables genéticas, hormonales y ambientales y al sitio del esqueleto. La masa ósea con pico máximo bajo probablemente contribuye al desarrollo de la osteoporosis más adelante en la vida.

Una parte de la variación en la DMO tiene una base genética y se han identificado aproximadamente 80 loci (asociados con RANK, RANKL, OPG, o en la diferenciación de células mesenquimales). que influyen en la densidad ósea. Sin embargo, no hay estudios de asociación de genoma completo en fractura o pérdida de DMO por lo que no queda claro si los mismos genes que determinan la DMO también afectan la tasa de pérdida ósea con la edad avanzada y el RFO (Duncan, y otros, 2011).

En cuanto a la étnia, los estadounidenses de origen asiático tienen una DMO más baja que los blancos, y los afroamericanos tienen tasas de fracturas más bajas. Los hispanos y los estadounidenses de origen asiático también tienen tasas de FC más bajas que los blancos, y la diferencia entre los hispanos puede depender del sitio del esqueleto. Es importante destacar que las diferencias de DMO tienden a reducirse en magnitud o eliminarse si se ajustan a las diferencias de tamaño corporal (Manolagas, 2018).

El equilibrio entre la formación ósea y la reabsorción se vuelve progresivamente negativo con el avance de la edad y empieza inmediatamente después de alcanzar la masa ósea

máxima para ambos sexos, pero la mayoría de la pérdida ósea se produce después de los 65 años. Sin embargo, los hombres tienen menos probabilidades de desarrollar osteoporosis que las mujeres porque ganan más hueso durante la pubertad, y pierden menos en el envejecimiento porque no experimentan una pérdida abrupta de estrógenos.

El estrés oxidativo es un mecanismo compartido de la patogénesis de varios trastornos degenerativos asociados con el envejecimiento, incluida la osteoporosis. El aumento en la producción de radicales libres de oxígeno en los osteoblastos estimula la apoptosis y disminuye la formación de hueso (Almeida, y otros, 2007).

Un aumento de las especies reactivas de oxígeno en la médula ósea, tanto en el envejecimiento como en la deficiencia de estrógenos, se ha asociado con la expansión de los linfocitos T y B, la activación del NF-kB y el aumento de producción de citoquinas osteoclastogénicas, como IL-1, 6, y 7, TNF, prostaglandina E2, y activador del receptor del ligando de NF-kB (RANKL). Por otro lado, los estrógenos o los andrógenos no aromatizables disminuyen la producción de citocinas y la actividad de NF-kB.

La senescencia celular es un proceso en el que las células dejan de dividirse y se someten a alteraciones fenotípicas distintivas, que incluyen cromatina profunda y cambios en el secretoma denominados fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). El aumento de la producción de citoquinas SASP por osteocitos senescentes, apoptóticos o disfuncionales y probablemente sus vecinos afectados (senescencia paracrina), estimula la osteoclastogénesis, la degradación de la matriz, la resorción ósea focal y la porosidad cortical (Kim, y otros, 2017).

2.1.4 Etiología de la osteoporosis

La osteoporosis de acuerdo a su etiología se puede clasificar en dos grupos principales: primaria y secundaria, considerando las causas que influyen en el metabolismo óseo. La osteoporosis primaria también se puede dividir en dos subgrupos: Osteoporosis Involutiva Tipo I que se conoce como osteoporosis posmenopáusica, debido a la deficiencia de estrógeno y afecta principalmente al hueso trabecular; Osteoporosis Involutiva Tipo II: También se llama osteoporosis senil y se relaciona con la disminución de masa ósea debido al envejecimiento de los huesos corticales y trabeculares (Sözen, Özışık, & Çalık , 2017).

La osteoporosis secundaria es causada por diferentes trastornos, fármacos y otros factores que se indican a continuación:

Tabla 2: Causas Secundarias de Osteoporosis

Estilo de vida	**Causas genéticas**	**Trastornos endocrinos**	**Trastornos Gastrointestinales**
Insuficiencia de vitamina D	Fibrosis Quística	Obesidad central	Enfermedad celiaca
Consumo elevado de sal	Osteogénesis imperfecta	Síndrome de Cushing	Bypass gástrico
Tabaquismo	Síndrome de Raily – Day	Diabetes Mellitus 1 y 2	Cirugía gastrointestinal
Abuso de alcohol	Ehler Danlos	Hiperparatiroidismo	Malabsorción
Inmovilización	Hemocromatosis	Tirotoxicosis	Síndrome del intestino irritable
Caídas frecuentes	Síndrome de marfan	Estados de hipogonadismo	Enfermedad pancreática
Bajo consumo de calcio	Enfermedad de Gaucher	Hiperprolactinemia	Cirrosis biliar primaria
Inadecuada actividad física	Homocistinuria	Anorexia nerviosa	Medicamentos
	Porfiria	Síndrome de Turner y de Klinefelter	
	Antecedente de FC en los padres.		
Factores neurológicos y musculo esqueléticos	**Enfermedades reumatológicas y autoinmunes**	**Otros**	**Trastornos Hematológicos**
Epilepsia	Espondilitis anquilosante	VIH/SIDA	Hemofilia

<table>
<tr><td>Esclerosis múltiple</td><td>Lupus eritematoso sistémico</td><td>Amiloidosis</td><td>Leucemia y linfoma</td></tr>
<tr><td>Distrofia muscular</td><td>Artritis reumatoide</td><td>EPOC</td><td>Enfermedad de las células falciformes</td></tr>
<tr><td>Enfermedad de Parkinson</td><td rowspan="4">Otras enfermedades autoinmunes</td><td>Enfermedad renal terminal</td><td>Mieloma multiple</td></tr>
<tr><td>Enfermedad cerebrovascular</td><td>Hipercalciuria</td><td>Talasemia</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Miopatía proximal</td><td rowspan="2">Depresión</td><td>Mastocitosis sistémica</td></tr>
<tr><td>Gammapatías monoclonales</td></tr>
</table>

Fuente: (Sözen, Özışık, & Çalık , 2017)
Elaborado por: Mejía M. (2019)

2.1.5 Factores de riesgo de la osteoporosis

Los factores que aumentan el riesgo de fractura osteoporótica que son independientes de la DMO son el envejecimiento, los antecedentes de fracturas por fragilidad, caídas, el uso crónico de glucocorticoides, un IMC bajo, antecedentes de fracturas de cadera en los padres, consumo de cigarrillos y consumo excesivo de alcohol (Lewiecki E. M., 2018).

2.1.5.1 Edad y Sexo

Uno de las factores de riesgo más predictores de RFO es la edad, ya que, como se describe en la epidemiologia a medida que la persona envejece, su riesgo aumenta. Las fracturas asociadas con el avance de la edad se debe en parte a la reducción de la DMO y a otros factores como las alteraciones cualitativas en la estructura ósea, el aumento de la frecuencia de caídas y la ralentización de las respuestas protectoras (Nuti, y otros, 2019).

Entre los 8 y los 18 años de edad, el contenido mineral óseo aumenta a más del doble, esta acumulación de masa ósea corresponde principalmente a un aumento en el tamaño del hueso

(diámetro) y el grosor cortical (modelado) para lograr, aproximadamente a la edad de 20 años, la masa ósea, la geometría y la microestructura del esqueleto adulto (pico de máxima DMO). Sin embargo, como resultado de la remodelación ósea continua, la pérdida de hueso cortical y trabecular comienza poco después de que se alcanza la máxima masa ósea en ambos sexos, aunque en proporciones variables y se acelera en mujeres después de la menopausia (Ferrari, y otros, 2012).

La reducción de la producción de estrógeno en mujeres posmenopáusicas provoca un aumento significativo en la pérdida ósea. En los hombres, la globulina fijadora de hormonas sexuales desactiva la testosterona y el estrógeno a medida que se produce el envejecimiento, lo que puede contribuir a la disminución de la DMO con el tiempo (Tu, 2018).

El aumento en el diámetro y la masa ósea en los hombres ocurre aproximadamente a la misma tasa que en las mujeres pero dura más, que en promedio representa el 10 a 15% más de la masa ósea máxima, esto cumple un papel importante en la explicación de la menor propensión a fracturas en hombres de edad avanzada en comparación con las mujeres (Ferrari, y otros, 2012).

2.1.5.2 Fractura previa

Un antecedente de fractura por traumatismo bajo es otro factor de riesgo importante para fracturas posteriores en hombres y mujeres. Un metanálisis de 11 estudios prospectivos de cohortes sobre el riesgo de fractura en pacientes de ambos sexos con fractura previa informó un aumento en los riesgos de cualquier fractura (riesgo relativo [RR] 1.8, IC 95% 1.6-1.9), fractura osteoporótica (RR 1.8, 95% IC 1.6-1.9), y fractura de cadera (riesgo relativo de 1.6, IC 95% 1.3-2.0) en hombres y mujeres, incluso después del ajuste por DMO (Lewiecki E. M., 2018).

Todas las fracturas no traumáticas anteriores aumentan el riesgo de nuevas fracturas en diversos grados según su ubicación y número. Se otorga especial relevancia pronóstica a las fracturas vertebrales de muñeca, fémur y húmero. Los sujetos con más de tres fracturas

vertebrales corren el riesgo de fracturas nuevas casi diez veces más que aquellos que no tuvieron fracturas previas, y 2 a 3 veces más que aquellos que tienen una sola fractura (Nuti, y otros, 2019)

En las mujeres, la historia de una fractura por traumatismo alto también es un factor de riesgo para fractura posterior. En un estudio de nueve años de duración de 8022 mujeres, las que tenían antecedentes de traumatismo alto y bajo y fracturas no relacionadas con la columna vertebral tenían un riesgo similarmente elevado de fractura posterior en comparación con que no habían tenido tales fracturas (Lewiecki E. M., 2018)**.**

2.1.5.3 Glucocorticoides

La terapia con glucocorticoides se asocia con un riesgo apreciable de pérdida ósea, que es más pronunciado en los primeros meses de uso. Además, los glucocorticoides aumentan el riesgo de fractura y las fracturas se producen con valores más altos de DMO que en la osteoporosis posmenopáusica. Estudios muestran que el riesgo con el uso crónico de glucocorticoides, depende de la dosis: con dosis altas (prednisolona 7,5 mg / día o más) con el mayor riesgo, pero las dosis bajas de glucocorticoides (prednisolona menos de 2.5 mg / día) también se asociaron con un mayor riesgo de fractura (Van Staa TP, 2002).

Los efectos perjudiciales del exceso de glucocorticoides en el hueso se deben a efectos directos en los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Los glucocorticoides aumentan la resorción ósea y reducen la formación ósea. Con el uso crónico, la resorción ósea mediada por osteoclastos disminuye y la supresión de la formación de hueso se convierte en el efecto predominante (Rosen, H., 2017).

Los glucocorticoides ejercen sus efectos sobre la expresión génica a través de los receptores tipo 2 que se encuentran en las células estromales y osteoblastos, estos estimulan la proliferación de osteoclastos al suprimir la síntesis de osteoprotegerina, un inhibidor de la diferenciación de osteoclastos y al estimular la producción de RANK y su ligando (RANKL), lo que apoya la diferenciación de osteoclastos y la reabsorción ósea neta.

Además, los glucocorticoides aumentan la resorción ósea porque disminuyen la secreción de andrógenos y estrógenos, mediada principalmente por la inhibición de la secreción de gonadotropina.

Los glucocorticoides también disminuyen la absorción intestinal de calcio, en parte al oponerse a la acción de la vitamina D y al disminuir la expresión de los canales de calcio en el duodeno. Los glucocorticoides aumentan la excreción renal de calcio al disminuir la reabsorción del mismo. Ambas acciones dan como resultado un aumento de la PTH sérica y, posteriormente, una elevación en la resorción ósea (Canalis, Mazziotti, Giustina, & Bilezikian, 2007).

La reducción de la formación ósea se da por la inhibición directa de la proliferación y diferenciación de los osteoblastos y por un aumento en las tasas de apoptosis de los osteoblastos y osteocitos maduros que explica la tendencia de los glucocorticoides a causar osteonecrosis (Weinstein, Nicolas, & Manolagas, 2000). Además, los glucocorticoides alteran la dinámica secretora de la PTH, antagonizan su acción anabólica e inhiben la producción de IGF – 1 y testosterona (Rosen, H., 2017).

2.1.5.4 Hábito De Fumar

Está bien establecido que fumar se asocia con una reducción de la DMO y es un factor de riesgo de FC en posmenopáusicas y adultos mayores. Los metanálisis han demostrado que el riesgo aumenta con el historial de tabaquismo y el tabaquismo actual, pero es mayor para los fumadores actuales. Varios estudios muestran que en los fumadores actuales, el riesgo de fractura comparados con los no fumadores fue similar en mujeres hasta la edad de 50 años. Sin embargo, aumentó a partir de entonces, a una índice de riesgo (RR) de 1.17 a 60 años, 1.41 a 70 años y 1,71 a los 80 años. En mujeres de 90 años el ratio de riesgo era 2,08 (Kanis J. A., y otros, 2005).

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales fumar afecta la salud ósea no están aclarados del todo pero se los divide en mecanismos directos e indirectos según varios estudios

realizados en los últimos 10 años (Al-Bashaireh, y otros, 2018). Los mecanismos indirectos incluyen:

Tabla 3: Mecanismos fisiopatológicos indirectos del tabaquismo sobre la alteración de la DMO

Alteración en el peso corporal	-La nicotina suprime el apetito -Un IMC bajo disminuye el efecto de la carga mecánica necesaria para mejorar la osteogénesis. -Se asocia con menos tejido adiposo, por lo que la conversión extraovariana de andrógeno a estrógeno se reduce en los fumadores.
Alteración en el eje de la PTH - vitamina D	-Disminución de la 25-OH-D y 1,25-OH2-D por inducción del metabolismo hepático de los metabolitos de la vitamina D y por la supresión de la liberación de PTH. -Disminuye la absorción intestinal de calcio a través de cambios en el metabolismo de la hormona calciotrópica.
Alteración de las hormonas suprarrenales	-Fumar aumenta el nivel de cortisol. -Los fumadores tienen niveles más altos de androstenediona y dehidroepiandrosterona. -Un alto nivel de glucocorticoides altera el metabolismo óseo y disminuye la masa ósea ya sea directamente al cambiar las actividades de osteoblastos y osteoclastos o indirectamente al alterar la absorción gastrointestinal y la reabsorción renal de calcio.
Alteración de las hormonas gonadales	-Altera el metabolismo del estrógeno por inhibición de la enzima aromatasa, aumento de la descomposición hepática del estradiol a metabolito inactivo irreversible y por aumento en el nivel de SHBG en suero que puede reducir el nivel de estradiol libre. -Algunos estudios encontraron que los niveles de testosterona eran más altos en los fumadores. -Mujeres fumadoras generalmente experimentan la menopausia dos años antes que las que no fuman.
Aumento del estrés	-Altos niveles de radicales libres que pueden aumentar la

oxidativo	reabsorción ósea. -Fumadores tienen niveles de enzimas antioxidantes significativamente más bajos y niveles más altos de productos de estrés oxidativo que los no fumadores.

Fuente: Al-Bashaireh, y otros, 2018
Elaborado por: Mejia M., 2019.

La actividad osteoblástica y osteoclástica está regulada por varios factores, incluida la vía RANKL-RANK-OPG, el estradiol, diversas citoquinas y hormonas calciotrópicas. La mayoría de los mecanismos fisiopatológicos indirectos (alteración en el eje PTH-vitamina D, alteración de las hormonas suprarrenales y alteración del estrógeno y la testosterona) interactúan con la vía RANKL-RANK-OPG que es que la que afecta el recambio óseo. Esta vía interactúa con otros factores que influyen en el recambio óseo, como la de la prostaglandina E2 y las interleucinas (Leibbrandt & Penninger, 2008).

Los mecanismos directos del tabaquismo sobre el tejido óseo se deben a que los compuestos de hidrocarburos de arilo policíclicos tienen efectos nocivos sobre el hueso: la nicotina en niveles bajos aumenta la proliferación celular, mientras que en niveles más altos inhibe la producción de osteoblastos, lo que resulta en la muerte celular alterando la osteogenesis. La nicotina tuvo un efecto inhibidor (dosis dependiente) sobre el desarrollo de los osteoblastos y sobre el factor de crecimiento endotelial vascular, necesario para la angiogénesis (Al-Bashaireh, y otros, 2018)

2.1.5.5 Alcohol

El consumo de alcohol tiene una variedad de influencias en la salud ósea. Estudios sobre el tema afirman que el consumo crónico de alcohol frustra el desarrollo de la masa ósea máxima ideal en los jóvenes y acelera la pérdida ósea en pacientes ancianos. Los mecanismos fisiopatológicos influyentes aún no han sido dilucidados completamente, sin embargo se conoce que el alcohol disminuye la actividad osteoblástica y de manera indirecta altera el metabolismo del magnesio, y calcio y vitamina D (Jang H. D., 2017).

El RFO con una ingesta excesiva de alcohol depende de la dosis. Metanálisis de estudios prospectivos mostró que el consumo de alcohol en exceso de dos bebidas (aproximadamente 28 g de alcohol puro) por día se asocia con un mayor riesgo de cualquier fractura (riesgo relativo= 1.23; IC 95%, 1.06–1.43), fractura osteoporótica (riesgo relativo= 1.38; IC 95%, 1.16–1.65), o FC (riesgo relativo= 1.68; IC del 95%, 1.19–2.36) (Kanis J. A., 2005).

Estudios más recientes confirman la relación dosis dependiente del alcohol sobre la osteoporosis, por ejemplo, estudios realizados en Australia y Corea del Sur concluyeron que el consumo ligero de alcohol (2 a 3 veces por semana y 1 a 2 o 5 a 6 vasos por ocasión) en mujeres posmenopáusicas se relacionó con una DMO femoral alta. Mientras que los no bebedores y los que consumían excesivamente tenían un riesgo de osteoporosis aproximadamente 1.7 a 2 veces mayor que los bebedores ligeros (Jang H. D., 2017).

2.1.5.6 Comorbilidades

Muchas enfermedades están asociadas con una DMO baja y un mayor RFO, ya sea debido a una inflamación subyacente, malabsorción, excreción renal de calcio o medicamentos utilizados para tratar las enfermedades. Entre los más importantes están:

Artritis reumatoide: La pérdida ósea generalizada secundaria a la enfermedad está causada por la inmovilidad, la inflamación sistémica mediada por citoquinas (TNF y IL -1) y los efectos de la terapia con glucocorticoides. La desmineralización ósea en una distribución periarticular también es característica de la AR y resulta de la inhibición de la formación ósea por efecto de citoquinas locales y al desarrollo de erosiones óseas debido a la activación de los osteoclastos y el panus invasor sinovial (Deal, 2012). Los pacientes con AR tienen un riesgo 30 por ciento mayor de fracturas osteoporóticas mayores y un riesgo 40 por ciento mayor de fracturas de cadera (Kanis J. A., Johnell, Oden, Johansson, & McCloskey, 2008).

Enfermedad inflamatoria intestinal: La osteoporosis es común en pacientes con enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. En estudios transversales la prevalencia de osteoporosis en estos pacientes varía de 18 a 42 por ciento. La etiología de la masa ósea baja es multifactorial e incluye terapia con corticosteroides, actividad inflamatoria relacionada con la enfermedad, malabsorción e hipogonadismo (Rosen H. N., 2019).

Enfermedad Celiaca: La osteoporosis es común en la enfermedad celíaca y puede ocurrir en pacientes sin síntomas gastrointestinales. Estudios muestran que la DMO en pacientes con enfermedad celiaca es menor que en los controles, especialmente en columna lumbar y cuello femoral. Estos pacientes tienen un hiperparatiroidismo secundario que probablemente se deba a una deficiencia de vitamina D. Con la institución de una dieta sin gluten los parámetros de DMO mejoraron pero no alcanzaron niveles normales en adultos con diagnóstico tardío según reportes de casos y controles (Schuppan & Dieterich, 2018).

Fibrosis Quística: Las reducciones clínicamente significativas en la DMO están presentes en hasta el 30 por ciento de los pacientes con FQ en todos los grupos de edad y hasta en el 75 por ciento de los adultos con FQ. Varios mecanismos diferentes parecen contribuir a la enfermedad ósea, incluida la malabsorción de vitamina D, el mal estado nutricional, la actividad física, la terapia con glucocorticoides y la maduración puberal tardía o el hipogonadismo (Katkin, 2018).

Enfermedades Tiroideas: El hipertiroidismo manifiesto está asociado con una remodelación ósea acelerada, DMO reducida, osteoporosis y un aumento en la tasa de fracturas. El hipertiroidismo subclínico endógeno o exógeno se asocia con una disminución de la densidad ósea, particularmente en el hueso rico en cortical en mujeres posmenopáusicas. El RFO parece estar relacionado con el grado de supresión de TSH y con factores específicos del paciente que confieren un mayor riesgo de fractura osteoporótica (Ross, 2018).

Diabetes Mellitus: Los pacientes con diabetes típicamente tienen un recambio óseo bajo con una reducción en la formación ósea cuyo mecanismo es multifactorial. En la

diabetes tipo 1, los niveles bajos de insulina y IGF-1 pueden afectar la función de los osteoblastos. En la diabetes tipo 1 y 2, la acumulación de productos finales de la glicación como resultado de la hiperglucemia también puede contribuir a reducir la formación de hueso. El RFO aumenta en estos pacientes, por factores además de la DMO, como la duración de la diabetes, el control glucémico, las complicaciones diabéticas, la calidad ósea, el tratamiento y el riesgo de caída (Hordon, 2019).

Enfermedad Renal Crónica: Los trastornos del metabolismo mineral y óseo son secuelas comunes de la ERC y se caracterizan por un hiperparatiroidismo secundario a la retención de fosfato; disminución de la concentración de calcio libre y de la concentración de 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol); y la expresión reducida de los receptores de vitamina D. Los pacientes con cualquier lesión de osteodistrofia renal tienen un mayor RFO que la población general, sin embargo, generalmente no ocurren hasta que el paciente ya está en diálisis de mantenimiento (Qunibi, 2019).

2.1.5.7 Riesgo de caídas

Estos factores de riesgo de caídas son de importancia fundamental, especialmente en personas mayores. La causa de la mayoría de las FO son las caídas. Los factores más importantes son la sordera, los trastornos visuales, los trastornos neuromusculares, la enfermedad de Parkinson, la demencia, la desnutrición, el alcoholismo y la deficiencia de vitamina D. También se deben corregir los factores ambientales que pueden promover caídas, como barreras físicas, alfombras, pisos resbaladizos, ambientes de poca iluminación, etc (Nuti, y otros, 2019)

Las personas mayores y frágiles y aquellos que han tenido un accidente cerebrovascular o están tomando medicamentos que disminuyen la alerta mental están particularmente predispuestos a las caídas. Los pacientes a una edad avanzada con cifosis severa, molestias en la espalda e inestabilidad de la marcha podrían beneficiarse de los ejercicios con pesas, el

fortalecimiento de la espalda y las terapias de entrenamiento del equilibrio (Sözen, Özışık, & Çalık , 2017)

2.1.5.8 Deficiencia de vitamina D

La deficiencia de vitamina D conduce a una desmineralización del hueso debido a una absorción ineficiente de calcio y fósforo en la dieta y se asocia con un aumento en los niveles de PTH. La deficiencia grave de vitamina D se manifiesta clínicamente como osteomalacia y raquitismo (en adultos y niños respectivamente), mientras que la deficiencia menos severa produce un hiperparatiroidismo secundario que aumenta el recambio ósea y la perdida de hueso, convirtiéndose en un importante factor de riesgo para fractura osteoporótica (Lerchbaum, y otros, 2019).

2.1.5.9 Deficiencia de estrógeno:

La deficiencia de estrógeno es una causa fundamental de la pérdida ósea posmenopáusica y contribuye a la pérdida ósea relacionada con la edad en ambos sexos. A nivel celular, el estrógeno actúa sobre múltiples tipos de células, incluidas las células T y se asocia con una mayor producción de factor de necrosis tumoral por parte de éstas células T, lo que aumenta el RANKL y la osteoclastogénesis inducida. Además, la deficiencia de estrógenos altera la interferencia reguladora entre las células T y las células estromales, lo que resulta en una mayor producción de citoquinas osteoclastogénicas (Khosla & Pacifici, 2013).

El estrógeno también tiene efectos positivos indirectos sobre el metabolismo del calcio y su deficiencia reduce la absorción de calcio tanto intestinal como renal. Además, el estrógeno es un importante regulador del metabolismo óseo en los hombres, y los niveles bajos de estrógeno se asocian con un mayor RFO, incluso en los niveles normales de testosterona. Por lo tanto, aunque las causas de las fracturas osteoporóticas son multifactoriales, la deficiencia de estrógenos desempeña un papel destacado en el riesgo de osteoporosis en ambos sexos.

2.1.5.10 Otros factores de riesgo:

- **Historia de fractura por fragilidad en un familiar de primer grado:** la historia paterna de FC se asocia con un doble aumento del RFO en mujeres, independientemente de la DMO (Lewiecki E. M., 2018).

- **Peso corporal bajo:** el peso corporal bajo (menos de 58 kg) se asocia con un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas, posiblemente relacionado con el tamaño de hueso (pequeño). La pérdida de peso después de los 50 años en las mujeres aumentan el riesgo de FC, mientras que el aumento de peso la disminuye. En ensayos aleatorizados, los sujetos que perdieron peso por la restricción calórica tuvieron disminuciones en la DMO total de la cadera, mientras que los sujetos que perdieron la misma cantidad de peso a través del ejercicio sin una ingesta calórica reducida no tuvieron cambios en la DMO (Villareal, y otros, 2006).

- **Medicamentos:** se incluyen los agentes de privación de andrógenos, inhibidores de la aromatasa, de la bomba de protones, ISRS, tiazolidinedionas y anticonvulsivos.

2.2 Estimación del riesgo de fractura osteoporótica (RFO)

La evaluación del RFO debe incluir la evaluación de la DMO y de factores de riesgo clínico. El RFO debe expresarse como riesgo absoluto, en lugar de relativo. El riesgo absoluto proporciona una mejor evaluación de la probabilidad de fractura y es más útil clínicamente para identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de la terapia. El uso de una herramienta de predicción de riesgo de fractura es útil para identificar la probabilidad de fractura en un período de tiempo específico, generalmente 10 años (Lewiecki E. M., 2018).

En lo que se refiere a la DMO, las personas con T score de ≤-2.5 tienen el mayor RFO. Sin embargo, debido a que hay más individuos con osteopenia que osteoporosis, el número absoluto de fracturas en sujetos con puntajes T en el rango de osteopenia es mayor que en aquellos en el rango de osteoporosis. Dado que la mayor parte de fracturas ocurren en sujetos con puntajes T mejor que -2.5, las estrategias de tratamiento que se basan únicamente en la prueba de DMO perderán a muchos pacientes con RFO que podrían beneficiarse de las intervenciones farmacológicas para reducir este riesgo (Cranney, Jamal, Tsang, Josse, & Leslie, 2007).

Las pautas clínicas de NICE desalientan la medición rutinaria de la DMO sin una evaluación previa con alguna herramienta de predicción de fractura como FRAX u otra disponible. Se recomienda que la medición de la DMO se considere "si el RFO se encuentra en la región de un umbral de intervención para un tratamiento propuesto" o "antes del inicio de terapias que disminuyan la densidad ósea como en la privación hormonal sexual para el tratamiento de cáncer de próstata o de mama (National Clinical Guideline Centre (UK), 2012).

2.2.1 Herramientas de evaluación de RFO

2.2.1.1 FRAX

En 2008, la Universidad de Sheffield lanzó una herramienta de evaluación de RFO que calcula la probabilidad de fractura osteoporótica mayor (columna vertebral, húmero proximal o antebrazo) y de cadera a 10 años respaldada por la OMS, para pacientes no tratados entre las edades de 40 y 90 años y utiliza factores de riesgo clínicos para fractura fácilmente obtenibles y la DMO del cuello femoral (g/cm2, utilizando DXA), cuando esté disponible (Lewiecki E. M., 2018).

FRAX se basa en datos recopilados de estudios observacionales grandes y prospectivos de hombres y mujeres de diferentes etnias y de diferentes regiones del mundo en los que se evaluaron factores de riesgo clínico, la DMO y fracturas. FRAX se ha validado en aproximadamente 26 cohortes independientes, principalmente compuestas por mujeres. El poder estadístico de este gran conjunto de datos permitió realizar algoritmos específicos de predicción de riesgo absoluto de fractura diferentes para cada país según sus datos de mortalidad, prevalencia e incidencia de la enfermedad.

Tabla 4: Factores de riesgo usados por la herramienta FRAX

Factores de Riesgo	
Edad	Entre 40 y 90 años
Sexo	Hombre – Mujer
IMC	Peso (kg) Altura (cm)
Fracturas por fragilidad previas	Si/ No
Antecedentes parentales de FC	Si/ No
Consumo actual de tabaco	Si/ No
Uso de glucocorticoides orales a largo plazo	Si/ No
Artritis reumatoide	Si/ No
Otras causas de osteoporosis secundaria	Si/ No
Consumo de alcohol 3 o más dosis al día	Si/ No
DMO del cuello femoral por DXA	Opcional

Fuente: 2017, Kanis, J. A.
Elaborado por: Mejia, 2019

Cuando se usan datos de fractura específicos del país con FRAX, se pueden calcular los umbrales para la intervención farmacológica rentable, lo que permite a los clínicos identificar a los pacientes que se beneficien de la terapia mejor que los métodos cualitativos disponibles actualmente. Además parece haber poca evidencia de que la DMO mejore significativamente el rendimiento, de FRAX ya que la reclasificación rara vez mueve a los individuos de alto a bajo riesgo o viceversa (Leslie, y otros, 2014)

Las limitaciones de FRAX incluyen la falta de validación en pacientes ya tratados, la limitación a cuatro etnias (caucásica, negra, hispana, asiática), la incertidumbre con respecto al rango de error con el riesgo de fractura y la falta de validación con mediciones de DMO por tecnologías distintas a la DXA y a la tomografía. Además la DMO de sitios que no son de cuello femoral y otras regiones de la cadera de interés no se ha validado con FRAX y también la estimación de fracturas osteoporóticas no incluye todos los sitios posibles de fractura (Lewiecki E. M., 2018).

Las limitaciones adicionales, que pueden resultar en una sobreestimación o una subestimación del riesgo de fractura en un paciente individual, incluyen información dicotómica (sí o no) para factores de riesgo clínicos cuyo riesgo varía según la dosis y el tiempo de exposición (por ejemplo, glucocorticoides) y falta de consideración de todos los demás factores de riesgo (p. ej., fracturas múltiples, caídas, recambio óseo).

2.2.1.2 Otras herramientas de predicción de riesgo de fractura

Se han evaluado al menos 12 herramientas de evaluación del riesgo de fractura, que incluyen hasta 31 factores de riesgo diferentes y se enfocan en el uso de riesgo de fractura a 10 años para una terapéutica posterior en lugar de solo un diagnóstico densitométrico de osteoporosis, sin embargo, algunas de estas no han sido validadas a nivel mundial y se han realizado con cohortes pequeñas. La herramienta más utilizada clínicamente es FRAX, seguida por QFracture y la herramienta Garvan (Aspray, 2013).

QFracture es una herramienta predictora de fractura osteoporótica a 10 años que se realizó según datos de más de cinco millones de pacientes del “General Practice” del Reino Unido, está validada únicamente en ese país, usa 31 factores de riesgo que incluyen no solo respuestas de si y no (por ejemplo dosis y tiempo de uso de glucocorticoides), no utiliza la DMO y puede aplicarse en pacientes de 30 a 99 años.

Garvan es la herramienta que predice el RFO a cinco y diez años y se basó en datos del estudio epidemiológico de osteoporosis “Dubbo” en Australia con un estudio de validación en Canadá, se aplica en pacientes de 60 a 96 años, y utiliza cinco factores de riesgo simples en donde se incluye caídas anteriores y el peso o en su lugar la DMO.

2.2.2 Candidatos para la evaluación de riesgo de fractura

Guías NICE del 2012 indican que para aquellos de 40 a 50 años de edad, no se recomienda la evaluación del RFO, a menos que los pacientes tengan factores de riesgo importantes. La guía sugiere que el riesgo de fractura se evalúa en mujeres mayores de 64 años y hombres de más de 74 años y en pacientes de 50 años o más con al menos un factor de riesgo. Además indican que el riesgo de fractura debe recalcularse después de un mínimo de 2 años si el riesgo original estaba cerca del umbral de intervención farmacológica o cuando ha habido un cambio en los factores de riesgo de la persona (National Clinical Guideline Centre (UK), 2012).

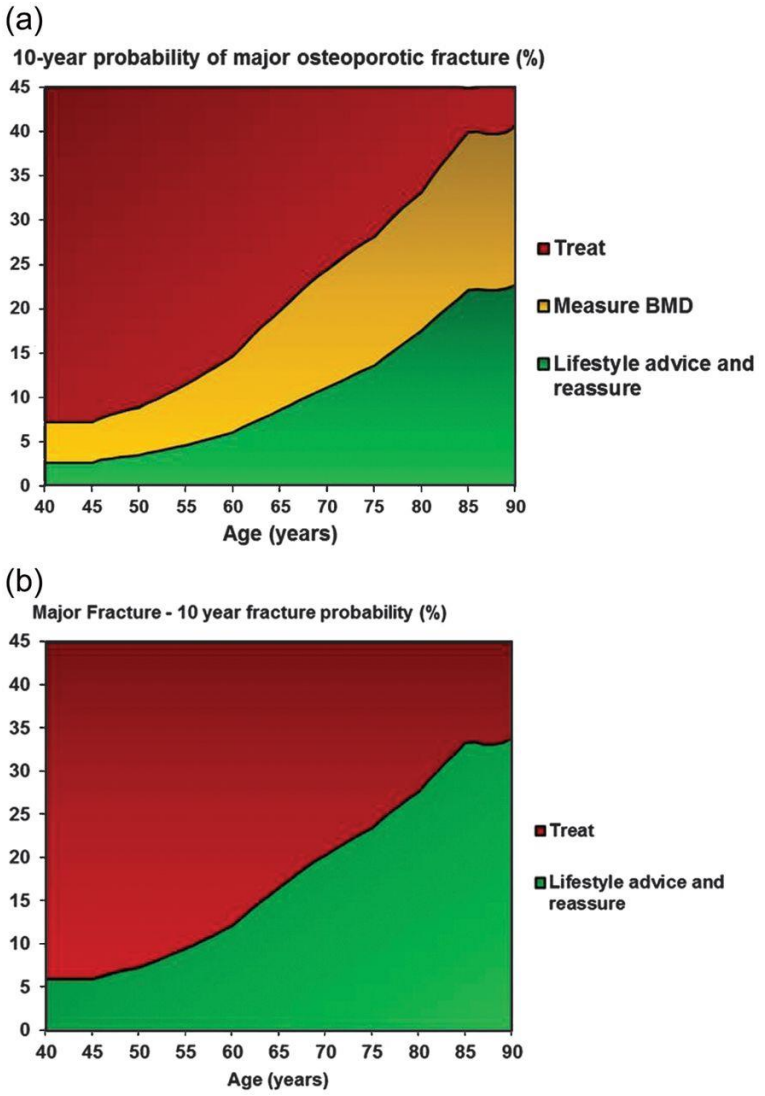
Guías europeas más recientes sugieren que el RFO a 10 años debe estimarse en: hombres de 50 años o más con al menos un factor clínico de riesgo (según FRAX®) o IMC menor a 19 kg/m2 y en mujeres posmenopáusicas que no han presentado fracturas pero tienen al menos un factor de riesgo clínico (según FRAX®) o IMC menor a 19 kg/m2 (Compston, y otros, 2017).

2.3 Umbrales de intervención según el RFO con FRAX

En el Reino Unido se destaca el trabajo del Grupo Nacional de Pautas para la Osteoporosis (NOGG), cuyas directrices clínicas se aplican a hombres y mujeres con alto RFO y cuentan con el respaldo de la Sociedad Británica de Geriatría, del Colegio Real de Médicos y de la Sociedad Nacional de Osteoporosis (Compston, y otros, 2017).

La estimación del RFO de 10 años según FRAX se interpreta según la figura inferior en donde la zona roja corresponde a una recomendación para el tratamiento, la zona verde para el asesoramiento en cambios del estilo de vida. Si el riesgo cae entre la zona media, se recomienda el escaneo DXA para redefinir el riesgo. Por lo tanto, los pacientes en la zona roja tienen un riesgo de fractura mayor al esperado para un paciente con una fractura por fragilidad a esa edad.

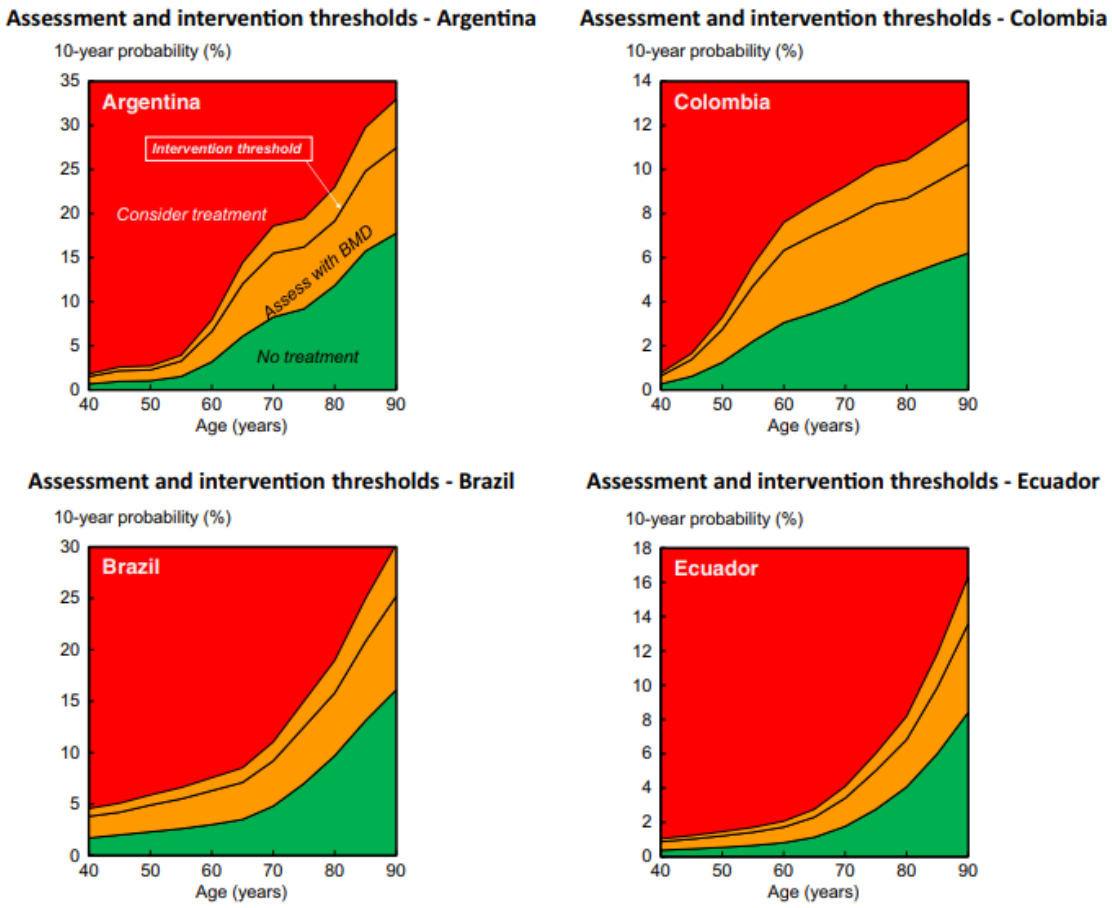
Figura N°1: Interpretación de riesgo de fractura del National Osteoporosis Guideline Group (NOGG).

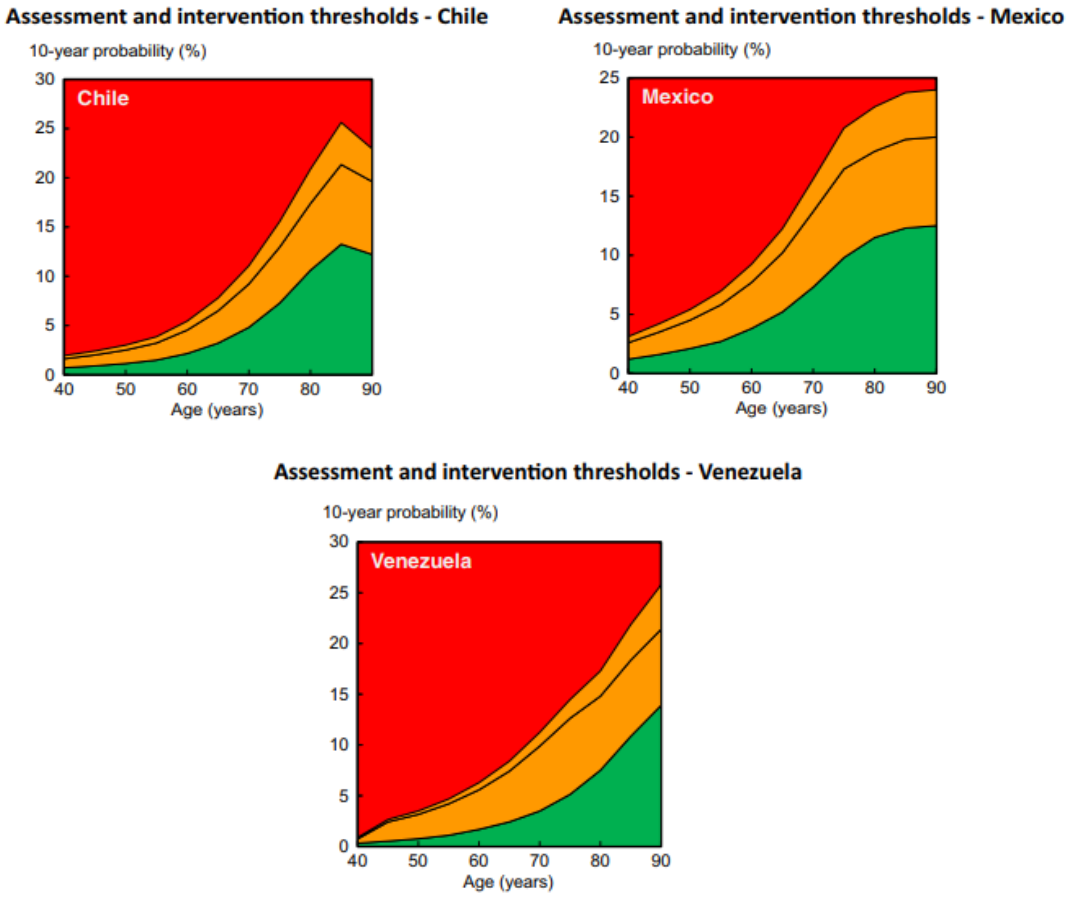


Fuente: 2017, Compston, J., Cooper, A., Cooper, C. et al.

Según el modelo de NOGG explicado anteriormente, se desarrollaron umbrales de intervención y evaluación por edad, específicos para 7 países latinoamericanos, en los que se incluye el Ecuador. Para los siete países latinos, el umbral de intervención específico para la edad tuvo grandes variaciones como por ejemplo en Argentina fue de 1.5 por ciento a los 40 años y de 27.5 por ciento a los noventa mientras que en Ecuador el umbral más bajo es de 0.9 por ciento a los 40 años y de 13.6 por ciento a los noventa años. La heterogeneidad de umbrales de intervención entre los países de Latinoamérica indica que los modelos FRAX específicos por cada país son apropiados en lugar de un modelo global (Clark, y otros, 2017).

Figura 2: Umbral de evaluación inferior y superior basado en FRAX de una fractura osteoporótica mayor en los siete países latinoamericanos.





El área roja es donde se podría recomendar el tratamiento, el área naranja muestra los límites de las probabilidades de fractura para la evaluación de la DMO, y el área verde es donde el tratamiento no sería recomendado. La línea de puntos representa el umbral de intervención.

Se eligió el uso de la estrategia NOGG para la atención primaria en el Reino Unido porque es fácilmente adaptable a países donde los riesgos de fractura y muerte varían, como es el caso de Latinoamérica. Además, la estrategia no depende únicamente de las pruebas de DMO y como se sabe, la disponibilidad de densitometría en la región es subóptima. La guía desarrollada por NOGG ajustada a Américalatina, recomienda lo siguiente:

Tabla 5: Recomendaciones sobre el umbral de intervención y evaluación de la osteoporosis según FRAX en Latinoamérica

Evidencia	**Recomendaciones**
IA	El RFO debe evaluarse en mujeres posmenopáusicas con uno o más factores de

	riesgo clínico.
1B	En mujeres con una FF previa se recomienda considerar el tratamiento sin realizar la evaluación de RFO (medir la DMO es apropiado, especialmente en posmenopáusicas jóvenes).
IIA	En mujeres sin una FF previa, el RFO debe determinarse utilizando FRAX sin BMD.
IA	En ausencia de otras consideraciones clínicas, los pacientes por debajo del umbral de evaluación inferior pueden tranquilizarse, y aquellos por encima del umbral superior pueden considerarse para el tratamiento.
IB	Aquellos con probabilidad de fractura por arriba del umbral de evaluación inferior pero y por abajo del umbral de evaluación superior pueden considerarse para pruebas con DMO y su RFO debe ser reevaluado.
IA	En las mujeres con probabilidades sobre el umbral de intervención se considerada el tratamiento farmacológico.

Fuente: 2017, Clark y otros,.
Elaborado por: Mejia, 2019

La aplicación de la guía anterior depende de la disponibilidad de densitometría. Donde faltan instalaciones para realizar pruebas de DMO, FRAX se puede usar sin DMO.

2.4 Tratamiento de la osteoporosis

2.4.1 Estilo de vida

Los cambios incluyen aumentar el nivel de actividad física, dejar de fumar, reducir la ingesta de alcohol a ≤2 unidades/día, reducir el riesgo de caídas y garantizar una ingesta apropiada de vitamina D y calcio en la dieta. El incremento de la ingesta de calcio, ya sea por medio de la dieta o de forma suplementaria, produce pequeños aumentos en la DMO, pero no existe evidencia convincente de que el calcio solo reduzca el riesgo de fractura (Nivel de evidencia 1a) (Tai, 2015).

Los suplementos de calcio están asociados con un mayor riesgo de nefrolitiasis y efectos secundarios gastrointestinales. También se ha expresado la preocupación de que el calcio suplementario aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, pero en un metanálisis reciente se encontraron pocas pruebas de una asociación significativa (Nivel de evidencia 1a). Se recomienda que se aconseje una dosis de calcio diaria de 700 a 1200mg, si es posible que se logre a través de la ingesta dietética (recomendación de grado B) (Candelas, 2012) (Lewis J. R.-B., 2015).

El Comité Científico Asesor sobre Nutrición (SACN) recomendó recientemente una ingesta de nutrientes de referencia (RNI) de 400 UI diarias de vitamina D para adultos de todas las edades. Sin embargo, en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores, la evidencia disponible apoya el uso de dosis más altas. La vitamina D sola no es efectiva en reducir el RFO, pero al combinarla con calcio suplementario da como resultado una pequeña disminución de fracturas no vertebrales y de cadera, y posiblemente también en fracturas vertebrales (Nivel de evidencia 1a) (Tang, 2007).

En mujeres posmenopáusicas y hombres mayores que reciben terapia de protección ósea para la osteoporosis, se recomienda que si la ingesta dietética de calcio es inferior a 700 mg/día, se administre una suplementación de calcio y de vitamina D con 800 UI/ día de colecalciferol considerado en aquellos en riesgo o con evidencia de insuficiencia de vitamina D (recomendación de grado B) (Bischoff-Ferrari, 2016) (Compston, y otros, 2017).

El ejercicio con pesas tiene efectos beneficiosos sobre la DMO (Nivel de evidencia 1a), pero no reduce por si mismo el RFO (Nivel de evidencia 1a). Las intervenciones de ejercicios de fortalecimiento muscular y entrenamiento de equilibrio pueden reducir las caídas al mejorar la confianza y la coordinación, así como al mantener la masa ósea.

La mayoría de las fracturas están precedidas por una caída. Los programas de ejercicios de prevención de caídas en adultos de viviendas comunitarias de más de 60 años pueden reducir las caídas que resultan en fracturas (Nivel de evidencia 1a). El historial de caídas se debe

obtener en pacientes con osteoporosis y se deben realizar evaluaciones adicionales y tomar las medidas apropiadas en aquellos en riesgo (recomendación de grado B) (Gillespie, 2012).

Es necesaria una ingesta suficiente de proteínas para que se mantenga una adecuada función del sistema musculoesquelético y disminuir posibles complicaciones posteriores a una fractura de cadera. Se ha demostrado que la suplementación con proteínas en pacientes que tienen una fractura de cadera reciente mejora el tratamiento posterior al reducir significativamente infecciones y la duración de la estancia hospitalaria (Nivel de evidencia Ib) (Myint, 2013) (Compston, y otros, 2017).

2.4.2 Intervenciones farmacológicas

En el contexto de las estrategias para tratar a las personas con alto RFO, no se distingue entre la prevención y el tratamiento. Se recomienda la intervención farmacológica en posmenopáusicas con alto RFO, especialmente cuando han sufrido una fractura reciente, ya que los beneficios superan los riesgos (Eastell R. , y otros, 2019).

Tabla 6: Grado de recomendaciones de las principales intervenciones farmacológicas para la osteoporosis

Intervención	Fractura Vertebral	Fractura no vertebral	Fractura de cadera
Alendronato	X	X	X
Ibandronato	X	x*	NEA
Risedronato	X	X	X
Ácido Zoledronico	X	X	X
Calcitriol	X	NEA	NEA
Denosumab	X	X	X
Terapia de reemplazo hormonal	X	X	X
Raloxifeno	X	NEA	NEA
Teriparatida	X	X	NEA

X: recomendación de grado A
NEA: no evaluada adecuadamente

* solo en subconjuntos de pacientes (análisis post hoc)
Fuente: 2017, Compston y otros
Elaborado por: Mejía, 2019

2.4.2.1 Bifosfonatos

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de compuestos de pirofosfato (2 grupos fosfato unidos a un carbono central) capaces de fijarse selectivamente a superficies óseas sujetas a remodelación. Bloquean la actividad de los osteoclastos en estas ubicaciones, reducen el recambio óseo y aumentan la densidad ósea con un mecanismo de acción en función de la presencia o ausencia de un grupo amino. Este grupo de fármacos generalmente es absorbido del 0,5 al 5% en el tracto gastrointestinal, con biodisponibilidad muy pequeña (1% alendronato y risedronato) y eliminación renal (Nuti, y otros, 2019).

Los bifosfonatos de primera generación como medronato, clodronato y etidronato tienen cadenas laterales poco modificables y su eficacia para la prevención de fracturas osteoporóticas no ha sido demostrada y por sus graves efectos adversos no se usan para la osteoporosis. Los de segunda generación (aminobisfosfonatos) como el alendronato tienen un grupo nitrógeno que los hace 10-100 veces más potente que los de primera generación y los de tercera generación (risedronato y zoledronato) tienen en nitrógeno en anillo heterocíclico y son 10.000 veces más potentes.

En posmenopáusicas con alto RFO, se recomienda el tratamiento inicial con bifosfonatos (alendronato, risedronato, ácido zoledrónico e ibandronato) para reducir este riesgo. No se recomienda el uso de ibandronato para disminuir el riesgo de fractura de cadera o no vertebrales (Eastell R. , y otros, 2019).

2.4.2.1.1 Alendronato

El alendronato se usa para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en dosis de 10 miligramos diarios o 70 mg una vez por semana por vía oral y para la osteoporosis en

hombres (10 mg al día). En la prevención de la osteoporosis posmenopáusica se usa 5 mg al día así como para prevenir y tratar la osteoporosis inducida por glucocorticoides. En posmenopáusicas que no reciben tratamiento de reemplazo hormonal se usan 10 mg al día (Compston, y otros, 2017).

Los efectos secundarios incluyen síntomas gastrointestinales superiores, cefalea y dolor musculoesquelético. El fármaco debe tomarse después de un ayuno nocturno y 30 minutos antes de la primera comida, bebida (que no sea agua) o medicamento oral del día. Las tabletas deben tragarse enteras con un vaso de agua corriente y el paciente debe estar de pie o sentado. después de tomar la tableta, el paciente no debe acostarse por 30 min. El ácido alendrónico también está disponible en forma de 70 mg de comprimidos efervescentes o solubles, que se disuelven en medio vaso de agua corriente (≥120 ml).

2.4.2.1.2 Ibandronato

Para el tratamiento de la osteoporosis en posmenopáusicas se usa 150 miligramos una vez al mes por vía oral o 3 mg como inyección intravenosa de ibandonatro cada 3 meses. En dosis de 2,5 mg diarios por vía oral se demostró una disminución significativa de fractura osteoporótica no vertebral y de columna, pero no hay datos disponibles para fractura de cadera (Eastell R. , y otros, 2019).

Los efectos secundarios con la presentación oral incluyen los efectos secundarios gastrointestinales y la administración intravenosa está asociada con una reacción de fase aguda, similar al resfriado común; esto generalmente es de corta duración y ocurre solo después de la primera inyección. El ibandronato oral se debe tomar después de una noche de ayuno y 1 hora antes de la primera comida o bebida del día. Las tabletas deben tragarse enteras con un vaso de agua corriente mientras el paciente está en posición vertical y debe permanecer así durante 1 hora después de tomar la tableta.

2.4.2.1.3 Risedronato

Se usa una dosis de 5 mg diarios o 35 mg una vez por semana por vía oral para reducir el RFO y para el tratamiento de la osteoporosis establecida en posmenopáusicas, además de para hombres con alto RFO. 5 mg al día está indicado para prevenir la osteoporosis inducida por glucocorticoides en posmenopáusicas. Los efectos secundarios y las precauciones en la administración del medicamento es similar a las del alendronato (Compston, y otros, 2017).

2.4.2.1.4 Ácido zoledrónico

Se recomienda una dosis de 5 miligramos de ácido zoledrónico intravenoso una vez al año para el tratamiento de osteoporosis en posmenopáusicas y en hombres con mayor RFO, incluidos aquellos con fractura reciente por traumatismo bajo, y para el tratamiento de la osteoporosis asociada al tratamiento sistémico con glucocorticoides a largo plazo.

Los efectos secundarios incluyen una reacción de fase aguda, generalmente solo después de la primera infusión, y síntomas gastrointestinales. Se administra como una infusión intravenosa durante un período mínimo de 15 minutos. El aclaramiento de creatinina se debe calcular antes del inicio del tratamiento y la creatinina sérica debe ser monitorizada en pacientes de alto riesgo.

2.4.2.1.4 Contraindicaciones y precauciones especiales en el uso de bifosfonatos

Estos fármacos por vía oral e intravenosa están contraindicados en pacientes con hipocalcemia, hipersensibilidad a los bifosfonatos e insuficiencia renal grave (FG $\leq$ 35 ml/min para alendronato y zoledrónico y $\leq$30 ml/min para otros bifosfonatos). El embarazo y la lactancia también son contraindicaciones. Los bifosfonatos orales están contraindicados en personas con anomalías del esófago que retrasan su vaciado (acalasia o estenosis), y la imposibilidad de mantener una posición vertical (pararse o sentarse erguido) por 30-60 minutos (Compston, y otros, 2017) (Eastell R. , y otros, 2019).

Se debe investigar la hipocalcemia preexistente y, cuando se deba a una deficiencia de vitamina D se la debe tratar antes de iniciar el tratamiento. Los efectos adversos poco

frecuentes pero importantes son la osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas del fémur, que han dado lugar a precauciones adicionales. En pacientes con enfermedad dental se recomienda un examen odontológico previo al inicio con bifosfonatos. Durante el tratamiento, los pacientes deben evitar procedimientos dentales invasivos si es posible. Se debe alentar a todos los pacientes a mantener una buena higiene bucal (Nuti, y otros, 2019).

2.4.2.1.5 Duración del tratamiento con bifosfonatos

La preocupación sobre los efectos adversos raros de la terapia con bifosfonatos a largo plazo (osteonecrosis mandibular y fracturas femorales atípicas), han suscitado dudas sobre la duración óptima de la terapia. Se han realizado varios ensayos clínicos que en su mayoría han limitado sus recomendaciones a una duración de tres a cinco años (Adler, 2016) (Black, 2012) (Bauer D. C., 2012) (Compston, y otros, 2017).

Sobre la base de evidencias anteriores, la continuación del tratamiento con bifosfonatos más allá de 3-5 años (3 con ácido zoledrónico y 5 con alendronato, ibandronato y risedronato) generalmente se puede recomendar en pacientes de 75 años o más, historia previa de fractura vertebral o de cadera, si ocurre una o más fracturas por traumatismo bajo durante el tratamiento, después de la exclusión de causas secundarias de osteoporosis y de una mala adherencia al tratamiento o si recibe tratamiento actual con glucocorticoides (más de 7,5 miligramos de prednisolona oral al día o su equivalente) (Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B) (Compston, y otros, 2017).

No existe una base de evidencia para guiar las decisiones sobre el tratamiento más allá de 10 años y el manejo de dichos pacientes debe considerarse de manera individual.

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que toman bisfosfonatos, recomendamos que se vuelva a evaluar el riesgo de fractura después de 3-5 años, y las mujeres que continúan en alto riesgo de fracturas deben continuar la terapia, mientras que las que tienen un riesgo de fracturas bajo a moderado debe ser considerado para un "descanso de bifosfonato" (Eastell R. , y otros, 2019).

Un descanso de bifosfonatos se define operativamente como una interrupción temporal del bifosfonato por hasta 5 años. Este período puede ser más largo dependiendo de la densidad mineral ósea y las circunstancias clínicas de cada paciente. La evidencia es más fuerte para un descanso con alendronato y ácido zoledrónico donde hay ensayos clínicos aleatorios (ídem).

Una vez que se inicie un descanso de bifosfonatos, se reevalúa el riesgo de fractura a intervalos de 2 a 4 años y se debe considerar reiniciar el tratamiento de osteoporosis antes del máximo sugerido de 5 años, si hay una disminución significativa en la densidad mineral ósea, una fractura intermedia u otros factores que alteran el estado de riesgo clínico.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1 Justificación

La enfermedad ósea más frecuente a nivel mundial es la osteoporosis que afecta a más de 200 millones de personas anualmente, representando un costo de millones de dólares en la atención de pacientes afectados con la enfermedad, convirtiéndose en un grave problema de Salud Pública, por lo que precisa de una intervención desde la identificación de pacientes con riesgo de fractura a 10 años que servirá para la toma de decisiones terapéuticas y preventivas que beneficien a la población más afectada, lo que justifica la realización de este proyecto (Sotelo & Acevedo Vásquez, 2016).

En nuestro país no se han estudiado los efectos beneficiosos del inicio del tratamiento farmacológico según herramientas de predicción de fractura, por lo que este es un estudio novedoso que puede abrir campo a posteriores investigaciones sobre osteoporosis y evaluación de pacientes en riesgo ajustada a las características epidemiológicas de nuestra población que permita crear guías de práctica clínica sobre el tratamiento oportuno y pertinente de la enfermedad con el fin de evitar fracturas osteoporóticas y su elevado costo.

Los pacientes de todos los hospitales públicos, sobre todo del Hospital Pablo Arturo Suárez serán los principales beneficiados con este proyecto de investigación. Ya que por medio de esta se podrá enriquecer el conocimiento sobre la prescripción adecuada de bifosfonatos con el principal objetivo de prevenir una alta tasa de morbi - mortalidad en la región a causa de fracturas osteoporóticas y todo lo que conlleva el padecimiento de este tipo de patologías.

3.2 Problema de investigación

Históricamente la mayoría de países ha basado el inicio del tratamiento farmacológico para la osteoporosis de acuerdo a los criterios de la OMS según la DMO, sin embargo, hay más fracturas por fragilidad en pacientes con baja masa ósea (puntuación T entre -1.0 y -2.5), ya que la DMO capta la probabilidad de fractura de manera incompleta. Además, la aceptación de estos criterios a nivel mundial no es posible debido a la importante heterogeneidad de los umbrales de puntuación T y a las probabilidades de fractura muy diferentes entre países, por lo que estos criterios tienden a impedir el tratamiento de la enfermedad en la atención primaria (Kanis J. A., McCloskey, Harvey, Johansson, & Leslie, 2015).

Se han establecido umbrales de intervención basados en la DMO, fractura previa, otros factores de riesgo clínico, riesgo de fractura y probabilidad de fractura. Ninguna es ideal desde todas las perspectivas y no existe un "estándar de oro" establecido por consenso internacional. De los desarrollados hasta el momento, la orientación de los pacientes con una fractura previa combinada con umbrales FRAX dependientes de la edad tiene el mayor equilibrio entre sensibilidad y justificación clínica para la implementación del tratamiento.

La evidencia de metaanálisis a nivel mundial justifica el uso de bifosfonatos para reducir el RFO, sin embargo en nuestro país no se ha estudiado la prescripción de esta terapia farmacológica según el riesgo de cada paciente y en qué medida puede beneficiar a la población afectada (Eastell R. , y otros, 2019) (Compston, y otros, 2017).

3.3. Pregunta de investigación

¿Fue adecuada la prescripción de bifosfonatos mediante la estimación del riesgo de fractura a 10 años en pacientes posmenopáusicas del Hospital Pablo Arturo Suárez según la calculadora FRAX de la OMS durante el período de agosto 2017 a julio 2018?.

3.4 Objetivos del proyecto

3.4.1 General

Describir la adecuada prescripción de bifosfonatos mediante la estimación del riesgo de fractura a 10 años en pacientes posmenopáusicas del Hospital Pablo Arturo Suárez según la calculadora FRAX de la OMS durante el período de agosto 2017 a julio 2018.

3.4.2 Específicos

- Evaluar las diversas características de las pacientes (generales: edad y sexo; antropométricas: peso y estatura; antecedentes personales: fractura previa, hábito tabáquico o alcohólico, uso de glucocorticoides, diagnóstico de artritis reumatoide o de osteoporosis secundaria, realización de densitometría mineral ósea de cuello femoral; antecedentes familiares: padres con fractura de cadera).
- Estimar el riesgo a 10 años de fractura según la calculadora FRAX de la OMS.
- Conocer la prescripción de bifosfonatos en la consulta externa del servicio de ginecología del HPAS.

3.5 Hipótesis

La prescripción inadecuada de bifosfonatos incrementa el riesgo de padecer fractura osteoporótica en 10 años en los pacientes que acuden a la consulta externa del servicio de ginecología del HPAS.

3.6 Diseño del estudio

Estudio analítico, transversal, retrospectivo, que se llevó a cabo en la consulta externa del servicio de ginecología del HPAS.

3.7 Población

Estuvo conformada por pacientes posmenopáusicas que asistieron a la consulta externa de ginecología del Hospital Pablo Arturo Suárez con y sin diagnóstico de osteoporosis durante el período de agosto 2017 a julio 2018.

3.8 Muestra

Para el calcular el tamaño de la muestra se tomó la fórmula para el estudio de proporciones para una población desconocida, con un nivel de confianza del 95%, un error máximo permisivo de 0.05, teniendo en cuenta que cuando no existen estudios anteriores se toma un valor de la proporción de 0,5. De acuerdo a lo establecido por varios estadísticos, (Valencia, 2018)

$$n = \frac{Z^2 * p * q}{e^2}$$

$$n = \frac{1.96^2 * 0.50 * 0.50}{0.05^2}$$

$$n = 384$$

Tabla 7. Desarrollo del cálculo de la muestra

Z	Intervalo de confianza de 95%	1.96
p	Frecuencia esperada	0.50
q	1-p	0.50
e	Margen de error	0.05
n	**Tamaño de la muestra**	**384**

Elaborado por: Mejía M. (2019)

El muestreo fue al azar mediante un programa de números aleatorios, con el fin de evitar sesgos de investigación. Posteriormente, se hizo la revisión de historias clínicas, sin embargo, durante este proceso 104 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión del estudio por lo que se tabularon los datos de estas pacientes para su respectivo análisis.

3.9 Variables del estudio

Las variables que fueron analizadas en este estudio comprenden:

a. Variable dependiente:

Prescripción de bifosfonatos

b. Variable independiente:

Riesgo de fractura

c. Variables intervinientes:

Edad, sexo, peso, estatura, antecedente personal de fractura, antecedente familiar de fractura de cadera, hábito tabáquico, uso de glucocorticoides, antecedente personal de artritis reumatoide o de osteoporosis secundaria, hábito alcohólico, valor de densitometría mineral ósea de cuello femoral.

3.10 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Variable	Operacionalización (definición de variable)	Indicador	Escala	Naturaleza de la variable	Medida estadística
Edad	Tiempo comprendido entre el nacimiento y la actualidad	Edad en años cumplidos	Número exacto	Cuantitativa continua	Media (DE) o mediana (percentil 25 y 75)
Sexo	Característica genotípica del individuo	Género	1.Masculino 2. Femenino	Cualitativa nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa

Peso	Magnitud que representa la cantidad de materia de un cuerpo	Peso en kilogramos	Número exacto	Cuantitativa continua	Media (DE) o mediana (percentil 25 y 75)
Estatura	Magnitud que representa la dimensión vertical de un cuerpo	Estatura en centímetros	Número exacto	Cuantitativa continua	Media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartil 25-75)
Antecedente personal de fractura	Diagnóstico previo de fractura del individuo	Fractura	Sí No	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
Antecedente personal de artritis reumatoide	Diagnóstico previo de artritis reumatoide del individuo	Artritis reumatoide	Sí No	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
Antecedente personal de osteoporosis secundaria	Diagnóstico previo de osteoporosis secundaria del individuo	Osteoporosis secundaria	Sí No	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
Antecedente familiar de fractura de cadera	Diagnóstico previo de fractura de cadera de los padres	Fractura de cadera	Sí No	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa

Hábito tabáquico	Antecedente de hábito tabáquico del individuo	Uso activo de tabaco	Sí No	Cualitativa Nominal Politómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
Hábito alcohólico	Antecedente de hábito alcohólico del individuo	Uso activo de alcohol 3 o más dosis por día	Sí No	Cualitativa Nominal Politómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
Tratamiento con glucocorticoides	Recibe tratamiento con glucocorticoides	Tratamiento con glucocorticoides	Sí No	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
Densitometría mineral ósea de cuello femoral	Tiene o no densitometría mineral ósea de cuello de fémur.	Densitometría mineral ósea	1. Sí 2.No	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
Densitometría mineral ósea de cuello femoral	Valor de la densitometría ósea del individuo	Densitometría mineral ósea	Número exacto	Cuantitativa continua	Media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartil 25-75)
Tratamiento con bifosfonatos	Recibe tratamiento con bifosfonatos.	Tratamiento con bifosfonatos.	Si No	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
Índice de FRAX	Algoritmo que calcula el riesgo absoluto de sufrir una fractura osteoporótica mayor y de cadera en los siguientes 10 años (ajustado para el Ecuador).	Riesgo de fractura osteoporótica mayor por edad según el gráfico estadístico de FRAX en el Ecuador.	Número exacto	Cualitativa Nominal Politómica	Media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartil 25-75)
Tratamiento con bifosfonatos dependiendo del riesgo de	Tratamiento con bifosfonatos	Tratamiento con bifosfonatos según el RFO calculado por	Adecuado Inadecuado	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa

fractura a 10 años.		FRAX en el Ecuador.			

Elaborado por: Mejía M (2019).

3.11 Criterios de exclusión e inclusión

Criterios de inclusión:

- Mujeres entre 40 y 90 años.
- Pacientes posmenopáusicas diagnosticadas.
- Pacientes con o sin antecedentes personales de fractura, artritis reumatoide u osteoporosis secundaria.
- Pacientes con o sin antecedente familiar de fractura de cadera.
- Pacientes con o sin tratamiento de glucocorticoides.
- Pacientes que sean o no fumadores activos.
- Pacientes que consuman o no 3 o más dosis al día de alcohol.
- Pacientes con resultado de densitometría mineral ósea de cuello femoral.
- Historias clínicas que cuenten con toda la información necesaria para el cálculo de RFO.

Criterios de exclusión:

- Todos los Hombres.
- Mujeres menores de 40 años o mayores de 90 años.
- Mujeres adultas con enfermedades que no confieran un aumento del RFO: infecciosas y neurológicas.
- Mujeres atendidas en fechas diferentes a las estipuladas para este estudio.
- Historias clínicas que no cuenten con todos los datos necesarios para el cálculo de riesgo cardiovascular.

3.12 Recolección de datos

Se realizó mediante la utilización de un formulario estructurado por la autora el cual consistió en el registro de las diferentes variables en estudio (ANEXO Nº 1). Una vez obtenidos los datos mediante el formulario, se realizó la tabulación de los mismos en el programa estadístico SPSS en su versión 25.

3.13 Plan de análisis estadístico

La información se analizó en el programa estadístico SPSS en su última versión (25).

- **Análisis univarial:** Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencia y porcentaje, relacionándolas con tablas y odds ratio para establecer su asociación. Las variables cuantitativas se expresaron en medias (medida de tendencia central) y de desviación estándar.

- **Análisis bivarial:** Las variables cualitativas fueron analizadas mediante la prueba del chi cuadrado (χ^2) para determinar su asociación, y la prueba Z para calcular las diferencias entre las proporciones y los grupos. La prueba de T de Student se usó para las variables cuantitativas, considerando los resultados como estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

3.14 Aspectos bioéticos

El presente trabajo de investigación fue analizado y aprobado por el subcomité de bioética de la Pontifica Universidad Católica del Ecuador.

La investigadora ha garantizado la confidencialidad de los datos obtenidos en la revisión de historias clínicas, y se ha comprometido a hacer uso exclusivo de dicha información con fines académicos. De igual manera, se contó con la aprobación del Hospital Pablo Arturo Suárez para el uso de las historias clínicas. No se contó con consentimiento informado ya que los pacientes no fueron interrogados directamente.

a. Propósitos:

Un riesgo elevado de fracturas representa una entidad con alta morbilidad que afecta mayoritariamente a mujeres posmenopáusicas, y que genera un ostensible deterioro en su calidad de vida. La finalidad del estudio es determinar la asociación de fracturas en la población ecuatoriana y la administración de bifosfonatos, con el objetivo de detectar y manejar oportunamente a las pacientes.

b. Procedimiento:

Una vez seleccionadas las historias clínicas, se realizó la revisión de las mismas y se llenó el respectivo formulario de cada paciente. Los datos fueron tabulados en la base del programa SPSS (versión 25), garantizando la confidencialidad de la información y respetando la privacidad de los pacientes.

c. Obtención de consentimiento para la participación en el estudio:

No se realizó consentimiento informado, debido a que la recolección de los datos fue obtenida directamente de las historias clínicas.

d. Confidencialidad de la información:

En el proceso de investigación se reservó el nombre del paciente, y los formularios fueron codificados en números para su tabulación. Por lo cual, se resguardó en su totalidad la identidad del paciente.

La investigadora garantiza que la información obtenida fue utilizada únicamente con fines académicos e investigativos.

e. **Conflicto de intereses:** Ninguno

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1. Análisis descriptivo

Tabla 9: Características Generales de las pacientes estudiadas

Variables	Media	Desviación típica	Percentil 25	Percentil 75
Edad (años)	64,8	11,9	53,0	77,0
Peso (Kg)	68,1	10,3	61,1	73,9
Estatura (cm)	151,8	6,8	147,2	155,5
IMC	29,4	4,7	26,3	32,2
Densidad Mineral Ósea (DMO)	-0.2	0.6	-1.6	0.3

Fuente: Formulario de recolección de datos
Elaborado por: Mejía M. (2019)

En la tabla 9, sobre las características de la población de estudio, se evidencia que la media de edad es de 64.8 años con una desviación típica de 11.9 (64,8 ± 11,9). Por otro lado, se observa que el 25% participantes se ubican en los 53 años y el 75% en los 77 años. En cuanto a las medidas antropométricas se tiene que la media del peso es de 68.1 kg, con una desviación típica de 10.3 (68.1±10.3), el 25% participantes se ubican en los 61 kg y el 75% en los 73.9 kg. La media de la estatura es de 151.8 cm, con una deviación típica de 6.8 (151.8±6.8), se observa que el 25% participantes se ubican en 147.2 cm y el 75% en los 155.5 cm. La media del índice de masa corporal es de 29.4 con una deviación típica de 4.7 (29.4±4.7), Por otro lado, se observa que el 25% participantes tiene 26.3 y el 75% de ellos presenta 32.2. De las pacientes con DMO, la media fue de -0.2, con una deviación típica de 0.6 (-0.2±0.6) y se observa el 75% con un valor de 0.3 y el 25% de los participantes tiene un -1.6.

Tabla 10: Antecedentes personales y factores de riesgo de la muestra estudiada

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	0	0,0
	Femenino	104	100,0
Fractura Previa	Si	38	36,5
	No	66	63,5
Padres con fractura de cadera	Si	10	9,6
	No	94	90,4
Fumador Activo	Si	38	36,5
	No	66	63,5
Glucocorticoides	Si	30	28,8
	No	74	71,2
Artritis Reumatoide	Si	11	10,6
	No	93	89,4
Osteoporosis secundaria	Si	4	3,8
	No	100	96,2
Alcohol, 3 o más dosis por día	Si	28	26,9
	No	76	73.1
Examen de DMO	Si	17	16.3
	No	87	83.7
Tratamiento con bifosfonatos (alendronato ó ácido zolendronico disponibles en el HPAS)	Si	17	16,3
	No	87	83,7

Fuente: Formulario de recolección de datos
Elaborado por: Mejía M. (2019)

En la tabla 10, se evidencia que el total de los participantes son mujeres de las cuales el 63.5% manifiesta que no ha tenido fracturas previas, y el 36.5% indica que sí. Seguido a ello, sobre los antecedentes de familiares de primer grado que han tenido fractura de cadera el 90.4% manifiesta que no, y el 9.6% indica que sí. Respecto a si los participantes son fumadores activos el 63.5% manifiesta que no, y el 36.5% indica que sí. En el tratamiento con glucocorticoides se evidencia que el 71% no lo recibe, mientras que el 28.8% sí. Sobre si los pacientes han tenido un diagnóstico previo de artritis reumatoide se observa que el 89.4% no ha tenido un diagnóstico previo de esta enfermedad, mientras que 10.6% sí. En el antecedente diagnóstico de osteoporosis secundaria se observa que el 96.2% no tiene esta enfermedad, mientras que 3.8% sí. En la ingesta de alcohol de forma activa de 3 o más dosis al día, se observa que el 73.1% de los pacientes no tiene dicho hábito y el 26.9% sí. Del total

de pacientes estudiadas el 16.3% tenía un examen de DMO mientras que el 83.7% no. Por otro lado, el 83.7% de las pacientes no recibía tratamiento con bifosfonatos y el 16.3% sí.

Tabla 11: Estimación del riesgo en 10 años de fractura mayor osteoporótica según la herramienta FRAX de las pacientes estudiadas

Riesgo	Media	Desviación típica	Percentil 25	Percentil 75
Riesgo de fractura mayor osteoporótica	3,9	4,2	1,1	5,6
Riesgo de fractura de cadera	1,7	3,1	0,2	2,4

Se observa que la media del riesgo de fractura mayor osteoporótica es de 3.9 con una desviación típica de 4.2 (3.9±4.2), en el 25% de los participantes es de 1.1 y en el 75% es de 5.6. Mientras que la media del riesgo de fractura de cadera es de 1.7 ±3.1, con un valor de 0,2 para el percentil 25 y 2.4 para el percentil 75.

Tabla 12: Categorización del riesgo de fractura mayor osteoporótica según FRAX ajustada en el Ecuador

		n	**%**
Riesgo de fractura osteoporótica mayor	Bajo	25	24
	Moderado	37	35.6
	Alto	42	40.4

En la presente tabla se muestra que el 24% (n=25) de las pacientes tuvieron un RFO bajo, por lo cual no necesitan tratamiento; el 35.6% (n=37) tienen riesgo moderado lo cual indica que necesitan realizarse una evaluación con DMO, y el 40.4% (n=42) está en la categoría de riesgo alto y por lo tanto requieren tratamiento.

4.2. Análisis bivarial e inferencial

Tabla 13: Prescripción de bifosfonatos de acuerdo al riesgo de fractura

		Bifosfonato							
		Adecuado		Inadecuado		Total		Chi	
		n	%	n	%	n	%	Cuadrado	p
Riesgo de fractura mayor osteoporótica (FRAX)	Bajo	25	100	0	0	25	24,0		
	Moderado	31	83,8	6	16,2	37	35,6		
	Alto	8	19,0	34	81,0	42	40,4	6,969	0,031

Fuente: Formulario de recolección de datos
Elaborado por: Mejía M. (2019)

La tabla muestra que el 100% (n=25) de las pacientes que tienen riesgo bajo no estaba tomando la medicación lo que indica una adecuada prescripción de bifosfonatos. De las pacientes con riesgo moderado, el 83.8% tiene una prescripción adecuada de bifosfonatos, mientras que el 16.2% si recibió el tratamiento a pesar de que no lo necesitaba. En el grupo de pacientes con alto RFO solo el 19% de ellas está recibiendo la medicación mientras que el 81% restante no, lo que indica una inadecuada prescripción de bifosfonatos en la mayoría de pacientes categorizadas con alto riesgo. De acuerdo al resultado estadístico Chi-Cuadrado, se tiene una significancia de 0,031 entre el riesgo de fractura mayor osteoporótica y el uso de bifosfonatos, por lo que se rechaza la hipótesis nula con una significación del 95% ($p<0.05$).

Tabla 14: Prescripción de bifosfonatos de acuerdo al antecedente de fractura previa

		Bifosfonato							
		Si		No		Total		Chi	
		n	%	n	%	n	%	Cuadrado	p
Fractura previa	Si	9	23.7	29	76.3	38	36.5		
	No	8	12.1	58	87.9	66	63.5		
								2.358	0,125
Total		17		87		104			

Fuente: Formulario de recolección de datos
Elaborado por: Mejía M. (2019)

En la tabla se evidencia que de las 38 pacientes con antecedente de fractura previa solo el 23.7% (n=9) si recibía un tratamiento con bifosfonato, mientras que el 76.3% (n=29) no lo recibieron. Además de las pacientes que no tenían fractura previa 8 de ellas (12.1%), si

recibían tratamiento y el 87.9% restante no lo recibieron. De acuerdo al resultado de estadístico Chi-Cuadrado, se tiene una significancia de 0,125 entre el antecedente de fractura previa y el uso actual de bifosfonato, lo que indica que dicha prescripción de no sigue una distribución ideal o esperada.

Tabla 15: DMO en las pacientes estudiadas de acuerdo al RFO

		DMO							
		Si		NO		Total		Chi	
		n	%	n	%	n	%	Cuadrado	p
Riesgo de fractura mayor osteoporótica (FRAX)	Bajo	3	12	22	88	25	24,0	7,536	0,049
	Moderado	8	21.6	29	78,4	37	35,6		
	Alto	6	14.3	36	85.7	42	40,4		

Fuente: Formulario de recolección de datos
Elaborado por: Mejía M. (2019)

De las 17 pacientes que tenían en resultado de DMO, el 12% perteneció a las pacientes con riesgo bajo, el 21.6% a pacientes con riesgo moderado y el 14.3% eran de las pacientes con riesgo alto. Según las recomendaciones de FRAX, en las pacientes con riesgo moderada se requiere la evaluación de osteoporosis con DMO, sin embargo, como se observa el 78.4% de estas pacientes no tuvo un resultado de examen de DMO. De acuerdo al resultado del Chi – cuadrado (p= 0.049) se tiene una relación dependiente entre las variables cruzadas en esta tabla ya que p es menor a 0.05, estadísticamente significativa.

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

Se realizó la investigación con el objetivo de determinar el RFO de la población estudiada, y su respectiva prescripción de bifosfonatos. Como bien se conoce, diversos factores pueden influir en el perfil de riesgo de fractura, por lo que se debe realizar un cálculo adecuado para determinar un valor preciso que sirva para orientar el tratamiento.

En la valoración de los resultados se dio especial importancia a las proporciones de los diferentes FR. En los últimos años, se realizó una serie de metanálisis para identificar FR clínicos adicionales que podrían usarse en las estrategias de detección de casos, con o sin el uso de DMO que, en el contexto de la atención primaria, tienen la facilidad de utilizarse. Para una herramienta de aplicación global, los FR elegidos también deben ser válidos en un entorno internacional y su valor predictivo estable en el tiempo. Una consideración adicional y crítica es la reversibilidad del riesgo, es decir, si hay evidencia de que el riesgo identificado es susceptible de intervención terapéutica, se ha demostrado que cada uno de los factores de riesgo de FRAX cumplen esta característica (Kanis J. A., y otros, 2012).

El riesgo estimado de fractura osteoporótica mayor en esta investigación fue de 3,9 según FRAX y de 1.7 para fractura de cadera, resultados que se contraponen con un estudio reciente, por factores como el tipo de población estudiada y el número de muestra, en este estudio se analizó 1154 pacientes con una edad media de 61.39 (DS de 11.07), media similar a nuestra estudio. El sexo predominante fue femenino con 88.6% (1022) versus 11.4% (132) masculino. El riesgo de fractura para la población ecuatoriana según la calculadora FRAX en Ecuador fue del 1,5% para las fracturas osteoporóticas mayores y del 0,5% para las fracturas de cadera. Sorprendentemente, esta población presenta un bajo riesgo de fractura con la calculadora de este país, en comparación con las puntuaciones obtenidas con el FRAX de Colombia, Brasil y los Estados Unidos (Maldonado, y otros, 2017).

En nuestro estudio no se usó la DMO sola para determinar los umbrales de intervención de la enfermedad, como FRAX permite la evaluación de individuos en ausencia de pruebas de DMO; un individuo evaluado con un umbral de intervención basado solo en la DMO no podría calificar para el tratamiento, por ejemplo, aquellos pacientes con una fractura previa no podrían ser elegibles para el tratamiento en ausencia de una puntuación T - 2.5. Además la accesibilidad reducida a la densitometría en muchos países de latinoamericanos han hecho que muchas guías clínicas ahora recomienden que la DMO se debe usar como un complemento para evaluar el riesgo de fractura. En la presente investigación se vio que las pacientes con riesgo moderado deben ser evaluadas con DMO, sin embargo, el 78.4% de las mismas no tenían este examen y el 12% de pacientes con bajo riesgo si lo tenían (Clark, y otros, 2017).

Existen más de 32 guías para el tratamiento de osteoporosis a nivel mundial, con diferentes umbrales de intervención y diagnóstico. Un estudio comparó las guías norteamericanas del Task Force, con las canadienses y la NOF que arrojó resultados variables: en las mujeres de 50 a 64 años, las estrategias de detección y tratamiento examinadas tuvieron poca sensibilidad para identificar a las pacientes que posteriormente experimentan una fractura osteoporótica mayor, por lo que concluyeron que se necesitan nuevos algoritmos de detección y tratamiento (Crandall, y otros, 2018). Para el Ecuador se tiene el estudio de Clark y cols., en el que se han establecido los umbrales de intervención y evaluación para siete países de Latinoamérica para los cuales se han desarrollado modelos FRAX. Para los siete países, el umbral de intervención fue, como se esperaba, específico por edad y varió de 1.2% (Ecuador) a 4.9% (Brasil) a la edad de 50 años y de 10.2% (Colombia) a 27.5% (Argentina) a la edad de 90 años, esta variación de umbrales indica que los específicos por país son apropiados, en lugar de un umbral genérico (Clark, y otros, 2017).

Las pacientes con alto RFO deben recibir tratamiento para prevenir las complicaciones de la osteoporosis, como lo demuestran varios estudios realizados a lo largo de los años desde que se creó FRAX. Por ejemplo el estudio SCOOP que comparó un grupo de mujeres identificadas como de alto RFO utilizando la herramienta de FRAX y seguían el tratamiento con el grupo que no, mostró que la aplicación del tratamiento condujo a una reducción significativa en las fracturas de cadera en los próximos 5 años, esta reducción fue proporcional al percentil; así en el percentil 10 de la probabilidad de FRAX (2,6%), no hubo

pruebas de que las fracturas de cadera se redujeran (cociente de riesgo= 0,93; intervalo de confianza del 95% [IC] 0,71 a 1,23), pero en el percentil 90 (16.6%), hubo una reducción del 33% (riesgo de= 0.67; IC del 95%: 0.53 a 0.84). por lo que se llega a la conclusión de que las mujeres con alto RFO según la probabilidad de FRAX responden al manejo adecuado de la osteoporosis (McCloskey, y otros, 2018). En nuestro estudio el 81% de las pacientes con alto riesgo debió recibir el tratamiento para reducir su RFO, sin embargo no lo recibieron.

En el presente proyecto se evalúa únicamente la prescripción de bifosfonatos según el riesgo de fractura y como se vio en los resultados dicha prescripción estuvo ausente en la mayoría de pacientes con alto RFO. Varios estudios muestran la superioridad de los bifosfonatos sobre el resto de fármacos disponibles para la prevención de fracturas osteoporóticas, tomando en cuenta el caso de cada paciente. Como lo afirma Donaldson y cols., en su revisión de varios ensayos clínicos controlados, el alendronato redujo significativamente el riesgo de fractura no vertebral (tasa de incidencia de 0,86; intervalo de confianza del 95%), pero el efecto fue mayor para la fractura de cuello femoral, además el beneficio absoluto de alendronato fue mayor entre las mujeres con puntuaciones FRAX más altas. Los resultados fueron similares si las puntuaciones FRAX incluían o no DMO (Donaldson, y otros, 2012).

La actual guía internacional del tratamiento de osteoporosis en pacientes posmenopáusicas de la sociedad de endocrinología recomienda evaluar el RFO cada 3 – 5 años en pacientes con alto riesgo y que están recibiendo tratamiento (Eastell R. , y otros, 2019), por lo que se necesita realizar estudios longitudinales y prospectivos en nuestro país para delimitar en qué medida el revalorar el riesgo es beneficioso para las pacientes y su tratamiento. Sin embargo, hay que tomar en cuenta estudios anteriores como el de Leslie y cols., que muestran que las puntuaciones de FRAX aumentaron lentamente con el tiempo, y este aumento fue atenuado pero no prevenido por el tratamiento. Pocas mujeres tuvieron reducciones significativas en las puntuaciones FRAX, y el cambio en la puntuación FRAX no predijo de forma independiente la fractura incidente, lo que sugiere que FRAX con DMO no responde lo suficiente como para ser utilizado como objetivo para el tratamiento dirigido a la meta (Leslie W. D., y otros, 2013).

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

Posterior al análisis de los datos y en base a los objetivos planteados, se puede concluir con que:

- La estimación de riesgo en 10 años de fractura osteoporótica fue de 3.9±4.2, el 24% de pacientes estuvo en la categoría de riesgo bajo, el 35.6% en riesgo moderado y un porcentaje de 40.4 de pacientes tuvieron alto riesgo.

- Una importante proporción de pacientes que acudieron a la consulta externa de ginecología del HPAS según la evaluación de RFO mediante FRAX durante agosto 2017 a julio 2018, no recibieron una adecuada prescripción de bifosfonatos.

- La prescripción de bifosfonatos fue inadecuada en el 81% de pacientes con alto riesgo de fractura, ya que dicho porcentaje de pacientes no recibió el tratamiento. Además el 16,2% de los pacientes con riesgo moderado si recibió tratamiento a pesar de que no debían recibirlo según las recomendaciones de umbrales de intervención de FRAX para nuestro país.

- Las características generales de las pacientes estudiadas fueron: una media de edad de 64.8± 11.9, una prevalencia de fractura previa de 36.5%, un 9.6% de pacientes con antecedente de padres con fractura, el 28,8% usaba glucocorticoides, el 10.6% presentó artritis reumatoide y el 3.8% tenían osteoporosis secundaria. Además el 36.5% de pacientes es fumador activo y el 26.9 tiene un consumo diario de alcohol de 3 dosis o más.

- En cuanto a la evaluación con DMO de pacientes en riesgo moderado, se observó que el 78.4% de las mismas no tenía dicho examen.

- La hipótesis planteada en el presente análisis se ha corroborado, debido a que en efecto, se evidencia una inadecuada prescripción de bifosfonatos en la mayor proporción de pacientes estudiadas en especial las que pertenecen a la categoría de alto riesgo.

6.2 Recomendaciones

Posterior a la revisión de la bibliografía, objetivos, hipótesis y resultados del el presente estudio, se puede recomendar que:

- Se debe instruir al personal médico de atención primaria en salud acerca de los nuevos umbrales de intervención de la osteoporosis en nuestro país, además de incentivar a los mismos a usar herramientas de predicción de fractura.
- En la consulta se debe hacer énfasis en la búsqueda de los factores asociados al aumento de RFO como: posmenopausia y adultos mayores, antecedente de fractura previa y en los padres, antecedente de AR y osteoporosis secundaria, uso de glucocorticoides y hábitos inadecuados: consumo de alcohol y tabaco.
- Determinar el riesgo en 10 años de fractura osteoporótica de forma rutinaria con la herramienta FRAX en la consulta en pacientes con al menos un factor de riesgo y adultos mayores, especialmente en posmenopáusicas, sería un hábito importante en el personal médico que tiene contacto con dichos pacientes en riesgo.
- La evaluación integral del paciente que asiste a la consulta externa no solo se debe enfocar en su motivo de consulta, debido a que como se reportó, a un porcentaje importante de pacientes que requerían el uso de bifosfonatos por su alto RFO no se les prescribió la medicación necesaria.
- Se requiere la realización de un estudio longitudinal que permita determinar si fue adecuada o no la prescripción de bifosfonatos según el riesgo de fractura de los pacientes, para posteriormente verificar si la hipótesis planteada en este estudio se mantiene en el tiempo, posterior a una intervención educativa del personal médico.

6.3 Limitaciones

No se realizó una revisión en el tiempo a los pacientes que participaron en el estudio (limitación temporal), por lo que la investigadora recomienda el seguimiento de los individuos con la finalidad de determinar el comportamiento del RFO. La investigadora no reporta inconvenientes o más limitaciones durante la realización del presente trabajo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

Adler, R. A.-H. (2016). Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 16-35.

Aguirre, W. (2015). Sociedad Ecuatoriana de metabolismo mineral. *Osteoporosis*.

Al-Bashaireh, A. M., Haddad, L. G., Weaver, M., Chengguo, X., Lynch , D., & Yoon, S. (2 de dic de 2018). The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *J Osteoporos*, 1206235. doi:10.1155/2018/1206235

Almeida, M., Han, L., Martin-Millan, M., Plotkin, L., Stewart, S. A., Roberson, P. K., . . . Manolagas, S. (2007). Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem*, 27285-97.

Aspray, T. J. (2013). New horizons in fracture risk assessment. *Age and Ageing*, 548–554.

Bauer, D. (2010). Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate. The fracture intervention trial. *Arch Intern Med*, 517.

Bauer, D. C. (2012). Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? . *N Engl J Med*, 278 - 90.

Bischoff-Ferrari, H. A.-H. (2016). Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* , 175-83.

Black, D. M. (2012). The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*, 243-54.

Canalis, E., Mazziotti, G., Giustina, A., & Bilezikian, J. P. (2007). Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis International*, 1319–1328.

Candelas, G. M.-L. (2012). Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*, 954-61.

Clark, P., Denova-Gutiérrez, E., Zerbini, C., Sanchez, A., Messina, O., Jaller, J. J., . . . Kanis, J. A. (2017). FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporosis International*, 707 - 715.

Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. *Lancet*, 364 - 395.

Compston, J., Cooper, C., Cooper, N., Gittoes, N., Gregson, C., Harvey, N., . . . Vine, N. (2017). UK Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*, 862-901.

Cosman, F., De Bejour, J. S., LeBoff, M. S., Lewiecki, E. M., Tanner, B., Randall, S., & Lindsay, R. (2014). Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International with other metabolic bone diseases*, 10 - 25.

Crandall, C. J., Larson, J., Manson, J. E., Cauley, J. A., LaCroix, A. Z., Wactawski-Wende, J., . . . Ensrud, K. E. (2018). A Comparison of US and Canadian Osteoporosis Screening and Treatment Strategies in Postmenopausal Women. *JBMR*, 607-615.

Cranney, A., Jamal, S. W., Tsang, J., Josse, R., & Leslie, W. (2007). Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ*, 575 - 80.

Deal, C. (2012). Bone Loss in Rheumatoid Arthritis: Systemic, Periarticular, and Focal. *Current Rheumatology Reports*, 231–237.

Donaldson, M., Palermo, L., Ensrud, K., Hochberg, M., Schousboe, J., & Cummings, S. (2012). Effect of alendronate for reducing fracture by FRAX score and femoral neck bone mineral density: The fracture intervention trial. *JBMR*, 1804-1810.

Duncan, E., Danoy, P., Kemp, J. P., Leo, P., Geoffrey , C., McCloskey, E., & Nicholson, G. (2011). Genome-wide association study using extreme truncate selection identifies novel genes affecting bone mineral density and fracture risk. *PLoS Genet*, 1001 - 372.

Eastell, R., Rosen, C. J., Black, D. M., Cheung, A. M., Murad, M. H., & Shoback, D. (mayo de 2019). Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1595–1622. doi:10.1210/jc.2019-00221

Ferrari, S., Bianchi, M. L., Eisman, J. A., Foldes, A. J., Adami, S., Wahl, D. A., . . . Kaufman, J. M. (2012). Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis,. *Osteoporos Int*, 2735–2748. doi:10.1007/s00198-012-2030-x

Gillespie, L. D. (2012). Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* , 7146 - 80.

Hordon, L. D. (17 de mayo de 2019). Bone disease in diabetes mellitus. Cambriedge, Massachusetts, United States of America .

INEC. (2009). Instituto Nacional de Estadísticas y Censos.

INEC. (2011). Instituto Nacional de Estadísticas y Censos . *Ecuador*.

Jang H. D., H. J.-J.-W.-W. (2017). Relationship between bone mineral density and alcohol intake: A nationwide health survey analysis of postmenopausal women. *PlosOne* , 76 - 90. doi:doi.org/10.1371/journal.pone.0180132

Kanis, J. A. (2005). Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* , 737–742. doi:DOI 10.1007/s00198-004-1734-y

Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A., Johansson, H., & McCloskey, E. (2008). FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis International* , 385–397.

Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A., Johansson, H., De Laet, C., Eisman, J. A., . . . Tenenhouse, A. (2005). Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 155–162. doi: 10.1007/s00198-004-1640-3

Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Harvey, N. C., Johansson, H., & Leslie, W. D. (2015). Intervention Thresholds and the Diagnosis of Osteoporosis. *JBMR*, 1747-1753.

Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., & Reginster, J. Y. (2012). European guidance for the diagnosis and management. *Osteoporos Int*, 2-6.

Kanis, J., Odén, A., & McCloskey, E. (2012). A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*, 20 - 34.

Katkin, J. P. (1 de noviembre de 2018). Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. Cambridge, Massachusetts, United State of America .

Khosla, S., & Pacifici, R. (2013). Estrogen Deficiency, Postmenopausal Osteoporosis, and Age-Related Bone Loss. *Osteoporosis: Fourth Edition*, 1113-1136.

Kim, H. N., Chang, J., Shao, L., Han, L., Iyer, S., Manolagas, S. C., . . . Almeida, M. (2017). DNA damage and senescence in osteoprogenitors expressing Osx1 may cause their decrease with age. *Aging Cell*, 693-703.

Leibbrandt, A., & Penninger, J. M. (2008). RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. *Annals of the New York Academy of Sciences banner*, 123-150. doi:10.1196/annals.1443.016.

Lerchbaum, E., Trummer, C., Theiler-Schwetz, V., Kollmann, M., Wölfler, M., Pilz, S., & Obermayer-Pietsch, B. (2019). Effects of Vitamin D Supplementation on Bone Turnover and Bone Mineral Density . *nutrients*, 731 - 144.

Leslie, W. D., Majumdar, S. R., Lix, L. M., Morin, S. N., Johansson, H., Odén, A., . . . Kanis, J. A. (2013). Can Change in FRAX Score Be Used to “Treat to Target”? A Population-Based Cohort Study. *JBMR*, 1074-1080.

Lewiecki, E. M. (5 de SEPTIEMBRE de 2018). Osteoporotic fracture risk assessment. Cambridge , Massachusetts, EEUU. Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/osteoporotic-fracture-risk-assessment?sectionName=Fracture%20risk%20assessment%20tool&search=osteoporosis&topicRef=2035&anchor=H4&source=see_link#H57538184

Lewiecki, E. M. (2018 de octubre de 2018). Prevention of osteoporosis. New York, EEUU.

Lewis, J. R.-B. (2015). The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* , 165-75.

López Gavilánez , E., Chedraui , P., Guerrero Franco , K., Marriott Blum , D., Palacio Riofrío , J., & Segale Bajaña , A. (2018). Fracturas osteoporóticas de cadera en. *Osteoporos Metab Miner*, 63-70. doi:10.4321/S1889-836X2018000200002

Maldonado, G., Paredes, C., Guerrero, R., Mieles, M., Intriago, M., Messina, O., & Rios, C. (2017). Comparative Study of Frax® Score in Ecuadorian Population. *American College of Reumathology* , 69 - 79.

Manolagas, S. (2018). The Quest for Osteoporosis Mechanisms and Rational Therapies: How Far We've Come, How Much Further We Need to Go. *Journal of Bone and Mineral Reaserch*, 371-385.

McCloskey, E. (8 de junio de 2009). *International Osteoporosis Foundation* . Obtenido de Una herramienta de la OMS para la evaluación de riesgo de fractura : https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/FRAX_report_09_es.pdf

McCloskey, E., Johansson, H., Harvey, N. C., Shepstone, L., Lenaghan, E., Fordham, R., . . . Kanis, J. A. (2018). Management of Patients With High Baseline Hip Fracture Risk by FRAX Reduces Hip Fractures—A Post Hoc Analysis of the SCOOP Study. *JBMR*, 1020-1026.

Morales, J., & Gutiérrez, S. (septiembre de 2004). The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporosis International*, 625-3278. doi:10.1007/s00198-004-1596-3

Myint, M. W. (2013). Clinical benefits of oral nutritional supplementation for elderly hip fracture patients: a single blind randomised controlled trial . *Age Ageing* , 39-45.

National Clinical Guideline Centre (UK). (2012). *Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture.* London: Royal College of Physicians.

National Osteoporosis Foundation. (2010). *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.* Washington, DC.

Nogg. (2017). National Osteoporosis Guideline Group. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Reumatología*, 56.

Nuti, R., Brandi , M. L., Checchia, G., Di Munno, O., Dominguez, L., Falaschi, P., . . . Minisola, S. (enero de 2019). Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Internal and Emergency Medicine*, 85–102. doi:10.1007/s11739-018-1874-2

Office of the Surgeon General (US). (2004). *Bone Health and Osteoporosis. A Report of the Surgeon General.* Rockville: NCBI.

Qunibi, W. Y. (6 de febrero de 2019). Overview of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Cambridge, Massachusetts, United States of America .

Rosen , H. N., & Drezner, M. K. (Mayo de 2019). Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. USA.

Rosen, H. N. (30 de octubre de 2017). *Clinical features and evaluation of glucocorticoid-induced osteoporosis.* Obtenido de UptoDate : https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-evaluation-of-glucocorticoid-induced-osteoporosis?search=glucocorticoid&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6

Rosen, H. N. (11 de febrero de 2019). Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. Cambridge, Massachusetts, United States of America .

Rosen, H. N., & Drezner, M. K. (30 de mayo de 2018). Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. New York, EEUU.

Rosen, H., & Drezner, M. K. (30 de mayo de 2018). Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. Cambridge, Massachusetts, EEUU. Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women?search=osteoporosis&topicRef=2064&source=see_link#H1

Ross, D. S. (6 de marzo de 2018). Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy. Cambridge , Massachusetts, United States of America .

Schuppan, D., & Dieterich, W. (28 de noviembre de 2018). Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults. Cambridge, Massachusetts, United States of America .

Sotelo, W., & Acevedo Vásquez, E. (2016). Controversias en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. *Ginecología y Obstetricia*, 2-4.

Sözen, T., Özışık, L., & Çalık , N. B. (2017). An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology* , 46.

Svedbom, A., Hernlund, E., Ivergård, M., Compston, J., Cooper, C., Stenmark, J., . . . Kanis , J. A. (2013). Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Archives of Osteoporosis*, 8 - 137. doi:10.1007/s11657-013-0137-0

Tai, V. L. (2015). Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. . *BMJ* , 183 - 205 .

Tang, B. M. (2007). Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis . *Lancet* , 657-66.

Tu, K. N. (2018). Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 92–104. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768298/

Valencia, A. (2018). Muestreo Aleatorio Simple. *Técnicas de Muestreo*, 28.

Van Staa TP, L. H. (2002). The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* , 777-87. doi:10.1007/s001980200108

Villareal, D. T., Fontana, L., Weiss, E. P., Racette, S. B., Steger-May, K., Schechtman, K. B., . . . Holloszy, J. O. (2006). Bone Mineral Density Response to Caloric Restriction–Induced Weight Loss or Exercise-Induced Weight Loss. *Arch Intern Med*, 2502-2510.

Weinstein, R. S., Nicolas, R. W., & Manolagas, S. C. (2000). Apoptosis of Osteocytes in glucocorticoid - induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab*, 1456 - 80.

Wright NC, L. A.-H. (2014). The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine in the United States. . *Journal of Bone and Mineral Research*, 2520-2526. doi:10.1002/jbmr.2269

ANEXOS

ANEXO 1. Formulario de recolección de datos.

- **Número de formulario: _____**
- **Número de historia: _____**
- **Edad: _____** (años)
- **Sexo:** 1. Masculino. 2. Femenino.
- **Peso: _____** (kg)
- **Estatura: _____** (cm)
- **Antecedente personal de fractura:** 1. Sí. 2. No.
- **Antecedente familiar de fractura de cadera:** 1. Sí. 2. No.
- **Fumador activo:** 1. Sí. 2. No.
- **Uso de glucocorticoides:** 1. Sí. 2. No.
- **Antecedente personal de artritis reumatoide:** 1. Sí. 2. No.
- **Antecedente personal de osteoporosis secundaria:** 1. Sí. 2. No.
- **Consumo de alcohol (3 o más dosis por día):** 1. Sí. 2. No.
- **DMO:** 1. Sí. 2. No.
- **Valor de densitometría mineral ósea de cuello femoral: _____** (herramienta de medición/ valor).
- **En tratamiento con bifosfonato:** 1. Sí. 2. No.