



Universidad  
del Cauca

**PREVALENCIA DE BAJOS NIVELES DE VITAMINA D EN  
PACIENTES ADULTOS CON OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS  
ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA DE  
ENDOCRINOLOGÍA EN POPAYÁN, CAUCA.**

**ANA MARIA GARCIA GIRALDO M.D**

**Universidad del Cauca  
Área Formativa Integral  
Posgrado Medicina Interna  
Popayán - Cauca  
2017**

**PREVALENCIA DE BAJOS NIVELES DE VITAMINA D EN  
PACIENTES ADULTOS CON OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS  
ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA DE  
ENDOCRINOLOGÍA EN POPAYÁN, CAUCA.**

**ANA MARIA GARCIA GIRALDO M.D**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

**Especialista en medicina interna**

**Investigador principal:**

Ana María García Giraldo.  
Residente de Medicina Interna.

**Asesor Clínico:**

Dr. Hernando Vargas Uricoechea.  
Internista Endocrinólogo Epidemiólogo

**Asesor metodológico:**

Dr. Hernando Vargas Uricoechea.  
Internista Endocrinólogo Epidemiólogo

**Universidad del Cauca  
Área Formativa Integral  
Posgrado Medicina Interna  
Popayán – Cauca  
2017**

Conflicto de intereses:

- No se declara ningún de conflicto de intereses por parte de los autores.

Conteo de palabras:

- **Texto (12786)** palabras.
- **Resumen: (300)** palabras.

Figuras y cuadros:

- **Tablas (6).**
- **Gráficos (8)**

Sección a la cual va dirigido el artículo:

- Artículo original

## **RESUMEN Y PALABRAS CLAVE**

**Introducción:** Los bajos niveles de vitamina D son un problema de salud pública a nivel mundial, se estima que cerca de un billón de personas en el mundo los presentan, su prevalencia puede alcanzar 70 a 100% según la población estudiada y los rangos de referencia de 25(OH)D; se encuentran asociados con alteraciones esqueléticas como osteopenia, osteoporosis, osteomalacia e incremento en el riesgo de fracturas y a desordenes no esqueléticos como cáncer y enfermedades autoinmunes. Se han realizado estudios epidemiológicos sobre el déficit de vitamina D en diferentes regiones de Colombia, sin embargo se desconoce la el perfil epidemiológico en la ciudad de Popayán.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de bajos niveles de vitamina D en pacientes adultos con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis, atendidos en consulta externa de endocrinología en Popayán Cauca.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis realizado por densitometría ósea entre enero de 2013 a junio de 2016 que tenían reporte de niveles de vitamina D dentro de los 6 meses previos a la realización del diagnóstico y fueron atendidos en la consulta externa de endocrinología de Popayán, ciudad ubicada a 1.760 metros sobre el nivel del mar. Se describieron características sociodemográficas, resultados de densitometría ósea, niveles vitamina D, hormona paratiroidea y de calcio iónico.

**Resultados:** Se incluyeron 300 pacientes con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis de los cuales 214 tenían bajos niveles de vitamina D, para una prevalencia del 70,3%, el nivel promedio de 25(OH)D fue de 24,35 ng/ml.

**Conclusiones:** La alta prevalencia de bajos niveles de vitamina D en pacientes con baja densidad ósea hace indispensable la medición de los niveles en este tipo de pacientes con el fin de realizar una intervención terapéutica apropiada.

**Palabras claves:** vitamina D, osteopenia, osteoporosis, hormona paratiroidea

## Lista de tablas

<b>Tabla 1</b>	Factores de riesgo para osteoporosis
<b>Tabla 2</b>	Indicaciones para la medición de 25 (OH)D
<b>Tabla 3</b>	Descripción de variables
<b>Tabla 4</b>	Cronograma
<b>Tabla 5</b>	Presupuesto
<b>Tabla 6</b>	Características demográficas y clínicas población en estudio

## **Lista de gráficos**

<b>Gráfico 1</b>	Distribución por género
<b>Gráfico 2</b>	Resultados de T-score en columna lumbar
<b>Gráfico 3</b>	Resultados de T-score en cuello femoral
<b>Gráfico 4</b>	Resultado niveles de 25(OH)D
<b>Gráfico 5</b>	Niveles de 25 (OH) D según DMX de columna lumbar
<b>Gráfico 6</b>	Niveles de 25 (OH) D según DMX de cuello femoral
<b>Gráfico 7</b>	Distribución de niveles de 25(OH) en pacientes con osteopenia y osteoporosis

## Lista de siglas

DMO	Densitometría ósea
25 (OH)D	25 hidroxivitamina D
PTH	Hormona paratiroidea
RANKL	Ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$
RANK	Receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$
TNF	Factor de necrosis tumoral
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
VSG	Velocidad sedimentación globular
DXA	Densitometría

## CONTENIDO

	Pág.
<b>1. Problema y estado actual</b>	10
<b>2. Justificación</b>	12
<b>3. Pregunta de investigación</b>	13
<b>4. Objetivos</b>	14
4.1. <i>Objetivo general</i>	14
4.2. <i>Objetivos específicos</i>	14
<b>5. Marco teórico</b>	15
5.1. <i>Definición de osteoporosis</i>	15
5.2. <i>Clasificación de osteoporosis</i>	15
5.3. <i>Epidemiología de la osteoporosis</i>	16
5.4. <i>Fracturas por fragilidad</i>	18
5.4.1. <i>Fracturas radio distal</i>	19
5.4.2. <i>Fracturas vertebrales</i>	19
5.4.3. <i>Fracturas de cadera</i>	20
5.5. <i>Factores de riesgo para osteoporosis</i>	21
5.6. <i>Fisiopatología de la osteoporosis</i>	23
5.6.1. <i>Patogénesis</i>	25
5.7. <i>Características clínicas y diagnóstico de osteoporosis</i>	28
5.8. <i>Tratamiento de la osteoporosis</i>	33
5.9. <i>Vitamina D</i>	36
5.9.1. <i>Funciones vitamina D</i>	36
5.9.2. <i>Prevalencia de bajos niveles de vitamina D</i>	38
5.9.3. <i>Población en riesgo de bajos niveles de vitamina D</i>	40
5.9.4. <i>Medición de vitamina D</i>	41



5.9.5. <i>Manifestaciones clínicas</i>	42
<b>6. Metodología</b>	45
6.1. <i>Diseño y tipo de estudio</i>	45
6.2. <i>Población y cálculo de la muestra</i>	45
6.3. <i>Fuente de información</i>	46
6.4. <i>Criterios de selección</i>	46
6.4.1. <i>Criterios de inclusión</i>	46
6.4.2. <i>Criterios de exclusión</i>	46
6.5. <i>Definición de variables</i>	47
6.6. <i>Procesamiento y análisis de la información</i>	48
6.6.1. <i>Técnicas y procedimientos para recolección de datos</i>	48
6.6.2. <i>Instrumento de recolección de datos</i>	48
6.6.3. <i>Prueba piloto</i>	49
6.6.4. <i>Plan de análisis</i>	49
<b>7. Consideraciones éticas</b>	50
<b>8. Aspectos administrativos</b>	52
8.1. <i>Cronograma</i>	52
8.2. <i>Presupuesto</i>	52
<b>9. Resultados</b>	53
<b>10. Discusión</b>	62
<b>11. Conclusiones</b>	64
<b>12. Bibliografía</b>	65

## 1. PROBLEMA Y ESTADO ACTUAL

Son considerados problemas de salud pública a nivel mundial la osteoporosis y los bajos niveles de vitamina D, estos últimos están relacionados con el desarrollo de osteopenia, osteoporosis, osteomalacia, incremento en la debilidad muscular y aumento del riesgo de fracturas.

Se estima que cerca de 1 billón de personas en el mundo tienen bajos niveles de vitamina D, los cuales son considerados en la literatura como niveles séricos de 25 hidroxivitamina D 25(OH)D < 30 ng/mL, estos se han descrito en todos los grupos etarios, sin embargo existen poblaciones con mayor riesgo como son ancianos, obesos, mujeres postmenopáusicas, entre otros; la prevalencia descrita en la literatura de bajos niveles de 25(OH)D es muy variable en los estudios y puede alcanzar hasta el 90% dependiendo de las características de la población estudiada y el punto de corte en los niveles de vitamina D; esta alta prevalencia se ha atribuido a distintos factores como baja exposición a la luz solar, disminución síntesis cutánea de vitamina D con el envejecimiento, uso de bloqueadores solares, baja ingesta de alimentos ricos en vitamina D como pescado, entre otros factores.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más común en el mundo, esta permanece asintomática durante la mayor parte de su evolución, influyendo en que su diagnóstico sea realizado tardíamente, incluso después de la aparición de fracturas, las cuales son la principal complicación de esta entidad y son determinantes de la morbimortalidad, pues generan altas tasas de discapacidad, limitación en la independencia y deterioro en la calidad de vida. Según el estudio multicéntrico realizado en 2009 de fracturas vertebrales asintomáticas que se ejecutó en cinco países latinoamericanos (estudio LAVOS: The Latin American Vertebral Osteoporosis Study) incluido Colombia la prevalencia global de osteoporosis fue de 11,7% con incremento exponencial con la edad<sup>1</sup>.

En Popayán como en muchas otras regiones de Colombia y el mundo se desconoce el perfil epidemiológico del déficit de vitamina D en la población con osteopenia y osteoporosis, por lo tanto se decidió diseñar este estudio descriptivo con el fin de conocer la epidemiología local, para fortalecer la toma de decisiones tanto

diagnósticas como terapéuticas en este tipo de población e incentivar a la realización de más estudios relacionados con el déficit de vitamina D en nuestra población.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El déficit de vitamina D tiene una alta prevalencia a nivel mundial, se ha relacionado con alteraciones en el metabolismo óseo como osteomalacia, osteopenia, osteoporosis, debilidad muscular, incremento en el riesgo de caídas y fracturas, también se ha relacionado con algunas patologías extraesqueléticas como enfermedades autoinmunes, neoplasias y alteraciones cardiovasculares. Los bajos niveles de vitamina D se pueden presentar en todos los grupos etarios, sin embargo existe grupos poblacionales con mayor riesgo de presentación de dicho déficit como son los pacientes con baja densidad ósea, esto asociado a la escasez de información epidemiológica de niveles bajos de vitamina D en suroccidente colombiano motivo a la realización de este estudio ya que es fundamental conocer del perfil epidemiológico local de los bajos niveles de vitamina D para realizar intervenciones pertinentes e incentivar la realización de investigaciones futuras.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de bajos niveles de vitamina D en pacientes con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis realizado por densitometría ósea en la Ciudad de Popayán, Cauca, Colombia?

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo general**

Determinar la prevalencia de los bajos niveles de vitamina D en pacientes con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis por densitometría en la población adulta atendida en consulta externa de endocrinología en Popayán Cauca.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Describir las características epidemiológicas de edad, parámetros densitométricos, valores de vitamina D, calcio iónico y hormona paratiroidea PTH en la población adulta con baja densidad ósea.
- Describir la distribución por edad y sexo de población adulta con baja densidad ósea del estudio.
- Identificar la correlación de edad, sexo y niveles de vitamina D.
- Describir la distribución de niveles de vitamina D según los puntos de corte, óptimos y bajos y dentro de este rango insuficiente y deficiente.
- Correlacionar los puntos de corte de vitamina D con niveles de PTH
- Describir la correlación de los niveles de vitamina D con el inicio de suplementos de vitamina D
- Correlacionar los niveles de vitamina D con los niveles de calcio iónico.

## **5. MARCO TEORICO.**

### **5.1 Definición de osteoporosis**

Se considera que la osteoporosis es la enfermedad metabólica más común del hueso<sup>2</sup> se caracteriza por baja densidad ósea, deterioro en la microarquitectura del hueso, lo que lleva a un aumento en la fragilidad ósea con el consecuente incremento en el riesgo de fracturas<sup>2,3</sup>,

### **5.2 Clasificación de osteoporosis**

Algunos autores han dividido la osteoporosis en primaria y secundaria, sin embargo se piensa que esta clasificación es un poco arbitraria<sup>2</sup>, incluso ciertos individuos pueden cursar con ambos escenarios de manera simultánea<sup>1</sup>. Se considera como osteoporosis secundaria la causada por patologías o condiciones que llevan a un aumento en la pérdida de masa ósea como hipogonadismo, aumento en las hormonas tiroideas o uso de ciertos medicamentos como glucocorticoides<sup>3</sup>, mientras que la osteoporosis primaria se da en mujeres en la postmenopausia y hombres ancianos.

La osteoporosis primaria se divide a su vez en ideopática e involutiva<sup>3</sup>. La osteoporosis idiopática, de la cual se desconoce su etiología, ocurre en mujeres premenopáusicas o en hombres jóvenes, su curso es variable, en algunos pacientes puede ser una patología transitoria y autolimitada, mientras que otros se comporta como una enfermedad progresiva e incapacitante<sup>3,4</sup>. Se ha propuesto su relación con cambios inflamatorios inespecíficos, que generan una actividad anormal de las citoquinas<sup>4</sup>. También existe la osteoporosis juvenil, la cual es rara, generalmente autolimitada que inicia entre los 8 a 14 años de edad, se presenta con dolores óseos predominantemente a nivel de espalda por compresión vertebral, se ha asociado con mutaciones en el colágeno tipo I, y para su manejo se han empleado agentes antiresortivos<sup>4</sup>.

La osteoporosis involutiva se divide en osteoporosis tipo 1 o postmenopáusica asociada a la disminución mineral ósea por disminución de estrógenos, ocurre principalmente en mujeres entre los 51 a 75 años, está caracterizada por una rápida pérdida ósea<sup>3</sup> y se encuentra asociada a fracturas vertebrales<sup>4</sup>; y la otra división corresponde a osteoporosis tipo 2, asociada al envejecimiento, ocurre en edades más avanzadas, generalmente a los 75 años, se caracteriza por pérdida de hueso trabecular y cortical pero no de manera tan acelerada<sup>3</sup> y se asocia a fractura de cadera<sup>4</sup>. Sin embargo estas distinciones no ayudan clínicamente y estos grupos se sobreponen, ya que pacientes con algún tipo de fractura osteoporótica es muy probable que tenga fracturas posteriores en columna o cadera<sup>4</sup>.

### **5.3 Epidemiología de osteoporosis**

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más común, afecta cerca de 200 millones de personas a nivel mundial<sup>2</sup>; es un importante problema de salud pública, ya que presenta una significativa tasa de morbilidad debido al desarrollo de fracturas por fragilidad, definidas como fracturas que ocurren después de un trauma no mayor, como por ejemplo la caída desde la propia altura<sup>1</sup>, estas generan discapacidad, limitación funcional, deterioro en la calidad de vida e implican altos costos económicos al sistema de salud.

Después de los 50 años se aumenta el riesgo de fracturas de manera exponencial y se estima que el 40% de las mujeres y 13% de los hombres desarrollarán una o más fracturas por osteoporosis<sup>2</sup>.

La prevalencia de osteoporosis varía según el género, edad y la raza, por ejemplo las mujeres después de la menopausia tienen menor densidad ósea que los hombres de la misma raza y edad, lo cual incrementa dos a tres veces la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas<sup>3</sup>.

La osteoporosis secundaria es más frecuente en mujeres premenopáusicas y en hombres, sin embargo no es exclusiva de estos grupos, ya que hasta un 30% de las mujeres postmenopáusicas tienen condiciones asociadas que contribuyen a la



pérdida de masa ósea<sup>3</sup>. El uso de glucocorticoides es la causa más común de osteoporosis secundaria, otras causas frecuentes son el déficit de vitamina D, el hipogonadismo y el abuso de alcohol<sup>3</sup>.

En cuanto a la etnia la mujer blanca caucásica tiene mayor riesgo de fracturas por osteoporosis que la hispana y la afroamericana<sup>3</sup>, ya que las personas de raza blanca y asiática tienen menor densidad ósea.

Los principales determinantes de la mortalidad relacionados con osteoporosis son el sexo masculino, edad avanzada, presentación fractura por fragilidad, las comorbilidades y el pobre estado funcional previo<sup>3</sup>. Después de una fractura de cadera el 8% de los hombres y 3% de las mujeres mayores de 50 años mueren mientras durante la hospitalización, al año tasa de mortalidad en hombres es del 36% y de 21% en mujeres y después de dos años del evento la mortalidad disminuye, excepto en ancianos y hombres<sup>3</sup>.

El impacto económico al sistema de salud es significativo por muchas razones, como se mencionó anteriormente pacientes con fractura de cadera requieren manejo intrahospitalario, y es frecuente que durante la estancia hospitalaria, se desarrolle algún tipo de complicación como úlceras por presión, eventos tromboembólicos o procesos infecciosos como neumonía o infección urinaria<sup>4</sup>, lo cual prolongan los días de hospitalización y aumentan los costos en salud, además estos pacientes requieren realización de terapias de rehabilitación y el ausentismo laboral.

Se calcula que 10 millones de estadounidenses sufre de osteoporosis, en América latina, en el 2009 se publicó el estudio multicéntrico LAVOS (The Latin American Vertebral Osteoporosis Study) realizado en cinco países latinoamericanos: Puebla-México, Buenos Aires-Argentina, Espirito Santo-Brasil, Bogotá-Colombia y San Juan-Puerto Rico, el cual mostró una prevalencia general del 11,7% de fracturas vertebrales asintomáticas en mujeres de 50 a 79 años, que aumentaba con la edad<sup>1</sup>. Este estudio señaló que a pesar que Colombia es un país compuesto de

diferentes regiones, cada una de las cuales varía en hábitos alimenticios, exposición al sol y en su composición étnica, no existe diferencia significativa en la prevalencia de fracturas vertebrales por osteoporosis entre Colombia y los demás países del estudio.

Según los datos publicados por la Auditoría Regional de América Latina “Epidemiología, costos e impacto de la osteoporosis en 2012”, en Colombia se estima que 2.609.858 mujeres de 50 años tienen osteopenia y 1.423.559 tienen osteoporosis, se ha previsto que estas cifras se incrementarán a 2.884.150 mujeres con osteopenia y 1.573.173 con osteoporosis para el año 2020<sup>5</sup>. A partir de los 45 años la posibilidad de presentar osteoporosis en mujeres colombianas puede alcanzar hasta 25% y desde entonces se inicia un aumento del riesgo importante, especialmente durante los primeros diez años después de la menopausia<sup>1</sup>.

En Bogotá un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud reveló que el 57% de la población mayor de 60 años sufre de osteoporosis<sup>6</sup>.

#### **5.4 Fracturas por fragilidad**

La presentación de las fracturas por fragilidad varía según la edad y dicha presentación determina la morbimortalidad. Tener una fractura por fragilidad es un potente predictor de futuras fracturas<sup>7</sup>; su impacto en la calidad de vida es muy importante, ya que un 7% de los pacientes afectados presenta algún grado de discapacidad permanente, un 8% requiere de cuidados a largo plazo, y esta complicación contribuye al desarrollo de depresión y aislamiento social<sup>3</sup>.

En Estados Unidos ocurren más de 1.5 millones de fracturas por fragilidad anualmente<sup>8</sup>, con un costo directo anual en la atención médica de esta condición de 18 billones de dólares, sin embargo menos de un tercio de los pacientes que presentan fracturas por fragilidad reciben una evaluación y tratamiento para osteoporosis y esta tasa es mucho menor en pacientes con osteoporosis que aun no han presentado fractura por fragilidad<sup>8</sup>. Se ha calculado

, vertebras o cadera en mujeres colombianas de 50 años o más<sup>5</sup>.

La incidencia de fracturas por fragilidad se estima en general en 175,7 por 100000 personas mayores de 50 años, distribuidas en mujeres 243,9 y hombres 116,6 por 100000<sup>6</sup>.

Las fracturas por fragilidad generan discapacidad funcional, ya que solamente el 40% de las personas afectadas logran una condición de independencia igual al estado previo a la fractura<sup>6</sup>.

#### **5.4.1 Fracturas radio distal**

Las fracturas del radio distal son más frecuentes en mujeres perimenopausicas, se generan por la caída con la mano en extensión; estas fracturas son dolorosas, generalmente requieren más de un procedimiento quirúrgico y entre 4 -6 semanas de inmovilización<sup>7</sup> no parecen aumentar la mortalidad, pero tiene impacto negativo en la realización de actividades de la vida diaria como la escritura, manualidades, preparación de alimentos<sup>3</sup>, aproximadamente el 1% de los pacientes se vuelve dependiente para realización de dichas actividades<sup>7</sup> aunque son pocos los casos de discapacidad por esta fractura, se han reportado alteraciones en los 6 meses posteriores a la fracturas debido a distrofia simpática refleja, neuropatía y artritis postrauma<sup>3</sup>; con el paso de los años es más probable que la mujer caiga en la cadera que con la mano en extensión, esto secundario a deterioro en la coordinación neuromuscular<sup>3</sup>.

#### **5.4.2 Fracturas vertebrales**

Las fracturas vertebrales se presentan a mayor edad, cerca del 70% son asintomáticas, en el estudio multicéntrico LAVOS (Latin American Vertebral Osteoporosis Study) realizado en 5 países latinoamericanos incluido Colombia se encontró una prevalencia de 11,18% de fracturas vertebrales asintomáticas, rara vez requieren hospitalización, sin embargo deterioran la calidad de vida y disminuyen la independencia del paciente, pues el 4 % de las mujeres con fractura de cadera requieren asistencia en las actividades de la vida diaria, además tienen importante impacto económico debido a la necesidad de cuidado del paciente en casa, requerimiento de cuidados de enfermería y pérdidas de días de trabajo<sup>7</sup>,

pueden generar deformidades vertebrales las cuales incrementan el riesgo de fracturas de cadera de 2,8 veces<sup>3</sup>. Según los datos de la Asociación de Osteología y Metabolismo Mineral se estiman 284.711. fracturas vertebrales al año en mujeres colombianas, de estas el 1% son tratadas quirúrgicamente<sup>5</sup> En el estudio LAVOS Colombia en comparación a los otros países latinoamericanos estudiados tuvo un índice de prevalencia más alto de fracturas vertebrales en mujeres de 70 a 79 años, el 22% de los participantes en este grupo etario mostró evidencia radiológica de fracturas veretebrales<sup>5</sup>.

#### **5.4.3 Fractura de cadera**

Las fracturas de cadera, su tasa de incidencia aumenta exponencialmente con la edad, es la consecuencia más devastadora de la osteoporosis, pues requiere manejo intrahospitalario, causa gran morbimortalidad e importante deterioro funcional dado por incapacidad que puede ser parcial o permanente, disminuyen la expectativa de vida del paciente<sup>4</sup>, la mortalidad a corto plazo asociada a fractura de cadera va desde 10 a 20%; es el tipo de fractura que genera mayores costos al sistema de salud<sup>7</sup>. Después de un año de una fractura de cadera el 40% de los individuos no puede deambular de manera independiente y el 60% requiere asistencia para actividades de la vida diaria<sup>3</sup>, incrementa el riesgo de presentar una segunda fractura de cadera<sup>7</sup>.

Se registran de 8000 a 10000 fracturas de cadera por año en mujeres colombianas y de estas aproximadamente el 90% requieren manejo quirúrgico, esta cifra se incrementará a 11500 para el año 2020<sup>5</sup>. El costo hospitalario directo que implica el tratamiento de una fractura de cadera se calcula en 6.457 dólares, y la hospitalización promedio es de 10 días, sin embargo no hay datos sobre pérdida de la productividad y los efectos sobre la calidad de vida<sup>5</sup>

## 5.5 Factores de riesgo de la osteoporosis

Existen factores de riesgo primarios y secundarios para el desarrollo de osteoporosis, dentro de los últimos se encuentran factores de riesgo modificables y no modificables<sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Factores de riesgo para osteoporosis

<b>Primarios</b>
Fracturas previas antes de los 30 años
Historia familiar de fractura de cadera
Tabaquismo
Bajo índice de masa corporal.
Baja densidad mineral ósea.
<b>Secundarios</b>
<i>No modificables</i>
Raza blanca
Edad avanzada
Fragilidad en el estado de salud
Demencia
<i>Modificables</i>
Baja ingesta de calcio
Desordenes alimenticios
Bajo nivel de testosterona en hombres
Deficiencia de estrógenos
premenopausica
Abuso de alcohol
Inactividad física
Deterioro en la agudeza visual
Desordenes neurológicos
Baja exposición a la luz solar.

Dentro de los factores de riesgo primarios se encuentra la historia materna de fractura de cadera, este factor de riesgo incrementa el doble el riesgo de sufrir fractura de cadera<sup>9</sup>.

En los factores de riesgo modificables se encuentran los bajos niveles de vitamina D, de los cuales se ha reportado que niveles < 25 ng/mL incrementan el riesgo de fractura de cadera en pacientes mayores de 65 años<sup>3</sup>, por lo cual es muy importante diagnosticar los bajos niveles de vitamina D en pacientes con baja densidad ósea, con el fin de realizar una intervención adecuada<sup>2</sup>. Otro factor de riesgo modificable es el tabaquismo, el cual deteriora la absorción de calcio y disminuye el nivel de estrógenos provocando que las mujeres alcancen la menopausia de manera más temprana, además las personas fumadoras realizan menos actividad física, la cual también es un factor de riesgo para osteoporosis<sup>2 10</sup>.

Personas con deterioro en su estado de salud y compromiso de la función neuromuscular tienen alto riesgo caídas y fracturas, en especialmente fractura de cadera<sup>2</sup>. Las mujeres ancianas con baja densidad mineral ósea que presentan adicionalmente otros dos factores de riesgo mencionados en la **tabla** tienen un riesgo 20 veces mayor de fracturas<sup>2</sup>.

Las causas secundarias de pérdida masa ósea afectan tanto a mujeres y hombres de todas las edades y razas, la causa secundaria más común es la terapia con glucocorticoides, es más se ha descrito que cerca del 30 a 50% de los pacientes que se encuentran en tratamiento con estos medicamentos presentan fracturas por fragilidad<sup>2</sup>; estos fármacos generan un balance de calcio negativo ya que disminuyen la absorción calcio intestinal e incrementan la excreción urinaria de calcio, además bajan la formación ósea, incrementan la resorción ósea estimulando la actividad de los osteoclastos y disminuyen la producción esteroides endógenos gonadales<sup>2</sup>, llevando a una temprana y dramática pérdida de hueso trabecular con menor efecto sobre el hueso cortical<sup>2</sup>.

Otros ejemplos de causas secundarias son el hipertiroidismo el cual acelera el recambio óseo y puede reducir la densidad mineral ósea<sup>2</sup>. La amenorrea atlética, anorexia nerviosa y otros estados hipogonadales, incluyendo el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, incrementan la pérdida ósea<sup>2</sup>.

### **5.6 Fisiopatología de la osteoporosis**

Normalmente el 80% de la masa esquelética corresponde a hueso cortical, este se concentra en esqueleto apendicular y cuello femoral y el otro 20% corresponde a hueso trabecular, el cual es metabólicamente activo y se ubica en columna, epífisis y pelvis<sup>2,7</sup>. El hueso cortical esta compuesto de endostio, capa en contacto con la cavidad medular, por periostio capa que cubre la superficie externa y tejido cortical que se encuentra entre endostio y periostio<sup>7</sup>; está organizado por sistemas haversianos, que corresponden a capas concéntricas de hueso lamelar alrededor de un vaso sanguíneo. Mientras el hueso trabecular, está compuesto de láminas óseas horizontales y verticales, que forman una trama, otorgándole al hueso rigidez y resistencia<sup>7</sup>.

La matriz ósea tiene un componente proteico compuesto de colágeno tipo I que corresponde al 90%, otros tipo de colágeno y proteínas no colágenas como glicoproteínas y proteoglicanos, que son cerca del 10% de las proteínas totales de la matriz ósea, estas pueden mineralizar hueso y fijar las células óseas a la matriz ; la matriz ósea contiene un componente mineral inorgánico correspondiente a calcio y fosfato en cristales hidroxipatita<sup>4</sup> y las células óseas correspondientes a osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, responsables de la actividad metabólica del hueso y recambio ósea<sup>4</sup>.

El hueso está en remodelación constante; el recambio óseo se encuentra estrechamente determinado por resorción mediada por los osteoclastos seguida por la formación ósea estimulada por los osteoblastos, este balance delicado no genera ningún cambio en la masa ósea neta, sin embargo en la osteoporosis aparece un desbalance entre resorción y la formación ósea<sup>2</sup>, el cual está determinado por numerosos cambios metabólicos como deficiencia de estrógenos,

inmovilización, acidosis metabólica hiperparatiroidismo, inflamación local o sistémica, los cuales incrementa el número y la actividad de los osteoclastos, causando mayor resorción ósea, menor formación de hueso y por tanto una pérdida neta de tejido óseo<sup>2</sup>.

Los osteoblastos originados de células madre mesenquimatosas, son células formadoras de hueso, producen osteoide, que posteriormente se mineraliza y se convierte en matriz ósea madura, también sintetizan colágeno tipo I y fosfatasa alcalina, tienen receptores para PTH, estrógenos, vitamina D y citocinas, pero no para calcitonina; estas células al final se convierten en células de revestimiento o osteocitos<sup>8</sup>. Los osteocitos se encuentran dentro de la matriz ósea, se conectan entre sí y con la superficie ósea, liberan mediadores químicos que atraen los osteoclastos a la superficie del hueso<sup>2</sup>. Los osteoclastos se originan de la unidad formadora de colonias de monocitos y granulocitos, que evoluciona a monocito, después a macrófago y por último a osteoclasto. Los osteoclastos son células gigantes multinucleadas que son atraídos a la superficie del hueso, donde

el colágeno y reabsorben hueso<sup>2</sup>. Estas células tienen receptores para PTH, estrógenos y vitamina D, después de la resorción sufren apoptosis<sup>8</sup>. La resorción ósea es rápida ocurre de 10 a 14 días<sup>2</sup>. Después que la resorción se completa los osteoblastos se unen a la superficie ósea y producen ostioide, el cual posteriormente se mineraliza<sup>2</sup>. La formación de hueso puede tardar de 3 a 4 meses, por lo tanto el ciclo de remodelación ósea de un adulto puede tardar de 4 a 6 meses<sup>2</sup>.

La remodelación se da principalmente en el hueso trabecular y en menor grado en el endostio cortical y es por esto que la osteoporosis afecta en mayor medida y de manera más temprana al hueso trabecular.

Los pasos de la remodelación son activación, resorción, formación y mineralización<sup>8</sup>.



- **La activación:** inicia con la migración de los osteoclastos hacia una superficie ósea en reposo. Es estimulada por PTH, hormona tiroidea y vitamina D e inhibida por esteroides gonadales y la calcitonina.

- **La resorción**

cubre la cavidad<sup>8</sup>.

- **La formación** o “fase de acoplamiento” inicia cuando los osteoblastos son atraídos hacia la superficie erosionada e inician la síntesis de la matriz osteoide, producen colágeno y las otras proteínas.
- **La mineralización** días después el osteoide sufre un proceso de mineralización con incorporación de otras proteínas óseas y participación de enzimas como la fosfatasa alcalina.

Varios mecanismos subyacen a la osteoporosis primaria como bajo pico de masa ósea en el adulto joven y rápida pérdida ósea durante la menopausia<sup>2</sup>, otros factores que contribuyen a la pérdida ósea relacionada con la edad incluyen deterioro en la absorción de calcio con la edad, aumento compensatorio en los niveles de PTH y mayor resorción que formación ósea<sup>2</sup>.

### 5.6.1 Patogénesis

La disminución en la DMO e incremento en la fragilidad ósea, puede ocurrir por <sup>2</sup>:

- **Falla en alcanzar pico óptimo de masa ósea:** generalmente se logra a los 20 años; dentro de los principales determinantes del pico de masa ósea se encuentran los factores genéticos, sin embargo existen otras circunstancias que pueden afectarlo como la nutrición, actividad física y los estrógenos, estos últimos juegan un papel en la regulación de la remodelación ósea y son importantes determinantes del cierre epifisiario<sup>2,8</sup>.
- **Incremento en la resorción ósea.** Es el principal mecanismo que incrementa la fragilidad del esqueleto, puesto que el tiempo requerido para

resorción es menor que para la formación de hueso, un aumento en el número de sitios de resorción disminuye la masa ósea y causa cambios en la microarquitectura ósea que llevan a fragilidad del esqueleto<sup>2</sup>.

- **Disminución en la formación ósea.** Durante la pubertad y adultez temprana existe un incremento en la masa ósea, incluso cuando la tasa de resorción es alta. Sin embargo en la menopausia y en las enfermedades relacionadas con la pérdida de hueso hay un deterioro en la formación de hueso. Con la edad la cantidad de hueso formado disminuye<sup>2</sup>.

## FACTORES PATOGENICOS

### **Hormonas sistémicas**

Hormonas sistémicas están relacionadas con la pérdida ósea, el papel de la deficiencia de estrógenos es soportado por el hecho que mujeres posmenopáusicas tienen una alta incidencia de osteoporosis y bajo nivel de estradiol<sup>2</sup>. En la menopausia se ha considerado que la pérdida ósea tiene dos fases, inicialmente una fase rápida que ocurre en los primeros cinco años, en la cual se pierde en promedio de 3% por año de hueso trabecular y posteriormente existe una fase lenta en la cual se pierde en promedio 0,5% hueso por año<sup>8</sup>.

La pérdida de hormonas gonadales, promueve un aumento de la reabsorción ósea mediado por citocinas<sup>8</sup>, se ha demostrado que la deficiencia de estrógenos se relaciona con liberación de citocinas como RANKL, IL-6, IL-1, TNF que causan reclutamiento y estimulación de osteoclastos e incremento en la producción de citocinas resorptivas de hueso, que contribuyen a la pérdida ósea relacionada con la menopausia<sup>2</sup>.

La deficiencia de estrógenos incrementa producción de RANKL por osteoblastos, lo cual estimula la maduración y la actividad de los osteoclastos por la unión RANKL a la superficie de osteoclastos maduros e inmaduros; además, la deficiencia de estrógenos disminuye la producción osteoprotegerina por los osteoblastos, proteína importante para reducir la producción y actividad de RANKL<sup>2</sup>.

Otras hormonas sistémicas que contribuyen a la pérdida ósea relacionada con la edad se encuentra la PTH, su incremento con la edad posiblemente sea secundario a disminución en la ingesta y en la absorción de calcio, lo cual se asocia frecuentemente con déficit de vitamina D y esta puede estar determinada por deficiencia de la enzima alfa 1 hidroxilasa que reduce la formación de 1,25, dihidroxivitamina D a partir de 25 hidroxivitamina D. Tanto el hiperparatiroidismo secundario y como el déficit de vitamina D acelera la pérdida ósea y deteriora la función neuromuscular, incrementando el riesgo de caídas y como fracturas<sup>2</sup>.

La deficiencia de calcitonina aparentemente no juega un rol predominante en la osteoporosis, aunque dosis farmacológicas de calcitonina pueden prevenir la pérdida ósea o incrementar la masa ósea en pacientes con recambio óseo alto<sup>2</sup>.

El exceso de hormonas tiroideas puede exacerbar la pérdida ósea<sup>2</sup>.

### **Factores locales**

Existen dos características que sugieren que factores locales tiene papel en la patogénesis de la osteoporosis, que son: el hecho que las hormonas sistémicas que influyen en el esqueleto como son estrógenos y la PTH, alteran la producción de factores locales como citocinas, prostaglandinas y factores de crecimiento, el otro factor es que la pérdida ósea no es uniforme, es diferente en las diversas partes del esqueleto<sup>2</sup>. Entre los factores locales que afectan el metabolismo óseo se encuentran el factor de crecimiento similar a la insulina, IL-1, IL-6, IL-11, TNF, RANK-RANKL<sup>1</sup>. La interacción RANKL-RANK , aumenta la actividad de osteoclastos y prolonga su supervivencia. Este proceso puede ser bloqueado por la unión del RANKL a la osteoprotegerina, una proteína soluble q

## **Estilo de vida y factores no esqueléticos**

Deficiencia de calcio, vitamina D y la baja actividad física en la niñez y adolescencia pueden contribuir a fallar en alcanzar pico óptimo de masa ósea, acelerar la pérdida de masa ósea en etapas tardías de la vida e incrementar en el riesgo de fracturas<sup>2</sup>.

Bajo peso corporal y pérdida de peso son factores de riesgo para fracturas asociadas a osteoporosis. Factores neuromusculares como pérdida de fuerza muscular, deterioro en la visión son particularmente importantes por incrementar el riesgo de caídas y fractura de cadera<sup>2</sup>.

Fármacos con efecto en el sistema nervioso central o medicamentos que disminuyen el volumen intravascular y causen hipotensión postural también aumenta el riesgo de caídas, principalmente en ancianos<sup>2</sup>.

En la adolescencia ocurre un incremento en la masa ósea, el pico de la masa ósea, definido como la cantidad mineral ósea alcanzada durante la fase de desarrollo y maduración esquelética es alcanzado después de la pubertad hasta la tercera década de la vida, se considera que a los 22 años la mayoría de personas ya lo han alcanzado. Después de los 30 años, ambos sexos inician una pérdida progresiva de hueso a una tasa de 0,5 % anual, en ausencia de hormonas gonadales esta tasa de pérdida aumenta hasta diez veces.<sup>8</sup>

### **5.7 Características clínicas y diagnóstico de osteoporosis**

Es una enfermedad asintomática, el examen físico es generalmente normal, se manifiesta con fracturas por fragilidad, las cuales determinan la morbimortalidad<sup>1</sup>. Anteriormente se pensaba que la osteoporosis hacía parte del proceso normal del envejecimiento.

Durante la evaluación de un paciente con sospecha de osteoporosis, la anamnesis es fundamental, se debe identificar factores de riesgo, como déficit nutricional, la presencia de enfermedades crónicas y el consumo crónico de medicamentos, u otros datos que hagan sospechar que existieron inconvenientes para alcanzar un pico de masa ósea adecuado. Se debe evaluar si existe limitaciones en la movilidad, alteraciones en las funciones neuromusculares y si hay presencia de marcha inestable, ya que estas condiciones aumentan de manera significativa el riesgo de caídas y por tanto el riesgo de fracturas, además se debe evaluar el nivel de independencia para la realización de actividades básicas, todo lo anterior también nos permite establecer un programa de fisioterapia y rehabilitación física adecuado<sup>8</sup>.

Al examen físico se debe tomar medidas antropométricas como talla, peso, IMC, examinar la columna cervical, dorsal y lumbosacra en búsqueda de fracturas, cifosis, corrección de lordosis, malos alineamientos, disminución del espacio isquiocostal o presencia de deformidades por fracturas previas, la palpación ayuda a la detección de puntos dolorosos que pueden delimitar el nivel vertebral fracturado, también se debe estar atento a deformidades del carpo, callos de fractura hipertróficos e inadecuada alineación de huesos largos<sup>8</sup>, además se debe evaluar la presencia de signos clínicos que sugieran la presencia de una causa secundaria como hipertiroidismo, hipercortisolismo o estigmas de hepatopatía con el fin de dar un tratamiento óptimo evitando fallas terapéuticas y manejos inapropiados<sup>8</sup>.

, sexo, las características del paciente y si ha presentado fracturas previas; dentro de los exámenes complementarios necesarios se encuentran hemograma, VSG, calcio sérico (total corregido con albúmina o ionizado), albúmina, creatinina, fósforo, magnesio, vitamina D, PTH, fo

(DXA).

Dentro de los exámenes opcionales se encuentran marcadores de recambio óseo.

Aunque la osteoporosis puede ser identificada en radiografías, donde es posible observar signos radiológicos clásicos de la osteopenia (aumento de la radiolucidez o radiotransparencia ósea) o incluso identificar fracturas vertebrales asintomáticas, estos solo son claros cuando se ha producido una pérdida de DMO > 30-35%<sup>8</sup>, por lo cual se considera una técnica insensible para el diagnóstico.

## EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD ÓSEA Y RIESGO DE OSTEOPOROSIS

La herramienta llamada FRAX, desarrollada por Kanis et. al. en la Universidad de Sheffield con el patrocinio de la OMS, permite estimar el riesgo de fracturas a 10 años en pacientes mayores de 40 años que no han recibido tratamiento e identificar a personas con alto riesgo de fractura por fragilidad, las cuales son candidatas a intervención precoz; FRAX tiene la ventaja que incluye factores de riesgo fácilmente identificables, sin embargo dentro de sus limitaciones se encuentra que puede infra o sobreestimar el riesgo de fracturas<sup>1</sup>, es útil en lugares en donde existe limitación en los recursos para la determinación objetiva de la densidad ósea ya permite poder iniciar una conducta terapéutica sin tener que requerir un examen confirmatorio<sup>8</sup>

En la página <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>

. Se ha establecido que en fractura de cadera un riesgo a diez años > un riesgo >15, el paciente es candidato a inicio del tratamiento, así no se tenga el reporte de DMX<sup>8</sup>

### **Técnicas para la determinación de DMO.**

dual (DXA), y la tomografía computarizada cuantitativa de la columna vertebral.

La implementación de la densitometría ósea ha permitido identificar paciente con riesgo de osteoporosis y con esto efectuar estrategias para prevenir fracturas. La densidad mineral ósea medida por DXA, sigue siendo el patrón de oro para el diagnóstico de osteoporosis. El fundamento técnico de DXM se basa en la propiedad de los tejidos de absorber una porción de la radiación ionizante emitida

por una fuente, esta porción es posteriormente registrada por un detector situado por detrás del hueso en estudio, el cálculo se basa en el hecho que la cantidad de radiación absorbida es inversamente proporcional al contenido mineral existente<sup>8</sup>.

La realización de DXA en grupos poblacionales distintos a mujeres posmenop  
existe osteoporosis secundaria<sup>8</sup>, si esta se confirma es necesario tratar la causa ya que el manejo de solo la DMO tiene poca utilidad.

Las regiones esqueléticas para estudio son básicamente las regiones centrales (columna vertebral y fémur proximal)<sup>1</sup>.

criterios diagnósticos para estudios de DMO de columna, cuello femoral y radio que se basan en el valor del adulto joven o puntaje T (conocido como T-score).

Criterios OMS para osteoporosis según la densitometría:

- Densidad ósea normal: T-score es mayor que -1 DS
- Osteopenia: T-score entre -1 y -2,5 DS
- Osteoporosis: T-score -2,5 y menos
- Osteoporosis severa T-score -2,5 y menos con una fractura por fragilidad

El punto de corte definido por la OMS como T-score de -2,5 DS o menos, para diagnóstico de osteoporosis, identifica aproximadamente el 30% de las mujeres postmenopáusicas que padecen esta condición, es necesario aclarar que la presencia de fractura por fragilidad establece el diagnóstico de osteoporosis independiente de DMO del paciente.

Los reportes de DXA central incluyen T-score y Z-score. El *T-score* es el número de desviaciones estándar de la DMO del  
de DMO de la población de referencia del adulto joven, ayuda a determinar si el valor de DMO es el apropiado para el paciente y se utiliza para diagnóstico, mientras que el Z-score es el número de desviaciones

de la misma edad. El *Z-score* ayuda a determinar el valor de DMO que se espera para la edad del paciente en estudio, no se utiliza para el diagnóstico<sup>8</sup>. Se utiliza el T-score en lugar del Z-score, debido a que la densidad ósea disminuye con la edad. La DXA es técnica, precisa, segura y con baja exposición a la radiación, además tiene la capacidad de detectar pequeños cambios sobre el tiempo<sup>1 8</sup>.

Se ha determinado una relación inversa entre DMO y el riesgo de fractura. Es necesario aclarar que el riesgo de fractura es un espectro más no un umbral ya que por ejemplo, pacientes con T-score: -2,4 (osteopenia) y *T-score* -2,6 (osteoporosis), tienen un riesgo de fractura similar a pesar de encontrarse en diferentes categorías de diagnóstico. Otra situación similar se da en pacientes con T-score de -5 DS que tienen mayor riesgo de fracturas comparado con un T-score de -2,5, a pesar de la misma categoría de osteoporosis<sup>8</sup>. En conclusión n

fractura.

La tomografía computarizada cuantitativa de columna vertebral es otro método que permite evaluar DMO, realiza mediciones directas del hueso trabecular en la región central de la columna, sin embargo este procedimiento genera mayor exposición a radiación cerca de 50 a 100 veces más que una DXA, además el tiempo y los errores de precisión son mayores que con DXA, esto último debido a cantidad de grasa medular aumenta con la edad, lo cual puede causar problemas en la interpretación <sup>1,8</sup> Sin embargo dado que el hueso trabecular se remodela más rápidamente que el hueso cortical, se pueden apreciar más cambios importantes relacionados con la edad, además de evaluar la respuesta al tratamiento ya que esta se observa más rápidamente en el hueso trabecular<sup>8</sup>.

Fundación Nacional de Osteoporosis recomienda iniciar tratamiento a los individuos que tienen T-score -2,5 DS o menos, a nivel de columna, cadera o cuello femoral. También recomiendan que para pacientes con densidad ósea entre -1 y -2,5 realizar evaluación de riesgo de fractura o FRAX<sup>1</sup>.

Indicación densitometrías<sup>1</sup>:



- Toda mujer posmenopáusica menor de 65 años con uno o más factores de riesgo para osteoporosis.
- Toda mujer mayor de 65 años independiente de los factores de riesgo adicionales.
- Para documentar la baja densidad ósea en pacientes con anomalías vertebrales u osteopenia en las radiografías.
- En mujeres en terapia de reemplazo de estrógenos por tiempo prolongado para monitorizar la eficacia de la intervención terapéutica.
- Determinar la baja masa ósea en pacientes en manejo crónico con glucocorticoides.
- Determinar la baja densidad ósea en pacientes con hiperparatiroidismo primario o secundario.

Existen también densitómetros periféricos, puede emplearse como ayuda para el tamizaje de osteoporosis, no tiene utilidad para el diagnóstico ni seguimiento de terapias farmacológicas

periférica no revela osteoporosis pero el paciente tiene factores de riesgo, igualmente se debe realizar DXA central<sup>8</sup>.

## **5.8 Tratamiento**

El objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis es evitar la aparición de fracturas por fragilidad, por lo cual se requiere la realización del diagnóstico en forma temprana. La terapia busca reducir la resorción ósea y aumentar la formación de hueso.

Estudios han mostrado un fracaso cercano al 15% en el tratamiento de la osteoporosis con medicamentos antiresortivos, lo cual se ha considerado secundario a mala selección de los pacientes para recibir estos medicamen

osteoporosis primaria, tienen asociado un factor también otra causa subyacente que ayuda a la pérdida de masa ósea<sup>8</sup>.

Es muy importante tener en cuenta que existen varias intervenciones no farmacológicas para reducir el riesgo de fracturas, como realizar actividad física de manera regular, evitar el tabaquismo o el consumo regular de alcohol, e intervenir en factores que aumentan el riesgo de caída como disminución en la agudeza visual. Se recomienda el ejercicio con soporte de peso y fortalecimiento muscular, pues aumenta la DMO y mejora la agilidad, fuerza, postura y balance.

El calcio y la vitamina D son fundamentales en todas las etapas de la vida para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis; los aportes bajos de estos pueden llevar a un pico de masa ósea inapropiado durante la juventud, a un incremento de la resorción por hiperparatiroidismo secundario y al fracaso de tratamientos para la osteoporosis<sup>8</sup>.

Como se mencionó previamente la osteoporosis se genera por un desbalance entre la resorción y la formación ósea, por lo cual se han desarrollado medicamentos antiresortivos para disminuir este proceso, que son parte fundamental en el manejo de la osteoporosis.

- BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos, quienes actúan uniéndose a los cristales de hidroxipatita, suprimir la resorción ósea, al inducir apoptosis de los osteoclastos, ya que actúan a nivel intracelular bloqueando su maduración. Las diferencias entre los bifosfonatos están relacionadas con capacidad de fijación, retención en el hueso y su difusión a través de este. El de mayor afinidad es el zolendronato seguido por alendronato, ibandronato y risedronato. Estos fármacos han demostrado disminuir cerca de un 60% del valor inicial los marcadores de resorción ósea; además han demostrado que durante el primer año de tratamiento se logra un aumento del 4 y 5% en la DMO de la

columna vertebral y a los tres años entre 5 y 7%. En la cadera es menor la ganancia oscilando entre 2 y 3 %

<sup>8</sup> En cuanto a la reducción de fracturas, que es el desenlace más importante, se ha demostrado que existe una reducción a nivel vertebral por todos los bifosfonatos, sin embargo, en otras regiones no vertebrales esta reducción solo se ha demostrado con alendronato, risedronato, zolendronato.

Algunos son administrados de forma intermitente por su larga vida media y retención en hueso; el alendronato y risedronato administración semanal, cada tres meses ibandronato y cada año el zolendronato.

Su biodisponibilidad por vía oral es mínima menor del 2%, por lo cual se debe optimizar la forma de suministrar el medicamento la cual debe ser en ayuno y no se debe consumir ningún tipo de alimento ni medicamento en la hora siguiente a su ingestión. Con el fin de evitar efectos adversos gastrointestinales como pirosis y esofagitis debe ingerirse con abundante agua y permanecer de pie durante la hora siguiente a la toma del medicamento.

Aun no hay claridad por cuanto tiempo deben recibir los pacientes estos medicamentos, sin embargo hay evidencia de su seguridad y eficacia hasta por diez años y de cómo después de suspenderlos se presenta incremento en la resorción ósea, se considera que en pacientes de alto riesgo, aquellos que han presentado fractura previa o continúan a pesar del tratamiento con DMO dentro del rango de osteoporosis, se considera que deben administrar estos fármacos de manera indefinida.

- ESTRÓGENOS

Los estrógenos son antiresortivos, y se consideran que tienen un mayor papel en prevención que el tratamiento de la osteoporosis, sin embargo su uso se ha visto limitado por los efectos adversos como cáncer de mama, endometrial y eventos tromboembólicos<sup>8</sup>. Moduladores selectivos de receptor de estrógenos son una clase de fármacos no esteroideos que se unen al receptor de estrógeno, entre los cuales se encuentran raloxifeno, aprobado por la FDA para el tratamiento de la

osteoporosis, disminuye la resorción ósea y aumentar la DMO, aunque en menor medida que los bifosfonatos, han demostrado reducción en las fracturas vertebrales pero no tiene evidencia en fracturas no vertebrales, dentro de los eventos adversos se encuentra exacerbación de los síntomas molestos de la menopausia<sup>1,8</sup>.

- OTROS FÁRMACOS

El denosumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el RANKL inhibe la activación de osteoclastos<sup>8</sup>.

Calcitonina péptido sintetizado por las células C de la glándula tiroides, es un potente inhibidor resorción ósea mediada por los osteoclastos, presentación parenteral y spray nasal han mostrado aumentar la densidad ósea<sup>1</sup>.

Aunque la hormona paratiroidea se relaciona con disminución en la DMO en el hiperparatiroidismo, se ha demostrado que su uso intermitente incrementa la formación ósea<sup>8</sup> Se ha utilizado tanto la molécula completa PTH (1-84) como su fracción activa PTH (1-34) o teriparatida. La PTH estimula la actividad de los osteoblastos, tiene un efecto formador de hueso a nivel de las trabéculas; se ha demostrado que el tratamiento con PTH causa una reducción significativa tanto en el riesgo de fracturas vertebrales como en las no vertebrales. Teriparatida se administra por vía subcutánea 20 µg día por 18 meses, dentro de los efectos adversos se encuentra aumento en el ácido úrico, ataques de gota, cefalea, nauseas y calambres.

## **5.9 Vitamina D**

### **5.9.1 Funciones vitamina D**

La vitamina D es una prohormona con un papel clave en la mineralización ósea y otros procesos metabólicos como homeostasis de calcio y fósforo<sup>11,12</sup>, se encuentra en dos formas la D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, la forma D<sub>2</sub> es obtenida de la radiación UV levadura esterol a ergosterol y se encuentra en los hongos expuestos al sol, D<sub>3</sub> es sintetizada

en la piel y presente en pescados ricos en aceite como el salmón<sup>13 14</sup>

Los humanos obtenemos la vitamina D de la exposición a la luz solar, de la dieta y suplementos, sin embargo la principal fuente de vitamina D es la exposición solar ultravioleta a longitud de onda 290 a 315 nm, ya que la síntesis cutánea representa aproximadamente el 90% del total de la vitamina D en plasma<sup>15,16</sup> además dura dos veces más que la ingerida, se considera que la exposición solar hasta generar eritema puede producir un equivalente de vitamina D entre 10000 a 25000 IU<sup>13</sup>. La vitamina D proveniente de la piel o de la dieta es biológicamente inerte y requiere una primera hidroxilación en el hígado a 25 (OH)D, y una segunda hidroxilación en los riñones para obtener la forma biológicamente activa correspondiente a 1,25 OHD, la cual interactúa con el receptor nuclear de vitamina D que se presenta en diferentes tejidos como intestino delgado, riñones, entre otros, estimulando la absorción de calcio<sup>13,16</sup>.

Vitamina D interactúa con receptor en los osteoblastos estimulando la expresión de osteoclastos que disuelven la matriz ósea y movilizan calcio y otros minerales del esqueleto. En los riñones estimulan la reabsorción de calcio<sup>13,14</sup>; otras funciones incluyen inhibir la proliferación celular, regular el crecimiento celular, inhibir la angiogénesis, estimular la producción de insulina e inhibir la producción de renina<sup>13</sup>, estos efectos no esqueléticos han relacionado los bajos niveles de vitamina D con enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, cáncer y alteraciones inmunes<sup>17 18</sup>. Algunas evidencias sugieren que la vitamina D ayuda a y prevenir la progresión del cáncer colon rectal, sin embargo esto aun requiere mayor evidencia científica <sup>19,20</sup>

Sin vitamina D solo el 10 a 15% de calcio de la dieta y el 60% del fósforo es absorbido, mientras que con niveles óptimos de vitamina D la absorción de calcio y fósforo corresponde a un 30 a 40% y 80% respectivamente<sup>13</sup>

Síntesis cutánea de vitamina D depende de diferentes variables como pigmentación, latitud, estaciones, vestuario, edad, uso de bloqueador solar condiciones climáticas locales y la nutrición<sup>21</sup>. Por ejemplo el uso de bloqueadores solares con factor de protección 30 disminuye la síntesis cutánea en mas de 95% y las personas con piel más pigmentada requieren tres a cinco veces mas de

exposición a la luz solar para producir la misma cantidad de vitamina D que una persona con menor pigmentación cutánea<sup>15</sup>. Además el IMC es inversamente proporcional a los niveles de vitamina D, pacientes obesos generalmente tienen niveles de vitamina D entre 10-20 ng/mL esto puede ser debido en parte a menor ejercicio y exposición solar de las personas obesas<sup>17</sup>

### **5.9.2 Prevalencia de bajos niveles de vitamina D**

Existen variaciones sustanciales en la prevalencia de bajos niveles de vitamina D el rango reportado en la literatura va desde el 2 a 90% dependiendo del punto de corte y la población seleccionada<sup>12,15</sup>, los estudios epidemiológicos sobre 25(OH)D indican que los bajos niveles de vitamina D tienen una alta prevalencia a nivel mundial, no solo en grupos de riesgo si no también en la población general y en todos los grupos etarios, las regiones de mayor prevalencia corresponden a Asia y medio oriente particularmente en niñas y mujeres de esta región<sup>21</sup>. Sin embargo la prevalencia exacta sigue permaneciendo incierta, ya que se carecen datos de muchos países y falta de uniformidad para definir los valores inadecuados <sup>22 23</sup>. Se ha estimado que cerca de 1 billón de personas a nivel mundial tienen bajos niveles de vitamina D la cual se encuentra en todas las etnias y en todos los grupos de edad<sup>16,22</sup> y son un problema de salud pública a nivel mundial incluso en algunos países desarrollados donde se ha implantado la fortificación de ciertos alimentos con vitamina D desde hace varios años o en países con baja latitud donde se ha asumido que la radiación UVB era adecuada para prevenir el déficit de vitamina D<sup>22</sup>.

Actualmente la sociedad de endocrinología de norteamérica sugiere los siguientes valores: deficiencia < 20 ng/ml, insuficiencia entre 20 y 29,9 ng/ml y niveles óptimos entre 30 y 100 ng/ml<sup>13</sup>.

Diferentes estudios han estimado la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en población sana y en población de riesgo como residentes de hogares geriátricos, pacientes con enfermedad renal crónica, enfermedad hepática, enfermedades neurológicas y mayores de 65 años se encuentra entre 11 y 70% <sup>24</sup>

En el 2013 se publicó una revisión sistemática de 195 estudios realizados en 44 países con un total de 168.000 participantes, reporto niveles de vitamina D  $\leq$  20 ng/ml de 37,3% y niveles  $<$  30 ng/mL de 88,1% ajustados por edad y sexo con alta heterogeneidad en estudios, países y regiones<sup>15</sup>

En Canadá y Europa del 20 al 100% de hombres ancianos y mujeres tienen bajos niveles de vitamina D<sup>13</sup>.

NHANES para el 2005 y 2006 nivel medio de 25(OH)D para diferentes grupos de edad fue 24 ng/mL, nivel considerado insuficiente<sup>17</sup>.

Pequeños estudios del estado de vitamina D han sido publicados en Latinoamérica, la mayoría son pequeños y se carece de datos de varias ciudades<sup>21</sup>, algunos estudios en américa latina reportan una prevalencia del 40,2 a 96,8% de niveles insuficientes ( $<$ 30 ng/mL) de vitamina D, en sujetos con edades comprendidas entre los 58 a 79 años<sup>15</sup>. El porcentaje de mujeres con niveles inadecuados de vitamina D,  $<$ 30 ng/mL en Mexico del 67%, del 42% en Brasil y del 50% en Chile<sup>25</sup>.

En Chile un estudio de 555 mujeres postmenopausicas sanas Rodriguez y cols encontraron que casi el 48% tenían niveles séricos de 25 OH D  $<$  17 ng/mL<sup>25</sup>. Otro estudio también realizado en Chile por Gonzales et al reportaron que el 60% de las mujeres postmenopáusicas tenían niveles séricos de 25 OH D  $<$  20 ng/mL<sup>25</sup>

En la revisión sistemática del 2013 que evalua prevalencia del déficit de vitamina D en latinoamerica y el Caribe, se encontró el 20 a 40% de la población sana de todas las edades tenían niveles  $\leq$  20 ng/mL<sup>15</sup>.

Más del 50% de las mujeres postmenopáusicas que toman medicación para la osteoporosis tienen niveles subóptimos de 25hidroxivtamina D<sup>16</sup>

Se han realizado algunos estudios en Colombia en pacientes con osteoporosis y déficit de vitamina D como en realizado por Pinzón et al en Neiva, mostró una prevalencia de 89% de niveles subóptimos<sup>6</sup>, otro estudio realizado en Cali por

Navarro et al reportó una prevalencia de 55,3%<sup>26</sup>, Otro estudio realizado en Santafe de Bogotá en 2008 a 2009 por Gonzales et al, reportó una prevalencia de 69,5%<sup>24</sup>, en el estudio de Molina et al realizado en Medellín en mujeres posmenopáusicas se reportó una prevalencia del 71,71%<sup>27</sup>.

Estas diferencias en la prevalencia en las distintas ciudades de Colombia se ha considerado son debidas a las condiciones climáticas de cada región y diferentes estilos de vida como el grado de exposición solar, tipo de vestuario usado, la alimentación y uso de bloqueador solar <sup>24</sup>

### **5.9.3 Población en riesgo de bajos niveles de vitamina D**

Existen diferentes condiciones que predisponen a presentar bajos niveles de vitamina D, por ejemplo pacientes con síndrome nefrótico ya que presentan pérdida de la proteína de unión a la vitamina D, otras condiciones incrementan el metabolismo de 25 (OH)D a 1,25 OHD como ciertos anticonvulsivantes, antirretrovirales, glucocorticoides o pacientes con desordenes formadores de granulomas como sarcoidosis, linfomas e hiperparatiroidismo<sup>13,17</sup>. Pacientes con mala absorción debido a enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía por gluten, cirugía gástrica o enfermedad biliar <sup>17</sup>, pacientes obesos con IMC >30 kg/m<sup>2</sup> es un factor de riesgo ya que la grasa corporal secuestra la vitamina liposoluble<sup>13</sup>. Los ancianos presentan una disminución en la absorción de la vitamina D y cambios funcionales de la piel con disminución del 50% de la síntesis cutánea de vitamina en mayores de 80 años comparado con pacientes de 20 años<sup>15</sup>, pacientes con LES (lupus eritematoso sistémico) los cuales no pueden recibir una adecuada exposición a la luz solar o usan bloqueadores solares muy potentes<sup>2 28</sup>

Las guías norteamericanas recomiendan realizar tamizaje para déficit de vitamina D solo en pacientes considerados con alto riesgo<sup>13</sup>, en la siguiente tabla se enumeran las condiciones consideradas de alto riesgo.



**Tabla 2.** Indicaciones para la medición de 25 (OH)D

- Raquitismo
- Osteomalacia
- Osteoporosis
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad hepática
- Síndromes de mala absorción
- Hiperparatiroidismo
- Medicamentos: anticonvulsivantes, glucocorticoides antirretrovirales, antifúngicos ketoconazol, colestiramina
- Niños y adultos afroamericanos e hispanos
- Mujeres embarazadas o lactando
- Ancianos con historia de caídas
- Ancianos con fracturas por fragilidad
- IMC >30 kg/m<sup>2</sup>
- Desordenes formadores granuloma: sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, coccidiomicosis, beriliosis y algunos linfomas.

#### 5.9.4 Medición vitamina D

Los niveles séricos 25(OH)D son el mejor indicador para monitorizar del estado de la vitamina D, ya que reflejan tanto la obtenida por síntesis cutánea como de la dieta<sup>17</sup>; 25 (OH)D es la principal forma circulante de vitamina D, tiene una vida media de 2 a 3 semanas<sup>13</sup>, mientras que la forma activa de la vitamina D, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D tiene una vida media corta de aproximadamente 4 horas, además su concentración es 1000 veces menor que la de 25 (OH)D y sus niveles sanguíneos que están estrechamente regulados por PTH, calcio y fósforo, por lo cual la medición de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D no es útil para monitorizar el estado de vitamina D, incluso la 1,25 (OH)<sub>2</sub>D sérica puede ser normal o elevada en este contexto y en hiperparatoroidismo secundario<sup>13</sup>, se recomienda la medición de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D cuando existen desordenes inherentes o adquiridos de metabolismo de 25 (OH)D y fósforo como en la enfermedad renal crónica, desordenes hereditarios de pérdida de fósforo, osteomalacia oncogénica, raquitismo por pseudodeficiencia de vitamina D, raquitismo resistente vitamina D o desordenes formadores de granulomas crónicos como sarcoidosis y algunos linfomas<sup>13</sup>.

Existen diferentes formas de medición 25-hidroxivitamina D como el radioinmuno ensayo, ELISA, RIA, HPLC, cromatografía líquida con espectrometría de masas, sin embargo la precisión y exactitud de estas pruebas especialmente en laboratorios que no son de referencia siguen siendo problemáticos<sup>13,17</sup> ya que la medición de por si es difícil debido a las características lipofílicas y su fuerte afinidad por la proteína transportadora<sup>24</sup>, las diferentes técnicas para medición y los resultados pueden variar entre ella, entre las versiones disponibles en el comercio para la misma técnica y entre laboratorios (coeficiente de variabilidad entre laboratorios), la mayoría de las mediciones se realizan por radioinmunoanálisis aprobado por FDA en 1993, esta técnica puede producir resultados diferentes y la variación entre laboratorios puede ser tan alta como 30%<sup>21</sup>, el gold standard para la medición es la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas que tiene la ventaja de separar y cuantificar con exactitud vitamina D-2 Y D-3 pero requiere de personal entrenado y equipos de alto costo<sup>15,21</sup>.

En Colombia cada día se tiene más disponibilidad de pruebas para medición de vitamina D, sin embargo estas no están estandarizadas y la mayoría de las veces los resultados no podrían ser equiparables entre un método y otro<sup>24</sup>

#### **5.9.5 Manifestaciones clínicas**

Los bajos niveles de vitamina D disminuyen eficacia de la absorción intestinal de calcio y fósforo de la dieta, ya que sin esta solo el 10 a 15% del calcio de la dieta es absorbido y cerca del 60% del fósforo es absorbido<sup>16</sup>, generando un incremento en los niveles de PTH, hiperparatoroidismo secundario, el cual mantiene los niveles séricos de calcio a expensas de movilización de calcio del esqueleto y aumento pérdida de fósforo renal <sup>13</sup>, precipitando o exacerbando la desmineralización ósea, incrementando la debilidad muscular, el balanceo y el riesgo de caídas y fracturas<sup>13,16</sup>. Fosfaturia causada por el hiperparatiroidismo secundario causa hipofosfatemia la cual genera defectos en mineralización ósea, dado que en adultos las placas epifisiarias se encuentran cerradas, la osteomalacia se manifiesta como disminución en la densidad mineral ósea y con dolores aislados o generalizados de huesos y músculos<sup>13</sup>.

Varios pero no todos los estudios han reportado que los niveles de PTH son inversamente proporcionales a los niveles de 25 (OH)D, se ha considerado que los niveles de PTH se estabilizan cuando los niveles séricos de 25 (OH)D se encuentran entre 30 y 40 ng/ml estos valores han coincidido con los reportados en algunos estudios incluso metanálisis para la prevención de fractura de cadera y no vertebral según <sup>13</sup>. Se consideran que los niveles de PTH aumentan cuando niveles de 25 (OH)D son < 30 ng/mL y la absorción activa de calcio es óptima cuando nivel de 25 (OH)D es de 30 ng/ml <sup>17</sup>, sin embargo esta relación no es curvilínea, ya existe una variación sustancial en los niveles de PTH cuando la 25 (OH)D se encuentra en rango de 20 a 30 ng/ml y no se ha identificado un límite absoluto en el cual el nivel de PTH aumenta<sup>17 29</sup>.

Generalmente la insuficiencia vitamina D, es decir cuando sus niveles se encuentran entre 10 – 30 ng/mL los pacientes son asintomáticos, mientras que el déficit, niveles < 10 ng/mL se caracteriza por debilidad muscular, dolor óseo, posible desarrollo de fracturas por fragilidad, osteomalacia, osteopenia y osteoporosis<sup>12,17,30</sup>. La debilidad muscular es una característica prominente de síndrome clínico de déficit de vitamina D, la miopatía por déficit de vitamina D incluye debilidad músculos proximales, dolor muscular difuso, deterioro en la marcha<sup>13</sup>

## REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D EN ADULTOS

La vitamina D se puede tomar con las comidas o con el estómago vacío, no requiere dieta grasa para la absorción, se puede administrar tres veces al año, una vez a la semana o una vez al día siendo efectiva en mantener los niveles de 25 (OH)D en niños y adultos<sup>13</sup>. Pequeña parte de la 25(OH)D sérica proviene de la dieta especialmente pescado graso, la dieta es más importante cuando exposición a la luz solar es menor<sup>21</sup>

Adultos de 19 a 50 años requieren al menos 600 IU/día de vitamina D para maximizar la salud ósea y función muscular. Personas entre los 50 y 70 años y mayores de 70 años requieren 600 y 800 IU día respectivamente<sup>13,19</sup>.

Las guías recomiendan que todos los adultos con déficit de vitamina D sean

tratados con 50000 IU una vez a la semana por 8 semanas o el equivalente a 6000 IU de vitamina D día para alcanzar niveles 25 (OH)D >30 ng/mL seguido por terapia de mantenimiento de 1500-2000 IU/d<sup>13</sup>.

Pacientes obesos, con síndrome de mala absorción o que son usuarios de medicamentos que afectan el metabolismo de vitamina D se sugiere administrar dosis altas de 25(OH)D 6000 a 10000 IU/día hasta alcanzar niveles > 30 ng/mL seguido por terapia de mantenimiento de 3000 a 6000 IU/día<sup>13</sup>.

No hay evidencia en metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que la suplementación de vitamina D reduzca el riesgo de enfermedad cardiovascular o cáncer. La estrategia de suplementación con vitamina D hasta alcanzar niveles séricos de 30 ng/mL no ha sido establecida por estudios clínicos aleatorizados para disminuir el riesgo de caídas o fracturas, hasta que sea apoyado por ensayos aleatorizados con metanálisis es prudente seguir las recomendaciones<sup>31</sup>

En mayores de 50 años se recomienda una ingesta diaria de 1.200 mg de calcio elemental<sup>8</sup>. En ocasiones el calcio ingerido y su absorción son insuficientes para balancear las pérdidas diarias de calcio. El carbonato de calcio contiene 40% de calcio elemental, debe ser ingerido con las comidas. El citrato de calcio tiene 24% de calcio elemental y tiene mejor biodisponibilidad. Se recomienda en pacientes con osteopenia y osteoporosis realizar actividades al aire libre por 10 minutos al día entre las 10 am y 3 pm, medición de niveles de vitamina D y si estos son insuficientes iniciar una adecuada suplementación.

## 6. METODOLOGÍA

**6.1 Diseño y tipo del estudio:** Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis realizado por densitometría ósea en un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2013 y junio de 2016, y que tenían reporte de 25 (OH)D dentro de los 6 meses previos al diagnóstico; se obtuvieron los registros de historia clínica de consulta externa de endocrinología de Popayán, Cauca, ciudad ubicada a 1760 metros sobre el nivel del mar.

**6.1.1 Periodo de estudio :** Enero 2013 a junio de 2016.

### 6.2 Población y muestra:

- **Población:** Pacientes adultos atendidos en consulta externa de endocrinología en Popayán.
- **Muestra:** Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis realizado por densitometría ósea en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2013 y junio de 2016, que tenían reporte de niveles de vitamina D obtenidos durante los 6 meses previos a la realización de la densitometría ósea.
- **Cálculo de la muestra:** para el cálculo de la muestra se consideró lo siguiente:
  - Tamaño de población desconocido.
  - Se tuvo en cuenta la prevalencia de bajos niveles de vitamina D en población colombiana con osteopenia y osteoporosis que ha sido reportada en la literatura, según un estudio colombiano realizado en Medellín por Molina et al la prevalencia en pacientes con baja densidad ósea fue de 71,7%.
  - Intervalo de confianza de 95%
  - Precisión del 5%

- Para un cálculo de 280 pacientes, se incrementó este tamaño de muestra en un 10% asumiendo las pérdidas por historia clínica incompleta, para un cálculo final de 300 pacientes.
- **Muestreo:** La selección de la muestra se realizó a través de muestreo por conveniencia de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

### **6.3 Fuente de información**

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo los datos fueron obtenidos de historias clínicas de los pacientes atendidos ambulatoriamente en la consulta externa de endocrinología del Dr. Hernando Vargas.

### **6.4 Criterios de selección.**

#### **6.4.1 Criterios de inclusión:**

- Pacientes que se realizaron la densitometría ósea entre enero de 2013 a junio de 2016.
- Pacientes mayores de 18 años
- Paciente con reporte de niveles de vitamina D obtenidos mediante cualquier método, dentro de los 6 meses previos a la realización de densitometría ósea.
- No se encontraban recibiendo suplemento de vitamina D.

#### **6.4.2 Criterios de exclusión:**

- Paciente sin diagnóstico confirmado por densitometría ósea de osteoporosis.
- Paciente sin reporte de niveles de vitamina D dentro de los 6 niveles previos a la realización densitometría ósea .
- Menores de 18 años.
- Recibían suplementación de vitamina D.

Si el paciente tenía dos o mas resultados de 25 hidroxivitamina D, se tomó el primer valor registrado en la historia clínica.

Estudios como el de por Gonzalez et al en Bogotá en 2008-2009 consideraron el intervalo de tiempo entre el diagnóstico densitométrico de osteopenia y/o osteoporosis y la realización de los niveles de vitamina D no cambiarían de forma ostensible debido a que el recambio óseo en el adulto mayor es muy lento y los pacientes no han recibido intervención farmacológica para los bajos niveles de vitamina D<sup>24</sup>.

### 6.5 Definición de variables

**Tabla 3.** Descripción de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DESCRIPCIÓN
<b>Edad</b>	Cuantitativa discreta	Años	Edad en años cumplidos al momento realización densitometría. < 55 años 56-60 61-70 71-80 81-90 >90 años
<b>Género</b>	Cualitativa nominal	Masculino Femenino	Características sociales, culturales, biológicas que diferencian hombre y la mujer
<b>DXA</b>	Categórica nominal	Valor T-score de columna lumbar y cuello femoral.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Osteopenia:</b> T-score -1 a -2,5 DS.</li> <li>• <b>Osteoporosis:</b> T-score menor a -2,5 DS</li> </ul>
<b>Nivel de vitamina D</b>	Cuantitativa continua	ng/ml	Niveles séricos de 25 (OH)D obtenidos mediante cualquier método
<b>Estratificación niveles de Vitamina D</b>	Categórica nominal		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Deficiencia:</b> &lt; 10 ng/mL</li> <li>• <b>Insuficiencia:</b> 10 a 30 ng/mL</li> <li>• <b>Normal:</b> &gt;30 ng/mL</li> </ul>
<b>Calcio iónico</b>	Cuantitativa continua	mmol/L	Niveles séricos de calcio iónico
<b>Nivel calcio iónico</b>	Categórica nominal		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Normal:</b> 1,12-1,32 mmol/L</li> <li>• <b>Elevado:</b> &gt; 1,33 mmol/L</li> <li>• <b>Bajo:</b> &lt;1,12 mmol/L</li> </ul>
<b>PTH</b>	Cuantitativa continua	pg/ml	Niveles séricos de hormona paratiroidea

<b>Niveles PTH</b>	Categoría nominal		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Normal:</b> 10-60 pg/ml.</li> <li>• <b>Elevada:</b> &gt;60 pg/ml</li> </ul>
<b>Tratamiento</b>	Cualitativa nominal	Si No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamina D</li> <li>• Calcio</li> <li>• Bifosfonatos</li> </ul>
<b>Consumo de vitamina D</b>	Nominal	Unidades	Cantidad de UI prescritas y frecuencia.
<b>Suplemento de calcio</b>	Nominal	Si No	Se considera que recibió suplemento de calcio si recibió cualquier preparación de calcio con 600 mg de calcio elemental (carbonto de calcio, citrato de calcio, acetato de calcio)
<b>Bifosfonato</b>	Nominal	Si No	

## 6.6 Procesamiento y análisis de la información.

### 6.6.1 Técnicas y procedimientos para la recolección de datos.

La técnica de recolección de datos fue la de autoinforme, con previa autorización del comité de ética médica del Hospital Universitario San José de Popayán y del Dr. Hernando Vargas, endocrinólogo se construyó un instrumento para el registro electrónico de la información.

**6.6.2 Instrumento de recolección de datos** se empleó un instrumento electrónico tipo base de datos realizado en el programa Microsoft® Excel® 2013, en el cual se plasmaron los diversos puntos para obtención de la información de interés para la investigación.

- Información sociodemográfica: edad, género.
- Reporte de laboratorio: Niveles séricos de vitamina D, reporte de densitometría ósea (T-score de columna lumbar y cuello femoral), niveles de PTH y calcio iónico.
- Tratamiento prescrito: calcio elemental en mg, bifosfonato (tipo y dosis), unidades de vitamina D prescritas



**6.6.3 Prueba piloto** Después de la realización del instrumento electrónico se realizó una prueba piloto en 50 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis que tenían reporte de niveles de vitamina D de consulta externa de endocrinología. Estos datos fueron fácilmente tabulados y analizados, por lo cual se consideró que el instrumento era adecuado para la recolección de datos.

#### **6.6.4 Plan de análisis**

Después de la recolección de la información se realizó un análisis descriptivo mediante análisis univariado, las variables cuantitativas se expresaron como promedios, medianas y rangos, las variables categóricas se expresaron el valor absoluto y el porcentajes. Se aplicó el test de normalidad Kolmogorov-Smirnov por el tamaño de muestra ( $> 30$ ). Se realizaron tablas de frecuencia de acuerdo con la presencia y ausencia de bajos niveles de vitamina D, según el test de normalidad se compararon las variables con t de student o U de Mann Whitney para las variables cuantitativas chi cuadrado o test exacto de Fisher para las variables categóricas, las asociaciones se presenta con su respectivo grado de significancia (valor-p). Los análisis se analizaron en el programa SPSS versión 19.

## 7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

A partir de las normas vigentes para la investigación clínica contenidas en la declaración de Helsinki de 1964 adaptadas en 2004, informe de Belmont y conforme a la Resolución N 008430 de 1993 (4 de octubre de 1993) del Ministerio de Salud en Colombia por las cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud , la realización del siguiente trabajo busca garantizar el respeto a los principios éticos y a las personas, basado en los principios éticos.

Para la ejecución del estudio se consideraron las normas bioéticas, se solicitó la aprobación del comité de ética médica del Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca. Este estudio se cataloga como una investigación sin riesgo, ya que los métodos y las estrategias propuestas no involucran intervención a los individuos del estudio, pues se realizó una revisión de las historias clínicas y se garantizó la confidencialidad.

**Principio no maleficencia:** En este estudio se asegurará la privacidad del individuo sujeto a investigación, preservando la confidencialidad de la información tomada de las diferentes historias clínicas, se tomarán las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, establecidas en la resolución número 008430 de 1993 del Ministerio de salud.

**Principio de beneficencia:** La recolección y el análisis de la información permite establecer la epidemiología local, lo cual es importante y puede en un futuro beneficiar a otros pacientes con las intervenciones necesarias.

**Principio de justicia:** Es importante determinar la epidemiología del déficit de vitamina D en la población caucana con osteopenia y osteoporosis, ya que permite establecer mecanismos de intervención.

**Principio de autonomía:** Este estudio asegura la privacidad del sujeto a investigación, es clasificado sin riesgo (revisión de archivos documentales) para los participantes, no requiriéndose consentimiento informado por escrito.

## 8. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

**8.1 Tabla 4.** Cronograma

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	2014-2015	2015-2016	2016-2017
Revisión de bibliografía y propuesta de investigación	Autores			
Elaboración y aprobación del protocolo	Autores			
Revisión de anteproyecto y ajuste según correcciones	Asesores			
Presentación al comité ética médica	Autores			
Realización prueba piloto	Autores			
Presentación informe parcial departamento Medicina Interna	Autores			
Inicio de recolección de datos y ajuste del estudio	Autores			
Evaluación y análisis de los resultados	Autores y asesores			
Elaboración y redacción del informe final	Autores			
Revisión del informe final	Asesores			
Presentación y sustentación del informe final	Autores			

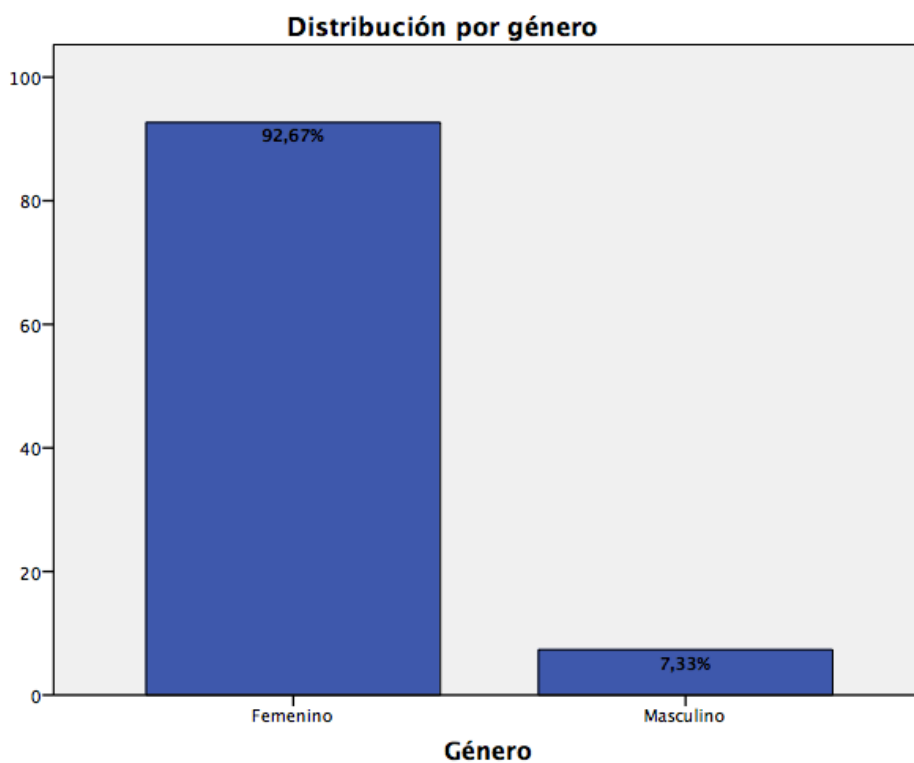
**8.2 Tabla 5.** Presupuesto

RUBROS	Cantidad	Valor individual	Valor total
<b>Recurso humano</b>			
Horas empleadas por los autores	16 horas mes	No financiable	0
Asesorías	2 horas mes	No financiable	
<b>Recurso físico</b>			
Computador portátil	1	<b>2.000.000</b>	<b>2.000.000</b>
Instalación programa SPSS	1	<b>100.000</b>	<b>100.000</b>
Impresión informe final	3	<b>70.000</b>	<b>210.000</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>			<b>2.310.000</b>

## 9. RESULTADOS

Se obtuvieron a través de muestreo por conveniencia según criterios de inclusión y exclusión los datos de 300 pacientes con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis realizado por densitometría ósea entre enero de 2013 a junio de 2016 que tenían reporte de niveles de vitamina D en los seis meses previos al diagnóstico, la **tabla 1** muestra las características generales de la población. La mayoría de sujetos del estudio fueron mujeres con el 92,7% (278) y solo el 7,3% (22) fueron hombres.

**Grafico 1**

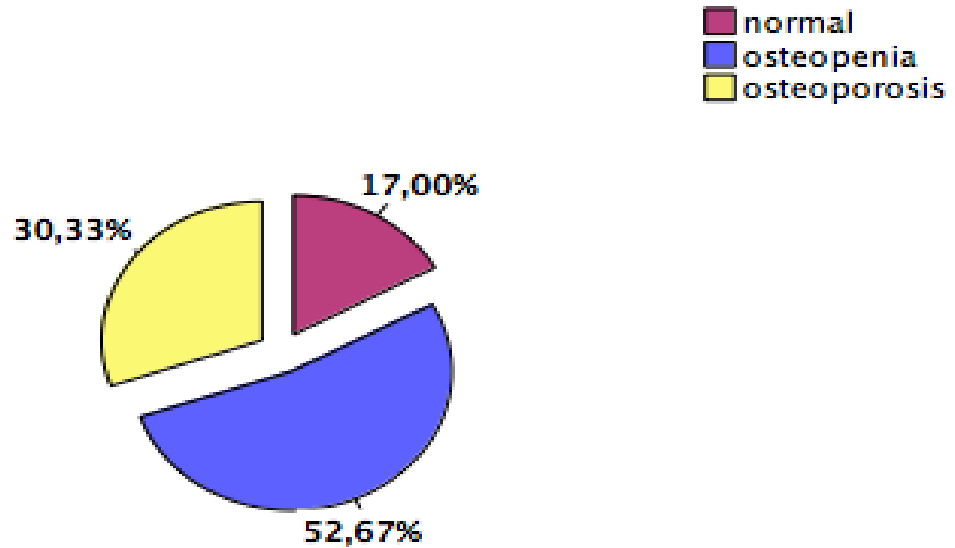


La menor edad registrada fue de 33 años y la máxima de 90 años, con un promedio de edad de 62 años. El promedio de edad para mujeres 61,89 años con desviación estándar de  $\pm 10,82$  años; para los hombres el promedio de edad se encontró en 61,71 años con desviación estándar de  $\pm 12,45$  años.

## Gráfico 2

El

### Resultados T score columna lumbar

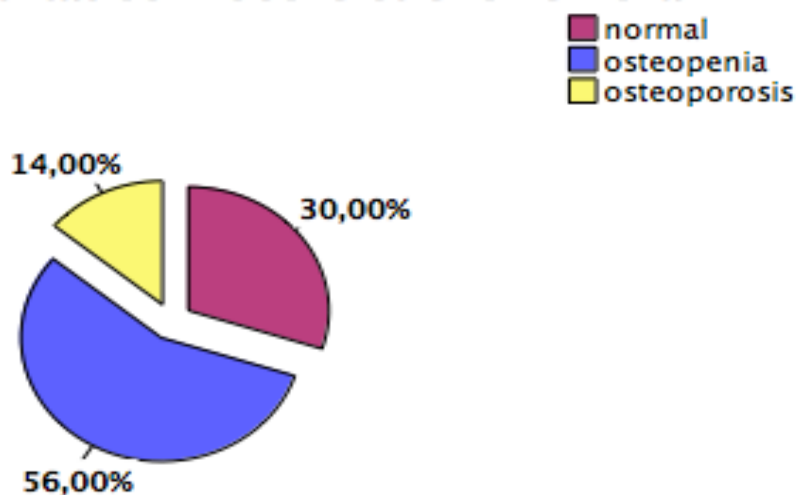


análisis de los registros de T-score de columna lumbar evidenciaron que el 52,7% de los pacientes (158) tenía osteopenia, el 30,3% (91) osteoporosis y 17% (51) se encontraba en rangos de normalidad.

El 47,7% de las mujeres (143) reportaban osteopenia a nivel de la columna lumbar y el 28,7% (86) tenían osteoporosis. Los hombres el 5% (15) tenían osteopenia y el 1,7% (5) tenían osteoporosis a nivel de columna lumbar, sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa,  $p: 0,299$ .

## Gráfico 3

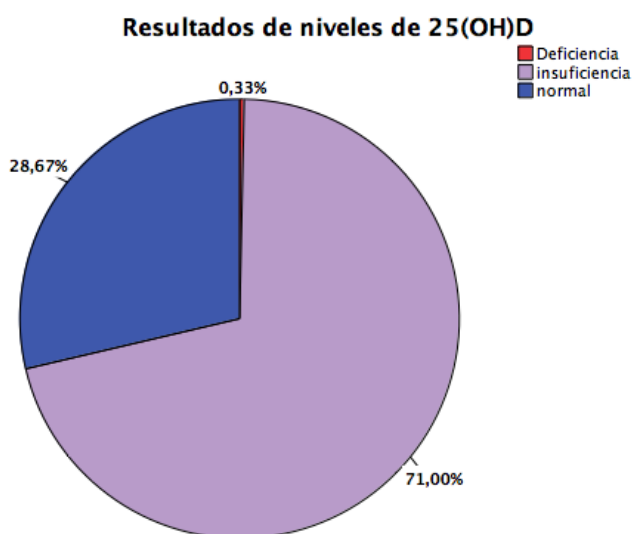
## Resultados T score cuello femoral



El análisis de T-score de cuello femoral mostró que el 56% (168) de los pacientes tenían osteopenia, el 14% (42) osteoporosis y el 30% (90) se encontraban en rango normal.

Las mujeres el 51,3% (154) tenían osteopenia del cuello femoral y el 12,3% (37) osteoporosis, los hombres el 4,7% (14) tenían osteopenia y el 1,7% (5) osteoporosis, sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa  $p: 0,161$ .

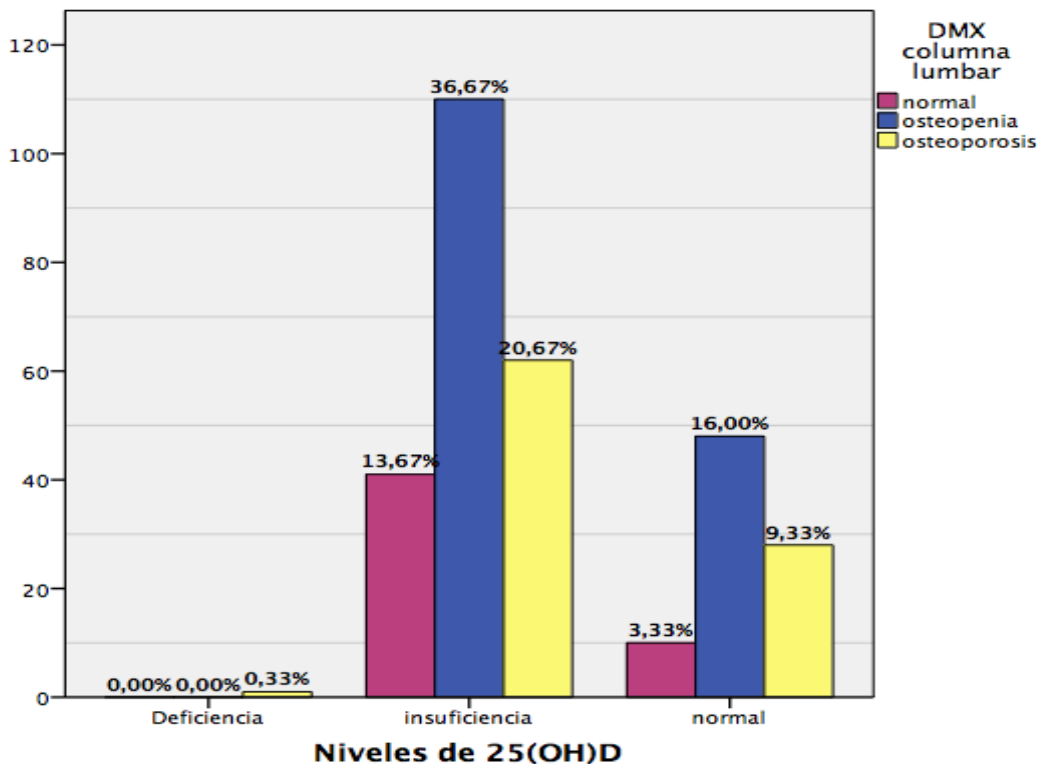
La prevalencia de bajos niveles de vitamina D fue de 71,3%, incluyendo valores en rango insuficiente 71% (210) y rango deficiente 0,3% (1), este último corresponde a una paciente de género femenino. El 28,7 % (89) de los sujetos del estudio tenían niveles de vitamina D en rango normal. El valor medio encontrado para los niveles de vitamina D fue de 24,35 ng/mL.



Los pacientes con niveles de vitamina D en rango insuficiente el 68% (204) corresponden a mujeres mientras que el 3% (9) son hombres, los que presentan rango normal el 24,3% (73) corresponden a mujeres mientras que el 4,3% (13) son hombres, con una diferencia estadísticamente significativa,  $p: 0,002$ . El promedio de los niveles de vitamina D en mujeres fue de 24,17 ng/mL con desviación estándar  $\pm 6,62$  ng/mL, para los hombres el promedio fue de 26,73 ng/mL con desviación estándar de 9,09 ng/mL.

**Gráfico 5.** Niveles de 25 (OH) D según DMX de columna lumbar

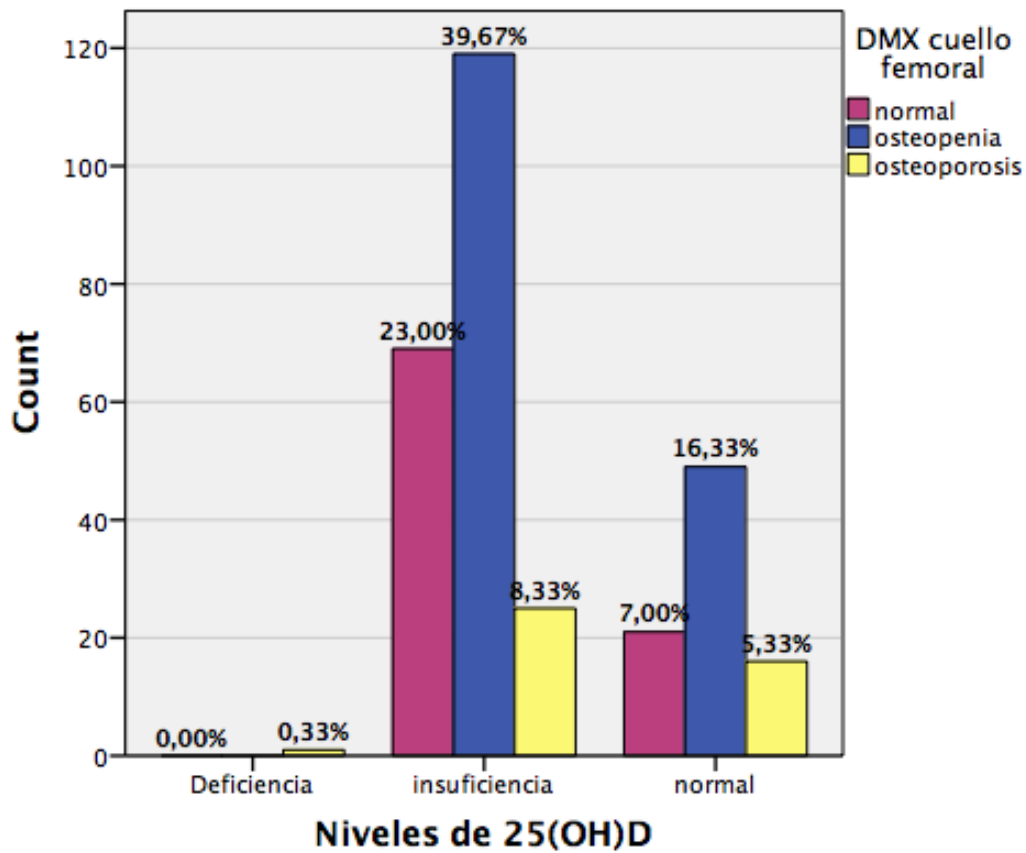




Paciente con nivel de 25 (OH)D en rango deficiente presentaba osteoporosis a nivel de columna lumbar y cuello femoral. Los que presentaban niveles en rango insuficiente el 13,7% (41) tenían una DMX columna lumbar normal, el 36,7% (110) presentaba osteopenia a este nivel y el 20,7% (62) tenían osteoporosis. Rango normal de vitamina D el 3,3 % (10) tenían DMX normal, el 16% (48) osteopenia y el 9,3% (28) osteoporosis, p:0,304.

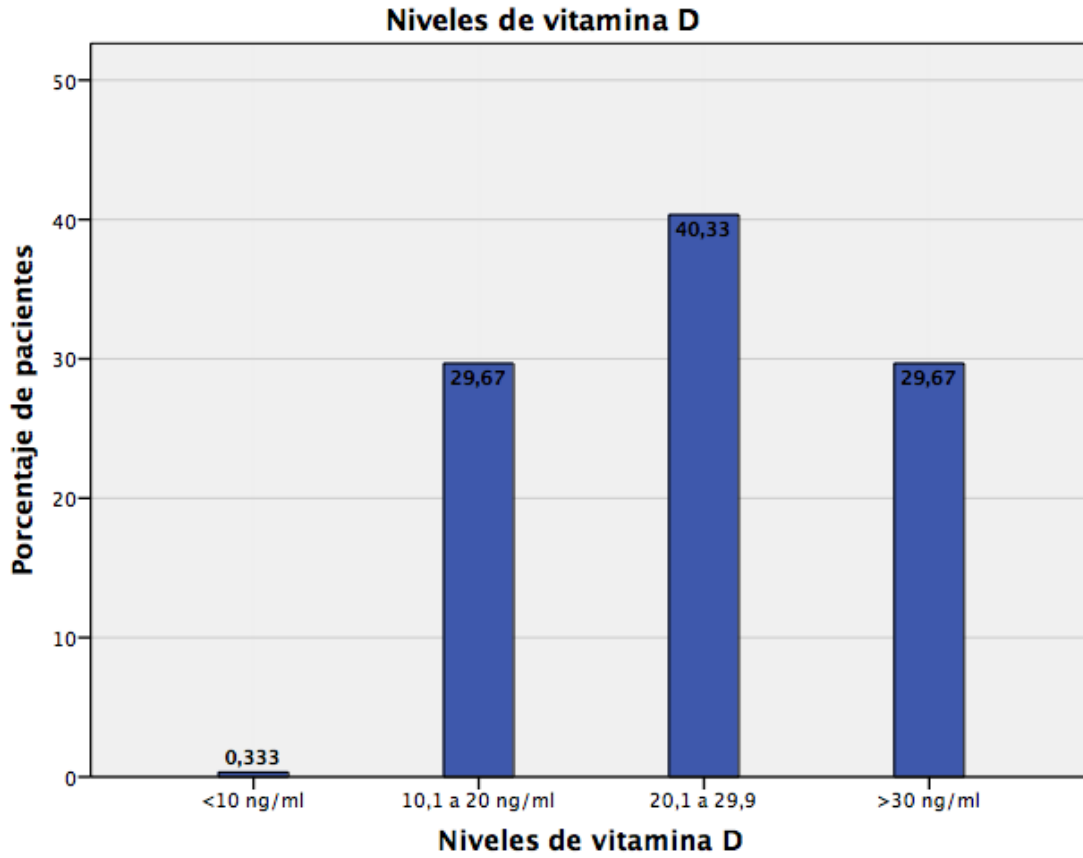
Pacientes con niveles de 25(OH)D en rango insuficiente el 23% (69) tenían DMX cuello femoral normal, el 39,7% (119) tenían osteopenia y el 8,3% (25) osteoporosis. Pacientes con vitamina D en rango normal el 7% tenía DXM cuello femoral normal el 16,3% (49) tenían osteopenia y el 5,3% (16) osteoporosis p: 0,049.

**Grafico 6.** Niveles de 25 (OH) D según DMX de cuello femoral

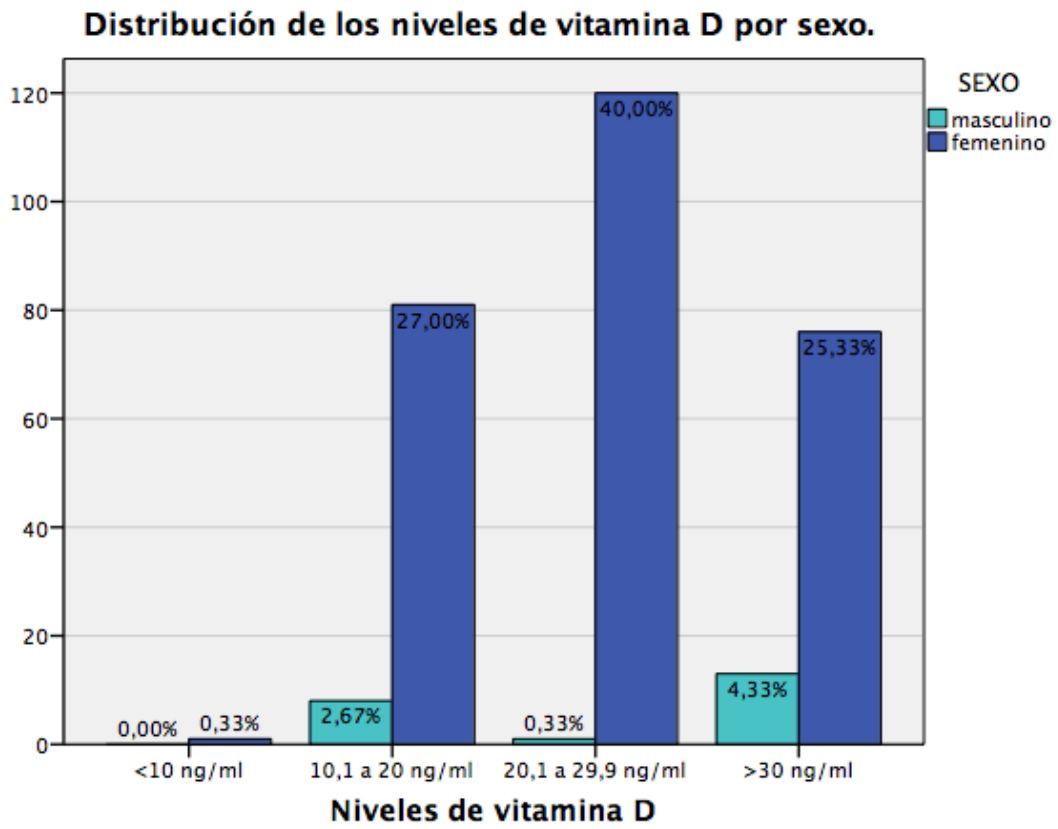


De los 211 pacientes con niveles bajos de vitamina D el 40,3% (121) tiene los niveles entre 20,1 a 29,9 ng/mL de los cuales el 40% (120) corresponde a mujeres y el 0,3% (1) a hombres. El 29,7% (89) de los pacientes tienen niveles de vitamina D entre 10,1 a 20 ng/mL , de los cuales el 27% (81) corresponde a mujeres y el 2,7% (8) a hombres. Con una diferencia estadísticamente significativa p: 0,002.

**Grafico 7.** Distribución de niveles de 25(OH) en pacinetes con osteopenia y osteoporosis



**Grafico 8**



88 pacientes tenían reporte de hormona paratiroidea, se consideró normal una PTH dentro de un rango de 10 a 60 pg/ml, el valor medio de PTH fue de 49,72 pg/ml. El 8,3% (25) de los pacientes tenían niveles de PTH mayores de 60 pg/m, el 24% (6) de los pacientes con PTH alta tenían niveles de 25(OH)D entre 10 a 20 ng/ml, el 36% (9) tenían niveles entre 20 y 30 ng/ml y el 40% (10) tenían niveles >30ng/ml.

Inició suplementación con vitamina D 5000 UI día 116 pacientes (38,7%) que se encontraban en rango de insuficiencia, vitamina D 5000 UI tres veces a la semana 13 (4,3%) pacientes en rango insuficiente y a dosis de 10000 UI semana la iniciaron 2 pacientes (0,7%) y vitamina D 10000 UI dos veces a la semana la iniciaron 11 (3,7%) pacientes.

**Tabla 6.** Características los pacientes con osteopenia y osteoporosis

Característica	Bajos niveles de vitamina D	
	Si n= 214 (%)	No n= 86(%)
<i>Edad</i>		
<55	55 (18,3)	20 (6,7)
55-60	47 (15,7)	20 (6,7)
61-70	66 (22)	23 (7,7)
71-80	37 (12,3)	21 (7)
81-90	9 (3)	2 (0,7)
<i>Sexo</i>		
Femenino	205 (68,3)	73 (24,3)
Masculino	9 (3)	13 (4,3)
<i>T-score columna lumbar</i>		
Osteopenia	110 (36,7)	28 (9,3)
Osteoporosis	63 (21)	48 (16)
Normal	41 (13,7)	10 (3,3)
<i>T-score cuello femoral</i>		
Osteopenia	119 (39,7)	49 (16,3)
Osteoporosis	26 (8,6)	16 (5,3)
Normal	69 (23)	21 (7)
<i>Valor PTH (pg/mL)</i>		
Normal	44 (50)	22 (25)
Elevada	15 (17)	7 (8)

PTH: hormona paratiroidea

## 10. DISCUSIÓN

Los bajos niveles de vitamina D son un problema de salud pública a nivel mundial, en Colombia se han realizado diferentes estudios para evaluar la prevalencia de estos en pacientes con baja densidad mineral ósea, Díaz et al reportaron una prevalencia de bajos niveles de vitamina D en mujeres posmenopáusicas de Bogotá de un 81%, en otro estudio realizado también en Bogotá por Gonzalez et al reportaron una prevalencia del 69,5%, mientras que en Neiva la prevalencia fue del 89% según estudio realizado por Pinzón et al y en Cali el estudio de Navarro et al la prevalencia fue de 55%, en nuestro estudio de 300 pacientes de ambos sexos con osteopenia y osteoporosis atendidos en consulta externa de endocrinología de la ciudad de Popayán se encontró una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D, la cual fue del 71,3%, con un valor promedio de vitamina D de 24,35 ng/ml, estos resultados son similares a los reportados en la literatura mundial y nacional. De los pacientes con niveles de vitamina D en rango insuficiente el 68% (204) corresponden a mujeres mientras que el 3% (9) eran hombres. Solo un paciente presentó niveles en rango de deficiencia, correspondía a una mujer de 90 años que presentaba osteoporosis en columna lumbar y cuello femoral.

En los resultados del T-score de cuello femoral las mujeres el 51,3% tenían osteopenia y el 12,3% osteoporosis, los hombres el 4,7% tenían osteopenia y el 1,7% osteoporosis. El T-score de columna lumbar el 47,7% de las mujeres reportaban osteopenia a nivel de la columna lumbar y el 28,7% tenían osteoporosis y los hombres el 5% tenían osteopenia y el 1,7% tenían osteoporosis. En la mayoría de estudios reportados la osteoporosis lumbar tiene mayor frecuencia que la del cuello femoral.

Como se reporta en la literatura la frecuencia de osteoporosis es En este estudio igual que en otros la relación mujer : hombre fue de (13:1), los rangos de edad se encontraban entre los 33 y 90 años

un 70,4% de la población tenía niveles bajos de vitamina D, la mayoría de los pacientes los niveles se encontraban comprendidos entre 20ng/ml y 30ng/ml.

Pacientes con niveles normales de vitamina D la frecuencia de baja densidad ósea (osteopenia como osteoporosis) en columna lumbar fue menor que en pacientes con niveles bajos de 25 (OH)D, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa p: 0,304. Pacientes con niveles de 25(OH)D en rango insuficiente presentan mayor frecuencia de osteopenia y osteoporosis a nivel de cuello femoral que los pacientes con niveles en rango normal con una diferencia estadísticamente significativa p: 0,049.

Esta alta prevalencia a pesar de que Popayán se encuentra ubicada cerca de la zona ecuatorial a 1760 metros sobre el nivel del mar puede deberse a diferencias en estilos de vida como frecuencia de exposición a la luz solar, tipo de vestuario, uso de bloqueador solar o también por los pacientes presentar un alto IMC, estas variables no fueron evaluadas en este estudio pero que se ha visto que influyen la prevalencia.

Otra limitación puede corresponder método de medición de los valores de 25 (OH)D ya el laboratorio de referencia en la ciudad de Popayán para su medición utiliza la técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay), sin embargo nuestro sistema de salud no garantiza que todas las muestras obtenidas en consulta externa sean tomadas en dicho laboratorio por lo cual puede existir una variabilidad en los resultados interlaboratorio.

Son necesarios otros estudios que permitan evaluar otras variables no incluidas.

## **11. CONCLUSIONES**

- La atención integral de pacientes con osteopenia y osteoporosis debe incluir la medición de 25(OH)D, PTH
- Se deben realizar más estudios que incluyan variables que afecten la síntesis de vitamina D



## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Ardila E. 1. Epidemiología de la osteoporosis. *Asoc Colomb Endocrinol Osteoporosis*. 2011;2011(2):7-11.
2. Lane NE. *Metabolic Bone Disease*. Ninth Edit. Elsevier Inc.; 2013. doi:10.1016/B978-1-4377-1738-9.00101-8.
3. González, Luis Alonso VGM, Molina JF. Epidemiología de la osteoporosis. *Rev Colomb Reumatol*. 2009;16(1):61-75. doi:10.1016/S0121-8123(09)70119-7.
4. Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. *CHAPTER 29 Metabolic Bone Disease*. Twelfth Ed. Elsevier Inc.; 2011. doi:10.1016/B978-1-4377-0324-5.00029-8.
5. Zanchetta J. The Latin America regional Audit: epidemiología, costos e impacto de la osteoporosis en 2012. 2012:33-35. [http://www.ammom.mx/files/2012-Latin\\_America\\_Audit-ES\\_0\\_0\\_8i1049qo.pdf](http://www.ammom.mx/files/2012-Latin_America_Audit-ES_0_0_8i1049qo.pdf).
6. Gordon D. Niveles de vitamina D en pacientes con osteoporosis en la ciudad de Neiva, Huila, Colombia. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes y Metab*. 2015;2(3):40-46.
7. D S. Tratamiento intrahospitalario para la osteoporosis en sujetos con fracturas nuevas por fragilidad. *Univ Mil Nueva Granada*. 2016.
8. LG. R. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005;353:164-171. [https://www-uptodate-com.etchconricyt.idm.oclc.org/contents/screening-for-osteoporosis?source=search\\_result&search=osteoporosis&selectedTitle=2~150](https://www-uptodate-com.etchconricyt.idm.oclc.org/contents/screening-for-osteoporosis?source=search_result&search=osteoporosis&selectedTitle=2~150).
9. Londono J, Valencia P, Santos AM, Gutiérrez LF, Baquero R, Valle-Oñate R. Risk factors and prevalence of osteoporosis in premenopausal women from pooreconomic backgrounds in Colombia. *Int J Womens Health*. 2013;5(1):425-430. doi:10.2147/IJWH.S45170.
10. Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005:595-603. doi:10.1056/NEJMcp1513724.
11. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):76-89. doi:10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
12. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111(1):23-45.

doi:10.1017/S0007114513001840.

13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385.
14. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):471-478. doi:10.1210/jc.2009-1773.
15. Barberán M, C A, L B, C M. Déficit de vitamina D. Revisión epidemiológica actual. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2014;. 2014;25(1):127-134.
16. MF H. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(26):266-281. doi:10.1136/bmj.318.7193.1284a.
17. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med.* 2011;364(1):248-254. doi:10.4065/mcp.2010.0567.
18. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D Deficiency and Risk for Cardiovascular Disease. *Am J Med Sci.* 2009;338(1):40-44. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181aaee91.Vitamin.
19. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011;31(1):48-54. doi:10.1016/j.nutres.2010.12.001.
20. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: An Evidence-Based Review. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(6):698-706. doi:10.3122/jabfm.2009.06.090037.
21. Lips P, Van Schoor N. Worldwide vitamin D status. *Vitam D.* 2011;25(4):947-963. doi:10.1016/B978-0-12-381978-9.10052-6.
22. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144(PA):138-155. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
23. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014;39(4):322-350. doi:10.1111/nbu.12108.
24. Gonzalez D, Zuñiga C, Kattah W. Insuficiencia de vitamina D en pacientes adultos con naja masa ósea y osteoporosis en la Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-2009. *Rev Colomb Reum.* 2010;17(4):212-218. doi:10.1016/S0121-8123(10)70068-2.
25. González G, Arriagada M, Jervis R. La función de la vitamina D en el manejo de la Osteoporosis: Consenso Latinoamericano. *Rev Chil Endocrinol y*

- Diabetes*. 2010;3(4):293-298.
26. Mendoza EN, Marín JT, Cristina D, Guzmán GE, Guillermo L. Investigación original Prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en pacientes con osteoporosis. *Rev Colomb Reumatol*. 2016;3(1):17-23. doi:10.1016/j.rcreu.2015.12.006.
  27. Mollina, J. F. et al. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas Levels of 25-hydroxyvitamin D and their clinical correlation with several metabolic and cardiovasc. *Acta Med Colomb*. 2011;36(1):18-23.  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-24482011000100004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482011000100004).
  28. Ritu G, Gupta A. Vitamin D deficiency in India: Prevalence, causalities and interventions. *Nutrients*. 2014;6(2):729-775. doi:10.3390/nu6020729.
  29. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):50-60. doi:10.4065/mcp.2010.0567.
  30. Kruavit A, Chailurkit LO, Thakkinstian A, Sriphrapadang C, Rajatanavin R. Prevalence of vitamin D insufficiency and low bone mineral density in elderly Thai nursing home residents. *BMC Geriatr*. 2012;12:49. doi:10.1186/1471-2318-12-49.
  31. Cummings SR, Kiel DP, Black DM. Vitamin D Supplementation and Increased Risk of Falling A Cautionary Tale of Vitamin Supplements Retold. *JAMA Intern Med*. 2016;303(18):in press. doi:10.7326/m14-1659.18.

