

Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 18, Número 3, Julio 2017

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A- Masa ósea y marcadores de la remodelación en mujeres hipertensas tratadas con tiazidas**
José M. Olmos Martínez, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - La Osteoporosis es el Factor de Riesgo más Importante para las Fracturas de la Apófisis Odontoidea en los Sujetos de Edad Avanzada**
Kaesmacher J, Schweizer C, Ryang Y y col.
Journal of Bone and Mineral Research, Mar 2017 6
- 2 - Eficacia de los Tratamientos para la Osteoporosis en Pacientes Diabéticos**
Schwartz A
Calcified Tissue International 100(7):165-173, Feb 2017 8
- 3 - La Ingesta de Lácteos es Protectora contra la Pérdida Ósea en Usuarios de Suplementos con Vitamina D de Largo Tiempo: El Estudio Framingham**
Sahni S, Mangano K, Hannan M y col.
Journal of Nutrition 147(4):645-652, Mar 2017 10
- 4 - El Ibandronato Aumenta la Concentración de Esclerostina y la Resistencia Ósea en Pacientes Varones con Osteoporosis Idiopática**
Muschitz C, Kocijan R, Pietschmann P y col.
Calcified Tissue International 96(6):477-489, Jun 2015 12
- 5 - Características Clínicas de 24 Pacientes con Fracturas Vertebrales Asociadas con el Rebote luego de la Interrupción del Tratamiento con Denosumab: Revisión Sistemática y Casos Adicionales**
Anastasidakis A, Polyzos S, Lam O y col.
Journal of Bone and Mineral Research, Feb 2017 14

Novedades seleccionadas

- 6 - Asociación de la Cifosis Toracolumbar con las Fracturas Vertebrales Compresivas**
Wei Y, Tian W, Cui G y col.
Osteoporosis International, Mar 2017 17
- 7 - Relación entre los Niveles de Sulfato de Dehidroepiandrosterona y el Riesgo de Fracturas en los Hombres de Edad Avanzada**
Ohlsson C, Nethander M, Vandenput L y col.
Journal of Bone and Mineral Research, Mar 2017 18
- 8 - Influencia de los Niveles Séricos de Vitamina D sobre el Riesgo de Fracturas a Largo Plazo**
Tamaki J, Imi M, Kagamimori T y col.
Osteoporosis International, Feb 2017 21
- 9 - El Tai Chi y la Salud Ósea**
Sun Z, Chen H, Huang Y y col.
Osteoporosis International 27(10):2901-2911, Oct 2016 23

Contacto directo 26
 Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 27-28

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	A, 3, 6, 9
Bioquímica	4, 7-9
Cardiología	A
Diabetología	2
Diagnóstico por Imágenes	1, 3-9
Diagnóstico por Laboratorio	A, 4, 7-9
Endocrinología y Metabolismo	A, 3, 5-9
Epidemiología	1, 3, 6-9
Farmacología	2-5, 7, 8
Geriatría	1-3, 6-9
Kinesiología	4
Medicina Familiar	3, 6-9
Medicina Interna	A, 3, 6, 7
Nutrición	3, 8
Obstetricia y Ginecología	6, 8, 9
Ortopedia y Traumatología	A, 1, 7, 8
Reumatología	A
Salud Pública	3, 6, 8, 9



GADOR EN

REUMATOLOGÍA OSTEOLOGÍA Y ENDOCRINOLOGÍA

CALCIMAX®

Citrato de calcio UltraDenso

CALCIMAX® FORTE

Citrato de calcio UltraDenso

CALCIMAX® D3

Citrato de calcio UltraDenso
Vitamina D3

CALCIMAX® D3 400

Citrato de calcio UltraDenso
Vitamina D3

GADOFEROL®

Vitamina D3
Colecalciferol 100.000 UI

CORTIPYREN® B4 – B8

Meprednisona

MARVIL® 70*

Alendronato 70 mg

MARVIL® D*

Alendronato 70 mg
Vitamina D3 2800 UI

MARVIL® 70*

Alendronato 70 mg
Solución bebible

* Productos de Elisium comercializados por Gador

ADROMUX®

Ácido ibandronico 150 mg

ALLOPURINOL GADOR

Allopurinol 100 – 300 mg

ALLOPURINOL GADOR RETARD

Allopurinol 300 mg

FEBUXTAT®

Febuxostat 80 mg

ALPLAX® 0,25 – 0,5 – 1 – 2

Alprazolam

DANANTIZOL®

Metimazol 5 mg

DANANTIZOL® 20

Metimazol 20 mg

DOLVAN® 50 mg

Diclofenac sódico 50 mg

DOLVAN® FLEX

Diclofenac sódico 75 mg
Pridinol 4 mg

CLINADOL® FORTE

Flurbiprofeno 100 mg

CLINADOL® FORTE AP

Flurbiprofeno 200 mg



Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián Alejandro Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco †, Germán Falke, Fernando Filippini, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld †, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri †, Rodolfo Sergio Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley Nº 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de SIIC.

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Osteoporosis y Osteopatías Médicas

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección científica

Dr. Ariel Sánchez

Comité de expertos

Alicia C. Bagur, Lorena Brance, Javier Chiarpenello, Marta Cortezezi, Pablo Costanzo, Candela Fernández, Diana González, María Silvia Larroude, José Luis Mansur, María Susana Moggia, Beatriz Olivieri, Marta Pastrana, Helena H. Salemi, León A. Schurman, Paula Rey, Eduardo Vega, María Belén Zanchetta, Susana Noemí Zeni.

Fuentes científicas

Academic Radiology
Acta Ginecológica
Actualizaciones en Osteología
Acupuncture & Electro-Therapeutics Research
Aging Clinical and Experimental Research
American College of Neuropsychopharmacology
American Journal of Geriatric Pharmacotherapy
American Scientist
Anais da Academia Brasileira de Ciências
Annals of Internal Medicine
Annals of Saudi Medicine
Annual Review of Medicine
ANZJOG
Archives of Internal Medicine
Artificial Intelligence in Medicine
Atención Primaria
BMJ
Bone
British Journal of Clinical Practice (BJCP)
British Journal of Hospital Medicine
British Medical Bulletin
Canadian Medical Association Journal
Chest
Chinese Medical Journal
Climacteric
Clinical Autonomic Research
Clinical Biomechanics
Clinical Immunology
Clinical Medicine
Critical Care and Resuscitation
Critical Care Medicine
Current Opinion in Biotechnology
Disease Management & Health Outcomes
European Journal of Pain
Folha Médica
Gaceta Médica de México
Gender Medicine
Headache
Health and Quality of Life Outcomes
Health Physics
Hipertensión
Hospital Medicine
Hypertension
In Vivo
Indian Journal of Medical Research
Indian Journal of Medical Sciences
Indian Journal of Palliative Care
International Journal of Clinical Practice
JAMA
Jornal Brasileiro de Medicina
Journal of Bone and Mineral Research
Journal of Clinical Hypertension
Journal of Clinical Pathology
Journal of Cystic Fibrosis
Journal of Evidence-Based Social Work

Journal of Experimental Medicine
Journal of General Physiology
Journal of Internal Medicine
Journal of International Medical Research
Journal of Laboratory and Clinical Medicine
Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation
Journal of Obstetrics and Gynaecology
Journal of Postgraduate Medicine
Journal of Sexual Medicine
Journal of Social Work in End-of-Life & Palliative Care
Journal of the American Academy of Physician
Journal of the American Geriatrics Society
Journal of the American Osteopathic Association
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Indian Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine
Journal of Women & Aging
Journal of Women's Health
Kallaway
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Lancet
Maturitas
Medicina-Buenos Aires
Medicinal Research Reviews
New England Journal of Medicine
Osteoarthritis and Cartilage
Osteoporosis International
Palliative Medicine
Postgraduate Medical Journal
Promotion & Education
QJM
Revista Argentina de Medicina
Revista Argentina de Osteología
Revista Brasileira de Medicina
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
Revista de la Asociación Médica Argentina
Revista de la Facultad de Medicina
Revista de Medicina Interna
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Revista Médica de Rosario
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social
Rivista Dell'osteoporosi
Salud(i)Ciencia
Santo Tomas Journal of Medicine
São Paulo Medical Journal
Saudi Medical Journal
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory
Investigation
Sleep Medicine Reviews
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Topics in Pain Management
Trauma
Tropical Medicine and International Health
West Indian Medical Journal
Women & Health

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Masa ósea y marcadores de la remodelación en mujeres hipertensas tratadas con tiazidas

Bone turnover markers and bone mineral density in hypertensive women on treatment with thiazide

José M. Olmos Martínez

Médico, Hospital Universitario M. Valdecilla-IFIMAV, Universidad de Cantabria, Santander, España

José L. Hernández Hernández, Médico, Hospital Universitario M. Valdecilla-IFIMAV, Universidad de Cantabria, Santander, España

Josefina Martínez García, Médica, Hospital de Laredo-IFIMAV, Santander, España

Jesús Castillo Obeso, Médico, Centro de Salud "José Barros", Camargo, Universidad de Cantabria, Santander, España

Carmen Valero Díaz de Lamadrid, Médica, Hospital Universitario M. Valdecilla-IFIMAV, Universidad de Cantabria, Santander, España

Isabel Pérez Pajares, Médica, Centro de Salud "José Barros", Camargo, España

Daniel Nan, Médico, Hospital Universitario M. Valdecilla-IFIMAV, Universidad de Cantabria, Santander, España

Jesús González Macías, Médico, Hospital Universitario M. Valdecilla-IFIMAV, Universidad de Cantabria, Santander, España

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Enviar correspondencia a: José M. Olmos Martínez, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander, España. miromj@humv.es

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

El objetivo de nuestro estudio consistió en valorar la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea en mujeres posmenopáusicas hipertensas, y comparar los posibles efectos del tratamiento con tiazidas con los producidos por otros antihipertensivos. Para ello, se estudiaron 636 mujeres posmenopáusicas de 66 ± 9 años incluidas en un estudio poblacional de cribado de osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas que se está llevando a cabo en personas atendidas en un Centro de Salud de Cantabria, España (La Cohorte Camargo). De ellas, 293 eran hipertensas y recibían tratamiento con tiazidas (n = 160) o con otros hipotensores (n = 133), mientras que las 343 restantes eran normotensas y conformaron el grupo control. Ninguna de estas mujeres había sido diagnosticada previamente por osteoporosis ni recibía tratamiento con antirresortivos o glucocorticoides. En todas las participantes incluidas en el estudio se determinaron los niveles séricos de un marcador de formación ósea –propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP)– y de un marcador de resorción ósea –telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I–, las concentraciones de parathormona intacta (PTHi) y los niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), mediante elec-

troquimioluminiscencia (Elecys 2010, Roche). También se determinó la DMO en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA; Hologic QDR 4500).

La media de edad de las mujeres tratadas con tiazidas fue de 67 ± 9 años, y en las no tratadas, de 60 ± 8 años (p < 0.01). También fue mayor el peso medio 73 ± 14 vs. 67 ± 11 kg; p < 0.001) y el índice de masa corporal (IMC: 30.2 ± 5.2 vs. 27.7 ± 4.5 kg/m²; p < 0.001). La DMO expresada en g/cm² fue mayor en las mujeres tratadas con tiazidas, tanto en la CL (0.934 ± 0.142 vs. 0.898 ± 0.132 g/cm²; p < 0.05), como en el CF (0.738 ± 0.111 vs. 0.713 ± 0.115 g/cm²; p < 0.05) al compararse con el grupo control, aunque no se observaron diferencias significativas en la DMO de la CT (CF: 0.744 ± 0.110 vs. 0.720 ± 0.116 g/cm²; CT: 0.871 ± 0.122 vs. 0.850 ± 0.126 g/cm²). Sin embargo, al expresar los valores de DMO como puntaje Z (lo que implica un ajuste por la edad) también se observó un aumento significativo en las mujeres tratadas con otros antihipertensivos. Las mujeres hipertensas presentaban, además, una disminución significativa en los marcadores de formación (PINP: 43.0 ± 21.3 vs. 50.5 ± 17.9 ng/ml; p < 0.001) y resorción (0.329 ± 0.186 vs. 0.411 ± 0.184 ng/ml; p < 0.001), que fue más intensa en las que recibían tiazidas. Tras ajustar por la edad, el peso, el IMC, la ingesta de calcio, los antecedentes de diabetes o dislipidemia, estos cambios permanecieron significativos solamente en las pacientes tratadas con tiazidas. Por otra parte, en los dos grupos de mujeres hipertensas, los niveles de calcio (tiazidas: 9.7 ± 0.4; otros hipotensores: 9.7 ± 0.4; controles: 9.6 ± 0.3 mg/dl, p < 0.01) y PTHi (tiazidas: 55 ± 21; otros hipotensores: 55 ± 32; controles: 51 ± 23 pg/ml) fueron significativamente mayores, mientras que los de 25(OH)D fueron menores (tiazidas: 23 ± 8; otros hipotensores: 23 ± 9; controles: 25 ± 9 ng/ml).

Por lo tanto, en nuestro trabajo hemos constatado que las mujeres hipertensas tratadas con tiazidas presentan un aumento en la DMO y una disminución en los marcadores de remodelación. Las mujeres hipertensas tratadas con otros fármacos presentan también cambios similares, aunque menos intensos. Sin embargo, tras realizar el ajuste por los posibles factores de confusión, estas diferencias persisten únicamente en las mujeres tratadas con tiazidas, lo cual sugiere que las diferencias observadas en las pacientes tratadas con otros fármacos guardan relación con

la hipertensión o con otros factores asociados con este proceso, como por ejemplo el aumento del IMC. Sin embargo, en el caso de las pacientes tratadas con tiazidas, serían estos fármacos los responsables de los cambios que se observan en el metabolismo mineral. Por tanto, nuestros resultados coinciden con la idea de que las tiazidas podrían tener un efecto beneficioso sobre el esqueleto, por lo que debe tenerse en cuenta este aspecto a la hora de tratar la hipertensión arterial, especialmente en mujeres posmenopáusicas que presenten factores de riesgo de osteoporosis.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

DMO, densidad mineral ósea; PINP, propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I; PTHi, parathormona intacta; 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D; CL, columna lumbar; CF, cuello femoral; CT, cadera total; DXA, absorciometría de rayos X de energía dual; IMC, índice de masa corporal.

Autoevaluación del artículo

Se compararon los diferentes efectos de las tiazidas y otros antihipertensivos sobre la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea en mujeres posmenopáusicas hipertensas.

¿Cuál de estas modificaciones se reconoce con el tratamiento con tiazidas en las mujeres posmenopáusicas con hipertensión arterial?

A, Aumento de la densidad mineral ósea; B, Reducción de los marcadores de remodelación ósea; C, Ambas son correctas; D, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/114401

Cómo citar este artículo

Olmos Martínez JM, Hernández Hernández JL, Martínez García J, Castillo Obeso J, Valero Díaz de Lamadrid C, Pérez Pajares I, Nan D, González Macías J. Masa ósea y marcadores de la remodelación en mujeres hipertensas tratadas con tiazidas. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis* 18(3):4-5, Jul 2017.

How to cite this article

Olmos Martínez JM, Hernández Hernández JL, Martínez García J, Castillo Obeso J, Valero Díaz de Lamadrid C, Pérez Pajares I, Nan D, González Macías J. *Bone turnover markers and bone mineral density in hypertensive postmenopausal women on treatment*. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis* 18(3):4-5, Jul 2017.

Bibliografía recomendada

Alenfeld FM, Engelke K, Schmidt T, Bredzger M, Diessel E, Felsenberg D. Diagnostic agreement of two calcaneal ultrasound devices: the Sahara bone sonometer and the Achilles+. *Br J Radiol* 75:895-902, 2002.

Barry EL, Gesek FA, Kaplan MR, Herbert SC, Friedman PA. Expression of the sodium-chloride cotransporter in osteoblast-like cells: effect of thiazide diuretics. *Am J Physiol* 272:C109-C116, 1997.

Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 118:657-665, 1993.

Berry EM., Gupta MM, Turner SJ, Burns RR. Variations in plasma calcium with induced changes in plasma specific gravity, total protein, and albumin. *Br Med J* IV:640-643, 1973.

Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, Orr-Walker BJ, Gamble GD, Reid IR. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int* 18:479-486, 2007.

Cappuccio FP, Meihlan E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet* 354:971-975, 1999.

Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, Black D, Browner W, Kuller LH, et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls. The study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 118:666-673, 1993.

Diez A, González-Macías J, Marín F, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, et al., for the ECOSAP study investigators. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. *Osteoporos Int* 18:629-639, 2007.

Feskanisch D, Willet WC, Stampfer JM, Golditz GA. A prospective study of thiazide use and fractures in women. *Osteoporos Int* 7:79-84, 1997.

Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clin Chem* 47:694-702, 2001.

Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem* 54:188-196, 2008.

Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, Olszynski WP, Toanidis G, Berger C, et al. Associations between disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results of the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 18:784-790, 2003.

Kamel HK. Low-dose thiazide and bone density. *Lancet* 136:252-253, 2002.

La Croix AZ, Wienpahl J, White LR, et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med* 322:286-290, 1990.

LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 133:516-526, 2000.

Lajeunesse D, Menard P, Morceau R, Hamel L. Direct effects of thiazides on the human osteosarcoma cell line MG-63. *J Bone Miner Res* 9:S355, 1994.

Lalande A, Roux S, Denne MA, Stanley ER, Schiavi P, Guez D, et al. Indapamide, a thiazide diuretic decrease bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 16:361-370, 2001.

Lemann JJ, Gray RW, Malerhofer WJ, Cheung HS. Hydrochlorothiazide inhibits bone resorption in men despite experimentally elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations. *Kidney Int* 28:951-958, 1985.

Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 7:1005-1010, 1992.

Consulte la bibliografía completa de este artículo en www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/114401

Trabajos Distinguidos Osteoporosis 18 (2017) 6-15

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - La Osteoporosis es el Factor de Riesgo más Importante para las Fracturas de la Apófisis Odontoidea en los Sujetos de Edad Avanzada

Kaesmacher J, Schweizer C, Ryang Y y colaboradores

Technical University of Munich, Munich, Alemania

[Osteoporosis is the Most Important Risk Factor for Odontoid Fractures in the Elderly]

Journal of Bone and Mineral Research, Mar 2017

La densidad mineral ósea baja de la columna cervical es el principal factor de predisposición para las fracturas traumáticas de la apófisis odontoidea en los pacientes de edad avanzada. La gravedad de los quistes de la odontoides es un factor asociado con este tipo de fracturas, independiente de la densidad mineral ósea.

Diversos estudios comprobaron que, en los pacientes de edad avanzada, las fracturas traumáticas de la odontoides (FTO), y en especial las de Anderson y D'Alonzo (A&D) de tipo II, son las lesiones más comunes de la columna vertebral cervical. Dada la elevada morbimortalidad asociada con este tipo de fracturas, la identificación de los factores de riesgo asume un papel clínicamente decisivo. Se espera que, en la medida en que la población senil aumente en número, la frecuencia de estas lesiones sea cada vez más alta.

En los sujetos jóvenes, las fracturas cervicales se producen casi exclusivamente como consecuencia de traumatismos de desaceleración de alta energía; en cambio, en los pacientes de edad avanzada, las FTO suelen ser causadas por accidentes triviales de baja energía, de modo que ciertos factores óseos o articulares estructurales vinculados con la edad podrían ser factores de riesgo importantes.

La articulación atlanto-axoidea tiene una estructura compleja, con 2 articulaciones laterales y una medial, de rotación; en un accidente, las fuerzas se transmiten a través de todas ellas. Las degeneraciones asimétricas, los quistes intraóseos y la sinovitis retrodental serían algunos de los factores que aumentan el riesgo de FTO. La prevalencia de los cambios degenerativos es muy alta en la población senil. Sin embargo, según algunos grupos, las FTO obedecen esencialmente a la osteoporosis (OP). En un estudio, la densidad mineral ósea (DMO) fue más baja en los pacientes con FTO que en quienes no tenían este tipo de fracturas. También

se demostró que la OP y la osteopenia son alteraciones bastante frecuentes en los pacientes que sufren FTO. La influencia precisa de la DMO reducida en el riesgo de FTO no se conoce con precisión, ya que en los estudios al respecto no se valoró la DMO ni se tuvieron en cuenta los posibles factores de confusión. El objetivo del presente trabajo retrospectivo fue determinar la prevalencia de FTO en pacientes de 60 años o más registrados en una base específica de datos, entre enero de 2008 y enero de 2016, asistidos en un centro de traumatología de nivel I.

Pacientes y métodos

Se analizaron todos los pacientes de más de 60 años internados por traumatismos en la columna cervical y que fueron sometidos a tomografía computarizada (n = 5303). Se excluyeron los enfermos con antecedentes de cirugías de la columna cervical, los sujetos con fracturas previas y los pacientes con tumores vertebrales primarios o metástasis óseas. Noventa y dos de los 4265 enfermos sin criterios de exclusión presentaron FTO (74 de tipo A&D II y 18 de tipo A&D III) y 80 sujetos presentaron otros tipos de fracturas de la columna cervical (OFCC). De los 4093 enfermos restantes, sin fracturas cervicales postraumáticas, se seleccionaron los controles (3:1), comparables en edad y sexo con los enfermos con FTO y OFCC (grupo control para el grupo de FTO [GC-FTO] y grupo control para el grupo de OFCC [GC-OFCC]).

A todos los enfermos se les efectuó una tomografía computarizada de columna cervical (C2 a C4) en proyección sagital. El diámetro de la región de interés (ROI, por su sigla en inglés) se estandarizó al 50% de la dimensión superior-inferior del cuerpo vertebral. Los valores promedio de atenuación en la ROI, brindados por el programa computarizado, se transformaron en valores de DMO mediante calibración asíncrona con simuladores (*asynchronous phantom calibration*).

La osteopenia y la OP cervical se definieron en presencia de una DMO cervical promedio (DMOc, C2-C4) ≤ 220 mg/ml y ≤ 180 mg/ml, respectivamente. La definición se basó en una adaptación del umbral utilizado en la columna lumbar (≤ 80 mg/ml y ≤ 120 mg/ml).

Dos radiólogos y un neurocirujano determinaron, por consenso, el tipo de fractura; la gravedad cualitativa de la degeneración en las articulaciones atlanto-occipitales, atlanto-axiales laterales, facetarias y atlanto-odontoidea, según un esquema propuesto con anterioridad; la magnitud cuantitativa de los quistes de la odontoides, y las articulaciones facetarias. Los cambios degenerativos desproporcionados entre las articulaciones atlanto-

odontoideas y atlanto-axiales laterales se definieron en presencia de una diferencia de más de un grado. Se calcularon los coeficientes de variación de la raíz cuadrada del error cuadrático medio (CV_{RMSD} [*root-mean-square*]), para lo cual se midieron nuevamente los valores de atenuación para 5 pacientes en 6 ocasiones en cada caso. Las comparaciones se realizaron con pruebas de Fisher; los parámetros sin distribución normal se compararon con pruebas de la *U* de Mann-Whitney. La influencia de distintos factores de confusión se determinó mediante modelos de regresión logística de variables múltiples.

En cada modelo se incorporaron los grados de degeneración en todas las articulaciones evaluadas, la gravedad de los quistes de la odontoideas, la presencia de cambios degenerativos desproporcionados y la DMOc. Los modelos de variables múltiples se recalcularon con las variables dicotomizadas (DMO \leq DE, osteopenia cervical [\leq 220 mg/ml], OP cervical [\leq 180 mg/ml]) con el objetivo de mejorar la interpretación de los resultados.

Resultados

Noventa y dos pacientes presentaron FTO (74 de tipo II y 18 de tipo III), mientras que en 80 enfermos se diagnosticaron OFCC. La mediana de edad fue de 83 años (77 a 88 años) en el grupo de FTO y de 74 años (68 a 84 años) en el grupo de OFCC.

La gravedad de los cambios degenerativos en la columna cervical superior aumentó en relación con la edad. La DMO cervical promedio se asoció, de manera inversa, con la edad (coeficiente *rho* de Spearman = -0.438; $p < 0.001$). Por ende, los valores más altos de DMO se correlacionaron con cambios degenerativos menos graves. Los pacientes con cambios degenerativos desproporcionados entre las articulaciones atlanto-odontoideas y atlanto-axiales laterales fueron, en general, de mayor edad (mediana de 83, en comparación con 80 años; $p = 0.003$); sin embargo, la DMO no difirió entre los pacientes con cambios degenerativos desproporcionados o sin ellos (mediana de 209 mg/ml, respecto de 205 mg/ml; $p = 0.190$). La DMO valorada en C2-C4 mostró una buena correlación.

Fracturas de la apófisis odontoidea

Las FTO fueron las fracturas traumáticas de la columna cervical superior más comunes en los pacientes mayores de 60 años (prevalencia de 2.2%, con una frecuencia relativa de 53.4% de todas las fracturas cervicales reconocidas). En comparación con los sujetos del GC-FTO, los enfermos con fracturas de la odontoideas tuvieron DMOc significativamente más baja (mediana de 172 mg/ml, respecto de 203 mg/ml; $p < 0.001$). Los pacientes con FTO tuvieron una mayor frecuencia de osteopenia y de OP cervical (76.1%, en comparación con 61.6%; $p = 0.012$, y 57.6%, respecto de 35.5%; $p < 0.001$, en ese orden). A excepción de la degeneración de alto grado de las articulaciones facetarias (mediana de 3, respecto de 2; $p = 0.034$), la gravedad de los cambios degenerativos en las

articulaciones atlanto-odontoidea (mediana de 1, respecto de 1; $p = 0.292$), atlanto-occipital (mediana de 1, en comparación con 1; $p = 0.290$) y atlanto-axial lateral (0, respecto de 0; $p = 0.770$) no difirió entre los pacientes con FTO y con OFCC. La prevalencia y la gravedad de los quistes de la apófisis odontoidea tampoco difirieron entre los grupos (mediana de 1, respecto de 1; $p = 0.094$). El índice de cambios degenerativos desproporcionados también fue similar (29.3%, respecto de 31.2%; $p = 0.795$ para los grupos de FTO y GC-FTO, respectivamente). En los modelos de regresión de variables múltiples, la DMOc local fue el único factor asociado, de manera independiente, con las FTO (*odds ratios* ajustados [ORa] = 0.993; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.989 a 0.997 por cada aumento de 1 mg/ml en la DMO; $p = 0.002$). El ORa fue de 3.066 (IC 95%: 1.432 a 6.563) al considerar la DMOc \leq 1 DE y de 2.437 (IC 95%: 1.461 a 4.066) en presencia de OP cervical. Las asociaciones persistieron cuando los análisis se limitaron a los enfermos de más de 74 años. Otros cambios degenerativos en la columna cervical y la presencia de cambios degenerativos desproporcionados no predijeron el riesgo de FTO, incluso, cuando se excluyó la DMOc de los modelos. El mejor umbral de DMOc que predijo las FTO fue < 179 mg/ml (área bajo la curva = 0.631; IC 95%: 0.563 a 0.699; $p < 0.001$).

Subgrupos de fracturas de la apófisis odontoidea de tipos II y III

Los enfermos con FTO de tipo II, a diferencia de aquellos con FTO de tipo III, fueron de más edad (mediana de 83 años, en comparación con 78 años; $p = 0.016$) y tuvieron un mayor grado de degeneraciones quísticas en el proceso odontoideo ($p = 0.036$). En la comparación de los pacientes con FTO de tipo II con sus controles comparables en edad y sexo, se comprobó menor DMOc (mediana de 163 mg/ml, en comparación con 184 mg/ml; $p < 0.001$) y mayor grado de quistes en el proceso odontoideo (mediana de 1, respecto de 1; $p = 0.0028$) en los pacientes con FTO de tipo II. No se registraron diferencias en la frecuencia de los restantes cambios degenerativos.

La magnitud de los quistes en la apófisis odontoidea (OR = 1.383; IC 95%: 1.012 a 1.890 por cada aumento de un grado; $p = 0.042$) y la DMOc (OR = 0.994; IC 95%: 0.990 a 0.999 por cada mg/ml de aumento; $p = 0.014$) fueron los únicos factores significativamente asociados con las FTO de tipo II en los modelos de variables múltiples.

La única diferencia observada al comparar los pacientes con FTO de tipo III con los del GC-FTO fue la menor DMOc promedio (mediana de 186, respecto de 226; $p = 0.022$). En los modelos de variables múltiples, la menor DMOc (ORa = 0.983; IC 95%: 0.969 a 0.997; $p = 0.020$ por cada incremento de la DMO de 1 mg/ml), los cambios degenerativos menos graves de la articulación atlanto-odontoidea (ORa = 0.195; IC 95%: 0.056 a 0.675; $p = 0.026$ por cada aumento de un grado en los cambios degenerativos) y la degeneración más grave de la articulación atlanto-axial (ORa = 4.609;

IC 95%: 1.063 a 19.981) fueron factores predictivos independientes de las FTO de tipo III.

OFCC

Los pacientes con OFCC, a diferencia de los enfermos con FTO, fueron más jóvenes (mediana de 74 años, respecto de 83 años; $p < 0.001$) y presentaron mayor DMOc (mediana de 208 mg/ml, en comparación con 172 mg/ml; $p < 0.001$). Al comparar los enfermos con OFCC y los sujetos del GC-OFCC no se hallaron diferencias entre los grupos en los cambios degenerativos ni en la DMOc ($p > 0.1$ en ambos casos). La DMO no se asoció con el estado de fracturas en los modelos de regresión para este subgrupo de pacientes (ORa = 1.002; IC 95%: 0.998 a 1.007; $p = 0.267$).

Los CV_{RMSD} de las mediciones de DMO se calcularon en 6.6%, 5.2% y 6.2% para C2, C3 y C4, respectivamente; por lo tanto, el CV_{RMSD} de la DMO promedio de columna cervical (C2-C4) fue de 3.4%.

Discusión

El presente estudio muestra 4 hallazgos principales: en primer lugar, los cambios artrósicos y la frecuencia de degeneración desproporcionada en las articulaciones de la odontoides se relacionan directamente con la edad e inversamente con la DMOc. En segundo lugar, la menor DMOc representa el factor predictivo de riesgo más importante de FTO en los sujetos de edad avanzada. En tercer lugar, se comprobó que los quistes del proceso odontoides se asocian con un aumento del riesgo de FTO de tipo II y, por último, las OFCC no comparten los mismos factores de predisposición que las FTO.

En un estudio previo se describió, por primera vez, la relación entre los cambios degenerativos de la columna cervical superior y el riesgo de FTO en la población de edad avanzada. Los autores observaron una fuerte relación entre la artrosis de la articulación atlanto-odontoidea medial y la incidencia de FTO. Por el contrario, la incidencia de cambios degenerativos graves de la articulación atlanto-odontoidea lateral y de la articulación atlanto-axial fue relativamente baja. Otros 2 trabajos posteriores sugirieron interacciones causales entre los cambios degenerativos en la columna cervical superior y el riesgo de FTO. En un estudio se sugirió que los cambios degenerativos desproporcionados entre las articulaciones atlanto-odontoidea y atlanto-axial lateral serían más frecuentes en las FTO de tipo II. La asociación se mantuvo significativa, incluso, después del ajuste según la DMO valorada de manera cualitativa.

En un trabajo, los quistes intraóseos de la apófisis odontoides y la sinovitis se asociaron con mayor riesgo de fracturas luego de considerar la edad y el sexo; en ese ensayo la DMO no se tuvo en cuenta. La información en conjunto sugiere, entonces, que la presencia de quistes en la odontoides podría

predisponer a la aparición de FTO. La prevalencia de los cambios degenerativos en las articulaciones atlanto-axiales aumenta con la edad y se relaciona, de manera inversa, con la DMOc.

En el presente estudio, la DMOc fue el principal factor predictivo del riesgo de FTO; además, se observó una asociación entre los quistes de la apófisis odontoides y el riesgo de FTO de tipo II. Estos quistes podrían comprometer la estabilidad de las regiones clásicamente implicadas en las FTO de tipo II sin afectar la calidad ósea en las zonas en las que aparecen las FTO de tipo III.

Conclusión

La DMOc reducida fue el mayor factor asociado con la presencia de FTO, pero no con las OFCC en los sujetos de edad avanzada. Los quistes de la odontoides fueron un factor predictivo independiente para las FTO de tipo II, pero no para las de tipo III, de manera no relacionada con la DMO. Los cambios degenerativos desproporcionados en las adyacencias de la articulación odontoidea no fueron un factor de riesgo de FTO, pero serían un epifenómeno de la pérdida ósea y la edad avanzada. Los datos en conjunto avalan el concepto de que las FTO son fracturas por OP secundarias a traumatismos leves.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155195

2 - Eficacia de los Tratamientos para la Osteoporosis en Pacientes Diabéticos

Schwartz A

University of California, San Francisco, EE.UU.

[Efficacy of Osteoporosis Therapies in Diabetic Patients]

Calcified Tissue International 100(7):165-173, Feb 2017

Los bisfosfonatos son empleados con frecuencia en pacientes con osteoporosis. Su administración resultaría eficaz en pacientes diabéticos y no diabéticos. Esto también se observó al evaluar el uso de otros fármacos.

Es sabido que existe una asociación entre la presencia de diabetes tipo 1 o 2 y el aumento del riesgo de fracturas. Dicha asociación no se vincula completamente con una disminución de la densidad ósea. En cambio, se halló una reducción del recambio óseo y del índice de formación del hueso. Por este motivo, existen cuestionamientos acerca de la eficacia de los tratamientos antirresortivos destinados a la prevención de la pérdida ósea y las fracturas en pacientes diabéticos. Además, en animales de experimentación se observó que los tratamientos que actúan sobre el hueso pueden afectar el metabolismo glucídico.

Debido a la prevalencia elevada de sobrepeso en pacientes con diabetes tipo 2 y a la asociación entre el sobrepeso y la disminución del riesgo de fracturas, el

tratamiento de la osteoporosis puede ser insuficiente en esta población. A esto se suma la falta de información sobre la eficacia del tratamiento, aunque tener datos al respecto podría ser de utilidad para contar con herramientas de prevención de las fracturas en esta población.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información sobre la eficacia del tratamiento farmacológico de los pacientes con osteoporosis en términos del aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y la prevención de las fracturas en presencia de diabetes. Con dicho fin se efectuó una búsqueda de estudios en la base de datos PubMed.

Tratamientos antirresortivos

De acuerdo con lo informado en estudios recientes, el tejido óseo de los pacientes diabéticos presenta una alteración de sus propiedades que tiene como consecuencia un aumento del riesgo de fracturas. Esto se debe a la acumulación de productos avanzados de la glucosilación en el colágeno óseo y a una disminución del recambio óseo. Debido a que los tratamientos antirresortivos generalmente se estudiaron en el contexto de un recambio óseo elevado, se sugirió que podrían no ser eficaces en estos casos. No obstante, la preservación del tejido óseo asociada con la administración de fármacos antirresortivos puede ser beneficiosa.

Bisfosfonatos

En un estudio efectuado en un modelo de diabetes tipo 1 realizado en animales de experimentación se halló que la administración de alendronato disminuye la apoptosis de los osteoblastos. No obstante, también se observó una disminución no significativa del índice de formación ósea. El tratamiento se asoció con una mejoría del hueso trabecular y del espesor cortical, así como de la solidez del fémur. Los autores concluyeron que el alendronato es eficaz para revertir la pérdida de masa ósea asociada con la diabetes tipo 1.

El análisis *post hoc* de estudios clínicos sobre la eficacia de los bisfosfonatos indicó que el alendronato disminuye el nivel de marcadores de recambio óseo y mejora la DMO, en comparación con el placebo, en mujeres diabéticas, con una magnitud de efecto similar a la observada en mujeres no diabéticas. En otra investigación se informó que el risedronato tiene un efecto similar en pacientes diabéticos o no diabéticos, en términos de resorción y formación ósea. Los resultados obtenidos en estudios observacionales sobre los efectos del alendronato no fueron concluyentes. Debe considerarse que en casi todos los ensayos clínicos sobre osteoporosis se seleccionó la población para evaluar según el puntaje T y la presencia de fracturas vertebrales. No obstante, el puntaje T subestima el riesgo de fracturas en pacientes con diabetes tipo 2, con lo cual muchos individuos que obtienen resultados superiores a -2.5 tienen un riesgo elevado de fracturas. Hasta el momento no se cuenta con estudios observacionales

que indiquen si la eficacia del tratamiento para la osteoporosis en pacientes diabéticos se encuentra influenciada por el puntaje T correspondiente a la DMO.

Raloxifeno

El raloxifeno es un modulador selectivo no esteroideo de los receptores de estrógenos que disminuye las fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Además, mejora la DMO y disminuye el nivel de marcadores de recambio óseo. Según lo informado, la disminución del nivel de marcadores de resorción ósea ante la administración de raloxifeno fue similar entre los pacientes diabéticos y no diabéticos. En cambio, no se hallaron cambios significativos del nivel de marcadores de formación ósea. El aumento de la DMO tuvo lugar tanto en presencia como en ausencia de diabetes, al igual que el nivel de prevención de las fracturas vertebrales. Dicho resultado tuvo lugar en diferentes estudios y solamente se observó al evaluar las fracturas vertebrales.

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio disminuye la resorción ósea y el riesgo de fracturas mediante un mecanismo que aún no se conoce con precisión. Hasta el momento no se cuenta con información sobre su efecto en pacientes con diabetes. De todos modos, las recomendaciones elaboradas por la *European Medicines Agency* (EMA) resultaron en una disminución de la prescripción de estroncio a los pacientes diabéticos.

Terapias anabólicas

Los tratamientos anabólicos se asocian con un aumento de la formación ósea y pueden constituir una alternativa por considerar en pacientes diabéticos, quienes presentan una disminución de la formación de hueso. Por ejemplo, la administración de teriparatida fue más eficaz que la de alendronato para mejorar la DMO y disminuir las fracturas vertebrales, en tanto que no tuvo efectos notorios sobre las fracturas no vertebrales. De todos modos, no se cuenta con estudios al respecto efectuados en pacientes diabéticos.

Parathormona

La evaluación del efecto de la parathormona (PTH) tuvo lugar en modelos de diabetes tipo 1 realizados en animales de experimentación. Según lo observado, la administración intermitente de PTH ante la disminución de la DMO y del índice de formación de hueso se asoció con una mejoría de ambos parámetros. También se verificó una mejoría del hueso trabecular y una disminución de la apoptosis de los osteoblastos. En modelos de diabetes tipo 2, la administración de PTH aumentó la formación ósea y el hueso trabecular y revirtió en cierta medida los efectos negativos de la diabetes, aunque no se observó una mejoría del espesor cortical.

Anticuerpos antiesclerostina

El uso de anticuerpos antiesclerostina (SclAb) se encuentra en etapa de investigación como opción de terapia anabólica para los pacientes con osteoporosis. La esclerostina es una proteína expresada por los osteocitos que inhibe la función de los osteoblastos y la formación ósea. De acuerdo con lo hallado en ensayos clínicos, la administración de SclAb aumenta la formación y disminuye la resorción ósea. Los efectos de este tratamiento también fueron evaluados en modelos de diabetes tipo 2. Como resultado se observó un aumento del índice de formación y una disminución del índice de resorción ósea. Puede indicarse que el tratamiento con SclAb disminuyó los efectos negativos de la diabetes.

Seguridad

Si bien los bisfosfonatos y el denosumab se asociaron con un aumento de la frecuencia de fracturas femorales atípicas, dicho cuadro es muy infrecuente. Hasta el momento se desconoce si la diabetes aumenta el riesgo de este tipo de fracturas. En cuanto al efecto de las terapias sobre el balance glucídico y el riesgo de diabetes, se informó que la osteocalcina tiene efectos beneficiosos sobre el metabolismo glucídico. Dado que los tratamientos antirresortivos inhiben a la osteocalcina, entre otros marcadores de recambio óseo, existe preocupación sobre la posibilidad de aumento del riesgo de diabetes. No obstante, en un estudio al respecto no se observó un aumento de la incidencia de diabetes o de la glucemia ante la administración de fármacos antirresortivos. Puede indicarse que los bisfosfonatos y el denosumab no aumentarían el riesgo de diabetes. Tampoco se observó un aumento del riesgo de diabetes ante el uso de otras drogas para el tratamiento de los pacientes con osteoporosis. Es necesario contar con estudios adicionales sobre el tema con el fin de escoger la opción terapéutica más apropiada para los pacientes diabéticos que presentan osteoporosis.

Conclusión

Los bisfosfonatos son las drogas empleadas con mayor frecuencia para el tratamiento de los pacientes con osteoporosis. Su administración resulta tan eficaz en sujetos diabéticos como en pacientes no diabéticos, aunque es necesario contar con más estudios al respecto. También se observó la eficacia del raloxifeno para la prevención de las fracturas vertebrales en pacientes con diabetes, aunque la droga no tuvo un efecto preventivo sobre otros tipos de fracturas. No se cuenta con estudios clínicos suficientes sobre la eficacia del denosumab o la PTH en individuos diabéticos con osteoporosis. Finalmente, el uso de tratamientos antirresortivos no se asoció con un aumento del riesgo de diabetes.

3 - La Ingesta de Lácteos es Protectora contra la Pérdida Ósea en Usuarios de Suplementos con Vitamina D de Largo Tiempo: El Estudio Framingham

Sahni S, Mangano K, Hannan M y colaboradores

Hebrew SeniorLife, Boston, EE.UU.

[Dairy Intake is Protective against Bone Loss in Older Vitamin D Supplement Users: The Framingham Study]

Journal of Nutrition 147(4):645-652, Mar 2017

En una población de hombres y mujeres mayores, el aumento del consumo de una combinación de leche más yogur más queso se asoció con una pérdida ósea inferior en el trocánter a lo largo de 4 años entre los que recibían suplementos con vitamina D.

La osteoporosis se caracteriza por la pérdida de masa ósea y el deterioro progresivo del tejido óseo, con el consiguiente incremento del riesgo de fracturas, la pérdida de la función física, el aumento de la morbimortalidad y la disminución de la calidad de vida. Las medidas de prevención de la osteoporosis comprenden el ejercicio físico regular, y las ingestas adecuadas de calcio y vitamina D. Con respecto a esto último, los alimentos lácteos son fuentes muy buenas de calcio y vitamina D, y aportan más proteínas, calcio, magnesio, potasio y fósforo que otros alimentos. Se estima que 10 millones de estadounidenses mayores de 50 años tienen osteoporosis y que más del 80% no cumplen con la ingesta recomendada de lácteos de 3 porciones por día. En investigaciones previas se señaló una relación positiva entre la ingesta de leche y la densidad mineral ósea (DMO), la mayoría de las cuales se centraron principalmente en mujeres premenopáusicas y en la ingesta de leche por sobre otros alimentos lácteos con diferentes perfiles nutricionales o la ingesta total de vitamina D. Un metanálisis y un ensayo controlado y aleatorizado publicados en 2015 concluyeron que no hay pruebas de un beneficio global de los suplementos con vitamina D sobre la DMO, aunque se encontró un efecto importante, pero pequeño, sobre la absorción de calcio. No queda claro si el efecto de la vitamina D sobre la absorción de calcio es suficiente para traducirse en efectos beneficiosos sobre la DMO, en especial en las mujeres mayores con repleción de calcio. Las ingestas recomendadas de vitamina D son difíciles de lograr sin alimentos fortificados o suplementos. Los objetivos de este ensayo de cohorte y prospectivo fueron evaluar la asociación de la ingesta de alimentos lácteos (porciones por semana de leche, yogur, queso, crema, lácteos fluidos consistentes en leche más yogur, y la combinación de leche más yogur más queso, sobre la DMO y la pérdida ósea y si estas asociaciones se modificaron por la ingesta adicional de suplementos de vitamina D en adultos mayores participantes del estudio Framingham. La hipótesis fue que la ingesta elevada de todos los alimentos lácteos, excepto la crema, se asoció con una mayor DMO y una menor pérdida ósea en una población adulta de hombres y mujeres, y que los consumidores

de vitamina D obtendrán mayores beneficios que los que no lo son.

Métodos

La muestra comprendió a los participantes del *Framingham Osteoporosis Study*, un estudio complementario del *Framingham Heart Study*. El estudio de cohorte poblacional comenzó en 1948 con el objetivo de analizar los factores de riesgo de enfermedad cardíaca. La cohorte original se compuso de 5209 hombres y mujeres de entre 28 y 74 años seleccionados al azar de una muestra de residentes en Framingham, Massachusetts, EE.UU. De ellos, 1164 participaron en el *Osteoporosis Study* y las mediciones de DMO tuvieron lugar entre 1988-1989. La muestra final del estudio de cohorte longitudinal de ingesta de lácteos y pérdida ósea comprendió a 628 hombres y mujeres con datos válidos en el *Food Frequency Questionnaire* (FFQ) en 1988-1989 y más de un sitio de medición ósea longitudinal a los 4 años de seguimiento entre 1992 y 1993. La DMO se midió en la cohorte original entre 1988-1989 y 1992-1993 en el fémur, la columna y el radio. La ingesta alimentaria se evaluó con el cuestionario FFQ de Willet de 126 ítems, semicuantitativo y validado. Entre 1988 y 1989 se evaluaron los potenciales factores de confusión, como la edad, el sexo, la estatura, el peso, el hábito de fumar, la actividad física, las calorías totales, y el consumo de alcohol y de cafeína. El uso de suplementos con calcio o vitamina D, y la ingesta de estrógenos solo se valoró en las mujeres.

Se analizó la asociación entre la ingesta de leche, yogur, queso, crema, lácteos líquidos y la combinación de leche más yogur más queso y la DMO, con los porcentajes de cambio en la DMO del cuello femoral, el trocánter y la columna lumbar a los 4 años, con la consideración de la interacción por sexo y el uso de suplementos con vitamina D. La ingesta de lácteos se ajustó por la ingesta calórica total. Con el fin de determinar la asociación transversal entre la ingesta de lácteos y la DMO, se utilizó el análisis de regresión lineal multivariado para calcular los coeficientes de regresión. Los modelos se ajustaron con los potenciales factores de confusión. Para todos los análisis se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

La media del seguimiento entre las 2 mediciones de la DMO fue de 3.9 años (2.1 a 5.1 años) y la edad promedio de los participantes fue de 75 años (69 a 96 años) en la evaluación inicial.

Después del ajuste por interacciones múltiples, no se encontraron interacciones significativas por sexo y, por ello, todos los análisis ulteriores se llevaron a cabo con ambos sexos combinados. En los análisis transversales se detectaron interacciones significativas entre el uso de suplementos con vitamina D y la DMO en la columna lumbar. En los análisis longitudinales, se encontraron interacciones significativas entre la utilización de suplementos con vitamina D y la pérdida ósea en el trocánter y en la columna lumbar. Todos los análisis

se realizaron mediante la categorización por el uso de suplementos con vitamina D.

En los modelos multivariados ajustados transversales, la ingesta diaria de lácteos en porciones por semana no se asoció con la DMO en la muestra completa. Cuando se realizó la estratificación por el uso de suplementos con vitamina D en los modelos ajustados, en las personas que recibieron estos suplementos la ingesta aumentada de leche, lácteos líquidos y leche más yogur más quesos se asoció con una mayor DMO en la columna lumbar. Entre los consumidores de suplementos con vitamina D, hubo una diferencia de 0.006-g/cm^2 en la DMO de la columna lumbar por cada incremento de una porción de leche por semana. La ingesta de crema se asoció negativamente con la DMO en el cuello femoral en las personas que recibieron suplementos con vitamina D.

En el análisis longitudinal, en la muestra combinada de usuarios de suplementos con vitamina D y los que no lo fueron, no se encontraron asociaciones significativas entre cualquier tipo de alimento lácteo y el porcentaje de cambio en la DMO en cualquier sitio a los 4 años en el modelo ajustado multivariado. Cuando se realizó la estratificación por el uso de suplementos con vitamina D, las personas que los recibieron con respecto a los que no lo hicieron, la leche más yogur más queso fueron factores protectores contra la pérdida de DMO en el trocánter. Se observó un incremento de un 0.23% en la DMO en el trocánter a lo largo de los 4 años por cada aumento en las porciones por semana de estos alimentos.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su investigación indicaron que, en este grupo de hombres y mujeres mayores, la ingesta de alimentos lácteos no se asoció significativamente con la DMO o el porcentaje de cambio en la DMO a lo largo de 4 años. Cuando se realizó la estratificación por el uso de suplementos con vitamina D, en los individuos que los recibían con respecto a los que no lo hicieron, la mayor ingesta de leche, alimentos lácteos, y la combinación de leche más yogur más queso se asoció significativamente con una mayor DMO en la columna lumbar. Por el contrario, una ingesta elevada de crema se relacionó significativamente con una DMO inferior en el cuello femoral. La mayor ingesta de leche más yogur más queso se asoció significativamente con una pérdida ósea inferior en el trocánter a lo largo de 4 años. La DMO en el trocánter fue un 0.23% superior por cada porción adicional de leche más yogur más queso. Los estudios de observación previos que evaluaron la relación entre la ingesta de leche con la DMO fueron de naturaleza transversal. Las pruebas de los efectos protectores de la leche y la ingesta de lácteos sobre los cambios longitudinales en la DMO en la cadera total y vertebral, y el contenido mineral óseo de la cadera total



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

provino en mayor medida de ensayos aleatorizados y controlados en mujeres premenopáusicas. Como se publicó previamente, los productos lácteos son ricos en calcio y hay beneficios en el incremento en su ingesta en hasta 2 a 3 porciones por día. La vitamina D regula la absorción de calcio y la homeostasis esquelética, y su forma activa, la 1,25-dihidroxivitamina D facilita la absorción intestinal de calcio. Estos datos indican que una persona necesita una ingesta adecuada de calcio y vitamina D para asegurar la absorción neta óptima del calcio. Los hallazgos del presente estudio van en ese sentido, en el cual los alimentos lácteos específicos parecen ser protectores contra la pérdida ósea trocantérea solo en las personas con mayor ingesta de vitamina D mediante la administración de suplementos.

En conclusión, en una población de hombres y mujeres de edad avanzada, la mayor ingesta de una combinación de leche más yogur más queso se asoció con una pérdida ósea inferior en el trocánter a lo largo de 4 años entre los consumidores de suplementos con vitamina D. Es necesaria la realización de más investigaciones para confirmar estos datos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155200

4 - El Ibandronato Aumenta la Concentración de Esclerostina y la Resistencia Ósea en Pacientes Varones con Osteoporosis Idiopática

Muschitz C, Kocijan R, Pietschmann P y colaboradores

St Vincents Hospital, Institute of Lightweight Design and Structural Biomechanics, University of Technology, Viena; Medical University of Vienna, Viena, Austria

[Ibandronate Increases Sclerostin Levels and Bone Strength in Male Patients with Idiopathic Osteoporosis]

Calcified Tissue International 96(6):477-489, Jun 2015

El tratamiento trimestral con ibandronato reduce la reabsorción ósea y mejora la resistencia del hueso trabecular y del hueso cortical en pacientes con osteoporosis idiopática masculina; además, aumenta la concentración de esclerostina y disminuye la de la proteína Dickkopf-1.

El mecanismo fisiopatológico de la osteoporosis idiopática masculina (OIM) es diferente del de la osteoporosis posmenopáusica. La OIM se caracteriza por la reducción del volumen del hueso trabecular, el aumento del espacio medular óseo, un mayor riesgo de fracturas y la ausencia de causas secundarias de osteoporosis. Esta enfermedad tiene una etiología multifactorial, con un componente genético específico. Su fisiopatología sugiere un trastorno osteoblástico como causa subyacente. Las biopsias óseas de los pacientes con OIM muestran baja densidad en la matriz mineralizada del hueso, que contribuye a la fragilidad ósea. También se halló que la OIM se asocia con alteraciones subclínicas de las hormonas

sexuales, el factor de crecimiento 1 similar a la insulina y la producción de esclerostina. Los cambios de mineralización producidos por la OIM parecen estar relacionados con la expresión alterada de los genes *RUNX2* y *Osterix* en los osteoblastos.

El ibandronato por vía intravenosa, un antirreabsortivo bien establecido para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, mejora la densidad mineral ósea (DMO), la estructura cortical y la estructura trabecular y reduce el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas.

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos a largo plazo del ibandronato en pacientes con OIM y fracturas por fragilidad ósea. La hipótesis central fue que la administración trimestral de 3 mg de ibandronato por vía intravenosa, durante 24 meses, en pacientes con OIM y fracturas por fragilidad, aumentaría sustancialmente la DMO y las propiedades biomecánicas del hueso, lo que se reflejaría en cambios en las concentraciones plasmáticas de esclerostina, la proteína Dickkopf-1 (DKK-1) y los marcadores de recambio óseo, como el telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX) y el propéptido N-terminal del procolágeno (PINP). Los objetivos secundarios del estudio fueron la evaluación de los cambios en la DMO del hueso de la cadera y en la resistencia ósea (mediante la utilización del análisis de elementos finitos [AEF]), en los parámetros biomecánicos de la cadera, en la DMO (medida por radioabsorciometría de energía dual [DXA]), en el índice óseo trabecular y en los parámetros de AEF, para determinar la susceptibilidad a las fracturas antes del tratamiento y después de este.

Pacientes y métodos

Se trató de un estudio prospectivo, con un solo grupo, sin enmascaramiento y realizado en un solo centro, en Viena, Austria, en pacientes con OIM y fracturas por fragilidad ósea, tratados durante 24 meses con ibandronato por vía intravenosa. Los criterios de inclusión requirieron un puntaje T \leq -2.0 para el cuello femoral y \leq -1.0 para la columna vertebral o un puntaje T \leq -1.0 para el cuello femoral y por lo menos una fractura osteoporótica. Fueron excluidos los pacientes con enfermedades que afecten el metabolismo óseo (osteogénesis imperfecta, alteraciones de la alimentación, desnutrición crónica, mala absorción, hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, alteraciones del calcio o del fósforo, insuficiencia renal crónica, etc.), inflamatorias (sistémicas o locales) o autoinmunes, con hepatopatías, diabetes, hipotiroidismo, hipertiroidismo, depresión, alcoholismo, tabaquismo, cardiopatía coronaria, hemocromatosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Cushing, hipogonadismo o en cualquier tipo de tratamiento inmunosupresivo. El estudio fue aprobado por el comité de ética y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Los participantes fueron tratados con ibandronato en dosis de 3 mg por vía intravenosa, cada 3 meses, por 24 meses. Los pacientes habían recibido previamente vitamina D (16 000 UI/semana) y carbonato de calcio (500 mg/día) durante 8 semanas;

este aporte complementario continuó durante la fase de tratamiento con ibandronato. Los marcadores plasmáticos se determinaron cada 3 meses. Las biopsias óseas se realizaron al comienzo del tratamiento y al final de este. Las DXA se efectuaron cada 6 meses.

El tamaño calculado de la muestra requería la inclusión de 25 pacientes para lograr una potencia del 80%. Las variables continuas se informaron como medianas y rangos intercuartílicos. Los cambios acumulativos de las variables, entre el comienzo del estudio y el final de este, se analizaron con la prueba de la *t* para datos independientes o con la del orden con signo de Wilcoxon. Se utilizó un modelo de ANOVA con correcciones para sesgos para el análisis de mediciones reiteradas. Las evaluaciones múltiples se hicieron con la prueba de Dunnnett. Las correlaciones se describieron con el coeficiente de Pearson. Se aplicó una transformación logarítmica de los valores con distribuciones alteradas. Un valor de $p < 0.05$ en pruebas bilaterales se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Participaron del estudio 25 pacientes con OIM y fracturas por fragilidad. Los puntajes T óseos estaban en el rango osteoporótico u osteopénico. Diecisiete pacientes (68%) habían tenido al menos una fractura vertebral; 10 (40%), al menos una fractura no vertebral, y 2 (8%), una fractura de cadera. Todos los valores de laboratorio fueron normales. Los marcadores de recambio óseo (esclerostina, DKK-1, CTX y PINP) estuvieron dentro del rango inferior normal de referencia. Los valores de vitamina D, después de las 8 semanas de administración inicial, estuvieron por encima del umbral de 30 ng/ml.

La DMO cortical de la cadera se incrementó 12% al final del tratamiento; la DMO trabecular de la cadera aumentó un 18% ($p < 0.0001$ para ambas). Los valores de esclerostina se incrementaron un 121% un mes después de la primera infusión de ibandronato ($p < 0.0001$) y continuaron elevados durante todo el estudio. Los valores de DKK-1 disminuyeron y permanecieron bajos los primeros 6 meses después de la administración de ibandronato, para luego retornar a los valores basales.

Se comprobó la disminución de las concentraciones de CTX (-60%, $p < 0.001$) y de PINP (-28%, $p < 0.05$) a partir del mes de iniciación del ibandronato y durante el transcurso del estudio. Los valores de calcio, parathormona, 25-hidroxivitamina D y fosfatasa alcalina no tuvieron cambios significativos durante el estudio. El análisis de correlación parcial entre el inicio del estudio y la cuarta semana mostró una correlación negativa y significativa de la concentración de esclerostina frente a los niveles de CTX y de PINP. El AEF mostró un incremento del 17% de la resistencia ósea (cadera y vértebras) y una reducción de la fragilidad osteoporótica en condiciones simuladas.

En general, las infusiones de ibandronato fueron bien toleradas por los pacientes. Cinco sujetos

presentaron síntomas gripales leves después de la primera inyección y 3 pacientes, después de la segunda inyección. No se observaron episodios de hipocalcemia, hipercalcemia o hiperparatiroidismo durante el estudio.

Discusión y conclusiones

Hasta el presente existían datos escasos sobre los resultados del tratamiento de la OIM con ibandronato, especialmente acerca de su influencia en las concentraciones de los marcadores de recambio óseo. Los autores del presente estudio afirman que, con métodos no invasivos, pudieron demostrar la mejoría sustancial de la DMO en cadera, vértebras y sitios característicos de fracturas osteoporóticas. Los investigadores también hallaron aumento en la concentración de esclerostina y disminución en el nivel de DKK-1 durante el seguimiento. Algunos estudios previos del tratamiento con bisfosfonatos, raloxifeno o denosumab en mujeres posmenopáusicas dieron resultados inconsistentes en lo que respecta a los valores de esclerostina.

Se estima que la disfunción de los osteoblastos es el mecanismo fisiopatológico más probable de la OIM, aunque quizás actúen otros mecanismos asociados. Se ha sugerido que la esclerostina regula la actividad osteoblástica autónoma, mientras que otros mecanismos paracrinos actúan mediante los osteocitos. En estudios *in vitro* se demostró que los bisfosfonatos ejercen un efecto estimulante directo sobre los osteoblastos y los osteocitos, cuya actividad lleva a cambios en los valores de esclerostina.

La esclerostina, producida principalmente por los osteocitos, desempeña un papel clave como mediador de los mecanismos moleculares involucrados en la remodelación del hueso, tanto en el esqueleto en crecimiento como adulto. En cambio, el papel de DKK-1 y su correlación con la esclerostina aún debe ser aclarado. En estudios previos se indicó que las concentraciones elevadas de esclerostina en adultos sin osteoporosis se asocian con mayor DMO, mejor microarquitectura ósea y menor prevalencia de fracturas, lo que sugiere un menor riesgo de fracturas en personas con valores altos de esclerostina plasmática.

El ibandronato favorece la mineralización y ejerce efectos antirreabsortivos en todo el esqueleto. Los resultados de este estudio confirmaron estos efectos en pacientes con OIM, tanto sobre los huesos que soportan carga como sobre aquellos que no lo hacen. El ibandronato también aumenta la resistencia ósea e induce cambios en el hueso trabecular, el hueso cortical y en los parámetros geométricos de la cadera. Las técnicas de simulación de caídas aplicadas en este estudio mostraron que las zonas óseas con formación de hueso nuevo o con aumento de la DMO al final del estudio presentaron mayor resistencia a las fracturas por fragilidad. La correlación entre los indicadores

bioquímicos y las propiedades biomecánicas óseas apoyan el uso de estos marcadores como indicadores sustitutos de resistencia ósea.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. Las biopsias óseas hubieran sido útiles para confirmar los efectos indicados por los otros métodos, pero el procedimiento es mal tolerado por los pacientes. La presencia de un grupo control hubiera afianzado la significación de los resultados. La aplicación de un tratamiento sin enmascaramiento presenta siempre el riesgo de sesgos.

En conclusión, el tratamiento trimestral con ibandronato reduce la reabsorción ósea y mejora la resistencia del hueso trabecular y el hueso cortical en pacientes con OIM. El ibandronato aumenta la concentración de esclerostina y disminuye la de DKK-1.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154082

5 - Características Clínicas de 24 Pacientes con Fracturas Vertebrales Asociadas con el Rebote luego de la Interrupción del Tratamiento con Denosumab: Revisión Sistemática y Casos Adicionales

Anastasilakis A, Polyzos S, Lam O y colaboradores

General Military Hospital; Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica, Grecia; Lausanne University Hospital, Lausana, Suiza

[Clinical Features of 24 Patients with Rebound-Associated Vertebral Fractures Following Denosumab Discontinuation Systematic Review and Additional Cases]

Journal of Bone and Mineral Research, Feb 2017

La interrupción del tratamiento con denosumab se asocia con un aumento del riesgo de fracturas vertebrales, sin importar el antecedente terapéutico del paciente. En consecuencia, se recomienda precaución a la hora de suspender el fármaco.

El denosumab es un fármaco antirresortivo. Este anticuerpo monoclonal actúa contra el ligando del receptor activador para el factor nuclear kappa B (RANKL) y se prescribe con frecuencia en presencia de osteoporosis posmenopáusica. La interrupción del tratamiento se asocia con un efecto rebote caracterizado por el aumento del nivel de los marcadores de recambio óseo. El retorno de dichos marcadores a la normalidad tiene lugar una vez transcurridos 30 meses desde la última dosis. Asimismo, la interrupción del tratamiento se asocia con la pérdida de los efectos sobre la densidad mineral ósea (DMO) y con un aumento de la fragilidad vertebral, con lo cual no es recomendada. Hasta el momento no se conoce la fisiopatología asociada con el aumento del riesgo de fracturas en pacientes que interrumpen el tratamiento con denosumab, aunque es posible que se vincule con un índice de remodelado excesivo que afecta al hueso trabecular en mayor medida que al hueso cortical.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de identificar las características asociadas con un aumento del riesgo de fracturas vertebrales luego de la suspensión del tratamiento con denosumab.

Métodos

Los autores realizaron una búsqueda sistemática de información en la base de datos PubMed. Además, se incluyeron casos nuevos y no publicados correspondientes a pacientes con fracturas vertebrales luego del abandono del tratamiento con denosumab. Para cada paciente se tuvieron en cuenta las características demográficas, la duración del tratamiento, el tiempo transcurrido entre la última dosis y la aparición de fracturas, la ubicación de las fracturas, los parámetros obtenidos mediante diagnóstico por imágenes y el tratamiento recibido luego del cese del denosumab. Las fracturas se diagnosticaron mediante radiografías y se confirmaron por resonancia magnética.

Resultados

La búsqueda llevada a cabo resultó en la selección de 5 artículos correspondientes a 24 casos. Solo se registraron fracturas vertebrales. La cantidad media de fracturas por paciente fue 4.7. La vértebra afectada con mayor frecuencia fue T12, seguida por L1, L3, T11 y L2. Los sujetos que habían recibido 2 años de tratamiento o menos presentaron menos fracturas en comparación con aquellos que habían recibido más de 2 años de tratamiento. Los grupos no difirieron en términos de la DMO antes del inicio del tratamiento. Las evaluaciones llevadas a cabo no indicaron la presencia de causas secundarias de fragilidad ósea. La interrupción del tratamiento con denosumab se asoció con la obtención de una mejoría de la DMO, con la duración del tratamiento o con la finalización de la terapia con inhibidores de la aromatasa. La mayoría de los pacientes no tenían antecedentes de tratamiento, en tanto que el resto había recibido ranelato de estroncio, raloxifeno, teriparatida y bisfosfonatos.

El 33% de los pacientes presentó fracturas vertebrales prevalentes. Un total de 5 individuos fueron tratados mediante vertebroplastia, aunque con resultados insatisfactorios debido a la aparición de nuevas fracturas vertebrales. La droga administrada con mayor frecuencia luego de las fracturas fue la teriparatida, seguida por su combinación con denosumab o por la monoterapia con denosumab.

Discusión

En coincidencia con lo esperado, la administración de denosumab durante un período más prolongado se asoció con un efecto rebote más pronunciado. Concretamente, los pacientes tratados con la droga durante más de 2 años presentaron más fracturas que aquellos tratados durante 2 años o menos. No obstante, 4 individuos con fracturas vertebrales frecuentes habían abandonado el tratamiento luego de un año. Un tema de especial interés ante la interrupción del

tratamiento con denosumab es la disminución de la DMO, cuya magnitud puede asociarse con la duración del tratamiento.

La información disponible permite indicar que más del 5.6% de los pacientes que suspenden el tratamiento con denosumab presentará fracturas vertebrales. No obstante, no resulta posible efectuar un análisis preciso al respecto. Es necesario contar con registros o estudios aleatorizados y controlados que permitan comprender con mayor precisión el riesgo de fracturas vertebrales múltiples asociado con el cese del tratamiento con denosumab.

La frecuencia elevada de fracturas vertebrales antes del inicio del tratamiento con denosumab se asoció con una predisposición mayor para padecer nuevas fracturas. Esto podría deberse al antecedente de afectación ósea. La prevalencia elevada de fracturas vertebrales fue el factor predictivo más fuerte de la aparición de nuevas fracturas vertebrales luego de la interrupción del tratamiento con denosumab. En consecuencia, dichos pacientes no deberían suspender el tratamiento. Esta conducta también debería tener lugar en pacientes con un puntaje T coincidente con la presencia de osteoporosis. De todos modos, los autores consideran que la prevención del efecto rebote ante el abandono del tratamiento con denosumab debería tener lugar en todo paciente que recibió al menos 2 dosis del fármaco.


La mayoría de los pacientes evaluados habían presentado fracturas vertebrales múltiples, lo cual indica que el efecto negativo de la interrupción del tratamiento con denosumab es rápido y generalizado. Sin embargo, las fracturas se ubicaron en vértebras afectadas con frecuencia en pacientes con osteoporosis. Ninguno de los participantes presentó fracturas no vertebrales frecuentes. Todos los casos tuvieron lugar luego de 8 a 16 meses de suspensión del tratamiento con denosumab, lo cual permite indicar que el primer año sin tratamiento es el período crítico, en tanto que luego se observa una disminución del riesgo. Es fundamental asegurar el cumplimiento del tratamiento y transmitir al paciente la importancia de respetar el esquema indicado.

El antecedente de tratamiento farmacológico no disminuiría el riesgo de fractura. Esto se observó en pacientes que habían recibido sustancias anabólicas, antirresortivas o bisfosfonatos antes de iniciar el tratamiento con denosumab. En cambio, la terapia con bisfosfonatos inmediatamente antes de la interrupción del tratamiento con denosumab o después de ésta podría disminuir el riesgo de fracturas. Luego de la identificación de las fracturas, los pacientes recibieron teriparatida, reiniciaron el tratamiento con denosumab o fueron abordados mediante otras estrategias. Se desconoce cuál es la mejor opción en estos casos, aunque el uso de agentes antiosteoporóticos y antirresortivos potentes puede ser una buena opción. La utilidad de la vertebroplastia se ve cuestionada por la aparición de nuevas fracturas. Es importante que tanto los profesionales como los pacientes tratados

con denosumab tengan presente la gravedad de las fracturas vertebrales asociadas con el efecto rebote posterior a la interrupción del tratamiento.

Resulta necesario contar con estudios adicionales que permitan la identificación de marcadores de fragilidad ósea luego de la suspensión del tratamiento con denosumab. Hasta tanto se cuente con más información, el abandono del tratamiento con denosumab debe abordarse en forma cautelosa y, de ser necesario, acompañarse por el empleo de terapéuticas complementarias que permitan evitar el efecto rebote y el consiguiente aumento del riesgo de fracturas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155356

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

6 - Asociación de la Cifosis Toracolumbar con las Fracturas Vertebrales Compresivas

Wei Y, Tian W, Cui G y colaboradores

Osteoporosis International, Mar 2017

Se estima que hasta el 20% de las mujeres posmenopáusicas presentan osteoporosis y una de las complicaciones más frecuentes es la fractura vertebral compresiva. La unión toracolumbar es el sitio más común de las fracturas vertebrales compresivas, sobre todo en las personas con osteoporosis. Esta unión es un punto de debilidad biomecánica que conecta la columna torácica cifótica y rígida con la columna lumbar lordótica y móvil. El centro de gravedad del cuerpo humano es anterior a la unión toracolumbar y produce fuerzas compresivas sobre los cuerpos vertebrales y fuerzas ténsiles sobre la columna posterior en posición de pie. El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre las fracturas vertebrales compresivas y la cifosis toracolumbar en mujeres posmenopáusicas.

El estudio, de diseño retrospectivo, se realizó en un único centro: el *Beijing JiShuiTan Hospital*, de China, entre enero de 2013 y junio de 2015. Se incluyeron 2 grupos: un grupo de estudio y un grupo control. El grupo de estudio estuvo integrado por pacientes con osteoporosis que sufrieron fracturas vertebrales compresivas en la unión toracolumbar (T11-L2) debido a traumas de baja energía, sin antecedentes de fracturas compresivas en ese sitio. El grupo control estuvo compuesto por personas concordantes en edad, con hernias de disco lumbares demostradas por resonancia magnética y con sintomatología compatible, como la cialgia.

Al ingresar se registraron la edad, el peso, la estatura y el índice de masa corporal (IMC). Se obtuvieron radiografías anteroposteriores y laterales de la columna toracolumbar en posición de pie, y se registraron los datos referidos al sitio de fractura, la altura del disco en la región toracolumbar y el ángulo de Cobb de la unión toracolumbar para determinar el grado de cifosis. Para la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO), se realizó una tomografía computarizada cuantitativa (TCC).

Se utilizaron las pruebas de *chi* al cuadrado y de la *t* para muestras independientes para comparar la edad, el IMC, los hallazgos en la TCC y los ángulos de Cobb entre los grupos de estudio y control. La asociación entre las fracturas vertebrales compresivas y el ángulo de Cobb se determinó mediante regresión logística y se calcularon los *odds ratio* (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC) luego del ajuste por la edad, el IMC y los hallazgos en la TCC.

El grupo de estudio incluyó a 212 mujeres posmenopáusicas, con una edad promedio de 64 años (55 a 72 años); el 8% tuvo fracturas en T11, el 37.3% en T12, el 42% en L1 y el 12.7% en L2. El grupo control se compuso de 150 mujeres posmenopáusicas

con hernia de disco lumbar concordantes en edad, con una edad promedio de 62 años (55 a 84 años). El IMC, el ángulo toracolumbar de Cobb inferido promedio en el plano coronal y el tamaño del disco en la región toracolumbar no difirieron significativamente entre los grupos, pero los valores en la TCC fueron significativamente inferiores en el grupo de estudio respecto del grupo control ($p < 0.001$). En el plano sagital, el ángulo de Cobb toracolumbar inferido promedio fue significativamente superior en el grupo de estudio. En el análisis de regresión logística, el ángulo de Cobb toracolumbar en el plano sagital, pero no en el plano coronal, se asoció significativamente con la prevalencia de fracturas vertebrales compresivas y el punto de corte se estableció en 7.5° , con un OR de 6.16 (3.88 a 9.78) después del ajuste por la edad, el IMC y la TCC. El análisis de la asociación entre el grado de cifosis y las fracturas vertebrales demostró que las fracturas fueron significativamente más prevalentes en los pacientes con cifosis moderada (7.5° a 15°) y grave ($> 15^\circ$), en comparación con aquellos con cifosis leves ($< 7.5^\circ$), con OR de 4.78 (2.88 a 7.95) y 10.7 (5.11 a 22.40), respectivamente.

Recuerdan los autores que la cifosis tiende a empeorar con el aumento de la edad y los factores causales más significativos de cifosis son las fracturas vertebrales previas y la osteoporosis. Los resultados de este estudio corroboran los publicados por ensayos anteriores que indicaron que la cifosis toracolumbar osteoporótica puede asociarse con fracturas vertebrales repetidas menores, y que la DMO y los cambios microestructurales asociados con la osteoporosis pueden reducir la fuerza biomecánica de los cuerpos vertebrales, especialmente en la columna anterior. En la posición de pie, la sobrecarga compresiva se transmite a los cuerpos vertebrales, y daña las plataformas vertebrales y las trabéculas de sostén. La carga cíclica repetitiva puede llevar al colapso progresivo de la corteza vertebral sin sostén, lo que determina la cifosis toracolumbar. La disminución de la fuerza muscular dorsolumbar puede contribuir a la cifosis en las personas mayores con osteoporosis. Si bien la cifosis relacionada con la edad en la columna torácica es frecuente, los cambios cifóticos en la unión toracolumbar pueden cumplir un papel más importante en las alteraciones del ambiente biomecánico troncal. Al respecto, se estimó que el 50% al 60% de las lesiones espinales involucran la región toracolumbar (T11-L2), el 25% al 40%, la columna torácica, y solo el 10% al 14%, la columna lumbar inferior y el sacro. En este estudio, el 79.3% de las fracturas vertebrales compresivas afectaron a T12 y L1. En investigaciones previas, la carga compresiva incrementó significativamente el grado de cifosis, lo cual indica que la cifosis torácica y la postura influyen sobre la carga vertebral durante las actividades diarias. Los pacientes afectados tienden a presentar una pérdida del

equilibrio al caminar y a sufrir caídas debido al cambio anterior del centro de la gravedad, con un aumento del riesgo de fracturas vertebrales compresivas. En el presente ensayo, la prevalencia de fracturas vertebrales se relacionó con el grado de cifosis toracolumbar. La presencia de ángulos de Cobb toracolumbar en el plano sagital de 7.5° a 15° y superiores a 15° se relacionó con un aumento de la prevalencia de fracturas vertebrales compresivas de 4.8 y 10.7 veces, respectivamente, en las mujeres posmenopáusicas. Se considera que la cifosis toracolumbar en las mujeres osteoporóticas con ángulos de Cobb toracolumbar en el plano sagital superiores a 7.5° debería corregirse y que los ángulos superiores a 15° son una señal de alerta. Como medidas preventivas, pueden ser útiles los ejercicios musculares dorsolumbares, la ortesis de extensión y los bastones.

Dado que la principal limitación de esta investigación es su naturaleza retrospectiva, se requiere la realización de estudios prospectivos.

En conclusión, las mujeres osteoporóticas tienen predisposición a la cifosis toracolumbar, lo que se asoció con las fracturas vertebrales compresivas en las posmenopáusicas. En este estudio, las fracturas vertebrales compresivas fueron 4.8 veces más prevalentes en los subgrupos con cifosis moderada y 10.7 veces en aquellos con cifosis grave en comparación con los subgrupos con cifosis leve. La presencia de un ángulo de Cobb toracolumbar en el plano sagital superior a 15° debería considerarse una alerta roja para los médicos y llevarlos a implementar medidas de prevención de las fracturas vertebrales compresivas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/155206

7 - Relación entre los Niveles de Sulfato de Dehidroepiandrosterona y el Riesgo de Fracturas en los Hombres de Edad Avanzada

Ohlsson C, Nethander M, Vandenput L y colaboradores

Journal of Bone and Mineral Research, Mar 2017

La dehidroepiandrosterona y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA y DHEAS, respectivamente, por sus siglas en inglés) son los esteroides circulantes más importantes; ambos son sintetizados por las glándulas suprarrenales. El DHEAS es el precursor inactivo que se transforma inicialmente en DHEA y, luego, en andrógenos y estrógenos activos en los tejidos periféricos. La acción de la DHEA obedecería también a la activación de múltiples vías de señalización a partir de posibles receptores de membrana. El DHEAS tiene una vida media en el plasma más prolongada que la DHEA y, a diferencia de ésta, presenta poca variabilidad diurna. Por estos motivos, tanto en los estudios clínicos como en los trabajos epidemiológicos, los niveles de DHEAS se consideran un marcador de la secreción adrenal de andrógenos.

Los niveles plasmáticos de DHEAS disminuyen considerablemente con la edad por mecanismos que todavía no se conocen bien. Se ha sugerido que la declinación de la concentración de DHEAS vinculada a la edad podría contribuir a la aparición de diversas enfermedades típicas de la vejez, como la osteoporosis (OP). No obstante, los estudios que evaluaron las asociaciones entre los niveles séricos de DHEAS y la densidad mineral ósea (DMO) en los hombres mostraron resultados heterogéneos.

Los trabajos de intervención en hombres con concentración baja de DHEAS (por debajo de 1.50 µg/ml), tratados con DHEA, no mostraron beneficios en la DMO; solo uno sugirió un aumento moderado de la DMO del cuello femoral después de 2 años de tratamiento.


Los autores de un metanálisis reciente concluyeron que el aporte de DHEA en los hombres de edad avanzada no se asocia con efectos favorables sobre la DMO. En cambio, en mujeres posmenopáusicas se han referido efectos positivos moderados, en asociación con el tratamiento con DHEA. En un metanálisis de 7 estudios, la administración de DHEA no se asoció con efectos beneficiosos sobre la DMO en las mujeres.

El objetivo del presente trabajo fue analizar el papel predictivo de los niveles séricos de DHEAS sobre el riesgo de aparición de fracturas en una amplia cohorte de hombres de edad avanzada de Suecia.

El *Osteoporotic Fractures in Men* (MrOS) es un estudio internacional, multicéntrico y prospectivo realizado en hombres de edad avanzada de los Estados Unidos (n = 5994), Suecia (n = 3104) y Hong Kong (n = 2000). En el presente trabajo se analizan los datos de los enfermos de Suecia.

La cohorte sueca del MrOS consiste en 3 subcohortes de hombres de 69 a 81 años de 3 ciudades de ese país: Malmö (n = 1005), Gotemburgo (n = 1010) y Upsala (n = 999). Se consideraron los participantes para quienes se dispuso de valores de DHEAS en el suero, pero se excluyeron los pacientes con castración farmacológica y los enfermos tratados con andrógenos o antiandrógenos.

Mediante cuestionarios estandarizados se obtuvo información acerca de los antecedentes de fracturas después de los 50 años; las caídas en los 12 meses previos al control basal; el nivel de actividad física; las características de la dieta; el hábito de fumar; el consumo de alcohol; los antecedentes de diabetes, accidente cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoidea y cáncer, y la utilización de corticosteroides. Se consideraron la fuerza muscular, valorada con dinamometría y la talla y el peso, para el cálculo del índice de masa corporal (IMC). La densidad mineral ósea (DMO) (g/cm²) se determinó en el cuello femoral y la columna lumbar (L1 a L4) mediante absorciometría de rayos X de

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

energía dual. El riesgo de fracturas mayores por OP y de fracturas de cadera a los 10 años se estimó con el índice FRAX específico para el país. Esta herramienta incluye los factores clínicos de riesgo y la DMO del cuello femoral.

Se identificaron los pacientes que presentaron fracturas luego de la visita basal. El seguimiento se prolongó desde el primer control, que tuvo lugar entre 2001 y 2004, hasta la fecha de la primera fractura, la muerte o la recolección de los datos de fracturas a finales de 2013. Se consideraron todas las fracturas en todos los enfermos y se verificaron en los estudios radiológicos. La mediana del seguimiento fue de 10.6 años.

Se determinaron los niveles séricos de testosterona (T), estradiol (E_2), DHEAS, globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG, por su sigla en inglés) y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, por su sigla en inglés) 1; para todos los análisis, los valores se ajustaron según el momento del día en el que se obtuvieron las muestras, ya que la T y el E_2 fueron más elevados en las muestras obtenidas por la mañana, en tanto que la concentración de DHEAS no mostró variabilidad diurna.

Las asociaciones entre los valores logarítmicos de DHEAS y la DMO del cuello femoral o la columna lumbar se determinaron con modelos de regresión lineal; las diferencias en los niveles basales de DHEAS se conocieron con pruebas de la *t*. Mediante modelos proporcionales de Cox se analizaron las asociaciones entre los niveles séricos de DHEAS y la incidencia de fracturas; se estimaron los *hazard ratios* (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los valores se expresaron como el aumento de una desviación estándar (DE; puntaje *z*) en los niveles logarítmicos de DHEAS, con ajuste según la edad, el IMC, las fracturas prevalentes, el momento de la obtención de la muestra y la localización geográfica. En el subanálisis se evaluaron todas las fracturas, las fracturas mayores por OP (fracturas de cadera, fracturas clínicas vertebrales, fracturas del radio distal y fracturas del húmero proximal), las fracturas no vertebrales mayores por OP, las fracturas de cadera y las fracturas clínicas vertebrales. En los modelos se realizó el ajuste según los niveles séricos basales de T, E_2 y SHBG, entre otras variables de confusión.

La discriminación del riesgo de fracturas se realizó con el estadístico *C*; el significado estadístico del cambio se valoró por medio del área bajo la curva (ABC). Para la reclasificación del riesgo de fracturas se calculó la mejoría de discriminación integrada (*integrated discrimination improvement*, IDI) y la mejoría neta de reclasificación (*net reclassification improvement*, NRI). Se identificó el porcentaje de sujetos correctamente clasificados luego de incorporar en los modelos los niveles séricos de DHEAS.

Al inicio del estudio, la edad promedio de los participantes fue de 75.5 años; los niveles de DHEAS se asociaron inversamente con la edad ($r = -0.20$; $p < 0.001$). Se observaron asociaciones marginales entre los valores de DHEAS y la DMO del cuello femoral (coeficiente beta estandarizado [CBE] = 0.042, $p = 0.036$) y la columna lumbar (CBE = 0.046; $p = 0.024$). Los pacientes con cáncer o enfermedades crónicas (diabetes, accidente cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoidea) tuvieron niveles séricos más bajos de DHEAS en comparación con los pacientes sin cáncer o enfermedades crónicas ($0.62 \pm 0.43 \mu\text{g/ml}$, en comparación con $0.71 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$; y 0.63 ± 0.44 , respecto de $0.74 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$; $p < 0.001$, respectivamente).

Durante la mediana de seguimiento de 10.6 años, 594 hombres sufrieron, al menos, una fractura (índice de 21.8 por cada 1000 personas/años [PA]); 422 hombres presentaron una fractura mayor por OP (índice de 15.5 por cada 1000 PA) y 255 sufrieron, como mínimo, una fractura no vertebral mayor por OP (9.4 por cada 1000 PA). El 6.8% de 2568 pacientes tuvieron una fractura de cadera (6.4 por cada 1000 PA), en tanto que 8% sufrieron, al menos, una nueva fractura clínica vertebral (7.6 por cada 1000 PA).

En los modelos proporcionales de Cox, con ajuste según la edad, el IMC y las fracturas prevalentes, los niveles bajos de DHEAS se asociaron con un aumento del riesgo de cualquier tipo de fractura, fracturas mayores por OP, fracturas no vertebrales mayores por OP y fracturas de cadera; en cambio, la asociación entre la concentración plasmática de DHEAS y las fracturas clínicas vertebrales no alcanzó significación estadística.

La DHEA puede ser un precursor de T y E_2 ; en los modelos con ajuste según los niveles basales de T, E_2 y SHBG, los resultados fueron similares para cualquier tipo de fractura (HR por cada DE de disminución, 1.11; IC 95%: 1.02 a 1.2), para las fracturas graves por OP (HR por cada DE de disminución, 1.17; IC 95%: 1.06 a 1.29) y para las fracturas no vertebrales graves por OP (HR por cada DE de disminución, 1.26; IC 95%: 1.11 a 1.42). Debido a que los hombres de edad avanzada con niveles bajos de IGF-1 tienen mayor riesgo de fracturas, esta variable fue incorporada en los modelos; sin embargo, los resultados permanecieron sin cambios importantes (HR por cada DE de disminución, 1.14; IC 95%: 1.05 a 1.24).

En los modelos se consideraron los factores tradicionales de fracturas, como el hábito de fumar, el consumo de alcohol, la ingesta de calcio, las caídas en los 12 meses previos, las enfermedades crónicas y la utilización de corticosteroides. La asociación entre los niveles de DHEAS y el riesgo de fracturas no se modificó. La consideración de la DMO del cuello femoral solo atenuó levemente las asociaciones entre los niveles de DHEAS y el riesgo de fracturas, de fracturas graves por OP y de fracturas no vertebrales graves por OP; sin embargo, la vinculación con el riesgo de fracturas de cadera dejó de ser significativa. Las

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Osteoporosis y
Osteopatías Médicas



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

asociaciones se modificaron poco al considerar la fuerza muscular y la distancia de caminata por día. El ajuste simultáneo según las variables de confusión, la DMO en el cuello femoral y las variables de rendimiento físico solo disminuyeron levemente las asociaciones entre los niveles de DHEAS y el riesgo de fracturas, fracturas graves por OP y fracturas graves por OP no vertebrales.

La exclusión del primer año de seguimiento, con el objetivo de eliminar la posible influencia de las enfermedades subclínicas o no diagnosticadas, no afectó de manera importante los resultados.

En estos modelos se realizó el ajuste según el FRAX, con la DMO o sin ella. Las asociaciones inversas entre los niveles séricos de DHEAS y la probabilidad de fracturas no se modificaron en los modelos con el índice FRAX sin la DMO, en tanto que el agregado del FRAX con la DMO redujo levemente las estimaciones para el riesgo de diversas fracturas. Al aplicar la IDI y la NRI, los niveles de DHEAS mejoraron de manera moderada, pero significativa, la reclasificación del riesgo, en comparación con los modelos basales con el FRAX sin la DMO, pero no respecto de los modelos basales con el FRAX y la DMO.

Los modelos cuadráticos mostraron una asociación no lineal entre la concentración de DHEAS y el riesgo de cualquier tipo de fractura ($p = 0.033$) y de fracturas graves por OP ($p = 0.016$), pero no de fracturas graves no vertebrales por OP y de fracturas de cadera. En los modelos con ajuste según la edad, el IMC y las fracturas prevalentes se confirmó la relación no lineal significativa entre los niveles séricos de DHEAS y cualquier tipo de fracturas ($p = 0.03$) o fracturas graves por OP ($p = 0.02$). El aumento del riesgo de fracturas de cualquier tipo y de fracturas graves por OP fue más pronunciado en los pacientes con niveles de DHEAS por debajo de la mediana de la concentración de DHEAS ($0.60 \mu\text{g/ml}$). En los modelos con ajuste según la edad, el IMC y las fracturas prevalentes, los pacientes con niveles de DHEAS por debajo de ese umbral presentaron mayor riesgo de fracturas en general (HR = 1.22; IC 95%: 1.04 a 1.44) y de fracturas graves por OP (HR = 1.33; IC 95%: 1.09 a 1.61), en comparación con los enfermos con concentración sérica de DHEAS por encima de la mediana.

En este amplio estudio poblacional en hombres de edad avanzada, los niveles bajos de DHEAS se asociaron con el riesgo de fracturas; el valor predictivo se mantuvo significativo, incluso después del ajuste según los factores tradicionales de riesgo de fracturas. La determinación de los niveles de DHEAS aportó información adicional respecto de la que se obtiene mediante la valoración del FRAX con la DMO en la predicción del riesgo de fracturas. La asociación entre los niveles séricos de DHEAS y el riesgo de fracturas de cualquier tipo y de fracturas graves por OP no fue lineal; el aumento del riesgo se observó en los pacientes con niveles séricos de DHEAS por debajo de $0.60 \mu\text{g/ml}$.

Los trabajos previos en los que se analizaron las relaciones entre los niveles de DHEAS y la DMO y

los efectos del tratamiento con DHEA sobre la DMO mostraron resultados heterogéneos. En el presente estudio, la vinculación entre los niveles séricos de DHEAS y la DMO en la columna lumbar o el cuello femoral fue solo marginal. Los HR para los diferentes tipos de fracturas sugieren que los niveles de DHEAS afectan más el hueso cortical que el hueso trabecular y, por lo tanto, influyen esencialmente en el riesgo de fracturas no vertebrales.

Los efectos de los niveles de DHEAS sobre el riesgo de fracturas podrían explicarse por las acciones de E_2 y T sobre el esqueleto. Diversos trabajos anteriores mostraron que la concentración de E_2 y, en menor medida, de T, se asocia inversamente con el riesgo de fracturas en los hombres, en tanto que los niveles de SHBG se vinculan directamente a la incidencia de fracturas. En algunos trabajos de intervención se observaron aumentos de los niveles séricos de T o E_2 luego del tratamiento con DHEA. En el presente estudio, las asociaciones entre los niveles séricos de DHEAS y la probabilidad de fracturas solo presentaron una leve atenuación luego de considerar los niveles séricos de E_2 , T y SHBG.

La consideración de los factores tradicionales de riesgo de fracturas no afectó los resultados en cuanto a las asociaciones entre los niveles de DHEAS y el riesgo de diferentes tipos de fracturas. Lo mismo ocurrió al excluir el primer año de seguimiento; el valor predictivo de los niveles séricos de DHEAS fue independiente de la DMO y solo se redujo levemente al considerar el nivel de actividad física y la fuerza muscular. La asociación inversa entre los niveles de DHEAS y la incidencia de fracturas permaneció casi sin cambios después de considerar las estimaciones del FRAX con la DMO.

El umbral de DHEAS relacionado con el mayor riesgo de todo tipo de fracturas y de fracturas graves por OP fue de $0.60 \mu\text{g/ml}$, un valor muy inferior a los niveles de DHEAS utilizados en diversos estudios de intervención con DHEA (alrededor de $1.50 \mu\text{g/ml}$), un fenómeno que explicaría la falta de efecto o los efectos limitados del tratamiento sobre la DMO. Los hallazgos de la presente investigación sugieren que los hombres de edad avanzada con niveles séricos de DHEAS por debajo de $0.60 \mu\text{g/ml}$ podrían beneficiarse con el tratamiento con DHEA.

En conclusión, la concentración sérica baja de DHEAS es un marcador independiente del riesgo de fracturas, y principalmente de fracturas no vertebrales, en los hombres de edad avanzada. La asociación entre los niveles de DHEAS y el riesgo de fracturas no es lineal; los pacientes con niveles de DHEAS por debajo de $0.60 \mu\text{g/ml}$ son los que presentan el riesgo más elevado.

8 - Influencia de los Niveles Séricos de Vitamina D sobre el Riesgo de Fracturas a Largo Plazo

Tamaki J, Imi M, Kagamimori T y colaboradores

Osteoporosis International, Feb 2017

La insuficiencia de vitamina D (IVD) se asocia con hiperparatiroidismo secundario, defectos de la mineralización ósea, pérdida de masa ósea y reducción de la masa y la fuerza muscular. Aunque la asociación entre los niveles plasmáticos de vitamina D y diversas enfermedades se analizó en múltiples investigaciones, su vinculación con la incidencia de fracturas no se conoce con precisión. En los metanálisis de estudios clínicos controlados no se observó una relación franca entre el aporte de vitamina D y la reducción del riesgo de fracturas. Una revisión Cochrane y el análisis global de los datos de los ensayos aleatorizados mostraron que la vitamina D no evita las fracturas, mientras que el aporte de vitamina D más calcio sería útil, con independencia de la dosis de vitamina D. En cambio, en otros análisis conjuntos en los que se analizó la relación entre la dosis de vitamina D y la respuesta, el aporte de 800 UI por día redujo el riesgo de fracturas de cadera y de fracturas no vertebrales, de manera independiente del aporte de calcio, en tanto que los suplementos de 400 UI de vitamina D por día no fueron beneficiosos en este sentido. Por lo tanto, el aporte de vitamina D no sería eficaz para reducir el riesgo de fracturas, a menos que se utilicen dosis superiores a 800 UI. Es posible que, en los trabajos previos, el aporte de vitamina D no motivara aumentos suficientes de los niveles plasmáticos como consecuencia de la dosis baja o la falta de adhesión al tratamiento.

Los estudios de observación en los que se analizó la vinculación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D ([OH]D) como reflejo del estado de suficiencia de la vitamina D y la prevalencia de fracturas tampoco mostraron resultados concluyentes. En cambio, los metanálisis de estudios de casos y controles mostraron niveles de 25(OH)D más bajos en los pacientes con fracturas en comparación con los controles.

En un metanálisis de 9 estudios transversales y longitudinales, los pacientes que presentaron fracturas por estrés de las extremidades inferiores tuvieron niveles plasmáticos más bajos de vitamina D en comparación con los sujetos sin esas fracturas. En algunos ensayos longitudinales se constató una asociación inversa significativa entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de fracturas; fracturas graves por osteoporosis (OP); fracturas por OP; fracturas vertebrales, y fracturas de las extremidades, de los huesos largos y de todo tipo de fracturas. Por el contrario, en otras investigaciones no se encontraron asociaciones significativas.

La prevalencia de IVD, definida en presencia de niveles plasmáticos de 25(OH)D < 30 ng/ml (75 nmol/l), en la población adulta de Japón es elevada (80% a 90%). En el resto del mundo la situación sería semejante. Según un estudio de los *US Preventive Services Task Force*,

la concentración de 25(OH)D < 20 ng/ml aumentó el riesgo de fracturas en los individuos caucásicos y europeos. La relación entre los niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml y el riesgo de fracturas en la población asiática no se ha determinado con exactitud.

En un trabajo con los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* de los Estados Unidos, el período máximo considerado para analizar los efectos de los niveles de 25(OH)D y las fracturas fue de 13 años, con una media de 7 años y un seguimiento máximo de 19 años. El objetivo del presente estudio fue analizar si los niveles plasmáticos de 25(OH)D se asocian con el riesgo de fracturas en mujeres japonesas, seguidas durante 15 años, a partir de la información proporcionada por el *Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study*.

El estudio JPOS original se realizó en 1996 en 7 municipios del Japón; para el presente estudio se incluyeron mujeres con seguimiento de 15 años, en 2011 y 2012. Entre 1999 y 2012 se realizaron 4 investigaciones de seguimiento. De las 1437 mujeres de 50 años o más al inicio del estudio en 1996, 1236 (86%) brindaron información acerca de las fracturas en el período de observación de 15 años. Para el análisis final se consideraron 1211 pacientes sin menopausia precoz o enfermedades crónicas que pudieran afectar el metabolismo óseo.

Las fracturas clínicas fueron aquellas diagnosticadas por el profesional; las fracturas por fragilidad fueron las que ocurrieron en ausencia de fuerzas externas intensas en cuello, clavícula, costillas, húmero proximal, región proximal o distal a la articulación del codo, antebrazo distal, vértebras, pelvis o cadera. En caso de fracturas múltiples se consideró la primera que apareció en el transcurso del seguimiento de 15 años.

La densidad mineral ósea (DMO) se conoció por medio de absorciometría de rayos X de energía dual en la columna lumbar y el cuello femoral en el estudio original.

Se tuvieron en cuenta el peso y la talla, los antecedentes clínicos, las medicaciones utilizadas, el hábito de fumar y el consumo de alcohol. Se midieron los niveles plasmáticos de 25(OH)D de 790 mujeres de 3 áreas y la concentración sérica de vitamina D en 421 pacientes de 2 regiones mediante el uso de muestras de sangre obtenidas durante la valoración basal y congeladas. En 100 participantes del estudio JPOS se analizó la relación entre la concentración de vitamina D en el plasma y el suero, y se comprobó una correlación significativa ($R^2 = 0.969$), como también entre los valores obtenidos con el equipo comercial y los determinados mediante cromatografía líquida con espectrometría de masa, el método considerado estándar para la determinación de los niveles de 25(OH)D.

En las muestras de sangre también se determinaron los niveles de osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea, desoxipiridinolina libre en la orina (fDPD, por su sigla en inglés) y parathormona (PTH) intacta. Los niveles de 25(OH)D se clasificaron en < 10, 10 a 20, 20 a 30 y 30 o más ng/ml. Se analizaron los índices de incidencia

acumulados de fracturas mediante curvas de Kaplan-Meier; mediante modelos proporcionales de Cox se estableció la relación entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de fracturas mediante *hazard ratios* (HR). En el análisis, los niveles de referencia de 25(OH)D fueron de 20 ng/ml.

Con la finalidad de determinar si el riesgo de fracturas asociado con la DMO baja y con los niveles séricos basales bajos de 25(OH)D es aditivo, se realizó un análisis adicional con modelos proporcionales de Cox en el que se incluyó la interacción entre los puntajes *T* de DMO en el cuello femoral y una variable ficticia para los niveles bajos de 25(OH)D.

Durante 14 880.5 personas/años (PA) de seguimiento (período de 15 años) se registraron 269 fracturas. El 10% de las pacientes tenían niveles de 25(OH)D \geq 30 ng/ml. La edad promedio y la ingesta media de calcio por día fueron significativamente más bajas en las pacientes con niveles bajos de 25(OH)D, en tanto que los niveles promedio de osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea, tDPD y PTH fueron mucho más altos en las pacientes con concentración plasmática baja de 25(OH)D. Las pacientes que presentaron alguna fractura clínica, fracturas no vertebrales o fracturas por fragilidad en los 15 años de seguimiento tuvieron una DMO significativamente más baja en la columna lumbar y el cuello femoral, y niveles mucho más bajos de 25(OH)D en comparación con las enfermas que no sufrieron fracturas durante el período de observación.

Noventa y nueve pacientes sufrieron fracturas clínicas durante el seguimiento, con un índice de incidencia de 17.35/1000 PA y un total de 5709.8 PA. Las pacientes que experimentaron fracturas tuvieron DMO significativamente más baja en la columna lumbar ($p = 0.011$) y el cuello femoral ($p = 0.008$), niveles séricos mucho más bajos de 25(OH)D (16.9, respecto de 19.6 ng/ml; $p < 0.001$) y de osteocalcina (8.1 y 8.8 nmol/l, $p = 0.046$), y concentración plasmática más alta de PTH ($p = 0.039$) en comparación con las mujeres sin fracturas.

El HR para el incremento de una desviación estándar (DE) de la concentración de 25(OH)D, transformada en logaritmos, para predecir una fractura clínica en el transcurso de 5 años fue de 0.67 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.56 a 0.82; $p < 0.001$). Los índices de incidencia acumulada (curvas de Kaplan-Meier) también difirieron entre los grupos (prueba del orden logarítmico, $p = 0.016$). La probabilidad de sufrir una fractura fue mucho más alta en las pacientes con niveles de vitamina D < 10 ng/ml y de 10 a 20 ng/ml que en las enfermas con concentración plasmática ≥ 30 ng/ml ($p = 0.004$ y 0.025, respectivamente).

Los HR de fracturas en las participantes con niveles de 25(OH)D de 10 a 20 ng/ml y < 10 ng/ml permanecieron significativos, incluso después de considerar la edad, la talla, el peso y el IMC. La significación estadística

no disminuyó al considerar los niveles de osteocalcina (HR = 2.87; IC 95%: 1.04 a 7.96; y 4.23; IC 95%: 1.29 a 14.53, respectivamente). El HR para el aumento de los niveles de osteocalcina en una DE fue de 1.19 (IC 95%: 0.961 a 1.47). Al excluir de los análisis a las pacientes que recibían tratamiento contra la OP o terapia de reemplazo hormonal al inicio, los HR ajustados se modificaron solo levemente ($n = 1195$, HR = 2.93; IC 95%: 1.06 a 8.11, para los niveles de 25[OH]D de 10 a 20 ng/ml, y de 4.46; IC 95%: 1.30 a 15.31 para los niveles de vitamina D < 10 ng/ml).

Se registraron fracturas en el transcurso de 10 y 15 años de seguimiento en 172 y 269 pacientes (16.1/1000 PA y 18.1/1000 PA, respectivamente). Los HR para 1 DE de incremento en los niveles de vitamina D fueron de 0.80 (IC 95%: 0.69 a 0.93; $p = 0.004$) a los 10 años y de 0.82 (IC 95%: 0.73 a 0.92; $p = 0.001$) a los 15 años de seguimiento. Las curvas de Kaplan-Meier no pusieron de manifiesto diferencias significativas en la probabilidad de fracturas a los 10 años ($p = 0.149$); sin embargo, se observaron diferencias significativas en el riesgo de fracturas a los 15 años ($p = 0.044$), con HR comparativamente similares para ambos periodos. El HR en las pacientes con niveles de 25(OH)D < 10 ng/ml estuvo en el límite de la significación estadística.

Los HR para el aumento de una DE en los niveles de 25(OH)D para las fracturas no vertebrales fueron de 0.60 (IC 95%: 0.49 a 0.74; $p < 0.001$) a los 5 años, 0.74 (IC 95%: 0.63 a 0.87, $p < 0.001$) a los 10 años y 0.79 (IC 95%: 0.70 a 0.90, $p < 0.001$) a los 15 años. Las estimaciones de fracturas no vertebrales en las curvas de Kaplan-Meier difirieron sustancialmente a los 5, 10 y 15 años ($p < 0.01$ en todos los casos). Los HR en las enfermas con niveles de 25(OH)D < 10 ng/ml y de 10 a 20 ng/ml, en comparación con las pacientes con concentración de 30 ng/ml o más alta, fueron significativos a los 5 años; las enfermas con niveles < 10 ng/ml tuvieron un incremento sustancial del riesgo a los 10 años; los valores a los 5 y 10 años permanecieron significativos, incluso después de considerar la edad, la talla, el peso y la DMO.

Los HR para las fracturas de fragilidad a los 5, 10 y 15 años, para un incremento de una DE en los niveles logarítmicos de 25(OH)D, fueron de 0.68 (IC 95%: 0.51 a 0.90, $p = 0.007$), 0.80 (IC 95%: 0.64 a 0.99, $p = 0.040$) y 0.84 (IC 95%: 0.71 a 0.98, $p = 0.031$), respectivamente. Los gráficos de Kaplan-Meier no mostraron diferencias significativas en la probabilidad de fracturas por fragilidad a los 5 años ($p = 0.111$), 10 años (0.253) y 15 años ($p = 0.204$). Los HR de fracturas por fragilidad a los 5, 10 y 15 años no difirieron de manera significativa.

Al comparar las mujeres con niveles de 25(OH)D ≥ 20 ng/ml, aquellas con concentración < 20 ng/ml tuvieron un incremento significativo del riesgo de fracturas clínicas, no vertebrales y de fracturas por fragilidad en el transcurso de 5 años; el riesgo persistió significativo para las fracturas no vertebrales a los 10 y 15 años de seguimiento. El aumento del riesgo de fracturas no vertebrales se mantuvo significativo en los



modelos con ajuste según la edad, la talla, el peso y la DMO. No se observó un umbral aparente en la totalidad del espectro de 25(OH)D para los HR de fracturas a los 5, 10 y 15 años.

En los modelos proporcionales de Cox, las interacciones entre los puntajes *T* de DMO en el cuello femoral y los niveles de 25(OH)D como variable ficticia (presencia o ausencia de niveles < 20 ng/ml) no fueron significativas luego de considerar la edad, la talla, el peso y la DMO del cuello femoral en la predicción de cualquier fractura clínica, fracturas no vertebrales o fracturas por fragilidad ($p = 0.280$ a 0.772).

Las pacientes con niveles de 25(OH)D < 30 ng/ml no presentaron un riesgo significativamente aumentado de fracturas clínicas, no vertebrales o por fragilidad a los 5, 10 y 15 años, en comparación con las pacientes con niveles de 25(OH)D \geq 30 ng/ml ($p = 0.052$ a 0.627).

Los resultados del presente estudio longitudinal indican que los niveles circulantes bajos de 25(OH)D se asocian con un aumento del riesgo de fracturas. Las pacientes con concentración de 25(OH)D < 10 y de 10 a 20 ng/ml, en comparación con las enfermas con concentración de, por lo menos, 30 ng/ml, tuvieron un riesgo considerablemente más alto de sufrir cualquier fractura clínica y fracturas no vertebrales; este último persistió a los 10 años de seguimiento.

En comparación con las pacientes con niveles de 25(OH)D \geq 20 ng/ml, las mujeres con niveles < 20 ng/ml tuvieron un aumento importante del riesgo de cualquier fractura clínica, de fracturas vertebrales y de fracturas por fragilidad en los 5 años de seguimiento, incluso, después de considerar los valores de DMO en el cuello femoral. El aumento del riesgo de fracturas no vertebrales se mantuvo significativo, con independencia de la DMO del cuello femoral, a los 15 años.

Todavía no hay consenso sobre el umbral óptimo de vitamina D en función de la salud ósea y los valores varían considerablemente. En 2011, el *Institute of Medicine* estableció valores de 600 UI por día (*Recommended Dietary Allowances*) para los sujetos de 70 años o menos, y de 800 UI/día para los pacientes de mayor edad, valores que se corresponden con niveles séricos de 25(OH)D de 20 ng/ml o más altos. Esta cantidad cubre las necesidades para el 97.5% de la población. Cabe destacar que los valores no se basaron sobre el riesgo de fracturas, sino en las condiciones de exposición mínima al sol. Según la *Endocrine Society*, la *National Osteoporosis Foundation* y la *International Osteoporosis Foundation*, los niveles adecuados para los sujetos de edad avanzada son de 30 ng/ml. Según los *US Preventive Services Task Force*, se desconoce si los individuos con niveles de 20 a 30 ng/ml tienen riesgo más alto de fracturas en comparación con los sujetos que presentan, como mínimo, 30 ng/ml. Tampoco se conocen con exactitud los niveles óptimos en los distintos grupos étnicos.


Los resultados del presente estudio coinciden con los de una investigación previa prospectiva realizada en 1470 mujeres japonesas posmenopáusicas, en la

cual el índice de fracturas de huesos largos fue de 2.20 en las pacientes con niveles de 25(OH)D < 25 ng/ml. Otros trabajos efectuados en Hawai y Hong Kong no refirieron asociaciones entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de fracturas.

Los hallazgos del presente estudio sugieren que los niveles séricos bajos de 25(OH)D se asocian con un riesgo aun mayor a largo plazo de sufrir fracturas no vertebrales que de cualquier fractura clínica. En un metanálisis previo de trabajos clínicos controlados, el suplemento de vitamina D solo fue útil para evitar las fracturas no vertebrales; para las restantes fracturas, la información no ha sido concluyente.

La mayoría de las fracturas de cadera, húmero proximal y extremidades superiores obedecen a caídas; en este contexto, se ha referido que los niveles adecuados de vitamina D reducirían ese riesgo, probablemente por ser un indicador de mejores hábitos de vida, en especial en relación con el rendimiento físico. Por el contrario, las fracturas clínicas vertebrales suelen producirse durante las actividades diarias y solo el 30% se debe a caídas.

Los resultados del presente estudio longitudinal en mujeres de Japón indican que los niveles circulantes de 25(OH)D < 20 ng/ml se asocian con un aumento del riesgo de fracturas clínicas, fracturas no vertebrales y fracturas por fragilidad a los 5 años, y de fracturas no vertebrales a los 10 años. La probabilidad de fracturas no vertebrales persistió a los 15 años, con independencia de la DMO del cuello femoral. Por lo tanto, los autores consideran que la determinación de los niveles de 25(OH)D en una única ocasión es útil para predecir el riesgo de fracturas a largo plazo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155201

9 - El Tai Chi y la Salud Ósea

Sun Z, Chen H, Huang Y y colaboradores

Osteoporosis International 27(10):2901-2911, Oct 2016

La osteoporosis (OP) es una enfermedad crónica, por lo general asintomática y asociada con pérdida de masa ósea y mayor riesgo de fracturas. La OP genera consecuencias muy adversas para los sistemas de salud. Se estima que más del 80% de todas las fracturas en los pacientes de edad avanzada es atribuible a la OP; incluso, las fracturas por esta causa parecen más frecuentes que la enfermedad cardíaca o los tumores, ya que afectan a 1 de cada 2 mujeres y a 1 de cada 4 hombres de más de 50 años en los EE.UU. Asimismo, el número estimado de pacientes con un valor reducido de masa ósea en China, en 2011, fue de 210 millones. Las consecuencias de la OP serán cada vez más importantes en la medida en que se incremente la edad de la población general.

Si bien se dispone de fármacos eficaces para evitar la OP y la pérdida de masa ósea, la adhesión a la

terapia suele ser subóptima, esencialmente porque la enfermedad es asintomática hasta que aparecen las fracturas, por los costos de los fármacos y los efectos adversos. En este contexto, la identificación de las intervenciones no farmacológicas que podrían ser útiles asume una importancia decisiva. La actividad física y la participación en ciertas actividades deportivas se asocian con efectos beneficiosos sobre la salud general y ósea, sobre todo en las personas de edad avanzada. Aunque los ejercicios de alto impacto ejercen efectos estimulantes sobre el hueso, no son apropiados para las mujeres de edad avanzada por los cambios degenerativos en el sistema musculoesquelético.

El *tai chi* es una actividad física que mejora la postura, la flexibilidad, la relajación, el bienestar y la concentración mental; en diversos estudios fue particularmente beneficioso para prevenir caídas y se ha sugerido que ejerce beneficios sobre el sistema musculoesquelético, la pérdida de masa ósea y la preservación de la densidad mineral ósea (DMO). Además, se observó que el *tai chi* reduce el estrés oxidativo en los pacientes de edad avanzada. La seguridad de esta práctica y su bajo costo son ventajas indudables para tener en cuenta. Esta modalidad de actividad física gana cada vez más popularidad en los países occidentales, en los cuales se ha transformado en una de las formas más comunes de ejercitación, sobre todo en pacientes seniles. Sin embargo, la información científica acerca de los efectos favorables todavía no es suficiente. Hasta la fecha del presente estudio se publicaron 4 revisiones sistemáticas sobre los ejercicios de *tai chi* en pacientes con OP; no obstante, no se dispone de datos actualizados.

El objetivo de la presente revisión sistemática fue determinar los efectos del *tai chi* sobre la salud ósea en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.

Los artículos, publicados hasta 2015, se identificaron mediante una búsqueda en PubMed, Embase, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Chinese Biomedical Database*, *China National Knowledge Infrastructure* y *WanFang Database*. También se consideraron los estudios actualmente en marcha de la *WHO International Clinical Trials Registry Platform* y la *Chinese Clinical Trial Registry Platform*.

Se incluyeron ensayos controlados y aleatorizados, realizados en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas, de 45 años o más, que analizaron los efectos de distintas prácticas de *tai chi* (*Yang Style* y *Chen Style*, entre otras). En los estudios se debían referir datos sobre la DMO de la columna lumbar, el triángulo de Ward, el trocánter, el fémur proximal, el cuello femoral y la cadera total y sobre los marcadores de recambio óseo. Se incluyeron artículos publicados en inglés o chino. Se tuvieron en cuenta las características de los estudios, los criterios de valoración de la salud ósea y la calidad metodológica de los trabajos. El riesgo de sesgo para cada estudio se consideró, con la *Cochrane Collaboration Risk of Bias Assessment Tool*.

El criterio principal de valoración fue el cambio promedio en la DMO y en los marcadores de recambio óseo respecto de los valores basales. Los datos se analizaron juntamente con metanálisis de efectos fijos, con diferencias promedio ponderadas (DPP) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La heterogeneidad entre los estudios se determinó con pruebas de *chi* al cuadrado y el estadístico *I*². La calidad de la información se estableció con el *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE).

Los análisis se realizaron con 11 artículos de 10 estudios. Una intervención se describió en 2 ensayos, pero con diferentes criterios de valoración; ambos estudios fueron incluidos en la revisión. Cinco de las 11 investigaciones se publicaron en los últimos 5 años; en los ensayos controlados y aleatorizados se incluyeron mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, de 45 años o más; en 7 estudios se analizaron solo mujeres posmenopáusicas y en un trabajo se incluyeron pacientes de 45 a 70 años con osteopenia. En una investigación se evaluaron mujeres perimenopáusicas de 45 a 55 años y en otro, hombres y mujeres de 65 a 74 años. En un estudio se incluyeron mujeres con artrosis de 55 años o más. Todos los trabajos se realizaron en Asia y América; 2 se llevaron a cabo en Hong Kong, 1 en Corea del Sur, 6 en China y 3 en América. En los ensayos se incluyeron entre 30 y 180 pacientes.

En todas las investigaciones se comparó la eficacia de los ejercicios de *tai chi* con los grupos control respectivos; la duración de los programas de intervención fue de 20 semanas a un año y, en la mayoría de los casos, se indicaron 5 sesiones por semana (entre 3 y 7). La duración de los ejercicios fue de 72 a 220 horas. Los criterios de inclusión fueron semejantes en todos los estudios: pacientes sanas, sin participación regular en actividad física y sin tratamiento de reemplazo hormonal u otros fármacos que puedan afectar el metabolismo óseo o motivar la pérdida espontánea de masa ósea. Los hábitos de vida se mantuvieron estables durante toda la investigación. En 7 estudios se comparó el *tai chi* con grupos control sin intervención, mientras que, en otros 3 trabajos, el grupo control incluyó pacientes tratadas con suplementos de calcio; en una investigación se empleó placebo.

Nueve trabajos comunicaron los efectos del *tai chi* sobre la DMO en 762 pacientes; en 7 de ellos se refirió la DMO de columna lumbar. En otros estudios se informó acerca de la DMO en otras localizaciones anatómicas. En un estudio se observó un retraso significativo en la pérdida de masa ósea ($p < 0.01$) en el hueso trabecular y cortical de la parte distal de la tibia, en las pacientes asignadas a *tai chi*, respecto del grupo control, a juzgar por los resultados de la tomografía computarizada periférica cuantitativa (pQCT [*peripheral quantitative computed tomography*]).

La calidad metodológica de los 6 estudios que analizaron los cambios en la DMO de columna fue escasa. Sin embargo, el metanálisis de los efectos

del *tai chi* sobre la DMO en la columna, respecto de la falta de tratamiento, en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, reveló diferencias significativas. La DPP en la DMO fue de 0.03 g/cm² (efectos fijos; IC 95%: 0.01 a 0.06; $p = 0.008$; heterogeneidad, *chi* al cuadrado = 2.78; $p = 0.84$; $I^2 = 0\%$). El *tai chi* se comparó con los suplementos de calcio en solo 3 estudios; el metanálisis no mostró efectos significativos sobre la DMO de columna. La DPP de la DMO fue de 0.01 g/m² (efectos fijos; IC 95%: -0.02 a 0.04; $p = 0.55$; heterogeneidad: *chi* al cuadrado = 0.26; $p = 0.88$; $I^2 = 0\%$). La calidad de la información fue baja o muy baja (sistema GRADE), ya que en la mayoría de los trabajos se comprobó alto riesgo de sesgo y el tamaño de las muestras fue limitado.

En 4 estudios se comunicaron los cambios en los marcadores de recambio óseo: fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea (FAO), fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP [*tartrate-resistant acid phosphatase*]), osteocalcina y péptido C-terminal del colágeno tipo 1 (CTX). En un estudio, el *tai chi* se asoció con aumentos de la FAO y la fosfatasa alcalina y con mejoría del cociente FAO/TRAP; sin embargo, las diferencias, respecto de los valores basales, no fueron significativas. En un estudio, los cambios en las proteínas con ácido gamma carboxiglutámico fueron estadísticamente significativos solo en la población por protocolo ($p = 0.03$).

Cuatro de los 11 estudios no refirieron abandonos en los grupos de tratamiento activo y control. En 7 trabajos, los índices de interrupción de la intervención fueron del 12.18% en el grupo de *tai chi* y de 11.15% en el grupo control. En un estudio no se refirieron efectos adversos graves; en total, se comunicaron 9 efectos adversos leves (7 en el grupo de *tai chi* y 2 en el grupo control). Los efectos adversos más comunes en ambos grupos fueron el dolor lumbar o de hombro; en ningún caso, el trastorno se atribuyó directamente a la práctica de *tai chi*. En un trabajo solo se refirieron molestias musculares esporádicas en el transcurso de las primeras 2 semanas.


El objetivo de la presente revisión y metanálisis de 11 estudios fue conocer la eficacia del *tai chi* sobre la salud ósea en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. Si bien se observaron cambios significativos en la DMO en algunas localizaciones anatómicas, las diferencias fueron mínimas, incluso al considerar la mejoría significativa en la DMO de columna lumbar en los dos grupos de mujeres. Además, la calidad metodológica de los estudios fue escasa. Los resultados en conjunto sugieren que los efectos del *tai chi* son moderados y localizados. Sin embargo, cabe mencionar que los estudios variaron considerablemente entre sí en términos de las características de las pacientes, la duración de la intervención, la evolución, la adhesión al tratamiento y el tamaño de las muestras.

Los suplementos de calcio reducen el recambio óseo en aproximadamente un 20%, de modo que no se puede descartar por completo que estos efectos hayan

enmascarado los posibles beneficios asociados con el *tai chi*. Según los investigadores, las investigaciones futuras deberán ser de mayor duración, ya que los cambios en la DMO se observan un año o más luego de comenzada cualquier intervención. En la presente revisión, solo 2 de los 11 estudios tuvieron 12 meses de duración. Los hallazgos del estudio que utilizó pQCT sugieren que este procedimiento es suficientemente preciso para conocer efectos del *tai chi* no identificables mediante absorciometría de rayos X de energía dual.

Los posibles beneficios asociados con la práctica de *tai chi* en las pacientes con OP deben conocerse muy bien para ser introducidos en los programas de salud. En este sentido, los resultados de la presente revisión son insuficientes. La información proporcionada por un número escaso de estudios, con riesgo alto de sesgo, sugiere que el *tai chi* podría ser beneficioso sobre la salud ósea en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas; sin embargo, los efectos fueron moderados y se relacionaron con la duración de la intervención, la intensidad de la actividad física y la adhesión al programa. Por lo tanto, se requieren más investigaciones de buen diseño para establecer conclusiones definitivas.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154084

 + Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 18 (2017) 26

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Masa ósea y marcadores de la remodelación...	• Dr. José M. Olmos Martínez. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander, España
1	La Osteoporosis es el Factor de Riesgo...	• Dr. J. Kaesmacher. Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Technical University Munich, Munich, Alemania
2	Eficacia de los Tratamientos para la Osteoporosis..	• Dra. A. V. Schwartz. Department of Epidemiology and Biostatistics, San Francisco, California, EE.UU.
3	La Ingesta de Lácteos es Protectora contra...	• Dr. S. Sahni. Hebrew SeniorLife Institute for Aging Research, Boston, Massachusetts, EE.UU.
4	El Ibandronato Aumenta la Concentración...	• Dr. C. Muschitz. St. Vincent Hospital, Academic Teaching Hospital of the Medical University of Vienna, Viena, Austria
5	Características Clínicas de 24 Pacientes...	• Dr. A. Anastasilakis. Department of Endocrinology, General Military Hospital, Tesalónica, Grecia
6	Asociación de la Cifosis Toracolumbar...	• Dr. Y. Wei. Department of Spine Surgery, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing, China
7	Relación entre los Niveles de Sulfato...	• Dr. C. Ohlsson. Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy University of Gothenburg, Gothenburg, Suecia
8	Influencia de los Niveles Séricos de Vitamina D...	• Dr. J. Tamaki. Department of Hygiene and Public Health, Osaka Medical College, Osaka, Japón
9	El Tai Chi y la Salud Ósea	• Dr. H. Guo. The Second Clinical College, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, China

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 18 (2017) 27-28

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál es el principal factor de riesgo de fracturas traumáticas de la apófisis odontoidea?	A) La densidad mineral ósea de la columna cervical. B) La presencia de quistes en el proceso odontoideo. C) La magnitud de los cambios degenerativos. D) Todos ellos.
2	Señale la opción correcta sobre los bisfosfonatos:	A) Son las drogas empleadas con mayor frecuencia para el tratamiento de los pacientes con osteoporosis. B) Resultan eficaces en pacientes diabéticos. C) Resultan eficaces en pacientes no diabéticos. D) Todas son correctas.
3	¿Cuáles son características de la osteoporosis?	A) Pérdida de masa ósea. B) Deterioro progresivo del tejido óseo. C) Incremento en el riesgo de fracturas. D) Todas las opciones son correctas.
4	¿Cuál de las siguientes no es una característica de la osteoporosis idiopática masculina?	A) Baja concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D. B) Bajo volumen de hueso trabecular. C) Aumento del espacio medular óseo. D) Mayor riesgo de fracturas.
5	Señale la opción correcta sobre el tratamiento con denosumab:	A) Cuanto mayor es su duración, mayor es el efecto rebote ante su interrupción. B) Cuanto menor es su duración, mayor es el efecto rebote ante su suspensión. C) Cuanto mayor es su duración, menor es el riesgo de fracturas vertebrales ante su abandono. D) Cuanto mayor es su duración, menor es el efecto rebote ante su cese.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La densidad mineral ósea de la columna cervical.	En un estudio reciente, la osteoporosis cervical fue el único factor predictivo de este tipo de fracturas en los modelos de variables múltiples.	A
2	Todas son correctas.	Los bisfosfonatos son las drogas empleadas con mayor frecuencia para el tratamiento de los pacientes con osteoporosis. Su administración resulta tan eficaz en pacientes diabéticos como en pacientes no diabéticos.	D
3	Todas las opciones son correctas.	La osteoporosis se caracteriza por pérdida de masa ósea y deterioro progresivo del tejido óseo, con el consiguiente incremento del riesgo de fracturas, la pérdida de la función física, el aumento de la morbimortalidad y la disminución de la calidad de vida.	D
4	Baja concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D.	La osteoporosis idiopática masculina se caracteriza por bajo volumen de hueso trabecular, aumento del espacio medular óseo, mayor riesgo de fracturas y ausencia de causas secundarias de osteoporosis.	A
5	Cuanto mayor es su duración, mayor es el efecto rebote ante su interrupción.	La administración de denosumab durante un período más prolongado se asoció con un efecto rebote más pronunciado, lo cual aumenta el riesgo de fracturas vertebrales.	A

GADOFEROL®. Solución Oral. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada frasco de 2 ml de GADOFEROL® contiene: Colecalciferol (Vitamina D3 100.000 UI) 2,5 mg. Excipientes c.s.p. **ACCION TERAPEUTICA:** Vitaminoterapia D por vía oral. La vitamina D optimiza la absorción y la utilización del fosfato y del calcio, para la normal calcificación del hueso. Actúa en conjunto con la calcitonina y la hormona paratiroidea, regulando la calcemia, mediante un incremento de los niveles plasmáticos de calcio y fosfato. Código ATC: A11CC05. **INDICACIONES:** Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D: raquitismo, osteomalacia. Prevención y el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con inapropiada ingesta de calcio y/o de vitamina D con los alimentos. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Este medicamento se debe tomar por vía oral. Puede administrarse puro o diluido en un poco de agua (puede quedar turbia) o leche de la mamadera. La posología de la vitamina D debe adecuarse a cada caso según el criterio médico. Prevención del raquitismo en niños hasta 5 años: un frasco monodosis cada 3 meses hasta el quinto año. Esta dosis puede duplicarse si el niño se expone poco al sol, o si su piel es muy pigmentada. No exceder los 10 a 15 mg por año (o sea 4 a 6 frascos monodosis por año). Profilaxis de la carencia vitamínica en el niño mayor y el adolescente: un frasco monodosis cada 3 meses en período de escaso sol. Prevención de la carencia de vitamina D en la mujer embarazada: un frasco monodosis en toma única hacia el 6to mes de gestación. Prevención de la carencia de vitamina D en el adulto y personas de edad: un frasco monodosis cada 3 meses. Tratamiento de carencia de vitamina D en el adulto y personas de edad: uno o dos frascos monodosis por mes. **CONTRAINDICACIONES:** Hipervitaminosis D, hipercalcemia, osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: insuficiencia renal, arteriosclerosis, hipersensibilidad a la vitamina D, sarcoidosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** El margen entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica es estrecho. Debe ajustarse la dosis tan pronto como se observe una mejoría clínica. La administración debe efectuarse bajo supervisión médica. El consumo en la dieta de alimentos fortificados con vitamina D debe reajustarse para evitar las alteraciones por la sobredosificación de vitamina D o análogos. Embarazo: No se han documentado inconvenientes con la ingesta de los requerimientos diarios de vitamina D. Sin embargo, puede ser peligroso para la madre y el feto, recibir excesivas cantidades de vitamina D. En embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D puede presentarse hipoparatiroidismo, hipercalcemia y en lactantes un síndrome de facies particular (tipi diablo) retardo mental y estenosis congénita de aorta. Amamantamiento: No se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales, si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D. Empleo en pediatría: Puede detenerse el crecimiento, en niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D. El uso en pacientes pediátricos debe realizarse bajo estricto control médico. Empleos en ancianos: En este grupo etario las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Pacientes bajo terapia anticonvulsiva: Para prevenir la osteomalacia, los pacientes que reciben terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D. Interacciones medicamentosas: El colestipol, la colestiramina y/o los aceites minerales reducen la absorción a nivel intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban administrarse en forma conjunta se deben aumentar la dosis de vitamina D en forma adecuada. Fármacos anticonvulsivantes y barbitúricos pueden reducir el efecto de la vitamina D, por acelerar su metabolismo hepático enzimático-inducido. Medicamentos empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D: los bisfosfonatos (como el pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida. Disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D, los antiácidos a base de sales de aluminio. En la terapia de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina, si se administran conjuntamente. Pueden incrementar el riesgo de hipercalcemia, los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D. En pacientes digitalizados la administración conjunta de vitamina D puede generar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales que contienen fosfatos puede inducir riesgo de hiperfosfatemia. **REACCIONES ADVERSAS:** La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en tratamientos prolongados o en una sola dosis puede conducir a una severa intoxicación. La hipercalcemia producida por la administración crónica de vitamina D puede generar: nefrocalcinosis, calcificación vascular generalizada y calcificación de otros tejidos blandos, lo que puede causar hipertensión y daño a nivel renal. Estos efectos pueden presentarse principalmente en circunstancias donde la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia. En caso de intoxicación por vitamina D puede devenir la muerte por daño vascular o renal. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: constipación (más frecuente en niños), aumento de la sed, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, cefalea, cansancio, sequedad de boca. En casos severos: prurito, dolor óseo, dolores musculares, hipertensión arterial, pérdida de peso, turbidez en la orina y/o convulsiones. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACION:** Envases conteniendo 1 frasco con 2 ml de solución oral. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Jul-2015.

ADROMUX®: comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido recubierto contiene ibandronato monosódico monohidratado 168,75 mg. (equivalente a 150 mg de ácido ibandrónico), excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** inhibidor de la resorción ósea. Antiosteopéneo y antiosteoporótico. **INDICACIONES:** ADROMUX® está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** 1 comprimido mensual de ADROMUX® por vía oral, preferentemente el mismo día de cada mes, por la mañana en ayunas, con 1 vaso lleno con agua de bajo contenido mineral (agua de la canilla), por lo menos una hora antes del desayuno o de la ingesta de otras bebidas o medicaciones. Debiendo permanecer de pie o en posición sentada, con el tronco erguido, evitando recostarse durante los 60

minutos posteriores a su ingestión. Los comprimidos no deben ser masticados, triturados o succionados. Los pacientes no deben comer o beber (excepto agua), o tomar otras medicaciones durante, al menos, 60 minutos siguientes a la toma de ADROMUX®. El comprimido debe ser tomado en la misma fecha cada mes. No se debe tomar 2 comprimidos en una misma semana. Si el paciente olvida la dosis mensual, y faltan más de 7 días para la próxima toma, deberá tomar el comprimido en la mañana siguiente al día en que lo recuerde. Luego deberá retomar la toma mensual de ADROMUX®, en el día programado originalmente. Si el paciente olvida la dosis mensual, y faltan entre 1 y 7 días para la próxima toma de ADROMUX®, deberá esperar hasta la próxima toma de ADROMUX® que corresponda. Luego deberá retomar la toma mensual del comprimido de ADROMUX®, en el día agendado originalmente. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquier componente de la fórmula. Inhabilidad para pararse o sentarse erguido durante por lo menos 60 minutos después de la ingesta del comprimido. Hipocalcemia no corregida. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** generales y metabolismo mineral: todos los pacientes deben mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Los pacientes deben recibir suplementación con calcio y vitamina D si el aporte de la dieta resultara inadecuado. No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos, o con insuficiencia hepática. No se requiere ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La hipocalcemia al igual que otros trastornos del metabolismo óseo y disturbios óseos, deben tener tratamiento efectivo antes de administrar ADROMUX®. Trastornos gastrointestinales: los bifosfonatos, pueden provocar desórdenes en el tracto gastrointestinal superior, tales como disfagia, esofagitis, úlceras esofágicas y gástricas. Los pacientes deben ser informados para cumplir las instrucciones de toma, de forma de reducir al mínimo los riesgos de estos efectos, y deben ser aconsejados a discontinuar el uso y buscar atención médica si ocurriesen o se intensificaran, síntomas de irritación esofágica, dolor al tragar, dolor retro-esternal o acidez. Renal: ADROMUX® no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min). Osteonecrosis de mandíbula: la mayoría de los casos se ha observado en pacientes con cáncer sometidos a procedimientos odontológicos y en tratamiento con bifosfonatos por vía endovenosa, aunque algunos casos han ocurrido en pacientes tratados por vía oral por osteoporosis postmenopáusica o con otros diagnósticos. Son factores de riesgo para su desarrollo el padecer cáncer, terapias asociadas al cáncer (corticosteroides, quimioterapia, radioterapia) y presencia de co-morbilidades (por ejemplo anemia, coagulopatías, infecciones, enfermedad dental previa). La cirugía dental puede exacerbar la osteonecrosis de mandíbula en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos. No hay datos disponibles aún, que sugieran que discontinuar el tratamiento reduce el riesgo de osteonecrosis. Fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias del fémur: se han informado fracturas atípicas de baja energía o por traumatismo de bajo impacto de la diáfisis femoral. En todo paciente con antecedentes de exposición a bifosfonatos que presente dolor en el muslo o en la ingle, debe sospecharse una fractura atípica y realizar la evaluación correspondiente. Dolor músculo esquelético: se ha reportado en forma infrecuente dolor severo, ocasionalmente discapacitante de origen óseo, articular y/o muscular, en pacientes que reciben bifosfonatos por osteoporosis postmenopáusica, que en la mayoría de los casos desaparece al suspender el tratamiento. El tiempo de aparición del síntoma varía desde días a meses luego del inicio de la administración de la droga. En estudios clínicos con ibandronato y placebo el porcentaje de aparición de estos síntomas fue similar. Se deberá evaluar la discontinuación ante la aparición de síntomas severos. Interacciones medicamentosas: ADROMUX® no inhibe el sistema hepático del citocromo P450 ni parece competir con el sistema de transporte de drogas a nivel renal. Los antiácidos, suplementos de calcio o productos que contienen cationes polivalentes como el aluminio, hierro, magnesio o vitaminas disminuyen la absorción de ADROMUX®, por lo que la administración de dichos productos debe realizarse por lo menos 60 minutos después de la toma oral de ADROMUX®. La aspirina y otros AINES pueden provocar irritación gastrointestinal, por lo que deben tomarse precauciones en caso de toma simultánea con ADROMUX®. Estudios clínicos farmacocinéticos en voluntarios sanos que recibían ranitidina, demostraron un incremento del 20% en la absorción de ibandronato clínicamente no significativo. Los bifosfonatos interfieren con los agentes utilizados para obtener imágenes óseas. Embarazo, lactancia y uso en pediatría: no existe información sobre el riesgo fetal en humanos. Causan daño fetal en animales, por lo que existe el riesgo teórico de daño fetal si una mujer se embaraza luego de completar un ciclo de tratamiento con bifosfonatos. No deben ser usados durante el embarazo a menos que, el potencial beneficio justifique el riesgo para la madre y el feto. No se sabe si el ibandronato se excreta a través de la leche materna. No se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos. **REACCIONES ADVERSAS:** hipertensión, dispepsia, náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal, artralgia, dolor de espalda, dolor de extremidades, osteoartritis localizada, mialgia, calambres musculares, gripe, nasofaringitis, bronquitis, infecciones urinarias, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, mareos, estado tipo gripal y síntomas de fase aguda, insomnio, combinación de erupción prurítica, macular, papular, generalizada, eritematosa; dermatitis; dermatitis alérgica, medicamentosa; eritema y exantema. A nivel ocular: uveítis y esclerítis. Con posterioridad a su aprobación se han identificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, angioedema, broncoespasmo y exantema; hipocalcemia; dolor óseo, articular o muscular, de tipo severo e incapacitante, osteonecrosis de mandíbula. Hallazgos de laboratorio: se ve una disminución en los niveles totales de fosfatasa alcalina, en los grupos de tratamiento activos comparados con placebo, propio de la acción farmacodinámica de los bifosfonatos. No hay diferencia comparada con placebo para las anomalías de laboratorio indicativas de disfunción hepática, hipocalcemia o hipofosfatemia. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 1 y 3 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2012.

ADROMUX®

ACIDO IBANDRONICO 150 mg

El Ibandronato de Gador

TAMBIEN
x 3 comprimidos
recubiertos



- Una toma mensual¹
- Beneficio a largo plazo²
- Reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas³



PRESENTACIONES:

Envases con 1 y 3 comprimidos recubiertos conteniendo 150 mg de ácido ibandronico.

1. Prospecto Adromux®, Gador S.A., FUR ANMAT: Ene 2012. 2. Miller P, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. Osteoporos Int 2012; 23: 1747-1756. 3. Harris S.T, et al. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: result of a meta-analysis of phase III studies. Curr Med Res Opin 2008; 24 (1): 237-245.



Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

Gadofe[®]rol

VITAMINA D₃
Colecalciferol 100.000 UI

Más allá del sol

- Mejora la absorción de calcio y fósforo favoreciendo la mineralización ósea ¹
- Aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas ¹
- Previene la osteomalacia y el raquitismo ¹
- Favorece la cantidad y calidad ósea ¹
- Apto para diabéticos ²
- Libre de gluten ²



Presentación:
Frasco monodosis de 2 ml
conteniendo 2,5 mg
de Colecalciferol
(Vitamina D₃ 100.000 UI)

605892 ROE 717-10

1. Mansur JL. Calcio y vitamina D: acciones moleculares e implicancias para la salud. En Uauy R, Carmuega E y Belizán J (Eds.). El papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea y más allá [Internet]. Buenos Aires: CESNI; 2012 [citado: 10 dic 2015]. p. 107-126. Disponible en: <http://files.cloudpier.net/cesni/biblioteca/El-papel-del-Calcio-y-la-vitamina%20D.pdf>
2. Datos en archivos Gador.