

Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

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

Volumen 18, Número 5, Febrero 2018

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A- Autorregulación estructural ósea y relaciones músculo-hueso
José Luis Ferretti, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - Fracturas por Osteoporosis durante la Suspensión del Tratamiento con Bisfosfonatos
Bindon B, Adams W, Camacho P y col.
Endocrine Practice, Nov 2017 7

2 - Asociación entre el Estado de Salud Mental y la Densidad Mineral Ósea. Análisis de una Encuesta de Salud y Nutrición de Corea entre 2008 y 2010
Hahn C, Oh J, Kim T y col.
Plos One 12(11):1-10, Nov 2017 9

3 - El Efecto a Largo Plazo del Aporte Complementario Materno de Calcio sobre el Crecimiento de los Niños Difiere entre los Varones y las Mujeres en una Población con Baja Ingesta de Calcio
Ward K, Jariou L, Prentice A
Bone 103: 31-38, 2017 10

4 - Factores de Riesgo Nutricionales de Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas
Berriche O, Chiraz A, Jamoussi H y col.
Alexandria Journal of Medicine
53(2):187-192, Jun 2017 12

5 - Tratamiento Médico de la Osteoporosis Grave y Nuevo Concepto de Osteoporosis Grave Avanzada
Seok Choi H, Young Park S, Chung Y y col.
Osteoporosis and Sarcopenia 2(1):13-19, 2016 14

Novedades seleccionadas

6 - Recambio Óseo en la Diabetes Tipo 2 y Cirugía Bariátrica
Crawford M, Pham N, Kashyap S y col.
Endocrine Practice, Nov 2017 18

7 - Las Comorbilidades en Relación con Dos Niveles de Vitamina D
Furuie I, Mauro M, Borba V y col.
Osteoporosis International, Nov 2017 19

8 - Asociación entre el Uso de Glucocorticoides y el Riesgo de Fracturas
Kageyama G, Okano T, Morinobu A y col.
Bone Reports 17(6):3-8, Nov 2016 22

9 - Afectación de la Masa Ósea en Pacientes con Fibrosis Quística
Chirita-Emandi A, Sheperd S, Ahmed S y col.
Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism 30(8):807-814, Ago 2017 24

Otras novedades 25
Contacto directo 27
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 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	7
Bioquímica	7
Cardiología	7
Cirugía	6
Diabetología	6, 7
Diagnóstico por Laboratorio	7
Endocrinología y Metabolismo	A, 7, 9
Epidemiología	5, 7
Farmacología	1, 5
Fisiatría	A
Gastroenterología	6, 10
Geriatría	1, 2, 5, 7
Kinesiología	A
Medicina Deportiva	A
Medicina Familiar	1, 2, 6, 7
Medicina Interna	A, 1, 2, 6, 7
Nefrología y Medio Interno	7
Nutrición	3, 4, 6, 7, 9
Obstetricia y Ginecología	3, 5
Ortopedia y Traumatología	A, 1-3, 6, 8
Pediatría	3, 9
Reumatología	7
Salud Mental	2
Salud Pública	2, 7
Transplantes	10

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

ADROMUX®

Ácido ibandrónico 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 – 75 – 100 AP

Diclofenac sódico

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 A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaia, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lotterberger, Olindo Martino, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. 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 N° 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, Paula Rey, Helena H. Salemi, León A. Schurman, 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 - Autorregulación estructural ósea y relaciones músculo-hueso

Self-regulation of bone structure and muscle-bone relationships

José Luis Ferretti

Profesor Doctor, Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Hospital del Centenario y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

Raúl Sergio Beribé, Instituto Universitario Gran Rosario, Rosario, Argentina

Sergio Hugo Lüscher, Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Hospital del Centenario y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

Romina González, Centro de Mediciones Deportivas, Rosario, Argentina

Laura Marcela Nocciolino, Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Hospital del Centenario y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

Nicolás Pilot, Instituto Universitario Gran Rosario, Rosario, Argentina

Leandro Pisani, Instituto Universitario Gran Rosario, Rosario, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Los huesos móviles de todos los vertebrados autorregulan la rigidez de su estructura trabecular y cortical mediante un mecanismo retroalimentado llamado mecanostato óseo.¹ Los osteocitos sensan las deformaciones del tejido duro provocadas por el uso, y detectan "señales de error" por exceso o defecto de deformación local. En respuesta a esas señales, los osteocitos liberan mediadores celulares estimulantes o inhibidores de la formación o la destrucción ósea, según el caso, por los osteoblastos y osteoclastos vecinos.² El proceso continúa hasta anular las señales de error (normalización de la rigidez ósea). Esto provee una constante redistribución del tejido mineralizado en función de su rigidez, que adecua el diseño arquitectónico óseo al uso mecánico,³ como ocurriría en un edificio inteligente que pudiera modificar la distribución de sus vigas y columnas según la carga soportada cada día. El mecanostato reacciona así, en forma direccional, al *input* mecánico derivado del peso corporal y de las contracciones musculares regionales,⁴⁻¹⁰ regulando la rigidez estructural ósea.¹¹ El sistema, *per se*, podría mantener una resistencia ósea adecuada a los esfuerzos fisiológicos máximos, con un factor de seguridad¹² cercano a 6 (necesidad de 6 veces más carga que la fisiológica máxima para fracturar el hueso); pero su funcionamiento también es perturbado, en forma sistémica (no direccional) por factores endocrinometabólicos, desvinculados del en-

torno mecánico, que controlan variables más vitales que la integridad esquelética.¹³ Estos factores afectan a los osteocitos, los osteoblastos y los osteoclastos en forma homogénea en todo el esqueleto y, por lo tanto, pueden desplazar el punto de referencia (*setpoint*) del mecanostato para la detección de las señales de error. En consecuencia, la estructura ósea sólo puede deteriorarse por dos razones: falta de *input* (desuso mecánico), o desplazamiento del *setpoint* del mecanostato (perturbación sistémica), y siempre lo hará por defectos de la distribución, no necesariamente de la masa, del tejido mineralizado. La jerarquización de la secuencia (entorno mecánico > mecanostato > optimización del diseño) como factor determinante de la resistencia ósea, por encima de la mera acumulación de masa mineralizada, ha revolucionado el diagnóstico de fragilidad ósea y la relación entre osteopenias y osteoporosis.¹² Las osteoporosis ya no son consideradas osteopenias intensas, según los valores de puntaje Z de contenido mineral óseo (CMO) y puntaje T de densidad mineral ósea (de proyección, DMO) propuestos por la OMS,¹⁴ medidos por densitometría estándar (absorciometría de rayos X de energía dual [DXA]). Hoy se las define como fragilidades osteopénicas (criterio estructural/biomecánico de los *National Institutes of Health* [NIH]¹⁵), que deben diagnosticarse empleando otros métodos. Las osteoporosis, aunque siempre derivadas de una osteopenia, ya no son enfermedades de la masa, sino del diseño estructural óseo, y el diseño estructural óseo es función direccional del uso mecánico de cada hueso. Esto ha revalorizado el análisis de la potencialidad mecánica de la musculatura como *input* del mecanostato, evaluando la masa muscular del cuerpo (diagnóstico de sarcopenia, factible por DXA o bioimpedancia eléctrica) o, mejor, la fuerza de la musculatura regional (diagnóstico de dinapenia, sólo posible por dinamometría). De forma complementaria, la eficiencia arquitectónica del diseño de la estructura ósea es evaluable

en secciones óseas obtenidas mediante tomografía computarizada periférica cuantitativa (pQCT,¹⁶ por su sigla en inglés, o pQCT de alta resolución [HR-pQCT]), por encima del valor diagnóstico densitométrico. Existen múltiples variables tomográficas descriptoras de la estructura trabecular (número, espesor, separación y conectividad de las trabéculas, etc.) y cortical (perímetros periósteo y endocortical, espesor cortical, áreas y momentos de inercia [MI] de las secciones corticales, *buckling ratio*, etc.) de distintos huesos. La pQCT puede determinar también la DMO volumétrica ([DMOV] no de proyección como la DMO medida por DXA) de las "rodajas" óseas estudiadas, que es un indicador de la rigidez intrínseca del tejido mineralizado. Multiplicando los MI seccionales óseos calculados para flexión y torsión por la DMOv del tejido cortical, pueden calcularse los respectivos índices de resistencia ósea (*bone strength index* [BSI]) para flexión y torsión, que crecen con la perifericidad de la distribución del tejido cortical respecto de los correspondientes ejes de deformación del hueso.¹⁷ El *buckling ratio* evalúa el adelgazamiento cortical respecto del diámetro del hueso, y expresa el riesgo de falla ósea por enrollamiento (*buckling*) parietal, independientemente de los MI. Las relaciones funcionales entre cualesquiera de los MI(*y*) y la DMOv(*x*) expresan, tomográficamente, las asociaciones, siempre inversas, entre la eficiencia de la distribución del tejido cortical para resistir deformación en el sitio estudiado (evaluada por los MI) y la dificultad para deformarlo con una carga dada (rigidez, propiedad proporcional a la DMOv). Las correspondientes curvas, que hemos denominado de distribución/calidad,³ describen las relaciones entre la eficiencia del trabajo y la dificultad de estimulación del mecanostato por el entorno mecánico (es decir el estado funcional del sistema) en cada sitio esquelético estudiado. Su uso permite diagnosticar alteraciones funcionales del sistema, cuya etiología (que es la de la osteopenia/osteoporosis del paciente) puede definirse ulteriormente con criterio biomecánico. Combinando el análisis de variables óseas y musculares se pueden evaluar diferentes relaciones hueso/músculo (h/m).^{18,19} Las principales de ellas asocian indicadores densitométricos de masa ósea (CMO corporal) o tomográficos de masa (CMO total, cortical o trabecular, área cortical), calidad (DMOv), diseño (perímetros óseos, espesor cortical, MI) y resistencia (BSI) óseos (*y*) con indicadores densitométricos o tomográficos de la masa muscular (masa magra corporal medida por DXA o bioimpedancia eléctrica, área muscular del *scan* medida por pQCT) o la fuerza muscular dinamométrica (*x*). Su

uso permite distinguir dos tipos de etiologías no excluyentes para las osteopenias y osteoporosis. En primer lugar, las mecánicas, con relaciones h/m normales que indican una correspondencia entre las reducciones de masas ósea y muscular, y sugieren un entorno mecánico insuficiente con metabolismo normal, cuyo tratamiento debería orientarse a la estimulación direccional sistemática de la estructura ósea mediante ejercicios. En segundo término, las sistémicas o metabólicas, con relaciones h/m bajas, que indican una masa ósea menor que la que correspondería a la masa muscular presente, lo que sugiere un entorno metabólico alterado, con un tratamiento principalmente farmacológico.^{12,13} También puede evaluarse el porcentaje de cobertura del factor de seguridad para un hueso dado (estimado en alrededor de 6 en términos de estrés),¹ que naturalmente está a cargo del mecanostato. Esto puede lograrse determinando la fuerza máxima de la musculatura que afecta al hueso (dinamometría); calculando la masa mineralizada que debería presentar la sección del hueso para soportar 6 veces esa fuerza (masa ósea necesaria); midiendo la cantidad de esa masa efectivamente presente en la sección (pQCT - masa ósea presente), y calculando luego la relación porcentual entre las masas óseas presente y necesaria. La investigación actual de las alteraciones biomecánicas óseas y de las interrelaciones músculo-hueso requiere analizar y estandarizar las variables óseas y musculares referidas más arriba, en poblaciones de individuos normales de ambos sexos que presenten distintos grados de actividad física, desde la inmovilización absoluta o la ingravidez hasta la práctica deportiva de élite, con igual o diferente afectación de las mitades superior e inferior, o derecha e izquierda del cuerpo.^{3,5,20}

Los trabajos del Centro de Estudios del Metabolismo Fosfocálcico de la Universidad Nacional de Rosario están complementándose actualmente con la coparticipación interdisciplinaria de la Unidad de Estudios Biomecánicos Osteomusculares del Instituto Universitario Gran Rosario y el Centro de Mediciones Deportivas de la Secretaría de Bienestar Social de la Provincia de Santa Fe, en coordinación con la *German Space Agency* (DLR), la *Manchester Metropolitan University*, la Universidad Metropolitana de Barranquilla, Colombia, y el Hospital Infantil Federico Gómez y el Instituto del Seguro Social, de México. Estos estudios novedosos están aproximando el diagnóstico de osteoporosis a la concepción estructural/biomecánica de los NIH,¹⁵ con mejoras previsible en la correlación diagnóstico/terapéutica y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

CMO, contenido mineral óseo; DMO, densidad mineral ósea; DXA, absorciometría de rayos X de energía dual; NIH, *National Institutes of Health*; pQCT, tomografía computarizada periférica cuantitativa; HR-pQCT, pQCT de alta resolución; MI, momentos de inercia; DMOv, DMO volumétrica; BSI, índices de resistencia ósea (*bone strength index*); h/m, relación hueso/músculo.

Autoevaluación del artículo

Los huesos móviles de los vertebrados autorregulan la rigidez de su estructura mediante el mecanismo retroalimentado denominado mecanostato óseo.

¿Cuál de los siguientes factores influye sobre el mecanostato óseo en forma no direccional?

- A, Las contracciones musculares regionales; B, El peso corporal; C, La estructura ósea; D, Los factores endocrinometabólicos; E, Todos los enumerados.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/133759

Cómo citar este artículo

Ferretti JL, Beribé RS, Lüscher SH, González R, Nocciolino LM, Pilot N, Pisani N. Autorregulación estructural ósea y relaciones músculo-hueso. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 18(5):4-6, Feb 2018.

How to cite this article

Ferretti JL, Beribé RS, Lüscher SH, González R, Nocciolino LM, Pilot N, Pisani N. Self-regulation of bone structure and muscle-bone relationships. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 18(5):4-6, Feb 2018.

Bibliografía

1. Frost HM. Cybernetic aspects of bone modeling and remodeling, with special reference to osteoporosis and whole-bone strength. *Am J Hum Biol* 13:235-248, 2001.
2. Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 94:25-34, 2014.
3. Capozza RF, Rittweger J, Reina PS, Mortarino P, Nocciolino LM, Feldman S, Ferretti JL, Cointry GR. pQCT-assessed relationships between diaphyseal design and cortical bone mass and density in the tibiae of healthy sedentary and trained men and women. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 13:195-205, 2013.
4. Frost HM, Schönau E. The "muscle-bone unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:571-590, 2000.
5. Rantalainen T, Nikander R, Daly RM, Heinonen A, Sievänen H. Exercise loading and cortical bone distribution at the tibial shaft. *Bone* 48:786-791, 2011.
6. Reina P, Cointry GR, Nocciolino L, Feldman S, Ferretti JL, Rittweger J, et al. Analysis of the independent power of age-related, anthropometric and mechanical factors as determinants of the structure of radius and tibia in normal adults. A pQCT study. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 15:10-22, 2015.
7. Hars M, Biver E, Chevalley T, Herrmann F, Rizzoli R, Ferrari S, et al. Low lean mass predicts incident fractures independently from FRAX: a prospective cohort study of recent retirees. *J Bone Miner Res* 31:2048-2056, 2016.
8. Reider L, Beck T, Alley D, Miller R, Shardell M, Schumacher J, et al., the Health ABC Study. Evaluating the relationship between muscle and bone modeling response. *Bone* 90:152-158, 2016.
9. Sioen I, Lust E, De Henauw S, Moreno LA, Jiménez-Pavón D. Associations between body composition and bone health in children and adolescents: A systematic review. *Calcif Tissue Int* 99:557-577, 2016.
10. Somay-Rendu E, Duboeuf F, Boutroy S, Chapurlat RD. Muscle mass is associated with incident fracture in postmenopausal women: The OFELY study. *Bone* 2016 (doi: 10.1016/j.bone.2016.10.024 [Epub ahead of print]).
11. Ehrlich PJ, Lanyon LE. Mechanical strain and bone cell function: a review. *Osteoporos Int* 13:688-700, 2002.
12. Ferretti JL, Frost HM. Osteopenias and osteoporosis. Muscle-bone interactions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk. En: *Orthopaedic issues in osteoporosis*. An YH (ed.), Boca Raton (FL), CRC Press, pp. 203-217; 2002.
13. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mech Ageing Devel* 124:269-279, 2003.
14. Kanis JA, Devogelaer P, Christiansen C, Johnston CC, Khaltvaev N. Practical guide for the use of bone mineral density measurements in the assessment of treatment of osteoporosis. A position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 6:256-262, 1996.
15. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. JAMA 285:785-791, 2001.
16. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Noninvasive analysis of bone mass, structure, and strength. En: *Orthopaedic Issues in Osteoporosis*. An YH (ed.), Boca Raton (FL), CRC Press, pp. 145-167; 2002.
17. Cointry GR, Ferretti JL, Reina PS, Nocciolino LM, Rittweger J, Capozza RF. The pQCT "Bone Strength Indices" (BSIs, SSI). Relative mechanical impact and diagnostic value of the indicators of bone tissue and design quality employed in their calculation in healthy men and pre- and post-menopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 14:29-40, 2014.
18. Cure-Cure C, Capozza RF, Cointry GR, Meta M, Cure-Ramírez P, Ferretti JL. Reference charts for the relationships between dual-energy X-ray absorptiometry-assessed bone mineral content and lean mass in 3,063 healthy men and premenopausal and postmenopausal women. *Osteopor Int* 16:2095-2106, 2005.
19. Ireland A, Ferretti JL, Rittweger J. Imaging of the muscle-bone relationship. *Curr Osteoporos Rep* 12:486-495, 2014.
20. Ireland A, Capozza RF, Cointry GR, Nocciolino L, Ferretti JL, Rittweger J. Meagre effects of disuse on the human fibula are not explained by bone size or geometry. *Osteoporos Int* 28:633-641, 2017.

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 - Fracturas por Osteoporosis durante la Suspensión del Tratamiento con Bisfosfonatos

Bindon B, Adams W, Camacho P y colaboradores

University of Chicago, Chicago; Loyola University Medical Center, Maywood, EE.UU.

[Osteoporotic Fractures During Bisphosphonate Drug Holiday]

Endocrine Practice, Nov 2017

Durante la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos se observan fracturas en hasta 15% de los pacientes, con tasas mayores a los 4 y 5 años de la suspensión. En individuos con mayor riesgo de fracturas sobre la base de su densidad mineral ósea, edad u otros factores de riesgo, se sugiere el seguimiento cuidadoso tras la interrupción de esta terapia.

En individuos que reciben bisfosfonatos en forma crónica se observa, en ocasiones, efectos adversos poco frecuentes, como fracturas atípicas del fémur y osteonecrosis de mandíbula, por lo que muchos médicos indican la suspensión esporádica del tratamiento, si bien existe poca información sobre la duración ideal de esta interrupción. En Estados Unidos se recomienda suspender la terapia tras 5 años del tratamiento por vía oral o 3 años del uso intravenoso de estos fármacos si el riesgo de fracturas es moderado, o 10 y 6 años, respectivamente, si el riesgo es alto. El objetivo del presente estudio fue continuar una investigación previa en la que se observó que rápidamente tras la suspensión de la terapia el riesgo de fracturas clínicas era mayor, especialmente cuando la densidad mineral ósea (DMO) era baja o la edad era avanzada, para definir con mayor precisión los parámetros clínicos y de laboratorio que se relacionan con mayor riesgo de fracturas.

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas informatizadas de 401 pacientes con osteopenia u osteoporosis en quienes se suspendió el tratamiento con bisfosfonatos. Al inicio de la interrupción de la terapia se registraron diversos datos demográficos, el antecedente de tratamientos previos, la DMO, los valores de diversos marcadores de recambio y estado óseo (como telopéptido C y fosfatasa alcalina específica del hueso, parathormona, calcio y vitamina D) y los informes clínicos de fracturas. Estos parámetros fueron revisados dos veces por año en los primeros 2 años, y luego una vez por año. Se clasificaron las fracturas según la región del esqueleto donde aparecieron. Para el análisis estadístico se usó la prueba de la *t* de Student con corrección de Satterthwaite y la de Wilcoxon, y

modelos de regresión logística binaria y de modelos mixtos lineales.

Resultados

De los 401 individuos incluidos, 371 eran mujeres, en 62 se constataron fracturas al inicio de la suspensión de los tratamientos y 10 presentaron fracturas antes del inicio de la interrupción de los bisfosfonatos; estos últimos fueron excluidos de la investigación. Tras la identificación de las fracturas se reinició el tratamiento con bisfosfonatos, y en ciertos pacientes se tomó la misma decisión por otras causas: deterioro de la DMO, aumento en los marcadores de recambio óseo, mayor riesgo de fracturas clínicas y tiempo transcurrido. En ciertos individuos la mayor edad o la fragilidad fueron la causa por la que se reinició la terapia, incluso a pesar de la estabilidad en la DMO o los valores en los marcadores óseos. La decisión de continuar la suspensión o de iniciar nuevamente el tratamiento fue individual, sobre la base de los criterios clínicos del médico tratante. En los 391 individuos incluidos finalmente en el análisis, el promedio de edad al inicio de la suspensión de la terapia fue de 66.86 ± 10.57 años, el 92.6% era caucásico y la duración del consumo de bisfosfonatos fue de 6.34 ± 3.23 años (entre 6 meses y 30 años). Antes de la interrupción, el 61.6% recibía alendronato, el 34.3%, risedronato, el 13.3%, ibandronato y el 6.91%, ácido zoledrónico. No se observaron diferencias entre el fármaco administrado y el riesgo de fracturas ($p > 0.51$). Al comparar los sujetos que presentaron fracturas con aquellos en quienes no se constató esta complicación se halló que la edad en los primeros era mayor en comparación con estos últimos, si bien la diferencia no fue significativa (66.42 ± 10.18 años contra 69.24 ± 12.26 años, respectivamente, $p = 0.09$); el índice de masa corporal fue similar entre los grupos (25.98 ± 5.48 frente a 25.30 ± 4.99 , en ese orden, $p = 0.37$). La incidencia anual de aparición de fracturas fue del 3.7% al 9.9% en los seis años posteriores al inicio de la suspensión, con mayor riesgo en el cuarto y el quinto año (9.9% y 9.8%, respectivamente). En un paciente se identificó osteonecrosis de la mandíbula, diagnosticada por un cirujano maxilofacial tras la falla en la curación de un tratamiento de conducto, a los 18 meses de la interrupción del consumo de bisfosfonatos. En siete individuos se detectaron fracturas del fémur relacionadas con osteoporosis durante el seguimiento,

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

pero en ninguno se hallaron fracturas subtrocantéricas de ese hueso.

La media de la DMO basal en el cuello femoral de la cohorte era de $0.78 \pm 0.011 \text{ g/cm}^2$, con un puntaje T de -1.83 ± 0.83 . Al comparar los pacientes en quienes se observó o no fractura durante el seguimiento se detectó que la DMO era significativamente peor en los primeros ($0.75 \pm 0.12 \text{ g/cm}^2$ frente a $0.79 \pm 0.10 \text{ g/cm}^2$, $p = 0.03$), así como el puntaje T ($p = 0.01$). Se estimó que por cada unidad de mayor puntaje T en el cuello femoral la probabilidad de que hubiera fracturas era 37% menor (*odds ratio* de 0.63, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.43 a 0.93, $p = 0.02$). La media de la DMO en la columna lumbar era de $1.03 \pm 0.19 \text{ g/cm}^2$ en la cohorte completa al inicio de la suspensión del tratamiento, con un puntaje T de -1.37 ± 1.47 ; los niveles de fosfatasa alcalina, 25-hidroxivitamina D y parathormona eran de $9.69 \pm 3.80 \text{ } \mu\text{g/l}$, $45.16 \pm 16.87 \text{ ng/ml}$ y $45.13 \pm 25.94 \text{ pg/ml}$, en ese orden, sin diferencias entre los grupos en cuanto a estos valores. Durante el seguimiento, en todos los individuos se observó aumento significativo de la concentración de vitamina D con respecto a los valores iniciales ($p < 0.001$), mientras que la DMO del cuello femoral se redujo levemente, en forma no significativa ($p = 0.052$). Este último fenómeno fue más notorio tras 12, 24, 36, 48 y 60 meses. No se constataron cambios significativos en la DMO de la columna lumbar ($p = 0.20$) o los niveles de parathormona ($p = 0.10$) durante el seguimiento, en forma independiente de la terapia previa o la presencia o no de fracturas. Se detectó una diferencia mínima en el promedio de concentración de fosfatasa alcalina entre pacientes con fracturas o sin estas ($p = 0.058$), que fue más pronunciada tras 36 meses, con mayor concentración en quienes presentaron fracturas (11.13 ± 0.55 contra 14.70 ± 1.31).

Discusión y conclusiones

En la actualidad se desconoce la duración ideal de la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos, pero se considera que en pacientes que presentan fracturas por fragilidad o deterioro de la DMO, y posiblemente también en quienes hay aumento en los marcadores de recambio óseo, se debería reiniciar la terapia. Previamente se evaluaron los resultados de esta estrategia en un grupo de mujeres posmenopáusicas que recibieron alendronato por 4 a 5 años, y se halló que la suspensión se asociaba con mayor riesgo de fracturas vertebrales clínicas, menor DMO de la cadera y mayores niveles de los marcadores, en comparación con aquellas que continuaban la terapia. Otro autor observó que la mayor edad y la menor DMO de la cadera al momento de la interrupción de los bisfosfonatos eran los mejores predictores de fracturas en los 5 años posteriores. El seguimiento de la DMO y los valores de los marcadores de recambio óseo no se relacionaban con el riesgo de fracturas. Los valores de DMO y de marcadores de recambio óseo son menores y mayores, respectivamente, durante la suspensión de la terapia con alendronato o con ácido zoledrónico, pero son mejores en comparación con los niveles previos al

tratamiento con estos bisfosfonatos. Los autores del presente estudio habían sugerido que el riesgo de fracturas clínicas durante la suspensión del tratamiento era mayor cuando la DMO era peor y la edad de los individuos era mayor, y que estas complicaciones aparecían en forma temprana, lo que se correlacionaba con mayores niveles de fosfatasa alcalina a los 6 meses de la interrupción (además del aumento de otros marcadores de recambio). Otros investigadores afirmaron que cuando hay riesgo bajo de fracturas el tratamiento es innecesario, mientras que si el riesgo es leve se debería usar bisfosfonatos por 3 a 5 años y luego suspenderlos hasta que la DMO se reduzca en forma considerable. Si el riesgo es moderado, recomendaron el tratamiento por 5 a 10 años, luego la suspensión por 3 a 5 años o hasta que la DMO se deteriore considerablemente o aparezcan fracturas; en sujetos con riesgo alto se debería administrar bisfosfonatos por 10 años, luego suspenderlos por 1 a 2 años o hasta detectar estas complicaciones o menor DMO. Una alternativa propuesta para el uso de este tipo de fármacos es el consumo de raloxifeno o teriparatida. Se sugirió que el tiempo transcurrido entre la suspensión y las reevaluaciones de DMO y marcadores óseos debería variar sobre la base de la afinidad de unión de los distintos bisfosfonatos, con un año si se usó risedronato, 1 a 2 años para el alendronato y 2 a 3 en caso de consumo de ácido zoledrónico. Otra estrategia propuesta para la determinación de la suspensión de los bisfosfonatos es la valoración de la DMO en el cuello femoral; en caso de que el puntaje T sea < -2.5 tras 3 a 5 años de tratamiento, el riesgo de fracturas sería alto y se recomendaría continuar el tratamiento, así como en pacientes con fracturas vertebrales (a pesar de que la DMO sea mayor, entre -2.5 y -2.0). Sólo en individuos con puntajes T > -2.0 habría bajo riesgo de fracturas y se podría plantear la interrupción de la terapia. En Estados Unidos se considera que existe alto riesgo de fracturas si hubo antecedentes de fracturas relacionadas con osteoporosis antes de la terapia con bisfosfonatos o durante esta, si la edad es avanzada, si los puntajes de fragilidad son altos o si hay bajos puntajes T en la cadera. Si el riesgo es alto se sugiere administrar estos fármacos por 10 años vía oral (o 6 años vía intravenosa) y reevaluar periódicamente los factores de riesgo y la DMO. Si el riesgo no es alto, se recomienda usar estos compuestos por 3 a 5 años, luego suspenderlos por 2 a 3 años y hacer una reevaluación del riesgo. Estas sugerencias se refieren específicamente al abordaje de mujeres posmenopáusicas, pero se cree que serían aplicables a hombres ancianos y pacientes con osteoporosis secundaria a glucocorticoides. En la consulta clínica cotidiana, la valoración de la arquitectura y las características físicas del hueso es poco práctica, por lo que la decisión de continuar el uso de bisfosfonatos se debe basar por el momento en criterios clínicos.

En el presente estudio se observó que en sujetos en quienes aparecieron fracturas durante el seguimiento, los valores de DMO del cuello femoral basales eran menores, si bien la reducción en este parámetro

fue similar en comparación con aquellos que no presentaron fracturas. El riesgo de fracturas se correlacionó en forma directa con el puntaje T de esa región del hueso. En los individuos con fracturas, la edad era levemente mayor, si bien esta diferencia no fue significativa, por lo que en estos pacientes y aquellos con DMO baja se debería hacer un seguimiento más cuidadoso durante la suspensión de la terapia. El mayor riesgo de fracturas se observó entre los 4 y 5 años luego de la interrupción, a diferencia de resultados previos en los que se había detectado más casos en los primeros 2 años. Es posible que esta diferencia se deba a que en el presente estudio se registraron todas las fracturas, y no únicamente aquellas relacionadas tradicionalmente con la osteoporosis (los bisfosfonatos también protegerían contra estas lesiones). Los niveles de fosfatasa alcalina específica del hueso fueron mayores tras 36 meses de la suspensión de la terapia en los pacientes con fracturas, pero la diferencia no fue significativa. No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto al tipo de tratamiento recibido antes de la interrupción. Los autores concluyen que durante la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos se observan fracturas en hasta el 15% de los pacientes, con tasas mayores a los 4 y 5 años de la suspensión. En individuos con mayor riesgo de fracturas sobre la base de su DMO, edad u otros factores de riesgo, se sugiere el seguimiento cuidadoso tras la interrupción de esta terapia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156821

2 - Asociación entre el Estado de Salud Mental y la Densidad Mineral Ósea. Análisis de una Encuesta de Salud y Nutrición de Corea entre 2008 y 2010

Hahn C, Oh J, Kim T y colaboradores

Catholic University of Korea, Paldal-gu, Corea del Sur

[Association between Mental Health Status and Bone Mineral Density: Analysis of the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey]

Plos One 12(11):1-10, Nov 2017

Los trastornos mentales, incluidos los niveles altos de estrés, la depresión y la ideación suicida, se asocian con menor densidad mineral ósea, especialmente en mujeres premenopáusicas y hombres.

Los trastornos mentales representan un problema importante de salud pública, dado que se asocian con peor calidad de vida y deterioro funcional. Se estima que el 25% de las personas presenta algún tipo de trastorno en cierto momento de sus vidas, y muchas veces existen enfermedades físicas concomitantes que podrían estar interrelacionadas. Esta comorbilidad puede implicar mayor carga de la enfermedad a nivel funcional y económico, por mayores gastos para el sistema de salud, y los desafíos terapéuticos son

más importantes. Existen pruebas sobre la relación entre diversos trastornos mentales y la enfermedad cardiovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la diabetes, entre otros cuadros crónicos. En sujetos con osteoporosis se observa pérdida de masa ósea y alteraciones en la microarquitectura del hueso, que predisponen a la aparición de fracturas y se asocian con mayor morbimortalidad y peor calidad de vida. Hay indicios de que podría existir cierta interrelación entre la osteoporosis y las enfermedades mentales, especialmente la depresión. El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación entre la densidad mineral ósea (DMO) y la presencia de trastornos mentales en adultos coreanos que participaron en una encuesta nacional de nutrición y salud.

Métodos

Se realizó una encuesta transversal nacional en Corea en la que se consultó sobre la salud y la nutrición de los individuos, y se llevaron a cabo exámenes físicos de los participantes mediante visitas a los domicilios y el uso de unidades móviles de seguimiento. Se incluyeron 15.876 individuos, y en el presente estudio se analizaron aquellos ≥ 20 años, los cuales fueron divididos en tres grupos: hombres, mujeres premenopáusicas y mujeres posmenopáusicas (en estas últimas habría menor DMO en diversas regiones óseas). Se excluyeron los sujetos con información incompleta sobre variables importantes, como la DMO o los resultados del cuestionario de salud mental. Se realizaron estudios de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, *dual-energy radiography absorptiometry*) en las unidades móviles para determinar la DMO en el cuello femoral, la columna lumbar y el fémur total. Se usaron cuestionarios de salud mental que fueron administrados bajo supervisión de alguno de los investigadores, y se evaluaron los niveles de estrés (entre ausentes y graves), la depresión (en forma dicotómica, según si los participantes habían sentido tristeza o desesperanza que afectaran su vida diaria por ≥ 2 semanas continuas en el último año) y la ideación o los intentos de suicidio (también en forma dicotómica). Para el análisis estadístico se usó la prueba de *chi* al cuadrado, modelos de regresión logística multivariada y análisis de varianza y covarianza; se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

La media de edad de los participantes fue de 62.8 ± 0.2 años, 35.3 ± 0.2 años y 43.7 ± 0.3 años en las mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas y los hombres, respectivamente, y en estos grupos la prevalencia de estrés moderado a grave fue del $29\% \pm 0.9\%$, $34\% \pm 0.8\%$ y $27.1\% \pm 0.7\%$ ($p = 0.0001$), en el mismo orden. El $22.1\% \pm 0.8\%$ de las mujeres posmenopáusicas informó depresión, frente al $16.4\% \pm 0.6\%$ de las premenopáusicas y el $9.2\% \pm 0.4\%$ de los hombres ($p < 0.0001$); en estos grupos,

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

la tasa de ideación suicida fue del $27.4\% \pm 1\%$, $18.5\% \pm 0.7\%$ y $10.6\% \pm 0.4\%$, en ese orden ($p < 0.0001$). Al comparar la DMO entre los grupos según los parámetros de salud mental, se hallaron diferencias significativas: el estrés moderado a grave se correlacionó con menor DMO en todas las áreas del hueso evaluadas en los hombres, tras ajustar los resultados por edad e índice de masa corporal (primer modelo), e incluso tras un ajuste posterior que incluyó, además, tabaquismo, consumo de alcohol, ejercicio, nivel educativo y de ingresos (segundo modelo), o bien síndrome metabólico, diabetes e hipertensión arterial (tercer modelo). En mujeres premenopáusicas la depresión se asoció con menor DMO en la columna lumbar y el cuello femoral (primer y segundo modelo), y en el tercer modelo también se relacionó con menor DMO en el fémur total en ese grupo, además de menor DMO en la columna lumbar en los hombres. La ideación suicida se correlacionó con menor DMO en el fémur total de las mujeres posmenopáusicas, en las otras dos regiones óseas de las mujeres premenopáusicas y en el cuello femoral y el fémur total en los hombres en el primer modelo; en el segundo modelo se relacionó con menor DMO en la columna lumbar y el cuello femoral de las mujeres premenopáusicas, así como en el cuello femoral y el fémur total de los hombres, mientras que en el tercer modelo se relacionó con menor DMO en el cuello femoral y el fémur total de los hombres.

Discusión y conclusiones

Si bien previamente se había informado que habría relación entre la DMO y la salud mental, las investigaciones sobre este tema fueron generalmente pequeñas y se centraron especialmente en la depresión. En el presente estudio se evaluaron diversos trastornos de la salud mental, como depresión, estrés (con distintos niveles) e ideación suicida, y se registraron datos de muchos participantes. Los hallazgos sugieren que varios de estos síntomas psiquiátricos se relacionan con la DMO en tres regiones del esqueleto, tanto en mujeres (premenopáusicas y posmenopáusicas) como en hombres. Se detectó que el estrés moderado a grave se relaciona con menor DMO en los hombres, posiblemente por alteraciones en la secreción de diversas hormonas, incluidos menores niveles de testosterona, fenómeno que se asocia con menor DMO y mayor riesgo de osteoporosis. Estos resultados fueron significativos, incluso tras el ajuste por edad, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, ejercicio, educación, ingresos, síndrome metabólico y enfermedades como diabetes o hipertensión arterial. No se observó que el estrés afectara considerablemente la DMO en las mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas, a pesar de que en ellas también podría inducir trastornos en la secreción de hormonas sexuales (como menor concentración de estrógenos,

compuestos importantes para mantener una DMO adecuada). La depresión se relacionó con menor DMO en mujeres premenopáusicas, y, en parte, también en hombres, pero no parece afectar este parámetro en las mujeres posmenopáusicas, posiblemente por los cambios hormonales importantes que se observan luego de la menopausia; la magnitud del impacto que este fenómeno tiene sobre la DMO sería superior, en comparación con el efecto de los cambios psicológicos. La ideación suicida se relacionó con menor DMO en todos los grupos evaluados en uno de los modelos, y se postuló que la causa podría ser el impacto considerable de esta alteración sobre los niveles hormonales, en forma independiente de que la concentración de hormonas sexuales sea baja (como en el caso de las mujeres posmenopáusicas). Sin embargo, cuando se hizo el ajuste por múltiples variables, en el tercer modelo solo se detectó correlación entre la ideación suicida y menor DMO en hombres. Los autores concluyen que los trastornos mentales se asocian con menor DMO, especialmente en mujeres premenopáusicas y hombres.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156825

3 - El Efecto a Largo Plazo del Aporte Complementario Materno de Calcio sobre el Crecimiento de los Niños Difiere entre los Varones y las Mujeres en una Población con Baja Ingesta de Calcio

Ward K, Jariou L, Prentice A

University of Southampton, Southampton, Reino Unido; MRC Keneba, Keneba, Gambia

[Long-Term Effects of Maternal Calcium Supplementation on Childhood Growth Differ between Males and Females in a Population Accustomed to a Low Calcium Intake]

Bone 103: 31-38, 2017

El consumo de un nivel adecuado de calcio es fundamental para asegurar un crecimiento esquelético apropiado en la población pediátrica. Según lo hallado, el efecto del aporte complementario de calcio durante el embarazo difiere según el sexo de los niños.

El consumo de un nivel adecuado de calcio es fundamental para asegurar un crecimiento esquelético apropiado en la población pediátrica. No obstante, en diferentes estudios disponibles no se observaron efectos significativos ante el aporte complementario de calcio al evaluar el crecimiento y la mineralización ósea. Tampoco se cuenta con estudios de duración suficiente como para conocer el efecto sostenido del tratamiento o efectuados en poblaciones con bajo consumo habitual de calcio.

De acuerdo con la información obtenida en estudios realizados en la región rural de Gambia donde la ingesta de calcio es baja, el aporte complementario de calcio tiene efectos diferentes según el sexo y la edad. Por ejemplo, se observó una aceleración del

crecimiento al administrar carbonato de calcio a varones prepúberes, que se tradujo en un aumento de la altura y el crecimiento óseo durante la adolescencia. Dicho efecto no se verificó en mujeres tratadas con el mismo esquema. El seguimiento a largo plazo indicó que las mujeres que habían recibido el aporte complementario de calcio durante la prepubertad crecieron más tempranamente, pero presentaron una talla significativamente inferior al final del crecimiento, en comparación con el grupo control.

En otro estudio, los autores observaron que el aporte complementario materno de calcio durante el embarazo se asoció con una movilización mineral ósea superior durante la lactancia, en comparación con las mujeres que recibieron placebo. Esto provocó disminución de la densidad mineral ósea, aun a los 5 años de seguimiento. El aporte suplementario no tuvo efectos sobre los niños en el momento del nacimiento o durante los meses posteriores de seguimiento. Tampoco se observaron efectos sobre la densidad mineral ósea de los niños. Los varones presentaron peso corporal y talla mayores a las 52 semanas, aunque no se registraron diferencias al respecto entre ambos sexos a los 8 a 12 años. Es decir, los varones y las mujeres tuvieron diferentes índices de crecimiento.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar si el aporte complementario materno de calcio tiene efectos duraderos sobre el crecimiento, la maduración ósea y la composición corporal de los niños una vez que alcanzan los 8 a 12 años. En segundo lugar, se definieron los efectos del aporte suplementario sobre los compartimentos óseos tibiales trabecular y cortical y sobre la composición corporal.

Pacientes y métodos

El estudio fue realizado en Gambia. Participaron niños de 7.8 a 11.9 años cuyas madres habían recibido aporte complementario con 1.500 mg de carbonato de calcio o placebo en forma diaria, desde la semana 20 de gestación hasta el final del embarazo. El consumo medio diario de calcio durante el estudio fue 1831 mg/día entre las madres que recibieron el aporte suplementario y 356 mg/día en el grupo placebo.

Los parámetros antropométricos evaluados incluyeron la talla y su relación con la edad. Este último análisis tuvo lugar con el fin de estimar la madurez de acuerdo con las referencias aportadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). También se valoró el peso corporal, la circunferencia del brazo y el pliegue cutáneo. Con dicho fin se empleó absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*) y tomografía computarizada cuantitativa periférica (TCCp).

El análisis estadístico fue realizado mediante el programa *Linear Model*. Las diferencias según el sexo de los participantes fueron estimadas mediante análisis de varianza (ANOVA). Los grupos conformados con el fin de analizar el efecto del sexo y del aporte complementario de calcio fueron: varones o mujeres cuyas madres habían recibido calcio durante el

embarazo (V-Ca o M-Ca, respectivamente) y varones o mujeres cuyas madres habían recibido placebo durante el embarazo (V-P o M-P, en el mismo orden).

Resultados

Participaron 216 varones y 231 mujeres de una media de 9.3 y 9.2 años, respectivamente. Los varones tuvieron peso y talla superiores, en comparación con las mujeres, a las 2 y 52 semanas de vida, respectivamente. No se hallaron diferencias significativas entre ambos sexos al evaluar la talla, la talla para la edad, el peso y la circunferencia del brazo a los 8 a 12 años entre los individuos cuyas madres habían recibido calcio. En cambio, en el grupo cuyas madres habían recibido placebo, las mujeres tuvieron una textura significativamente mayor que la de los varones.

En el grupo M-Ca se observaron huesos más pequeños y menos mineralizados que en el grupo V-Ca. Las diferencias entre ambos sexos no fueron acentuadas en el grupo placebo. Las mujeres presentaron pliegue cutáneo y masa adiposa mayores y menor masa magra, en comparación con los varones en ambos grupos. Las mujeres tuvieron mayor textura que la de los varones a los 8 a 12 años. En cuanto a las variables óseas, el grupo M-Ca presentó huesos más pequeños y menos mineralizados, en comparación con el grupo V-Ca, en tanto que el grupo M-P presentó huesos más grandes y menos mineralizados, en comparación con el grupo V-P.

Se obtuvieron interacciones significativas entre el sexo y la administración de suplementos de calcio al evaluar la talla, la talla para la edad, el peso y la circunferencia del brazo. El grupo M-Ca presentó peso y talla significativamente menores, en comparación con el grupo M-P. Además, el grupo M-Ca tuvo huesos significativamente más pequeños y menos mineralizados que el grupo M-P, aunque dichas diferencias no fueron significativas a nivel de la cadera. En cuanto a los varones, el grupo V-Ca presentó huesos más grandes y contenido mineral superior, en comparación con el grupo V-P, aunque las diferencias entre ambos grupos no resultaron significativas.

La aplicación de DXA indicó que el grupo M-Ca tuvo menos masa adiposa que el grupo M-P, en tanto que el grupo V-Ca presentó un nivel de masa adiposa significativamente superior que el grupo V-P. La circunferencia del brazo fue mayor en el grupo V-Ca que en el grupo V-P. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos M-Ca y M-P al evaluar la masa adiposa. Tampoco se registraron diferencias significativas entre los grupos ante la valoración de la masa magra.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar un efecto específico sobre el crecimiento según el sexo luego de la infancia. En este sentido, las mujeres cuyas madres habían recibido aporte complementario de calcio durante el embarazo tuvieron huesos más pequeños y menos mineralizados, talla y peso menores, menos

masa adiposa y más masa magra, en comparación con las mujeres cuyas madres no habían recibido dicho aporte complementario. No obstante, la consideración de la contextura corporal al momento del estudio indicó que el tamaño esquelético, la composición corporal y el contenido mineral óseo fueron adecuados. En cuanto a los varones, tanto el peso como la altura, la circunferencia del brazo, la masa adiposa y los parámetros óseos fueron mayores para el grupo cuyas madres habían recibido aporte complementario de calcio durante el embarazo, aunque las diferencias frente al grupo placebo no fueron considerables.

Los autores indican que el aporte complementario materno de calcio influyó sobre la trayectoria de crecimiento de manera diferente según el sexo. Mientras que las mujeres presentaron una contextura física y una masa adiposa menores, los varones tuvieron una tendencia de aumento de dichos parámetros a los 8 a 12 años de edad. Además, el aporte complementario materno de calcio se asoció con una disminución del índice de crecimiento de las hijas mujeres. Es posible que el aporte complementario materno de calcio haya generado cambios en el momento de la pubertad específicos según el sexo, de manera que se observó un retraso entre las mujeres y un adelanto en los varones. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales que permitan corroborar esta hipótesis.

Los resultados obtenidos coincidieron con lo hallado en un estudio longitudinal anterior realizado por los mismos autores. Según los resultados, el empleo de suplementos de calcio en varones prepúberes se asoció con una aceleración del crecimiento puberal y con una finalización temprana de éste. Como resultado, la estatura de estos participantes fue menor que la de aquellos del grupo placebo. No se verificó el mismo resultado ante la valoración del peso y la masa magra. Además, el aporte complementario de calcio no tuvo un efecto similar en las mujeres.

Las características del crecimiento observadas en el presente estudio podrían vincularse con la concentración de IGF-1 y leptina en el cordón umbilical. Ambos parámetros se ven afectados por los cambios del estado nutricional materno. No obstante, también se informó que las diferencias de crecimiento según el sexo en respuesta al aporte complementario de calcio coinciden con diferencias de susceptibilidad ante las modificaciones de la dieta materna, lo cual podría vincularse con variables epigenéticas.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron la ausencia de evaluaciones bioquímicas o efectuadas durante la pubertad. También se destacó la naturaleza *post hoc* del análisis. Es necesario contar con investigaciones adicionales que permitan conocer los mecanismos implicados en los resultados obtenidos, así como las consecuencias sobre el estado de salud a largo plazo.

Conclusión

El aporte complementario materno de calcio en poblaciones con baja ingesta habitual de este mineral

modifica el crecimiento y la maduración ósea durante la infancia, en forma específica según el sexo. Dicho efecto se observó ante la valoración de diferentes parámetros independientes, en niños de 8 a 12 años.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156827

4 - Factores de Riesgo Nutricionales de Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas

Berriche O, Chiraz A, Jamoussi H y colaboradores

National Institute of Nutrition, Tunis, Túnez

[*Nutritional Risk Factors for Postmenopausal Osteoporosis*]

Alexandria Journal of Medicine 53(2):187-192, Jun 2017

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial cuya aparición se vincula principalmente con factores de riesgo genéticos que afectan el metabolismo óseo. No obstante, existen factores de riesgo exógenos, como las características de la dieta, que son importantes especialmente desde el punto de vista terapéutico.

Los pacientes con osteoporosis presentan disminución de la masa y afectación de la arquitectura ósea que resultan en un incremento de la fragilidad. Este cuadro es frecuente en mujeres posmenopáusicas y constituye un problema a nivel de la salud pública. En la actualidad, el diagnóstico de osteoporosis es efectuado mediante la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) con absorciometría de rayos X de energía dual. La disminución de la DMO constituye el factor de riesgo principal para la aparición de fracturas.

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial cuya aparición se vincula principalmente con factores de riesgo genéticos que afectan el metabolismo óseo. No obstante, existen factores de riesgo exógenos, como las características de la dieta, que son importantes especialmente desde el punto de vista terapéutico. Tanto el calcio como la vitamina D son componentes claves del metabolismo óseo. Sin embargo, los micronutrientes y otras vitaminas también son esenciales para el metabolismo óseo.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los factores nutricionales de riesgo de osteoporosis mediante la comparación de un grupo de mujeres con dicho cuadro clínico frente a un grupo control.

Pacientes y métodos

El estudio fue transversal y se llevó a cabo en 60 mujeres posmenopáusicas atendidas en forma ambulatoria en un servicio de reumatología. La detección sistemática de la osteoporosis tuvo lugar mediante la evaluación de la DMO. El grupo control estuvo integrado por 30 mujeres sin osteoporosis. Todas fueron evaluadas desde el punto de vista antropométrico para conocer el peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC).

Se empleó un registro de comidas de acuerdo con lo informado por las participantes con el fin de conocer los hábitos alimentarios durante los últimos 10 años, incluida la ingesta calórica total y el perfil de nutrientes consumidos. Las participantes también fueron evaluadas mediante un cuestionario incluido en el *National Health and Nutrition Program* (PNNS), conformado por 20 ítems que abarcan la mayoría de los alimentos que pueden consumirse, organizados en 6 grupos. El análisis de los datos fue descriptivo y multivariado y se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 17.0.

Resultados

Las participantes tenían un promedio de 56 años. Las pacientes con osteoporosis presentaron la menopausia en forma más temprana, en comparación con el grupo control. El 71.7% de las pacientes no había modificado sus hábitos alimentarios durante los últimos 10 años. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar el perfil nutricional. El consumo calórico diario fue similar en ambos grupos. Para las pacientes con osteoporosis, dicho consumo fue de 2131.43 ± 782.34 kcal/día, en tanto que para el grupo control fue de 2097.61 ± 706.49 kcal/día.

El consumo de proteínas fue excesivo en los dos grupos. En cambio, la ingesta de fibras fue baja y comparable en ambos. En cuanto a los ácidos grasos poliinsaturados, su consumo fue mayor entre las mujeres osteoporóticas, en tanto que el consumo de ácidos grasos monoinsaturados fue significativamente inferior entre las mujeres con osteoporosis que en las del grupo control. La ingesta de calcio y potasio fue significativamente menor entre las mujeres con osteoporosis, en comparación con el grupo control. De igual modo, las pacientes con osteoporosis consumieron un nivel menor de cobre, magnesio y fósforo que las del grupo control, aunque la diferencia entre ambos grupos no fue significativa. Los dos grupos presentaron una ingesta insuficiente de vitamina D.

El consumo de leche y lácteos fue significativamente menos frecuente entre las pacientes con osteoporosis, en comparación con el grupo control. En cambio, el consumo de carne fue más frecuente en el primer grupo, el cual presentó una frecuencia significativamente superior de consumo de carnes y huevos en comparación con el grupo control. En cuanto al consumo de frutas y vegetales, los resultados indicaron un nivel significativamente inferior entre las mujeres con osteoporosis, en comparación con el grupo control, en tanto que la frecuencia de consumo de cafeína fue notoriamente mayor en presencia de osteoporosis.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la ingesta de ácidos grasos saturados fue significativamente mayor entre las mujeres con osteoporosis, en comparación con el grupo control, y estuvo por encima de los valores recomendados de

ingesta total de ácidos grasos saturados del 12%. El consumo de ácidos grasos monoinsaturados fue significativamente menor entre las pacientes con osteoporosis que entre las del grupo control. Tanto en ensayos clínicos como en estudios preclínicos se halló que el efecto de los lípidos sobre el hueso depende del nivel de saturación y longitud de las cadenas de los ácidos grasos. Por ejemplo, se informó que una dieta rica en ácidos grasos saturados disminuye la absorción de calcio y la mineralización ósea. Además, el consumo de grasas se asocia con el estado inflamatorio, a su vez implicado en la resorción ósea. Es posible que los lípidos tengan una acción dual de acuerdo con la cual sus efectos pueden ser proinflamatorios o antiinflamatorios según su estructura y metabolismo.

En diferentes estudios se informó una correlación entre el consumo de proteínas y el metabolismo óseo. De acuerdo con dicha correlación, el déficit de una determinada proteína genera un desequilibrio del calcio. El aumento de la ingesta de proteínas aumenta la carga ácida a eliminar por vía renal, con la consiguiente pérdida de calcio. Según lo estimado por los autores, la duplicación del consumo de proteínas se asocia con un aumento del 50% de la excreción de calcio. En coincidencia, la relación entre el calcio y las proteínas es el determinante más importante de la formación de hueso durante la tercera década de vida. De hecho, se informó una correlación inversa entre el consumo de proteínas y la pérdida de tejido óseo entre las mujeres de 55 años en adelante.

Debe considerarse que la ingesta adecuada de proteínas es importante ya que el déficit proteico afecta el metabolismo óseo, en tanto que el exceso también resulta desfavorable. En diferentes estudios epidemiológicos se observa que el aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas se asocia con el consumo de proteínas de origen animal y se correlaciona en forma inversa con el consumo de proteínas de origen vegetal. En un estudio reciente realizado en mujeres de 45 a 49 años se halló una mejoría de la DMO ante la ingesta de niveles elevados de fibra. No obstante, también se sugirió que la abundancia de fibras en la dieta puede afectar dicho parámetro, aunque los datos epidemiológicos disponibles hasta el momento indican que las fibras tienen un papel beneficioso en la dieta.

En cuanto a la asociación entre el consumo de calcio y la salud ósea, los estudios publicados hasta el momento indican una asociación positiva entre ambas variables. Sin embargo, también se sugirió que la correlación entre el nivel de calcio consumido y la salud ósea es moderada, tanto en niños como en adultos, debido a que el calcio es un nutriente con un techo de absorción; es decir, el aumento del consumo más allá de los 800 a 1200 mg diarios de calcio no se traduce en un efecto beneficioso sobre el hueso. El potasio compensa las modificaciones del pH, lo cual resulta beneficioso para el hueso ante un exceso de acidez. Según los resultados de estudios recientes, el consumo adecuado de potasio favorece la retención de calcio, en tanto que la disminución de la ingesta de potasio se asocia con un aumento del riesgo de fracturas

osteoporóticas. La vitamina D favorece la incorporación activa de calcio a partir del tracto digestivo, efecto especialmente observado ante un nivel bajo de consumo de calcio en la dieta.

La asociación entre el consumo de frutas y vegetales y la osteoporosis fue evaluada en numerosos estudios. En la gran mayoría de los casos los efectos observados fueron protectores. Por ejemplo, se informó un efecto protector ante la aparición de osteoporosis en individuos de diferentes edades. Es posible que el consumo de frutas y vegetales tenga un efecto alcalinizante mediado por las propiedades fitoestrogénicas de los polifenoles. Además, algunos vegetales de hoja verde aportan una cantidad de calcio significativa. Es decir, el consumo de frutas y vegetales se asocia en forma positiva con la disminución del riesgo de osteoporosis.

Es sabido que el calcio tiene un papel protector sobre el hueso, aunque no se cuenta con estudios concluyentes sobre la asociación entre el consumo de productos lácteos y la DMO. Es decir, no es posible concluir que la ingesta de lácteos tiene un efecto protector sobre la salud y la DMO en mujeres posmenopáusicas. La ausencia de una asociación positiva entre ambas variables podría deberse a la intervención de factores que modifican la absorción y la excreción de calcio. Según los resultados de un estudio realizado en 2001, la ingesta de proteínas de origen animal se asocia con la pérdida de masa ósea y el aumento de la frecuencia de fracturas de cadera en comparación con la ingesta de proteínas de origen vegetal. El aumento del riesgo de osteoporosis ante el consumo excesivo de carne roja fue informado por diferentes autores, aunque los resultados disponibles al respecto son heterogéneos. La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central presente en diferentes bebidas. No obstante, aumenta la excreción urinaria de calcio y el riesgo de fracturas. También se informó que disminuye la DMO.

Conclusiones

Existe una asociación entre las características de la dieta y el riesgo de osteoporosis. En consecuencia, es importante consumir alimentos preventivos, que favorezcan la formación y la conservación del hueso. La aplicación de estrategias nutricionales de prevención puede resultar ventajosa, con lo cual se aconseja promover una dieta equilibrada desde las primeras etapas de vida ya que esto determinará la velocidad de pérdida ósea durante el envejecimiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156910

5 - Tratamiento Médico de la Osteoporosis Grave y Nuevo Concepto de Osteoporosis Grave Avanzada

Seok Choi H, Young Park S, Chung Y y colaboradores

Dongguk University, Chun-Gu; Dankook University College of Medicine, Seúl; Ajou University School of Medicine, Suwon, Corea del Sur

[*Medical Treatment of Severe Osteoporosis Including New Concept of Advanced Severe Osteoporosis*]

Osteoporosis and Sarcopenia 2(1):13-19, 2016

Se requieren criterios más precisos para la evaluación de la osteoporosis, con estratificación de la enfermedad según el número de fracturas y según su localización. El tratamiento intensivo de la osteoporosis grave reduce el riesgo de morbimortalidad y de nuevas fracturas.

La osteoporosis es una osteopatía metabólica caracterizada por alteraciones de la estructura ósea, que se acompaña por aumento en el riesgo de fracturas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define osteoporosis como una densidad mineral ósea (DMO) 2.5 desviaciones estándar por debajo de los valores normales para un adulto joven (puntaje $T \leq -2.5$). La definición de osteoporosis grave incluye el puntaje T y la presencia de al menos una fractura por fragilidad ósea (FFO).

La osteoporosis se ha convertido en las últimas décadas en un importante problema sanitario, con prevalencia creciente en la población anciana y con un incremento continuo en los costos de salud. Las fracturas asociadas con osteoporosis causan morbilidad y discapacidad significativas, reducen la calidad de vida y aumentan la mortalidad. Entre el 20% y el 30% de los ancianos con osteoporosis y con fractura de cadera fallecen en el transcurso del primer año, el 40% de ellos no logra la deambulacion independiente y el 60% tiene alguna discapacidad un año después de la fractura.

La incidencia de FFO varía según los países. En Estados Unidos se ha informado que el 40% de las mujeres blancas y el 13% de los hombres blancos tienen al menos una FFO después de los 50 años. En Asia, con el rápido incremento de la población anciana, existe un aumento importante en la incidencia de FFO. Algunos expertos consideran que para 2050, el 50% de todas las FFO ocurrirán en Asia. En Corea, los estudios epidemiológicos indican una prevalencia de osteoporosis en mayores de 50 años del 35.5% (mujeres) y del 7.5% (hombres), pero los expertos llaman la atención sobre el subregistro y sobre el subtratamiento de este problema.

La aparición de FFO implica un aumento del riesgo de fracturas subsiguientes. Los pacientes con FFO vertebrales tienen un riesgo entre 3 y 5 veces mayor de presentar una nueva fractura en el año subsiguiente, con respecto a los individuos sin FFO previa. El tratamiento médico es importante en los pacientes de riesgo para reducir la incidencia de nuevas fracturas. En esta revisión, los autores actualizan los conocimientos sobre 4 clases de fármacos antiosteoporóticos: moduladores selectivos del receptor de estrógeno

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

(SERM), bisfosfonatos, anticuerpos monoclonales activadores del receptor para el ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL) y parathormona (PTH). Discuten también las limitaciones de la actual definición de la OMS para osteoporosis grave y proponen el concepto de osteoporosis grave avanzada (OGA) para un diagnóstico más preciso y para un tratamiento más ajustado.

SERM

Raloxifeno

El estudio *Multiple Outcomes of Raloxifene (MORE)* analizó los efectos del raloxifeno en 7705 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. El raloxifeno disminuyó el riesgo acumulativo de nuevas fracturas vertebrales, aumentó la DMO y disminuyó los biomarcadores de recambio óseo durante el período de tratamiento (36 meses). La presencia de fracturas vertebrales y su gravedad fueron determinadas por análisis visual semicuantitativo de las radiografías vertebrales. En el subgrupo de pacientes con fracturas más graves (n = 614), el raloxifeno, en dosis de 60 mg/día, disminuyó el riesgo a los 3 años de nuevas fracturas vertebrales (riesgo relativo [RR] = 0.74, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.54 a 0.99; p = 0.048) y no vertebrales (*hazard ratios* [HR] = 0.53, IC 95%: 0.29 a 0.99; p = 0.046). En la fase extendida del estudio MORE, el RR acumulado de nuevas fracturas vertebrales a los 4 años se redujo en los pacientes con raloxifeno, tanto para la dosis de 60 mg/día como para la de 120 mg/día. No se observó, en cambio, disminución a largo plazo del riesgo de fracturas no vertebrales.

El estudio *Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE)* evaluó los efectos del raloxifeno en mujeres con cáncer de mama y fracturas no vertebrales. No se observaron efectos en el riesgo de fracturas no vertebrales a los 8 años, aunque se verificó una disminución significativa del riesgo en el subgrupo de mujeres con fracturas vertebrales graves al inicio del estudio.

Bazedoxifeno

Un estudio clínico controlado con placebo, aleatorizado, con doble enmascaramiento y con seguimiento a 3 años, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (n = 6847; edad: 55 años a 85 años), analizó los efectos del bazedoxifeno (20 mg/día y 40 mg/día), del raloxifeno (60 mg/día) y de un placebo. Tanto el bazedoxifeno como el raloxifeno redujeron el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en un 45%, con relación al placebo. En un análisis *post hoc* de esta misma cohorte, en un subgrupo de mujeres con alto riesgo de fracturas (n = 1772), el bazedoxifeno (20 mg/día) redujo el riesgo de fracturas no vertebrales en un 50% con relación al placebo (p = 0.02) y en un 44% con relación al raloxifeno (p = 0.05).

El tratamiento con bazedoxifeno en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis redujo significativamente el riesgo de fracturas vertebrales tanto en el grupo total como en el grupo de alto

riesgo, y el riesgo de fracturas no vertebrales en el grupo de alto riesgo.

Bisfosfonatos

Alendronato

El estudio *Fracture Intervention Trial (FIT)* fue un ensayo aleatorizado sobre 2027 mujeres posmenopáusicas de entre 55 años y 81 años (media = 71 años), con baja DMO de la cabeza femoral y fracturas vertebrales previas. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente para recibir alendronato o un placebo y el seguimiento fue a 3 años. En el grupo alendronato, el 8% presentó nuevas fracturas vertebrales, frente al 15% en el grupo placebo (RR = 0.53; IC 95%: 0.41 a 0.61). Después de 3 años de seguimiento, el alendronato redujo significativamente el riesgo global de fracturas, el riesgo de fracturas vertebrales, el riesgo de fracturas de cadera y el riesgo de fracturas de muñeca, en comparación con el placebo.

Risedronato

En 1999 se comunicaron los resultados del estudio VERT-NA, un trabajo aleatorizado en mujeres posmenopáusicas menores de 85 años (media: 69 años), con fracturas vertebrales. Las participantes (n = 2458) fueron asignadas aleatoriamente para recibir risedronato o un placebo por 3 años. El risedronato redujo significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, en comparación con el placebo (RR = 0.59; IC 95%: 0.43 a 0.82). Se observó una reducción del riesgo del 65% en el primer año de tratamiento. El risedronato redujo también el riesgo de fracturas no vertebrales.

El estudio VERT-MN, realizado en Europa y en Australia, mostró también reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas tratadas con risedronato por 3 años, frente a un placebo.

Ibandronato

El estudio BONE fue un estudio multicéntrico realizado en América del Norte y en Europa para evaluar los efectos del ibandronato oral en un tratamiento a 3 años. El estudio incluyó 2946 mujeres posmenopáusicas (edad promedio: 69 años), con osteoporosis y con fracturas previas.

El ibandronato redujo significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales frente al placebo. En cambio, el efecto protector del fármaco para las fracturas no vertebrales se observó solo en el subgrupo de alto riesgo (puntuaje T del cuello femoral menor de -3.0).

El estudio *Dosing Intra Venous Administration (DIVA)* comparó el ibandronato intravenoso con el ibandronato oral por un año. Se incluyeron 1395 mujeres posmenopáusicas (edad promedio: 65.5 años), con osteoporosis y fracturas previas. El ibandronato intravenoso aumentó la DMO más que el ibandronato oral, pero no hubo diferencia en el riesgo de nuevas fracturas entre los 2 grupos.

Zoledronato

El estudio *Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial* (HORIZON-PFT) analizó los efectos a los 3 años de la inyección anual de zoledronato (5 mg) en 3889 mujeres posmenopáusicas (edad promedio: 73 años), con osteoporosis y con fracturas vertebrales. El estudio fue realizado en Estados Unidos, Europa y Asia. El riesgo de fracturas vertebrales se redujo en un 70%, de fracturas no vertebrales en un 25% y de fracturas de cadera en un 41%, con respecto al placebo. En el análisis extendido, a los 6 años se observó reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales en el grupo con zoledronato, pero no del riesgo de fracturas no vertebrales.

En el estudio *HORIZON Recurrent Fracture Trial* (HORIZON-RFT) se observó reducción del riesgo de fracturas y disminución de la mortalidad en un grupo de mujeres y de hombres con FFO de cadera.

Anticuerpos monoclonales RANKL

Denosumab

La prevención de fracturas con denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis fue demostrada en el estudio *Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every Six Months* (FREEDOM), un estudio clínico aleatorizado, de fase III, de 3 años de duración, controlado con un placebo y con doble enmascaramiento. El estudio incluyó 7868 pacientes, que recibieron 60 mg subcutáneos de denosumab cada 6 meses, por 36 meses. El denosumab redujo significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en un 68% (RR = 0.32, IC 95%: 0.26 a 0.41; $p < 0.001$) y el riesgo de fracturas de cadera en un 40%. La eficacia de la reducción del riesgo de fracturas se observó también en los subgrupos de alto riesgo y en las pacientes mayores de 75 años.

PTH

Teriparatide

El teriparatide es un agente anabólico compuesto por los primeros 34 aminoácidos de la PTH recombinante. Estimula la formación ósea por los osteoblastos, la posterior reabsorción ósea por los osteoclastos y tiene efectos anabólicos sobre el hueso. El teriparatide es eficaz para el tratamiento de la osteoporosis y para la prevención de las FFO.

En el estudio *Fracture Prevention Trial* (FPT), la inyección subcutánea diaria de teriparatide por 18 meses, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y con fracturas vertebrales, aumentó la DMO en un 9.7% en las vértebras y en un 2.8% en el cuello femoral. El teriparatide, además, redujo el riesgo de fracturas vertebrales en un 65% y de fracturas no vertebrales en un 53%. El agente fue más eficaz que el alendronato para aumentar la DMO vertebral ($p < 0.05$). El tratamiento previo con fármacos antiresortivos disminuye parcialmente la eficacia anabólica del teriparatide. El fármaco ha demostrado también ser eficaz en la osteoporosis masculina y en

la osteoporosis inducida por corticoides. Los efectos colaterales más comunes son las náuseas y las cefaleas. Se recomienda que el tratamiento esté limitado a un máximo de 24 meses.

Discusión y conclusiones

La importancia clínica de la osteoporosis radica en la aparición de FFO, por lo que el objetivo del tratamiento es prevenir las fracturas y reducir la morbimortalidad asociada. Los autores recalcan la importancia de identificar los grupos con alto riesgo de fracturas, dado que son los que más se benefician con el tratamiento.

Los criterios vigentes de la OMS para el diagnóstico de osteopenia y de osteoporosis se basan en el puntaje T de la DMO. Actualmente se acepta que el riesgo de FFO está determinado no solamente por este criterio, sino por múltiples factores estructurales y funcionales que configuran la calidad del hueso. La OMS define, además, la osteoporosis grave como un puntaje T ≤ -2.5 sumado a la presencia de FFO. Este criterio, sin embargo, no toma en cuenta el número de fracturas vertebrales y su gravedad, que han mostrado ser factores predictivos independientes del riesgo de nuevas fracturas y de morbimortalidad.

Los autores proponen el concepto de "osteoporosis grave avanzada" (OGA) para definir con mayor precisión el alcance de la enfermedad y la intensidad de su tratamiento. La OGA incluye el puntaje T, pero agrega un puntaje relacionado con la localización de las fracturas presentes, con su número y con su gravedad.

En esta revisión, además, los autores analizaron los diferentes tipos de fármacos antiosteoporóticos. Existe información suficiente para considerar que los 4 tipos de fármacos analizados son eficaces para la prevención de fracturas en los pacientes osteoporóticos. En presencia de OGA que no responde al tratamiento inicial, los autores recomiendan los derivados de la PTH en asociación con bisfosfonatos y con anticuerpos monoclonales RANKL.

En conclusión, se requieren criterios más precisos para la evaluación de la osteoporosis, con estratificación de la enfermedad según el número de fracturas y según su localización. El tratamiento intensivo de la osteoporosis grave reduce el riesgo de morbimortalidad y de nuevas fracturas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/156909

6 - Recambio Óseo en la Diabetes Tipo 2 y Cirugía Bariátrica

Crawford M, Pham N, Kashyap S y colaboradores

Endocrine Practice, Nov 2017

La prevalencia de diabetes tipo 2 (DBT2) secundaria a la obesidad es cada vez mayor, pero en la actualidad existen estrategias de tratamiento eficaces para reducir el peso, como la cirugía bariátrica. En individuos con DBT2 parece haber mayor riesgo de enfermedad ósea y fracturas, posiblemente por niveles menores de osteocalcina (marcador de formación de hueso) y los efectos de los productos finales avanzados de la glucosilación sobre el factor de crecimiento similar a la insulina, que normalmente estimula a los osteoblastos. En sujetos con obesidad, especialmente si esta se asocia con diabetes, hay mayor incidencia de fracturas periféricas, ya que en ellos el riesgo de caídas, complicaciones microvasculares y mal estado físico es mayor, a pesar de que la densidad mineral ósea (DMO) es mayor en comparación con las personas sin diabetes. La cirugía bariátrica parece ser un método adecuado para reducir la adiposidad y tratar el síndrome metabólico y la hiperglucemia en individuos con DBT2, hasta por 5 años luego de la intervención. La pérdida de peso se suele acompañar de reducción de la densidad ósea (esta es 1% a 2% menor por cada 10% menos peso corporal en mujeres posmenopáusicas), por lo que es importante determinar el efecto de las técnicas diseñadas para reducir el peso sobre la salud ósea a largo plazo en pacientes con DBT2. En situaciones en las que hay mayor recambio óseo, como la menopausia, hay menor fuerza del hueso, dado que se favorecen estados de pérdida y remodelación de este tejido. Los marcadores de recambio óseo son un método complementario dinámico para valorar este fenómeno, junto con la densitometría, y podrían permitir estimar el riesgo de fractura y pérdida de hueso, además de la respuesta terapéutica tras el uso de fármacos dirigidos a la salud ósea. La osteocalcina es una proteína secretada por los osteoblastos que se integra en la matriz del hueso, mientras que el telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo I (CTX) es un producto de la degradación de este compuesto que se produce durante la resorción ósea, y su determinación es sensible y específica para cuantificar este proceso. Tanto en la pérdida de peso secundaria a la dieta como cuando se realiza cirugía bariátrica se detectan niveles mayores de CTX. Hasta 2 años luego de la cirugía bariátrica pueden detectarse concentraciones mayores de ciertos marcadores de resorción y formación del hueso, que aumentan en forma aguda luego de la intervención, pero existe poca información a largo plazo sobre este efecto en pacientes con DBT2. El objetivo del presente estudio fue analizar las alteraciones a largo plazo en varios marcadores de este tipo en pacientes con DBT2

aleatorizados para recibir terapia médica intensiva sola o bien combinada con cirugía bariátrica.

Se analizaron las alteraciones en la osteocalcina y el CTX en muestras de sangre de pacientes con DBT2 que fueron aleatorizados para someterse a tratamiento médico intensivo solo o bien como adyuvante de la cirugía bariátrica, con el fin de mejorar el control de la glucemia. Solo se incluyeron sujetos de entre 20 y 60 años, con niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) > 7% y un índice de masa corporal (IMC) de entre 27 y 43 kg/m^2 ; se excluyeron los pacientes con antecedentes de cirugías abdominales complejas (incluida cirugía bariátrica previa), enfermedades médicas o psiquiátricas mal controladas y aquellos tratados con antirresortivos o glucocorticoides. Se realizó un estudio prospectivo y aleatorizado, en el que se usaron dos técnicas quirúrgicas distintas para la cirugía bariátrica junto con tratamiento médico intensivo, en comparación con este solo únicamente, para tratar la DBT2 (el objetivo de concentración de HbA_{1c} propuesto fue < 6%). Se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de insulina, HbA_{1c} y glucemia, y se recomendó a los pacientes que recibieran suplementos con vitamina D y calcio. Tanto al inicio del presente estudio como a los 5 años se tomaron muestras de sangre de 95 pacientes para analizar diversos marcadores óseos, incluidos osteocalcina, CTX y parathormona. Se registraron datos demográficos como edad, sexo, etnia, talla y peso, consumo de medicación, menopausia, niveles de 25-hidroxivitamina D y calcio. Para el análisis estadístico se usó la prueba de Shapiro-Wilk, la de la *t* de Student y la de *chi* al cuadrado, análisis de varianza con correlación de Pearson y modelos lineales multivariados; se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

No se detectaron diferencias en las características basales entre los grupos evaluados, incluidos los valores de 25-hidroxivitamina D, parathormona y calcio, excepto por el consumo de tiazolidindionas (era mayor en aquellos expuestos a tratamiento médico únicamente) y los puntajes de resistencia a la insulina (eran mayores en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica). Tras 5 años de terapia, el IMC era significativamente mayor en los que sólo realizaron tratamiento médico, en comparación con la cirugía ($p < 0.001$). En este último grupo los niveles de HbA_{1c} ($p = 0.008$) y leptina ($p = 0.006$) eran significativamente menores que en los pacientes no tratados con esta técnica. En los expuestos a la cirugía había niveles significativamente mayores de CTX y osteocalcina, en comparación con el tratamiento médico ($p = 0.002$ y $p = 0.001$, respectivamente). Si bien la concentración de parathormona aumentó significativamente en ese período en los sujetos tratados con cirugía, a diferencia de la terapia médica sola, la diferencia entre los grupos a los 5 años no fue significativa. Diversas variables se relacionaron con los cambios en el CTX en los tratados con cirugía: cuando se usó una técnica fueron la mayor

edad inicial y el aumento en la parathormona, mientras que en la otra técnica los factores más relevantes fueron la pérdida de peso y la reducción del IMC. La etnia caucásica y la mayor concentración de parathormona se relacionaron con el aumento de la osteocalcina cuando se usó una de las técnicas quirúrgicas. En todos los individuos y en aquellos que se sometieron a cirugía, la reducción del IMC se correlacionó con niveles mayores de CTX ($p < 0.001$ y $p = 0.004$, en ese orden). Por otro lado, la mayor concentración de osteocalcina se asoció con menor IMC cuando se analizaron todos los pacientes ($p < 0.001$), pero no los que se sometieron a cirugía ($p = 0.060$). No se identificaron correlaciones entre la medicación para la diabetes y los marcadores de recambio óseo, o entre estos últimos y la concentración de HbA_{1c} o leptina. En los 24 hombres sometidos a cirugía bariátrica el aumento en la parathormona tras 5 años fue mayor, en comparación con las 46 mujeres de ese grupo (16.0 pg/ml contra 5.8 pg/ml, respectivamente, $p = 0.046$), mientras que en ellas el aumento en el CTX se relacionó en forma considerable con la pérdida de peso y el menor IMC ($p = 0.001$), así como con la mayor concentración de parathormona ($p = 0.042$). El aumento en el CTX se asoció en forma inversa con la calcemia en hombres en quienes se realizó cirugía, con diferencia significativa en comparación con las mujeres ($p = 0.009$). En mujeres operadas, la mayor concentración de osteocalcina se relacionó en forma directa con el menor peso corporal y el menor IMC ($p = 0.015$). En hombres sometidos a cirugía el aumento en la osteocalcina y el CTX se asociaron casi en forma lineal con mayores niveles de parathormona ($p < 0.001$). No se observó correlación entre los marcadores de recambio óseo y la menopausia en las mujeres sometidas a la cirugía. En 12 pacientes se constataron 13 fracturas en los 5 años posteriores al inicio del estudio, todas ellas en sitios periféricos (generalmente pies o tobillos); uno de los individuos operados presentó dos fracturas de miembros inferiores por separado. En tres de los cuatro eventos que aparecieron en individuos que solo fueron tratados en forma médica se identificaron eventos de trauma que podían ser la causa, como caídas. En siete casos las fracturas fueron espontáneas (tarso o metatarso).

En el presente estudio se observó aumento significativo en varios marcadores de recambio óseo tras 5 años de la cirugía bariátrica por DBT2, en comparación con individuos aleatorizados para recibir terapia médica únicamente. La pérdida de peso relacionada con la cirugía, y posiblemente las deficiencias nutricionales, serían la causa de las alteraciones en la remodelación ósea. La resorción no se asoció en forma directa con mejor control de la glucemia luego de la cirugía bariátrica; la mayor concentración de los marcadores de resorción se relacionaría con mayor riesgo de pérdida de masa ósea y fracturas. Existen pruebas sobre la utilidad de los marcadores de resorción ósea para monitorizar la eficacia de los tratamientos de las enfermedades del metabolismo mineral, y permitirían evaluar, además, el efecto de la pérdida de peso luego de la cirugía

bariátrica en pacientes con niveles basales relativamente normales de 25-hidroxivitamina D y calcio. En varios estudios se constataron aumentos en los niveles de los marcadores de resorción luego de 6 a 12 meses, e incluso hasta 2 años después, de la pérdida de peso importante. La osteocalcina parece estar correlacionada con la incidencia de fracturas en hombres añosos, y tras 24 meses de la cirugía bariátrica los niveles de este marcador se duplicarían. Se postuló que parte de este fenómeno dependería de los cambios en la glucemia, más que de la pérdida de peso únicamente, pero los autores no hallaron correlación entre los niveles menores de HbA_{1c} luego de la cirugía y mayores concentraciones de este tipo de marcadores. Los niveles de CTX se duplican luego de un año de la cirugía bariátrica, y este parámetro sería un buen predictor clínico del éxito de las intervenciones destinadas a minimizar la pérdida de masa ósea luego del tratamiento para bajar de peso (como los suplementos con proteínas y vitamina D y el ejercicio regular). La cirugía bariátrica se asoció con deficiencia de vitamina D, calcio o ambos, en parte por los trastornos en la absorción de calcio que induce o bien por la poca adhesión terapéutica a estos suplementos. Las deficiencias nutricionales pueden inducir hiperparatiroidismo secundario, que tiene efecto catabólico crónico sobre el hueso cortical, presente en mayor proporción en el cuello femoral, en comparación con las vértebras (lo que explica que la cirugía bariátrica se asocie con mayores tasas de pérdida de densidad ósea de la cadera). Si bien en mujeres perimenopáusicas se observó aumento en el CTX y asociación con mayor riesgo de fracturas por osteoporosis, en el presente estudio no se detectaron correlaciones significativas entre la menopausia y los marcadores de resorción ósea analizados. Las tiazolidindionas se vincularon con mayor incidencia de fracturas, pero en el presente estudio no se asociaron con los valores de los marcadores de recambio óseo.

Los autores concluyen que la cirugía bariátrica se asocia con aumento significativo de ciertos marcadores de recambio óseo luego de 5 años de la pérdida de peso considerable en pacientes con DBT2. La osteocalcina y el CTX serían marcadores adecuados para evaluar el metabolismo esquelético.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/156822

7 - Las Comorbilidades en Relación con Dos Niveles de Vitamina D

Furuie I, Mauro M, Borba V y colaboradores

Osteoporosis International, Nov 2017

La principal fuente de la vitamina D es la síntesis en la piel expuesta a los rayos ultravioletas; sin embargo, también se obtiene a partir de productos vegetales (ergocalciferol o vitamina D₂) y animales (colecalfiferol o vitamina D₃). Ambas formas se utilizan para la

fortificación de los alimentos o como suplementos y ambas deben ser hidroxiladas en el hígado y los riñones para formar 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) o 1,25-dihidroxivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃). Sin embargo, múltiples órganos expresan receptores para la vitamina D y 1-alfa hidroxilasa para la formación a los metabolitos de la vitamina.

La vitamina D cumple un papel decisivo en el metabolismo del calcio y la salud ósea, pero también se asocia con inhibición de la proliferación celular, la angiogénesis y la producción de renina, y con la estimulación de la síntesis de insulina.

En muchas regiones de Brasil, la hipovitaminosis D es muy frecuente y aumenta en prevalencia en relación con la latitud: es cercana al 58.5% en las ciudades ubicadas más al sur.

El diagnóstico de deficiencia de vitamina D se basa en la determinación de los niveles séricos de 25(OH)D, la principal forma en la circulación y con una vida media de 2 a 3 semanas. Sin embargo, los niveles óptimos de vitamina D en sangre siguen siendo motivo de discusión. El *Institute of Medicine* (IOM) considera apropiados, para la mayoría de los sujetos, los niveles ≥ 20 ng/ml, mientras que la *Endocrine Society* define la insuficiencia en presencia de valores de 21 a 29 ng/ml y la deficiencia de la vitamina D en los sujetos con niveles plasmáticos por debajo de 20 ng/ml. En función de estas discrepancias, el objetivo del presente estudio fue determinar si existen diferencias en el número y el tipo de comorbilidades en relación con dos umbrales de normalidad para el estado de la vitamina D, en pacientes ambulatorios del Hospital de Clínicas de la *Universidad Federal do Paraná*.

La investigación tuvo un diseño de observación, analítico y transversal; se utilizaron los datos de las determinaciones de los niveles de vitamina D realizadas en el hospital en el transcurso de un año.

Todas las muestras se analizaron en el laboratorio del hospital, entre enero y diciembre de 2012, pero se excluyeron los valores obtenidos en pacientes internados o con enfermedad renal crónica o hepática, como también los de los sujetos con concentración de 25(OH)D < 20 ng/ml o > 50 ng/ml. Las muestras se clasificaron en dos grupos: en el grupo 1 (G1) se incluyeron aquellas muestras con valores de 25(OH)D ≥ 20 y < 30 ng/ml, mientras que en el grupo 2 (G2) se incluyeron las muestras con niveles de 25(OH)D ≥ 30 ng/ml y ≤ 50 ng/ml. Sólo se tuvo en cuenta la primera determinación para cada enfermo; en las mismas muestras se valoraron los niveles de calcio y parathormona (PTH). La concentración de vitamina D se conoció por medio de quimioluminiscencia.

A partir de las historias clínicas se conocieron los datos demográficos, las comorbilidades y las pruebas de laboratorio realizadas más cerca de la determinación de 25(OH)D. Las comorbilidades se clasificaron en grupos: neumopatías (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma), cardiopatías (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y enfermedades valvulares), trastornos de la glucemia (diabetes, hiperglucemia en ayunas, resistencia a la

insulina, intolerancia a la glucosa), enfermedades del tracto gastrointestinal (enfermedad péptica, hepatopatías, colestiasis, colecistitis, síndromes de malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal), enfermedades del tracto urinario (insuficiencia renal crónica, nefropatía, litiasis, cistitis, infecciones del tracto urinario), artropatías (artritis reumatoidea y artrosis), otras enfermedades reumáticas, enfermedades de la glándula tiroidea, anemias, enfermedades malignas y trastornos neurológicos y psiquiátricos. Se tuvo en cuenta el antecedente de obesidad, hipertensión arterial, osteoporosis, dislipidemias, psoriasis, hipotiroidismo e hiperparatiroidismo secundario y de cirugía bariátrica.

Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de Fisher, de *chi* al cuadrado, de Mann-Whitney, de Kruskal-Wallis y de Spearman. Se realizaron modelos de regresión logística binaria; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Fueron aptas para los análisis 529 muestras de las 1265 determinaciones realizadas en el período de estudio. El 28.1% ($n = 319$) presentó niveles de 25(OH)D entre ≥ 20 ng/ml y < 30 ng/ml, en tanto que el 18.5% ($n = 210$) tuvo niveles ≥ 30 y ≤ 50 ng/ml. Todas las muestras presentaron concentración normal de 25(OH)D según los criterios del IOM, pero sólo el 39.7% tuvo niveles normales según los umbrales de la *Endocrine Society*.

Un total de 319 muestras integraron el G1 (pacientes de 53.3 ± 15.8 años en promedio; 83% de sexo femenino) y 210, el G2 (enfermos de 56.7 ± 16 años en promedio; 83% mujeres). La edad fue mayor en el G2 ($p = 0.007$), en tanto que el índice de masa corporal (IMC) fue más elevado en el G1 ($p < 0.001$). Las muestras de sangre se obtuvieron sobre todo en verano y otoño. La concentración promedio de 25(OH)D fue de 24.8 ± 2.8 ng/ml en el G1, y de 36.8 ± 4.8 ng/ml en el G2 ($p < 0.001$).

El número promedio de enfermedades concomitantes por paciente fue más alto en el G1, en comparación con el G2 (4.17 ± 2.2 y 3.4 ± 1.6 , respectivamente; $p < 0.001$). Las comorbilidades más comunes en el G1 fueron la hipertensión arterial (56%), la obesidad (45%), las dislipidemias (45%), los trastornos en la concentración de la glucosa (34%), la osteoporosis (34%) y el hipotiroidismo (25%), mientras que en el G2 las comorbilidades más comunes fueron la hipertensión arterial (55%), la osteoporosis (50%), la obesidad (36%), las dislipidemias (36%), el hipotiroidismo (34%) y las anormalidades de la glucemia (26%). Los análisis individuales no revelaron asociaciones entre los niveles de vitamina D y las pruebas de laboratorio y el tipo o el número de comorbilidades, con excepción de niveles más bajos de 25(OH)D (G1) en los pacientes con enfermedades del tracto urinario ($p < 0.002$). Los análisis de laboratorio fueron similares en los dos grupos.

Se comprobó mayor edad promedio en el G2 ($p = 0.007$), como también un número más alto de enfermos con osteoporosis ($p < 0.001$) e hipotiroidismo ($p = 0.036$). Otras afecciones concomitantes fueron

más prevalentes en el G1, como el hiperparatiroidismo secundario ($p < 0.001$), las enfermedades neurológicas y psiquiátricas ($p < 0.001$), la anemia ($p < 0.001$), las artropatías ($p = 0.006$), los trastornos del tracto urinario ($p = 0.029$), las dislipidemias ($p = 0.031$), la enfermedad cardíaca ($p = 0.053$) y la obesidad ($p = 0.054$).

En los modelos de regresión logística binaria, la edad ($p = 0.019$), la osteoporosis ($p < 0.001$), el mayor número de comorbilidades ($p < 0.001$), la artropatía ($p = 0.042$), la anemia ($p = 0.016$) y las enfermedades neurológicas y psiquiátricas ($p = 0.003$) se mantuvieron estadísticamente significativas. Los pacientes más jóvenes sin osteoporosis, pero con un número más alto de comorbilidades, artropatía, anemia y trastornos neurológicos o psiquiátricos, por lo general, pertenecieron al G1; el mayor número de comorbilidades y el diagnóstico de artropatía, anemia y enfermedades neurológicas y psiquiátricas fueron 1.28, 1.98, 12.05 y 2.84 veces más frecuentes en el G1, respectivamente.

En el presente estudio se analizó la presencia de comorbilidades en dos espectros de normalidad de vitamina D en una población ambulatoria de un hospital terciario de Brasil. El número más alto de enfermedades concomitantes se observó en los sujetos con niveles de 25(OH)D ≥ 20 y < 30 ng/ml. La controversia en términos de los niveles apropiados de vitamina D tiene importancia decisiva, tanto en términos diagnósticos como terapéuticos. En la muestra analizada en la presente ocasión, sólo el 39.7% de los enfermos tuvo suficiencia de vitamina D al considerar los dos umbrales de normalidad. En un estudio reciente, los índices de prevalencia de deficiencia de vitamina D estuvieron entre 6% y 92%, según los umbrales aplicados.

La deficiencia de 25(OH)D (niveles < 20 ng/ml) y la insuficiencia de la vitamina (< 30 ng/ml) son anormalidades muy frecuentes, con una prevalencia del 20% al 60% y del 90%, respectivamente, para los sujetos de 18 a 85 años.

En el estudio no se observó una asociación directa entre la presencia de comorbilidades, con excepción de las enfermedades del tracto urinario, y los dos niveles de vitamina D evaluados por separado, posiblemente como consecuencia de la escasa variabilidad en los niveles de vitamina D en cada grupo (24.8 y 36.8 ng/ml en promedio, en el G1 y el G2, respectivamente), de modo que los grupos fueron, en general, bastante homogéneos.

Las enfermedades más comunes en los dos grupos fueron la hipertensión arterial, la obesidad, las dislipidemias, los trastornos de la glucemia, la osteoporosis y el hipotiroidismo, al igual que lo observado en una investigación previa de Austria en el cual sólo se analizaron pacientes con niveles subóptimos de 25(OH)D (< 30 y < 20 ng/ml). En otros estudios, la deficiencia de vitamina D se asoció con riesgo aumentado de diversas afecciones crónicas, como la enfermedad cardiovascular, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoidea, la diabetes tipo 1 y tipo 2, el cáncer, las enfermedades autoinmunes, la enfermedad de Crohn, las enfermedades infecciosas

y los trastornos mentales. Los niveles subóptimos de vitamina D también aumentan el riesgo de osteoporosis, caídas y fracturas.

Los resultados observados en la presente investigación fueron similares a los referidos en un estudio previo en niños con obesidad, en el cual el 38% de los pacientes tuvo niveles de vitamina D entre 20 y 30 ng/ml, en asociación con el número total de comorbilidades. Sin embargo, en el presente trabajo, los pacientes del G2 fueron de más edad y tuvieron, con mayor frecuencia, osteoporosis, en comparación con los enfermos del G1; por el contrario, menos comúnmente presentaron hiperparatiroidismo secundario. Cabe destacar, sin embargo, que no se dispuso de información acerca del aporte de vitamina D en la población analizada.

La prevalencia de neumopatías y tabaquismo no difirió entre los grupos, a diferencia de lo referido en otros estudios en los cuales se encontraron niveles reducidos de 25(OH)D entre los fumadores; asimismo, en otra investigación se comprobaron asociaciones entre la concentración baja de 25(OH)D y la presencia o ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En el G1 se comprobó una prevalencia más alta de hiperparatiroidismo secundario, de modo que los niveles presentes de 25(OH)D serían aún insuficientes en algunos pacientes para evitar el hiperparatiroidismo secundario. Según las recomendaciones del IOM, el umbral de 20 ng/ml de 25(OH)D es apto para proteger al 97.5% de la población de los efectos adversos óseos. De la misma forma, la *International Osteoporotic Foundation* sugiere que el umbral debería ser > 30 ng/ml, en tanto que la *American Society for Bone and Mineral Research* permite que los profesionales seleccionen el umbral óptimo. Los estudios previos realizados en Brasil mostraron que se requiere una concentración de 30 ng/ml para evitar el hiperparatiroidismo secundario y el riesgo aumentado de fracturas.

En el presente estudio no se encontraron asociaciones entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de fracturas, pero se destaca que los enfermos de edad avanzada tratados con calcio y vitamina D tienen riesgo reducido de fracturas. Posiblemente los hallazgos de este trabajo obedezcan al hecho de que se excluyeron aquellos pacientes con niveles más bajos de 25(OH)D.

Se observó una mayor prevalencia de enfermedad cardíaca en el G1; de manera similar, en diversos trabajos anteriores se encontraron asociaciones inversas entre los niveles de 25(OH)D y la hipertensión arterial, la calcificación de las arterias coronarias y las enfermedades cardíacas, como el infarto agudo de miocardio. La hipertensión arterial fue la comorbilidad más común en ambos grupos del estudio, pero no se hallaron correlaciones con los niveles de 25(OH)D.

En el presente ensayo se comprobó una prevalencia más alta de dislipidemias ($p = 0.031$) y de trastornos de la glucemia ($p = 0.037$) en el G1; los mismos resultados fueron referidos por otros grupos. Asimismo, en

trabajos previos se observó una mayor prevalencia de diabetes en los sujetos con niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml. Además, en los pacientes con hiperglucemia en ayunas, el aporte de calcio y vitamina D disminuye la resistencia a la insulina y evita el agravamiento de la glucemia, respecto del placebo. Por su parte, en los adultos con riesgo de presentar diabetes tipo 2, la administración de colecalciferol mejora la función de las células beta.

El IMC fue más alto en el G1; en un estudio previo, la pérdida de peso se asoció con aumento de la concentración plasmática de 25(OH)D en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso u obesidad; no obstante, en un ensayo en sujetos de edad avanzada, el incremento de los niveles de 25(OH)D mediante la administración de suplementos de vitamina D, no estuvo afectado por la masa de tejido adiposo.

A pesar de los hallazgos encontrados, no parece recomendable medir los niveles de 25(OH)D en la población general, sino únicamente en los sujetos con posible deficiencia de la vitamina, y con riesgo particularmente alto de presentar ciertas enfermedades. Las intervenciones destinadas a incrementar la concentración de vitamina D son controvertidas en términos de la reducción de la mortalidad y el riesgo de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, dislipidemias, alteraciones de la glucosa e hipertensión arterial, sobre la base de las recomendaciones de la *Endocrine Society*. De hecho, se recomienda el aporte de vitamina D para evitar caídas y preservar la salud ósea, pero no para evitar eventos cardiovasculares o la muerte, ni para mejorar la calidad de vida.

Conclusión

Los pacientes ambulatorios asistidos en un hospital terciario con niveles de 25(OH)D ≥ 20 y < 30 ng/ml tienen una prevalencia más elevada de comorbilidades, en comparación con los sujetos con valores de vitamina D ≥ 30 y ≤ 50 ng/ml; por lo tanto, a nivel poblacional, el estado suficiente de vitamina D debería considerarse en este último espectro.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156824

8 - Asociación entre el Uso de Glucocorticoides y el Riesgo de Fracturas

Kageyama G, Okano T, Morinobu A y colaboradores

Bone Reports 17(6):3-8, Nov 2016

Los pacientes con enfermedad reumática reciben glucocorticoides como primera opción terapéutica. No obstante, el empleo de dosis elevadas de estas drogas frecuentemente genera osteoporosis, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad. A pesar de lo antedicho, el diagnóstico de osteoporosis inducida por glucocorticoides dista de ser satisfactorio. Este cuadro tiene características particulares, como la pérdida rápida del tejido óseo y el aumento del

riesgo de fracturas. En consecuencia, es importante la aplicación de estrategias oportunas de prevención primaria para disminuir el riesgo de fracturas ante el uso de glucocorticoides.

En la actualidad se cuenta con recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por los glucocorticoides, elaboradas por el *American College of Rheumatology* (ACR) y otras entidades. La evaluación de estos pacientes puede tener lugar mediante el algoritmo computarizado *World Health Organization's Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX). Este instrumento permite conocer la probabilidad de padecer una fractura osteoporótica grave o una fractura de cadera en los próximos 10 años. Dicha evaluación incluye la consideración de diferentes factores de riesgo, además de la edad y del sexo del paciente, que contribuyen con la disminución de la densidad mineral ósea (DMO).

Más allá de la utilidad del algoritmo FRAX, su aplicación puede producir una subestimación del riesgo al no considerar los efectos relacionados con la dosis de cada factor de riesgo. En este sentido, es sabido que a medida que aumenta el consumo de alcohol, tabaco o glucocorticoides, entre otros factores, aumenta el riesgo de fracturas en forma progresiva. Es posible ajustar el resultado del algoritmo FRAX según el nivel de exposición, estimado en equivalentes de 2.5 mg/día de prednisolona. De todos modos, este algoritmo no resulta apropiado cuando la dosis de glucocorticoides es muy elevada, como la empleada en pacientes con enfermedad reumática grave.

Los bisfosfonatos son fármacos antiosteoporóticos cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de los osteoclastos. Su empleo es eficaz en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides, aunque solo fue estudiado en el tratamiento con dosis de hasta 20 mg/día de prednisolona. Además, no se cuenta con información sobre su eficacia para la prevención de las fracturas por fragilidad en pacientes que reciben glucocorticoides en dosis altas. En la actualidad se cuenta con drogas más eficaces para la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, aunque se desconoce el perfil de paciente que debería recibirlos.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la incidencia de fracturas por fragilidad en pacientes tratados con dosis altas de glucocorticoides. Además, se evaluó la diferencia entre la probabilidad de fracturas osteoporóticas graves luego de 10 años de evolución según la aplicación del algoritmo FRAX frente a la probabilidad observada en la práctica clínica.

Los autores evaluaron las historias clínicas correspondientes a los pacientes con artritis reumatoidea sistémica que recibían tratamiento en el *Kobe University Hospital*. Como resultado, seleccionaron 229 pacientes tratados con más de 0.8 mg/kg/día de prednisolona durante un año como mínimo antes del inicio del estudio. No se incluyeron sujetos que recibían teriparatide o denosumab. El parámetro principal de evaluación fue la aparición de fracturas osteoporóticas graves luego de recibir

tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides. En el grupo de mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 40 años, los autores evaluaron la probabilidad de fracturas osteoporóticas graves durante un período de 10 años de seguimiento de acuerdo con la aplicación del algoritmo FRAX. Además, se tuvo en cuenta el tratamiento con bisfosfonatos o vitamina D. Los pacientes fueron clasificados en 4 grupos de acuerdo con el resultado del algoritmo. Los hallazgos fueron comparados frente a la incidencia de fracturas observada en la práctica clínica. El cálculo de la incidencia de fracturas tuvo lugar mediante el método de Kaplan-Meier. La incidencia de fracturas por fragilidad luego del tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides fue estimada mediante un análisis multivariado.

Participaron 229 pacientes, de los cuales 84 y 86 eran mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente, en tanto que el resto eran hombres. Los participantes presentaban enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis, polimiositis o dermatomiositis, enfermedad de Still de inicio en el adulto y enfermedad del tejido conectivo, entre otras. Las fracturas por fragilidad tuvieron lugar en 57 pacientes y, en su mayoría, se ubicaron en la columna vertebral. Los pacientes con fracturas no difirieron significativamente de aquellos sin fracturas al evaluar el tratamiento con pulsos de metilprednisolona, bisfosfonato o vitamina D. No obstante, las mujeres posmenopáusicas presentaron un riesgo superior de fracturas por fragilidad al recibir tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides.

La incidencia de fracturas por fragilidad en las mujeres posmenopáusicas y los hombres mayores de 40 años tratados con dosis elevadas de glucocorticoides fue superior en comparación con lo hallado ante la aplicación del algoritmo FRAX. No se observó una asociación entre las fracturas por fragilidad y la administración de bisfosfonatos, vitamina D o metilprednisolona. En cambio, el resultado del algoritmo FRAX se asoció con la incidencia de fracturas por fragilidad. Asimismo, el antecedente de tratamiento con glucocorticoides en dosis elevadas se relacionó con un aumento significativo del riesgo de fracturas por fragilidad. Finalmente, el valor de corte más apropiado correspondiente al riesgo de fracturas durante 10 años de seguimiento ante la aplicación del algoritmo FRAX, luego del tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, fue del 8.3%. Es decir, el riesgo de fracturas fue significativamente diferente entre los pacientes con un resultado mayor o menor del 8.3%.

La osteoporosis inducida por glucocorticoides aparece como resultado del efecto directo del exceso de dichas sustancias sobre los osteoclastos, los osteocitos y los osteoblastos. Asimismo, se debe a efectos indirectos mediados por un equilibrio negativo del calcio, la disminución de la síntesis de hormonas sexuales y la afectación del tejido muscular. El efecto directo de los glucocorticoides se asocia con aumento de la resorción y disminución de la formación de hueso que daría como resultado el incremento del riesgo de fracturas durante los primeros meses de tratamiento. La aplicación del algoritmo FRAX se encuentra validada para los pacientes

tratados con 2.5 a 7.5 mg/día de prednisolona. En cambio, no fue validada para los pacientes que reciben dosis elevadas de glucocorticoides. Esto se debe a que el tratamiento con dichas dosis es infrecuente y a que las dosis de glucocorticoides empleadas en un mismo individuo pueden ser variables, entre otras cuestiones. Los resultados obtenidos indicaron que las fracturas por fragilidad son mucho más frecuentes, en comparación con lo hallado ante la aplicación del algoritmo FRAX.

No se registraron diferencias significativas al evaluar el riesgo de fracturas en pacientes tratados con bisfosfonatos, en comparación con el grupo control. Estas drogas son empleadas con frecuencia, aunque no se cuenta con estudios suficientes sobre la incidencia de fracturas en pacientes que las reciben. Según los resultados de un metanálisis, los bisfosfonatos disminuyen el riesgo de fracturas espinales en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides. No obstante, en el presente estudio el empleo de bisfosfonatos no disminuyó el riesgo de fracturas por fragilidad. Esto podría vincularse con el uso de glucocorticoides en dosis altas y la imposibilidad de observación de los efectos de estas sustancias. En segundo lugar, el momento de inicio del tratamiento con bisfosfonatos fue variable. Además, el cumplimiento del tratamiento con bisfosfonatos generalmente es insuficiente. Resulta necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar los efectos de estos fármacos para la prevención de las fracturas por fragilidad en pacientes que reciben glucocorticoides en dosis elevadas.

Los resultados obtenidos permiten indicar que tanto la obtención de un riesgo elevado de fracturas osteoporóticas graves ante la aplicación del algoritmo FRAX como la administración de dos o más ciclos de tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides son factores de riesgo para la aparición de fracturas por fragilidad. En pacientes posmenopáusicas con un resultado mayor del 8.3% ante la aplicación del algoritmo FRAX, el riesgo de fracturas debe considerarse elevado, aun ante la administración de bisfosfonatos. El algoritmo FRAX debe considerarse importante para la valoración del riesgo relativo de osteoporosis inducida por glucocorticoides. Esta herramienta resulta simple, integral y válida para la valoración del riesgo de fracturas.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron el diseño retrospectivo y la inclusión de una cantidad reducida de pacientes. Es necesario contar con investigaciones adicionales sobre el uso oportuno de drogas antiosteoporóticas en pacientes que requieren tratamiento con glucocorticoides en dosis elevadas.

La frecuencia de fracturas por fragilidad asociadas con el uso de glucocorticoides en dosis elevadas es considerable en mujeres posmenopáusicas. Esto debe ser tenido en cuenta para aplicar el abordaje terapéutico apropiado.

9 - Afectación de la Masa Ósea en Pacientes con Fibrosis Quística

Chirita-Emandi A, Sheperd S, Ahmed S y colaboradores

Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism
30(8):807-814, Ago 2017

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por una proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR; *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein*) defectuosa. Dicha proteína se expresa en diferentes células epiteliales, así como en los osteoblastos, aunque se desconoce su función en este último caso. Es sabido que la FQ se asocia con la afectación de la salud ósea debido a la exposición a factores como la inflamación crónica, la nutrición inadecuada, la exposición a los glucocorticoides y el déficit de vitamina D.

Según lo estimado, cerca del 25% de los adultos jóvenes con FQ padecerán osteoporosis, en tanto que la prevalencia de fracturas es de aproximadamente el 20%. No obstante, los niños con FQ no presentarían un aumento del riesgo de fracturas, sino que el déficit mineral óseo tendría lugar durante la adultez. Gracias a la mejora del tratamiento de los pacientes con FQ, en muchos casos se observa una supervivencia prolongada, lo cual aumenta la preocupación acerca de la salud ósea del paciente adulto con FQ. Esto resultó en la recomendación de la evaluación periódica de la salud ósea entre los niños de mayor edad. El seguimiento debería incluir la evaluación mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA; *dual-energy X-ray absorptiometry*) combinada con la administración de vitamina D. No obstante, no se cuenta con información suficiente al respecto.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de analizar la aplicación de un programa de evaluación periódica de la salud ósea aplicado en un centro especializado en la atención de pacientes con FQ. Asimismo, se evaluó el nivel de afectación de la salud ósea y la presencia de factores que determinan la aparición de cambios longitudinales del contenido mineral óseo.

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de la información correspondiente a niños de 8 a 18 años con FQ atendidos en el *Royal Hospital for Sick Children Glasgow* (RHSC). Todos habían sido evaluados al menos una vez mediante DXA durante un período de 10 años. Los autores evaluaron si los pacientes recibían alimentación suplementaria y corticosteroides orales o inhalatorios. La función pulmonar se evaluó mediante espirometría, según el porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁, %). También se analizó la tolerancia a la glucosa y la presencia de diabetes de acuerdo con las recomendaciones de la *American Diabetes Association*.

Los parámetros antropométricos y la evolución del crecimiento fueron evaluados según los datos incluidos en las historias clínicas. Los pacientes fueron clasificados según la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia* (CA), la colonización intermitente por *P. aeruginosa* o la ausencia de

infecciones actuales o pasadas provocadas por dicho agente. Estos datos se obtuvieron mediante el análisis de los microorganismos en el esputo. También se analizaron los parámetros bioquímicos óseos según los datos incluidos en las historias clínicas.

El nivel de parathormona (PTH) fue analizado mediante inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes (CMIA; *chemiluminescent microparticle immunoassay*). Los niveles séricos de PTH mayores o iguales a 7.5 pmol/l se consideraron elevados. La vitamina D fue analizada mediante espectrometría de masas en tándem acoplada a la cromatografía líquida (LC-MS/MS; *liquid chromatography tandem mass spectrometry*). El déficit, la insuficiencia y la suficiencia de vitamina D se definieron ante la obtención de niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) menores de 25, de 25 a 50 o mayores de 50 nmol/l, respectivamente. La DXA fue realizada a nivel de la columna lumbar y del cuerpo en su totalidad. Los análisis estadísticos se efectuaron mediante el programa SPSS.

El estudio fue realizado en 100 niños, 50 de los cuales eran de sexo femenino. Un total de 48 y 24 niños habían sido evaluados mediante DXA en 2 y 3 oportunidades durante el período de 10 años de seguimiento, respectivamente. Las evaluaciones mediante DXA estuvieron separadas por un promedio de 1.8 años. La velocidad de crecimiento difirió significativamente entre los varones y las mujeres. Además, se observaron diferencias significativas entre los pacientes y la población general al evaluar la talla.

El 24% y 39% de los niños presentaban un nivel deficiente o insuficiente de vitamina D, respectivamente. El nivel de PTH fue mayor de 7.5 pmol/l en el 14% de los niños. Un total de 81 niños fueron evaluados en forma simultánea para conocer los niveles de vitamina D y PTH. De ellos, el 49% tenía niveles bajos de vitamina D pero normales de PTH, en tanto que el 12% tenía niveles bajos de vitamina D y elevados de PTH. El análisis longitudinal indicó que el 27% y 17% de los niños presentaron un déficit de vitamina D en 1 o 2 oportunidades, respectivamente.

El nivel inicial de contenido mineral óseo fue mayor de 0.5, de -0.5 a 0.5 y menor o igual a -0.5 en el 13%, 50% y 37% de los niños, respectivamente. El 10% de los niños presentaron densidad mineral ósea (DMO) inicial menor de -1. El análisis longitudinal indicó una variación de la DMO. Los niños con una DMO mayor de -0.5 presentaron una disminución de dicho valor en comparación con las evaluaciones anteriores. Entre los niños con una DMO menor de -0.5, el 35% de las evaluaciones indicaron una disminución de dicho parámetro.

La DMO inicial estuvo determinada por la talla y la alimentación suplementaria. En cambio, la edad, el sexo, la velocidad de crecimiento, el índice de masa corporal, el nivel de vitamina D y PTH, el VEF₁, %, el tratamiento con corticosteroides y la afectación de la tolerancia a la glucosa no influyeron sobre la DMO inicial. La modificación del contenido mineral óseo se asoció con el VEF₁, %, el índice de masa corporal y el nivel de vitamina D. El resto de las variables no resultaron significativas.

La valoración del contenido mineral óseo en pacientes

con FQ resulta importante si se considera el aumento de la expectativa de vida generado por la aparición de estrategias terapéuticas más eficaces para aplicar en dichos casos. De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes con FQ no presentaron un retraso de la pubertad, aunque la velocidad de crecimiento se vio afectada en sujetos de ambos sexos. Más de la mitad de los pacientes presentaban insuficiencia o deficiencia de vitamina D al inicio del estudio. Esto se vincula con factores como la exposición solar, la ubicación geográfica, el tratamiento recibido, la edad y la gravedad de la enfermedad.

En la *Cystic Fibrosis Foundation's Consensus Conference on Bone Health* se recomienda la administración de suplementos de vitamina D con el fin de mantener niveles adecuados de 25(OH)D. No obstante, esto no resulta simple en pacientes con FQ. La disminución de los niveles de 25(OH)D puede generar aumento del nivel de PTH, lo cual se asocia con incremento de la resorción y de la pérdida ósea. La evaluación combinada de los niveles de 25(OH)D y PTH sería más apropiada con el fin de conocer el riesgo de déficit de vitamina D. Debe considerarse que el uso de alimentación suplementaria se asocia con disminución del contenido mineral óseo.

La mayoría de los niños presentaron disminución del contenido mineral óseo, aunque estos hallazgos no coinciden con lo informado por otros autores. Las discrepancias entre el presente y otros estudios podrían deberse a la aplicación de técnicas de medición diferentes, a la gravedad de la enfermedad de los participantes evaluados o a la aplicación de definiciones no consensuadas de afectación de la salud ósea en niños. Es posible que los factores nutricionales influyan sobre la salud ósea de los pacientes con FQ debido a la disminución de la ingesta de calorías, vitaminas, calcio y ácidos grasos esenciales. Además, el músculo es un tejido importante para el mantenimiento de la salud ósea, y los pacientes con FQ presentan disminución de la masa muscular. Tanto la inflamación crónica como el consumo de glucocorticoides afectan aún más la salud ósea en estos pacientes. Al igual que en otros estudios, en la presente investigación se halló una correlación positiva entre la masa ósea, el VEF¹ y el índice de masa corporal. Finalmente, las complicaciones asociadas con el peso corporal y la salud ósea observadas en pacientes con FQ también se relacionan con las infecciones pulmonares crónicas.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que algunos factores como la función gonadal, la incidencia de hospitalizaciones y fracturas y el tratamiento recibido no fueron evaluados en forma adecuada. Además, no se valoró el nivel de ejercicio físico realizado por los pacientes y las interacciones entre el fenotipo y el genotipo. Por último, la naturaleza retrospectiva del ensayo constituye una limitación adicional.

Los niños con FQ presentaron disminución gradual de la masa ósea, especialmente en presencia de enfermedad respiratoria, un estado nutricional inadecuado y una combinación entre la disminución del nivel de vitamina D y el aumento del nivel de PTH.

10 - Cirrosis Hepática, Osteoporosis e Índice FRAX

Casanova-Lara A, Peniche-Moguel J, Córdova-Gallardo C y colaboradores

Revista Médica del Hospital General de México
77(4):173-178, 2014

La osteodistrofia hepática (OH) es el conjunto de alteraciones óseas en pacientes con hepatopatía crónica avanzada. Es una complicación común de la cirrosis hepática y puede empeorar luego del trasplante hepático debido a la inmunosupresión. La OH aumenta significativamente el riesgo de fracturas, con impacto en la morbilidad, en la calidad de vida e, incluso, en la mortalidad.

La OH incluye la osteomalacia y la osteoporosis. La osteoporosis se caracteriza por disminución en la cantidad de masa ósea y en su calidad, y se asocia con aumento de la fragilidad ósea, que produce fracturas por fragilidad ósea (FFO). El diagnóstico de osteoporosis se hace mediante la medición de la densidad mineral ósea (DMO) y por la presencia de FFO. Se considera que un valor menor de -2.5 en la escala T de DMO indica osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres mayores de 50 años. Cuando el valor T está entre -1 y -2.5, la alteración ósea se define como osteopenia. La prevalencia global de fractura de cadera en una persona > 50 años es del 14% en mujeres y del 6% en hombres. El riesgo de fracturas vertebrales con deformación es del 25% en las mujeres posmenopáusicas.

Un consenso internacional de expertos propone 4 categorías diagnósticas para la osteopenia y para la osteoporosis: 1) normal: puntaje T < una desviación estándar (DE); 2) osteopenia: puntaje T entre -1 y -2.5 DE; 3) osteoporosis: puntaje T > -2.5 DE; (4) osteoporosis grave: puntaje T > -2.5 DE y presencia de al menos una fractura vertebral.

En las hepatopatías crónicas se han informado distintas tasas de prevalencia de la osteoporosis, según la etiología de la cirrosis (50% en la hepatitis C, 10% en la hepatitis B, 30% en la cirrosis alcohólica y entre el 12% y el 55% en las enfermedades autoinmunes). La osteoporosis se relaciona directamente con el tipo de enfermedad hepática, con su gravedad y con su progresión. La osteomalacia se asocia con enfermedades colestásicas, como la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante (CE). La OH compromete principalmente el hueso trabecular y se caracteriza por disminución de la DMO, disfunción de los osteoblastos, aumento de la actividad de los osteoclastos y bajas concentraciones de osteocalcina. En los pacientes cirróticos, hay, además, disminución de la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) y de la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]₂D).

En el caso del trasplante hepático, la mayoría de los pacientes tiene una rápida pérdida de la masa ósea en los primeros 6 meses después de la intervención. Hay concentraciones bajas de osteocalcina y de factores tróficos, como el IGF-1. En las hepatopatías colestásicas, se cree que el incremento de bilirrubina y de ácidos biliares produce un efecto nocivo sobre la viabilidad de los osteoblastos y sobre su proliferación. No se ha definido

bien el papel que juegan en estas enfermedades las citoquinas inflamatorias y las alteraciones de la vitamina D y de la parathormona (PTH).

La evaluación de los pacientes con OH incluye radiografías de la columna vertebral, concentraciones de calcio, de fósforo, de 25(OH)D y de PTH, y función renal. Los biomarcadores de recambio óseo (fosfatasa alcalina, osteocalcina, procolágeno tipo 1, N-telopéptido, C-telopéptido y desoxipiridonolina) se utilizan para evaluar la respuesta al tratamiento. Si se sospecha osteomalacia por un defecto en la mineralización, está indicada una biopsia ósea. La densitometría ósea (DO) puede dar resultados positivos falsos en la OH. El polimorfismo del gen *COL1A1* es un marcador genético de la CBP.

Para aumentar la capacidad predictiva de la DO se han diseñado modelos que integran los resultados de la DMO con factores de riesgo clínicos (edad, sexo, masa corporal, antecedentes de fracturas, tabaquismo, alcoholismo, corticoides, enfermedades autoinmunes, etc.). El *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) ha demostrado ser un índice de adecuada sensibilidad y especificidad para la predicción del riesgo de fracturas a 10 años.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de OH en una población de pacientes cirróticos asistidos en el Hospital General de México, estimar el riesgo de fracturas por la DMO y por el índice FRAX e identificar otros factores de riesgo asociados.

Se llevó a cabo un estudio analítico transversal en pacientes con cirrosis, tratados en una única institución de México, para determinar el índice FRAX y el riesgo de fracturas. Se registraron los datos clínicos necesarios para el cálculo del índice FRAX y los valores del puntaje T. Se excluyeron los pacientes con trasplante hepático, insuficiencia renal, hipogonadismo, enfermedades tiroideas, enfermedades autoinmunes y aquellos que habían recibido tratamiento con corticoides o con antivirales.

La descripción de las variables cuantitativas se hizo con mediciones de tendencia central y de dispersión (media y DE). Las variables cualitativas se expresaron como proporciones y porcentajes. Se utilizó la prueba de la *t* de Student para las variables cuantitativas y la prueba de *chi* al cuadrado para las variables cualitativas. Se utilizó ANOVA bilateral para el análisis entre grupos y la prueba de Pearson para la correlación entre variables. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Se identificaron las historias clínicas de 500 pacientes. Después de aplicar los criterios de exclusión fueron analizados 52 sujetos. El 73.1% eran mujeres y el 26.9% eran hombres. La edad fue 55.4 ± 12.3 años. Se hallaron diferentes etiologías de la cirrosis: alcohólica (11.5%), viral (11.5%), autoinmune (9.6%), enfermedad colestásica (48.1%), esteatohepatitis no alcohólica (9.6%) e idiopática (9.6%). Las enfermedades colestásicas predominaron entre las mujeres y la etiología viral entre los hombres.

La gravedad de la enfermedad fue evaluada con la escala *Child Pugh* (Child A: 17.3%, Child B: 38.5%, Child C: 40.4%). El puntaje *Model For End-Stage Liver Disease* (MELD) fue 11.71 ± 4.14 y el puntaje Mayo fue

2.9 ± 3.31 . En 32 pacientes (61.5%) se incluyeron los hallazgos endoscópicos de hipertensión portal.

En la evaluación ósea, la DMO fue 0.756 ± 0.1896 mg/cm² y el puntaje T fue 2.34 ± 1.0 . El 9.6% (5/52) de los pacientes fue considerado normal, el 50% (26/52) tuvo osteopenia y el 40.4% (21/52) tuvo osteoporosis. El 21% de los sujetos con osteoporosis tenía antecedentes de fracturas óseas. El riesgo de fracturas a los 10 años con el índice FRAX fue 7.77 ± 6.71 ; con el agregado del puntaje T, el riesgo fue 13.72 ± 12.0 . Los valores de fosfatasa alcalina fueron de 59.40 ± 27.32 U/l y de 25(OH)D fueron de 14.44 ± 12.4 ng/ml. Los valores de vitamina D fueron menores en pacientes con hepatopatías no colestásicas.

No se encontró correlación entre el índice FRAX aumentado y el puntaje MELD ($r^2 = 0.187$, $p = 0.18$) o la categoría Child ($r^2 = 0.115$, $p = 0.41$). El índice FRAX se correlacionó significativamente con la etiología colestásica, con el puntaje T, con la fosfatasa alcalina y con la edad.

No existen criterios uniformemente aceptados para la evaluación del metabolismo óseo en pacientes cirróticos. Para los autores, este hecho contribuye a que exista un subregistro de osteoporosis en estos pacientes. El predominio de enfermedades colestásicas (CBP y CE) en esta serie de pacientes con OH puede representar un sesgo de la institución, en la que existen protocolos de estudio específicos para estas 2 enfermedades. Los autores indican también que, tanto la falta de correlación entre el riesgo de fracturas y las causas de cirrosis, como entre el riesgo de fracturas y el valor MELD/Child pueden deberse a la muestra pequeña. El predominio de mujeres en la muestra (73%) puede constituir un sesgo de confusión, ya que la incidencia de osteoporosis y de FFO es mayor entre las mujeres posmenopáusicas de la población general, aun en ausencia de hepatopatía.

La prevalencia de OH en la población de este estudio fue del 90.4% (osteopenia 50%, osteoporosis 40.4%), un porcentaje superior al informado en la bibliografía. El riesgo de fracturas a los 10 años (índice FRAX y puntaje T tomados conjuntamente) fue del $13.72 \pm 12.03\%$. Los autores manifiestan que este es el primer estudio en calcular el riesgo de fracturas por osteoporosis específicamente en pacientes cirróticos.

No existe aún consenso acerca del valor del índice FRAX a partir del cual está indicada la intervención terapéutica sobre la osteoporosis. En consideración de un riesgo de fractura a 10 años del 0.10% en la población general, frente al 7% en la OH, los autores sugieren que un índice FRAX > 2 puede representar un valor de corte razonable para el inicio del tratamiento antiosteoporótico.

En conclusión, la prevalencia de OH en pacientes con cirrosis asistidos en un hospital de México es del 90.4%. No se halló correlación entre la etiología de la enfermedad hepática y la prevalencia de la OH. Los valores de fosfatasa alcalina y de 25(OH)D se correlacionaron con la OH en los pacientes con colestasis. Se propone un valor de corte del índice FRAX de 2 para iniciar el tratamiento antiosteoporótico.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 18 (2018) 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	¿Por qué motivo se suele recomendar suspender el tratamiento con bisfosfonatos?	A) Los altos costos de la medicación. B) Se asocia con mayor mortalidad. C) Riesgo de efectos adversos asociados con su uso crónico. D) Falta de eficacia luego de 3 años.
2	¿Cuál es la consecuencia de la osteoporosis?	A) Mayor riesgo de fracturas. B) Mayor morbilidad. C) Mayor mortalidad. D) Todas las anteriores son correctas.
3	¿Cómo es el efecto del aporte complementario de calcio durante el embarazo en poblaciones con baja ingesta de este mineral?	A) No afecta el crecimiento durante la infancia. B) El efecto es específico según el sexo. C) Modifica la maduración ósea de igual modo en varones y mujeres. D) Ninguna es correcta.
4	¿Qué efecto tiene la ingesta de proteínas sobre la masa ósea y la frecuencia de fracturas de cadera?	A) La ingesta excesiva de proteínas de origen animal se asocia con el aumento de la masa ósea. B) La ingesta de proteínas de origen animal siempre disminuye la frecuencia de fracturas de cadera. C) La ingesta de proteínas de origen vegetal disminuye la masa ósea. D) La ingesta excesiva de proteínas de origen animal se asocia con el aumento de la frecuencia de fracturas de cadera.
5	¿Cuál de los siguientes es el efecto colateral más frecuente del teriparatide?	A) Exantema cutáneo. B) Diarrea. C) Disfunción hepática. D) Cefaleas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Riesgo de efectos adversos asociados con su uso crónico.	En individuos que reciben bisfosfonatos en forma crónica se observa, en ocasiones, efectos adversos poco frecuentes, como fracturas atípicas del fémur y osteonecrosis de mandíbula.	C
2	Todas las anteriores son correctas.	En sujetos con osteoporosis se observa pérdida de masa ósea y alteraciones en la microarquitectura del hueso, que predisponen a la aparición de fracturas y se asocian con mayor morbilidad y peor calidad de vida.	D
3	El efecto es específico según el sexo.	El aporte complementario materno de calcio en poblaciones con baja ingesta habitual de este mineral modifica el crecimiento y la maduración ósea durante la infancia, en forma específica según el sexo.	B
4	La ingesta excesiva de proteínas de origen animal se asocia con el aumento de la frecuencia de fracturas de cadera.	La ingesta excesiva de proteínas de origen animal se asocia con la pérdida de masa ósea y el aumento de la frecuencia de fracturas de cadera, en comparación con la ingesta de proteínas de origen vegetal.	D
5	Cefaleas.	Los efectos colaterales más comunes del teriparatide son las náuseas y las cefaleas.	D

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 turbio) 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 anticonvulsivos 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.

MARVIL®70 Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada comprimido recubierto contiene: alendronato 70 mg (como alendronato monosódico trihidrato 91,37 mg) y excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Inhibidor específico no hormonal de la resorción ósea. Antiosteopéutico y antiosteoporótico. **INDICACIONES:** Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Tratamiento para aumentar la masa ósea en varones con osteoporosis. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** La dosis recomendada es 1 comprimido/semana. Debe ingerirse íntegramente y de una sola vez, por lo menos media hora antes de la ingestión de la primera comida, bebida o medicamento del día, acompañado de un vaso con agua corriente potable, solamente. Debe ingerirse al levantarse a la mañana, con un vaso lleno de agua corriente (no menos de 200 ml) y los pacientes no deben recostarse durante al menos 30 minutos y hasta después de su primera comida del día. No debe tomarse al acostarse ni antes de levantarse por la mañana. No deben masticarse ni triturarse, ni dejar que se disgreguen en la boca por el potencial riesgo de ulceración orofaríngea. No seguir estas instrucciones puede aumentar el riesgo de experiencias adversas esofágicas. En el caso de omitir la dosis semanal, se debe tomar el comprimido en la mañana siguiente de haberlo recordado. No se deben tomar 2 dosis (comprimidos) el mismo día, pero se debe mantener el esquema de dosis de un comprimido semanal, en el día de la semana que se ha elegido, originalmente. Los pacientes deben recibir calcio y vitamina D suplementarios, si su ingesta dietaria es inadecuada. No se ha definido aún la duración del tratamiento. Los pacientes que reciben bisfosfonatos deberían ser evaluados en forma regular, para verificar la necesidad de continuar con el tratamiento. En el caso de suspensión del tratamiento, se debe analizar en forma periódica el riesgo de fractura del paciente. **CONTRAINDICACIONES:** Anormalidades del esófago que demoran el vaciado esofágico tales como la estenosis o acalasia. Incapacidad para mantenerse de pie o sentado erguido durante por lo menos 30 minutos. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Hipocalcemia. **ADVERTENCIAS:** puede provocar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior; los médicos deberán advertir a los pacientes que ante cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción adversa esofágica, deben suspender la administración y solicitar atención médica. Es muy importante que el paciente cumpla con las instrucciones para la administración del producto; en caso de incapacidad mental, se deberá realizar el tratamiento bajo estricta supervisión. Se debe tener precaución en pacientes con trastornos activos del aparato gastrointestinal superior o con antecedentes en el último año de sangrado gastrointestinal activo, úlcera péptica, cirugía del tracto gastrointestinal superior u otras (piroplastia). Existe información controvertida con respecto a la posibilidad de desarrollar cáncer de esófago en pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos orales. Se debe interrumpir la administración si se presentan síntomas de dolor musculoesquelético grave. Se ha reportado osteonecrosis de mandíbula, generalmente asociada con extracción y/o infección local dental; deben tenerse en cuenta realizar antes de comenzar el tratamiento con bisfosfonatos, un examen odontológico y otras conductas preventivas adecuadas, en pacientes con factores de riesgo. En algunos pacientes se han informado fracturas atípicas, de baja energía o por traumatismo de bajo impacto, de la diáfisis femoral; debe sospecharse una fractura atípica y realizarse una evaluación para descartar fractura de fémur, a todo paciente con antecedente de exposición a bisfosfonatos que presente dolor en el muslo o en la ingle. **PRECAUCIONES:** Deben considerarse las causas de la osteoporosis que no sean la deficiencia de estrógenos, edad y uso de glucocorticoides. La hipocalcemia debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con alendronato, así como otros trastornos que afectan el metabolismo mineral. En pacientes con estas condiciones, el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia deben monitorearse durante la terapia con alendronato. Se pueden presentar pequeñas disminuciones asintomáticas de calcio y fosfato sérico, especialmente en los pacientes con osteítis deformante y en pacientes que reciben glucocorticoides. Asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D es especialmente importante en los pacientes con osteítis deformante o que reciben glucocorticoides. **Insuficiencia Renal:** No se recomienda el uso de alendronato en los pacientes con $Cl_{CR} < 35$ mL/min. Este medicamento contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, intolerancia a la lactasa Lapp o absorción insuficiente de glucosa-galactosa. Interacciones farmacológicas: La ranitidina intravenosa demostró duplicar la biodisponibilidad del alendronato oral. Suplementos de calcio/Antiácidos: Es probable que los suplementos de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales interfieran con la absorción de alendronato. Por lo tanto, los pacientes deben esperar por lo menos media hora después de tomar alendronato antes de tomar cualquier otro medicamento oral. Aspirina: la incidencia de los eventos adversos gastrointestinales superiores aumentó en los pacientes que habían recibido tratamiento concomitante con dosis diarias de alendronato superiores a los 10 mg y productos que contenían aspirina. Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs): El alendronato puede administrarse con precaución en pacientes que toman AINEs. Embarazo: Existe un riesgo teórico de daño fetal si una mujer queda embarazada después de terminar un ciclo de tratamiento con bisfosfonatos. No debe ser utilizado durante el embarazo. Lactancia: No debe ser utilizado durante el amamantamiento. Uso pediátrico: No está indicado su uso en pacientes pediátricos. Uso geriátrico: No puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores. Habilidad para conducir vehículos: Algunos efectos adversos que han ocurrido con alendronato podrían alterar la habilidad para conducir máquinas. **REACCIONES ADVERSAS:** Frecuentes u ocasionales. Gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, regurgitación ácida, enfermedad por reflujo gastroesofágico, náuseas, distensión abdominal, constipación, diarrea, disfgia, flatulencias, gastritis, úlcera gástrica, úlcera esofágica. Musculoesqueléticas: dolor, calambres; Neurológicas: cefalea. Hallazgos de Pruebas de Laboratorio: disminuciones asintomáticas, leves y transitorias en calcio y fosfato séricos. En el uso posterior a la comercialización: reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y con poca frecuencia angioedema; síntomas transitorios de mialgia, malestar y con poca frecuencia fiebre; hipocalcemia sintomática, por lo general en asociación con condiciones predisponentes; edema periférico; esofagitis, erosiones esofágicas, úlceras esofágicas, con poca frecuencia estenosis o perforación esofágica y ulceración orofaríngea, úlceras gástricas o duodenales; raramente osteonecrosis localizada de la mandíbula; dolor de los huesos, las articulaciones y/o los músculos, inflamación articular; fracturas atípicas subtrocanterías y diáfisarias del fémur; mareos y vértigo; exacerbación de asma bronquial; rash (ocasionalmente con fotosensibilidad), prurito, alopecia, con poca frecuencia reacciones dérmicas severas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; con poca frecuencia uveítis, en raras ocasiones escleritis o epiescleritis; linfopenia, síntomas pseudo-gripales. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACION:** MARVIL® 70: Se presenta en envases conteniendo 1, 2, 4, 8 y 12 comprimidos recubiertos. 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: SEPT-2015.

MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE. Solución bebible. Venta bajo receta. COMPOSICION: MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE: cada frasco contiene una dosis única semanal de alendronato 70 mg (como sal sódica trihidrato) y excipientes c.s.p 100ml. **ACCION TERAPEUTICA:** Inhibidor específico no hormonal de la resorción ósea. Antiosteopéutico y antiosteoporótico. **INDICACIONES:** Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Tratamiento para aumentar la masa ósea en varones con osteoporosis. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** La dosis recomendada es de 1 frasco de solución bebible, una vez a la semana. Debe ingerirse íntegramente (la botella entera) y de una sola vez, por lo menos media hora antes de la ingestión de la primera comida, bebida o medicamento del día (al levantarse a la mañana), acompañado de 30 ml de agua corriente potable, solamente. Se puede beber agua adicional. Los pacientes no deben recostarse durante al menos 30 minutos y hasta después de su primera comida del día. No debe tomarse al acostarse ni antes de levantarse por la mañana. No seguir estas instrucciones puede aumentar el riesgo de experiencias adversas esofágicas. En el caso de omitir la dosis semanal se debe tomar la solución bebible en la mañana siguiente de haberlo recordado. No se deben tomar 2 dosis el mismo día, pero se debe mantener el esquema de dosis de un frasco semanal, en el día de la semana que se

ha elegido, originalmente. Los pacientes deben recibir calcio y vitamina D suplementarios, si su ingesta dietaria es inadecuada. No se ha definido aún la duración del tratamiento. Los pacientes que reciben bisfosfonatos deberían ser evaluados en forma regular, para verificar la necesidad de continuar con el tratamiento. En el caso de suspensión del tratamiento, se debe analizar en forma periódica el riesgo de fractura del paciente. **CONTRAINDICACIONES:** Anormalidades del esfago que demoran el vaciado esofágico tales como la estenosis o acalasia. Incapacidad para mantenerse de pie o sentado erguido durante por lo menos 30 minutos. Pacientes con dificultad para tragar líquidos. Pacientes con alto riesgo de aspiración. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Hipocalcemia. **ADVERTENCIAS:** puede provocar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior; los médicos deberán advertir a los pacientes que ante cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción adversa esofágica, deben suspender la administración y solicitar atención médica. Es muy importante que el paciente cumpla con las instrucciones para la administración del producto; en caso de incapacidad mental, se deberá realizar el tratamiento bajo estricta supervisión. Se debe tener precaución en pacientes con trastornos activos del aparato gastrointestinal superior o con antecedentes en el último año de sangrado gastrointestinal activo, úlcera péptica, cirugía del tracto gastrointestinal superior u otras (piroplastia). Existe información controvertida con respecto a la posibilidad de desarrollar cáncer de esófago en pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos orales. Se debe interrumpir la administración si se presentan síntomas de dolor musculoesquelético grave. Se ha reportado osteonecrosis de mandíbula, generalmente asociada con extracción y/o infección local dental; deben tenerse en cuenta realizar antes de comenzar el tratamiento con bisfosfonatos, un examen odontológico y otras conductas preventivas adecuadas, en pacientes con factores de riesgo. En algunos pacientes se han informado fracturas atípicas, de baja energía o por traumatismo de bajo impacto, de la diáfisis femoral; debe sospecharse una fractura atípica y realizarse una evaluación para descartar fractura de fémur, a todo paciente con antecedente de exposición a bisfosfonatos que presente dolor en el muslo o en la ingle. **PRECAUCIONES:** Deben considerarse las causas de la osteoporosis que no sean la deficiencia de estrógenos, edad y uso de glucocorticoides. La hipocalcemia debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con alendronato, así como otros trastornos que afectan el metabolismo mineral. En pacientes con estas condiciones, el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia deben monitorearse durante la terapia con alendronato. Se pueden presentar pequeñas disminuciones asintomáticas de calcio y fosfato sérico, especialmente en los pacientes con osteítis deformante y en pacientes que reciben glucocorticoides. Asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D es especialmente importante en los pacientes con osteítis deformante o que reciben glucocorticoides. Insuficiencia Renal: No se recomienda el uso de alendronato en los pacientes con $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 35 \text{ mL/min}$. Esta solución contiene excipientes que pueden causar reacciones alérgicas. Interacciones farmacológicas: La ranitidina intravenosa demostró duplicar la biodisponibilidad del alendronato oral. Suplementos de calcio/Antiácidos: Es probable que los suplementos de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales interfieran con la absorción de alendronato. Por lo tanto, los pacientes deben esperar por lo menos media hora después de tomar alendronato antes de tomar cualquier otro medicamento oral. Aspirina: la incidencia de los eventos adversos gastrointestinales superiores aumentó en los pacientes que habían recibido tratamiento concomitante con dosis diarias de alendronato superiores a los 10 mg y productos que contenían aspirina. Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs): El alendronato puede administrarse con precaución en pacientes que toman AINEs. Embarazo: Existe un riesgo teórico de daño fetal si una mujer queda embarazada después de terminar un ciclo de tratamiento con bisfosfonatos. No debe ser utilizado durante el embarazo. Lactancia: No debe ser utilizado durante el amamantamiento. Uso pediátrico: No está indicado su uso en pacientes pediátricos. Uso geriátrico: No puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores. Habilidad para conducir vehículos: Algunos efectos adversos que han ocurrido con alendronato podrían alterar la habilidad para conducir máquinas. **REACCIONES ADVERSAS:** Frecuentes u ocasionales. Gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, regurgitación ácida, enfermedad por reflujo gastroesofágico, náuseas, distensión abdominal, constipación, diarrea, disfgia, flatulencias, gastritis, úlcera gástrica, úlcera esofágica. Musculoesqueléticas: dolor, calambres; Neurológicas: cefalea. Hallazgos de Pruebas de Laboratorio: disminuciones asintomáticas, leves y transitorias en calcio y fosfato séricos. En el uso posterior a la comercialización: reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y con poca frecuencia angioedema; síntomas transitorios de migraja, malestar y con poca frecuencia fiebre; hipocalcemia sintomática, por lo general en asociación con condiciones predisponentes; edema periférico; esofagitis, erosiones esofágicas, úlceras esofágicas, con poca frecuencia estenosis o perforación esofágica y ulceración orofaríngea, úlceras gástricas o duodenales; raramente osteonecrosis localizada de la mandíbula; dolor de los huesos, las articulaciones y/o los músculos, inflamación articular; fracturas atípicas subtrocanterías y diafisarias del fémur; mareos y vértigo; exacerbación de asma bronquial; rash (ocasionalmente con fotosensibilidad), prurito, alopecia, con poca frecuencia reacciones dérmicas severas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; con poca frecuencia uveítis, en raras ocasiones escleritis o epiescleritis; linfopenia, síntomas pseudo-gripales. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES:** MARVIL® 70 SOLUCION BEBIBLE: envases conteniendo 4 frascos de dosis única semanal de solución bebible x 100 ml. 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: Jun -2015.

MARVIL® D. Comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido contiene alendronato 70 mg (como alendronato monosódico trihidrato 91,420), vitamín-D3 2800 UI, excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** inhibidor específico no hormonal de la resorción ósea. Antiosteopéxico y antiosteoporótico. **INDICACIONES:** tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Tratamiento para aumentar la masa ósea en varones con osteoporosis. Tratamiento de la osteoporosis por glucocorticoides, en varones o mujeres tratados con prednisona o equivalente y que tengan baja densidad mineral ósea. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** MARVIL® D debe tomarse por lo menos media hora antes de la ingestión de la primera comida, bebida o medicamento del día con un vaso lleno de agua natural solamente (por lo menos 100 ml). Los pacientes no deben recostarse durante al menos 30 minutos y hasta después de su primer comida del día. MARVIL® D no debe tomarse al acostarse ni antes de levantarse. No seguir estas instrucciones puede aumentar el riesgo de experiencias adversas esofágicas. La dosis recomendada de MARVIL® D es un comprimido una vez por semana. **CONTRAINDICACIONES:** anomalías del esfago que demoran el vaciado esofágico tales como la estenosis o acalasia. Incapacidad para mantenerse de pie o sentado erguido durante por lo menos 30 minutos. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipocalcemia. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** los bisfosfonatos, pueden provocar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior, esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, ocasionalmente con hemorragia y raramente seguidas por estenosis esofágica. Dado que en algunos casos estas experiencias han sido severas los médicos deberán advertir a los pacientes que ante cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción adversa esofágica (disfgia, odinofagia, dolor retroesternal o aparición de acidez o empeoramiento de la misma), deben suspender la administración de MARVIL® D y solicitar atención médica. Aparentemente, el riesgo de desarrollar efectos adversos esofágicos severos es mayor en aquellos pacientes que se recuestan después de tomar alendronato, que no logran ingerirlo con suficiente agua, o bien que continúan ingiriendo la droga posterior al desarrollo de síntomas indicativos de irritación esofágica. Debe administrarse con precaución en pacientes con trastornos gastrointestinales en actividad, como disfgia, enfermedades sintomáticas del esfago, gastritis, duodenitis o úlcera gástrica o duodenal. En aquellos pacientes que no puedan cumplir con las indicaciones debido a una incapacidad mental, se deberá realizar el tratamiento con alendronato bajo estricta supervisión. La hipocalcemia debe ser corregida antes de iniciar la terapia con MARVIL® D, y los desórdenes que afectan el metabolismo mineral (tales como la deficiencia de vitamina D) deben ser efectivamente tratados. El calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia deben ser monitoreados durante la terapia con MARVIL® D, ya que puede ocurrir un descenso en el calcio y fosfato sérico. MARVIL® D solo no se debe utilizar para tratar la deficiencia de vitamina D. Los pacientes con mayor riesgo de insuficiencia de vitamina D (pacientes en hogares para ancianos, crónicamente enfermos, de más de 70 años de edad) deben recibir un suplemento de vitamina D además del proporcionado por MARVIL® D. Los pacientes con síndrome de mala absorción gastrointestinal pueden requerir dosis más altas de suplemento de vitamina D y se debe considerar mediciones de 25-hidroxivitamina D. El suplemento de la vitamina D3 puede agravar la hipercalcemia y/o la hipercalcemia cuando se administra a pacientes con enfermedades asociadas con la sobreproducción no regulada de 1,25-dihidroxivitamina D (por ejemplo, leucemia, linfoma, sarcoidosis). Se deben controlar la orina y el calcio sérico en estos pacientes. Se ha informado dolor severo musculoesquelético en pacientes que tomaron bisfosfonatos. La osteonecrosis de la mandíbula ha sido también reportada en pacientes que toman bisfosfonatos, incluyendo MARVIL® D. Los siguientes son factores de riesgo: procedimientos dentales invasivos, diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (quimioterapia, corticoesteroides), pobre higiene bucal y trastornos comórbidos (ej., enfermedad periodontal o dental pre-existente, anemia, coagulopatía, infección, prótesis dentales mal ajustadas). La discontinuación de la terapia con bisfosfonatos debe considerarse basada en la evaluación riesgo/beneficio individual. Se han reportado fracturas atípicas subtrocanterías y diafisarias femorales, de bajo impacto. Si el paciente presenta dolor sordo en el muslo o en la ingle y antecedentes de exposición a bisfosfonatos, debe ser evaluado para descartar una fractura de fémur incompleta. Si presenta una fractura atípica también debe ser evaluada la extremidad contralateral y considerar la interrupción de la terapia a la espera de la evaluación riesgo/beneficio. No se recomienda el uso de MARVIL® D en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina $< 35 \text{ mL/min}$). Interacciones medicamentosas: es probable que suplementos de calcio, antiácidos y otros medicamentos orales interfieran con la absorción de alendronato. El paciente debe esperar por lo menos media hora después de tomar el alendronato antes de tomar cualquier otro medicamento oral. La aspirina administrada en forma concomitante con alendronato aumenta los efectos adversos gastrointestinales. El alendronato puede administrarse en pacientes que toman AINEs, no obstante dado que el uso se asocia con irritación gastrointestinal, se debe actuar con precaución durante su utilización. Los secuestrantes del ácido biliar, orlistat, aceites minerales y olestra (colestiramina, colestipol) pueden deteriorar la absorción de la vitamina D y los anticonvulsivos, cimetidina y tiazidas pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D, por lo cual se debería considerar la suplementación adicional. Embarazo: Categoría C. Dado que no existen estudios realizados en embarazadas, debe utilizarse durante el embarazo sólo en caso de que el beneficio justifique el riesgo potencial para la madre y el feto. Lactancia: No se sabe si el alendronato se excreta a través de la leche materna. El colescalciferol y alguno de sus metabolitos activos pasan a la leche materna. No está indicado para el uso en niños. Empleo en geriatría: No se observaron diferencias generales en la eficacia y seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores. Los requisitos dietarios de Vitamina D3 aumentan en la ancianidad. **REACCIONES ADVERSAS:** los eventos adversos observados en un estudio clínico evaluando alendronato 70 mg/semana (n=519) y alendronato 10 mg/día (n=370) tuvieron similares características y los eventos adversos observados son los siguientes: dolor abdominal, dispepsia, regurgitación ácida, náuseas, distensión abdominal, dolor (óseo, muscular o articular), constipación, flatulencia, gastritis, úlcera gástrica, calambres musculares. Experiencia de la fase IV se informaron: reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema, migrajas, malestar y fiebre, hipocalcemia sintomática, edema periférico, esofagitis, erosiones esofágicas, estenosis o perforación esofágica, úlceras gástricas, duodenales y orofaríngeas. Raramente se ha informado osteonecrosis de mandíbula (generalmente asociada a extracción dentaria y/o infección local con cicatrización retardada). Dolor óseo, articular y muscular, inflamación articular, fracturas de baja energía en diáfisis femoral y subtrocanterías, mareos, vértigo, rash (ocasionalmente con fotosensibilidad), prurito, síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, uveítis, escleritis, epiescleritis. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES:** envase conteniendo 4 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.

La línea más completa para el tratamiento de la OSTEOPOROSIS

MARVIL® 70

ALENDRONATO 70 mg

Una toma semanal

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 4 comprimidos



MARVIL® D

ALENDRONATO 70 MG - VITAMINA D₃ 2800 UI

La comprobada eficacia del alendronato, más los beneficios de la vitamina D¹

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 4 comprimidos



MARVIL® 70

ALENDRONATO 70 mg

SOLUCIÓN BEBIBLE

La solución para el cumplimiento

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 4 frascos de dosis única
semanal de solución bebible x 100 ml



El alendronato de MARVIL se sintetiza en una de las pocas
Plantas Farmoquímicas del mundo, y la única del país,
con aprobación de la FDA para la síntesis de bisfosfonatos

1. Recker R, et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1745-1755.

Para más información sobre MARVIL® 70 y MARVIL® D visite www.gador.com.ar



Gador 
Al Cuidado de la Vida

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)

Para más información sobre GADOFEROL[®] visite www.gador.com.ar

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.

