



Volumen 11, Número 3, Julio 2004

Resúmenes SIIC

● EFECTOS ADVERSOS A NIVEL GASTROINTESTINAL DEL ALENDRONATO Y RISEDRONATO

Cleveland, EE.UU.

La incidencia de efectos adversos gastrointestinales altos vinculada con el uso de bifosfonatos podría estar sobredimensionada, puesto que en muchos casos la intolerancia parece depender de factores individuales de los pacientes.

SpineUniverse.com :1-2, Feb 2004

Autores:

Peters ML, Leonard M y Licata AA

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pharmacy, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, EE.UU.

Título original:

[How Common Are Upper Gastrointestinal (GI) Adverse Effects in Use of Alendronate and Risedronate?]

Título en castellano:

¿Qué tan Comunes son los Efectos Adversos a Nivel del Tracto Gastrointestinal Superior con el Uso de Alendronato y Risedronato?

Se mencionan con frecuencia los efectos adversos gastrointestinales superiores inducidos por los bifosfonatos, pero la incidencia de estos trastornos podría estar sobrestimada. En efecto, se piensa que podrían depender más de la inadecuada administración que de las drogas en cuestión. El mecanismo fisiopatogénico, en estos casos, podría depender de un fenómeno irritativo local. Otra posible explicación para la alta incidencia observada de efectos adversos es que los pacientes con osteoporosis tengan *per se* mayor ocurrencia de molestias gastrointestinales superiores, aun sin recibir bifosfonatos. Por cierto, los estudios clínicos han hallado similares tasas de efectos adversos gastrointestinales superiores en pacientes que reciben placebo y en aquellos medicados con droga activa. Miller y colaboradores abordaron este tema en un ensayo con alendronato y control placebo realizado con 172 mujeres posmenopáusicas que padecían osteoporosis, todas las cuales habían suspendido la ingesta de alendronato debido a los efectos adversos gastrointestinales superiores ocurridos durante la administración de la droga. Transcurridas ocho semanas de la suspensión de la terapia, dichas mujeres fueron nuevamente medicadas con alendronato, hallándose que el 14.5% de las pacientes del grupo de alendronato, y el 17.3% de las del grupo placebo suspendían otra vez el tratamiento debido a las molestias gastrointestinales superiores; entre estos efectos adversos se incluyen dolor abdominal (29.6%), regurgitación ácida (25.9%), náuseas (18.5%) y reflujo gastroesofágico (11.1%). Los investigadores sugirieron que las molestias gastrointestinales superiores informadas durante la terapia con alendronato podrían obedecer a un trasfondo personal de problemas gastrointestinales altos, más que a efectos adversos del alendronato. En otro estudio, llevado a cabo por Adachi y colaboradores, 66 mujeres posmenopáusicas que habían interrumpido previamente la toma de alendronato debido a los efectos adversos experimentados a nivel del tracto gastrointestinal superior, recibieron risedronato 5 mg/día o placebo. Luego de tres meses, el 16.1% de las pacientes había suspendido la toma de placebo, en comparación con el 11.4% de las tratadas con risedronato. Los investigadores concluyeron señalando que el risedronato era tan bien tolerado como el placebo en pacientes que previamente no habían podido tolerar alendronato.

¿Existen diferencias entre los bifosfonatos en cuanto a efectos adversos gastrointestinales?

Lanza y colaboradores evaluaron los efectos adversos de alendronato y risedronato, especialmente la incidencia de úlceras gástricas y otros eventos desfavorables sobre la mucosa esofágica y gastroduodenal, en 515 mujeres posmenopáusicas mayores de 40 años. Las pacientes fueron tratadas con risedronato 5 mg/día o alendronato 50 mg/día durante 14 días, con abstención de bebidas alcohólicas, tabaco y drogas antiinflamatorias no esteroideas. Se observó desarrollo de úlcera gástrica (definida como pérdida de sustancia de al menos 3 mm en la mucosa gastroduodenal, que se extiende a lo largo de la *muscularis mucosa*) en el 4.1% de los pacientes del grupo de risedronato contra 13.2% del grupo de alendronato ($p < 0.001$). Los investigadores concluyeron afirmando que, en las dosis utilizadas para el tratamiento de la osteoporosis, el risedronato se asociaba con una incidencia significativamente inferior de úlceras gástricas en comparación con el alendronato. Sin embargo, el estudio presentó varios puntos débiles: se trató de un estudio a corto plazo realizado con mujeres posmenopáusicas sanas, y no incluyó grupo placebo para determinar los riesgos esperados de úlcera gástrica sin intervención. La relevancia clínica de las pequeñas ulceraciones asintomáticas observadas fue poco clara. Los mismos autores evaluaron también el potencial de alendronato y risedronato para provocar irritación de la mucosa gastrointestinal superior (evaluada por endoscopia), utilizando las dosis más elevadas aprobadas de cada bifosfonato (por ejemplo, aquellas dosis utilizadas para el tratamiento de la enfermedad de Paget), y emplearon una escala para la evaluación de las erosiones de la mucosa mediante un puntaje. Luego de evaluar durante 28 días el tratamiento con alendronato 40 mg/día, risedronato 30 mg/día, placebo solo o placebo con aspirina 650 mg, 4 veces/día, los pacientes que habían sido tratados con risedronato y alendronato presentaban similares puntajes de erosión gástrica y duodenal, y estos puntajes fueron significativamente inferiores que los observados en los pacientes que habían recibido aspirina; los puntajes de erosión y esofagitis fueron similares en todos los grupos. Sin embargo, ocurrieron úlceras gástricas (definidas como erosiones endoscópicas más grandes y profundas) en el 3% de los pacientes tratados con risedronato o alendronato, en el 60% de los que habían ingerido aspirina, pero en ninguno de los pacientes del grupo placebo. Se informaron efectos adversos gastrointestinales en 12% de los pacientes del grupo de alendronato, 15% del de risedronato, 35% del de aspirina, y 22% del grupo placebo. Los investigadores concluyeron señalando que alendronato y risedronato son generalmente bien tolerados, y que su administración conlleva un riesgo muy bajo de irritación gástrica clínicamente importante, aun con las más altas dosis utilizables.

¿Qué tan comunes son los efectos adversos gastrointestinales superiores con el uso de alendronato y risedronato?

Ni el risedronato ni el alendronato inducen o inhiben el sistema enzimático citocromo P-450, de modo que la interacción con otras drogas es mínima. Sin embargo, deberían tenerse en cuenta estas consideraciones. Debe evitarse la administración conjunta de bifosfonatos y suplementos cálcicos, antiácidos o medicamentos administrables por vía oral que posean cationes bivalentes, puesto que interfieren con la absorción de risedronato y alendronato. No es conveniente el uso concomitante de aspirina y alendronato en altas dosis, puesto que esta asociación aumenta la incidencia de efectos adversos gastrointestinales altos, según pudo observarse en los ensayos clínicos.

Autoevaluación de Lectura

Respecto del tratamiento con bifosfonatos, señale la afirmación correcta:

- A. El risedronato actúa sobre el sistema enzimático del citocromo P-450.**
- B. No debe administrarse alendronato junto con metoclopramida.**
- C. El risedronato se asocia con una tasa significativamente mayor de úlcera gástrica que el alendronato.**
- D. No debe emplearse aspirina durante el tratamiento con alendronato.**

Respuesta Correcta

● RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA LA PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

Cambridge, Reino Unido

El consumo de frutas y verduras, la reducción en la ingesta de sodio y el mayor aporte de potasio ejercen efectos favorables en la salud del hueso.

Public Health Nutrition 7(1A):227-243, 2004

Autores:

Prentice A

Institución/es participante/s en la investigación:

MRC Human Nutrition Research, Elsie Widdowson Laboratory, Cambridge, Reino Unido

Título original:

[Diet, Nutrition and the Prevention of Osteoporosis]

Título en castellano:

Dieta, Nutrición y Prevención de la Osteoporosis

Introducción

La osteoporosis afecta a millones de personas en el mundo. La entidad se caracteriza por una masa ósea reducida y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, factores que conducen a la mayor fragilidad del hueso, con el consiguiente riesgo de fractura. Estas lesiones son más comunes en muñeca, vértebras y cadera, aunque pueden producirse en todo el esqueleto. La incidencia de fracturas vertebrales y de cadera aumenta exponencialmente con la edad. Las fracturas osteoporóticas constituyen una causa importante de morbilidad y de discapacidad en los ancianos; además, imponen una carga económica considerable a los servicios de salud. El autor destaca que es difícil determinar la variación mundial de la incidencia y prevalencia de la osteoporosis debido a los problemas asociados con la definición y diagnóstico. La definición de la Organización Mundial de la Salud comprende el contenido mineral óseo (CMO) o densidad mineral ósea (DMO), mayor de -2.5 desviaciones estándar (DE) por debajo del valor medio del adulto joven. Cabe destacar que el CMO y la DMO están estrechamente relacionados con la altura, por lo que las poblaciones de menor estatura, como las africanas y asiáticas, que presentan valores inferiores en comparación con las poblaciones occidentales, no experimentan mayores tasas de fracturas osteoporóticas. Por lo tanto, la comparación más útil de la osteoporosis entre poblaciones se basa en la tasa de fracturas en los ancianos.

Epidemiología de las fracturas osteoporóticas

Aproximadamente se producen 1.66 millones de fracturas de cadera por año, valor que se cuadruplicará para el año 2050 debido al envejecimiento de la población. La incidencia de estas lesiones es superior en las naciones occidentales. En los países más afectados, las tasas son entre 3 y 4 veces superiores en las mujeres, mientras que en las naciones con tasas bajas no hay diferencia entre los sexos. Las tasas de fracturas son mayores en mujeres blancas que viven en climas templados y menores en aquellas provenientes de países mediterráneos, asiáticos y africanos. En regiones en transición, como Hong Kong, las tasas aumentaron en las últimas décadas, mientras que en las naciones occidentales alcanzaron una meseta. También pueden observarse diferencias dentro de una región geográfica. Por otra parte, los habitantes de zonas urbanas tienden a presentar tasas superiores que los residentes de áreas rurales. La incidencia de estas lesiones también varía entre grupos étnicos que viven en la misma región. Por ejemplo, los afroamericanos y los maoríes de Nueva Zelanda presentan menores tasas de fracturas que los blancos, mientras que en Singapur, las fracturas de cadera son más comunes entre la población de origen indio.

Interpretación científica de las diferencias y cambios en el CMO y la DMO

La masa ósea reducida es un factor de riesgo de fracturas. El gradiente del riesgo de fractura aumenta con la disminución de la masa ósea, de tal forma que, por ejemplo, una DE por debajo de

la media del adulto joven duplica el riesgo relativo de fractura de cadera. Frente a valores de -2.5 DE, el valor asciende a 5 en cualquier lugar del cuerpo y a 6.5 en el cuello femoral. La masa ósea máxima y la tasa de pérdida ósea son los determinantes principales del riesgo de fracturas osteoporóticas. A pesar de las relaciones establecidas entre la masa ósea y el riesgo de fractura en personas mayores, los cambios en el CMO y la DMO pueden no pronosticar con precisión los beneficios de las intervenciones. El aumento del CMO y de la DMO está asociado con reducciones mensurables en el riesgo de fracturas con ciertos agentes terapéuticos. Por otra parte, la mejoría en la calidad del hueso, la fuerza muscular o el equilibrio pueden disminuir el riesgo de estas lesiones sin modificar el CMO y la DMO. Por ejemplo, los efectos del raloxifeno en la incidencia de fracturas vertebrales están más relacionados con la disminución de los marcadores de recambio óseo que con variaciones en la DMO. Cabe destacar que aumentos importantes en el CMO y la DMO pueden producir huesos de escasa calidad e incluso aumentar el riesgo de fracturas. Un ejemplo de ello comprende la administración de fluoruro de sodio, que aumenta la mineralización ósea pero produce un hueso mecánicamente inferior y aumenta el riesgo de fracturas. Por ello, aunque la evidencia indica que las mediciones del mineral óseo son buenos predictores del riesgo de fracturas, la importancia de la modificación del CMO y de la DMO en la reducción del riesgo de fracturas no es tan clara. Por este motivo, con mayor frecuencia se está reconociendo que las intervenciones y estudios clínicos deberían utilizar la fractura como parámetro de valoración primario.

Factores de riesgo

La masa ósea reducida es sólo uno de los diversos factores de riesgo, esqueléticos y no esqueléticos, de fracturas osteoporóticas. De los que actúan independientemente de la masa ósea, la fragilidad física, la tendencia a las caídas y los antecedentes de fracturas son los más importantes. Además, el riesgo se ve notablemente afectado por la edad. Los factores esqueléticos comprenden geometría esquelética y calidad del hueso. De los factores de riesgo asociados con la masa ósea, los antecedentes familiares y la susceptibilidad genética son especialmente importantes. De hecho, la evidencia indica que entre 60% y 70% de la variación de la DMO en una población es de origen genético. Factores ambientales como el tabaquismo, alcoholismo, inactividad física y consumo de ciertos fármacos también son determinantes importantes en el riesgo de fracturas.

Relación entre osteoporosis, dieta y nutrición

El calcio es uno de los principales minerales involucrados en la formación del hueso, por lo que su administración apropiada es esencial en todas las etapas de la vida. En poblaciones con riesgo de osteoporosis de moderado a elevado, los estudios en países con una ingesta de calcio cercana a los niveles recomendados no evidenciaron relación entre el consumo del mineral y el riesgo de fractura de cadera. La ingesta de calcio (800 mg/d) no fue determinante de la pérdida ósea longitudinal a lo largo de 4 años en la cohorte de mayor edad del estudio Framingham. En contraste, las experiencias en poblaciones con un consumo inferior sugieren mayor riesgo de fractura de cadera con la disminución de la ingesta del mineral. Estudios europeos comprobaron mayor riesgo de fracturas asociado con el menor consumo de leche y queso, aunque la ingesta de calcio que superó los niveles recomendados no produjo reducción adicional del riesgo. Un metaanálisis reciente sugirió que cada 300 mg adicionales de calcio en la dieta están asociados con un riesgo relativo de 0.96 para la fractura de cadera (reducción del 4%). Sin embargo, el análisis más profundo de los estudios revela que el efecto estaría limitado a las poblaciones con los menores niveles de ingesta. La administración de calcio a personas posmenopáusicas no afecta la DMO de las regiones trabeculares del esqueleto. En mujeres de mayor edad, el suplemento con calcio está asociado con una mayor DMO (1% al 3%), y con reducciones de la pérdida ósea. Los trabajos más extensos indican que los efectos de la suplementación con calcio se producen fundamentalmente en los primeros 2 años, probablemente debido al remodelamiento óseo transitorio producido por las propiedades antirresortivas del mineral. Cabe destacar que los efectos de la leche serían diferentes a los del calcio solo, debido a que gran parte de la información epidemiológica que vincula este mineral con la salud ósea está basada en el consumo de productos lácteos. Son escasos los estudios sobre suplementación con calcio que utilizaron la fractura como criterio de valoración primario, todos con mujeres menopáusicas. Las experiencias no demostraron la disminución en la incidencia de fractura, aunque las muestras fueron reducidas. Los trabajos más extensos en ancianos, que evaluaron la administración de calcio y vitamina D, revelaron reducciones importantes en la incidencia de fracturas (con excepción de las vertebrales). El Colegio

de Médicos de Londres, de acuerdo con sus pautas recientes para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, no considera factibles las estrategias preventivas poblacionales. De acuerdo con el documento, en mujeres menopáusicas no corresponde informarles que la atención dirigida al calcio solucionará los problemas de la pérdida ósea. Asimismo, dos consejos de nutrición no pudieron utilizar la DMO o la producción de fracturas como criterios de valoración para calcular las ingestas de calcio de referencia o recomendadas. Por otra parte, la deficiencia de vitamina D en los ancianos está asociada con pérdida ósea y con fracturas osteoporóticas. Cabe destacar que los estudios de suplementación con vitamina D en ancianos con pérdida ósea o fracturas produjeron resultados contradictorios. Las experiencias con calcio y vitamina D disminuyeron considerablemente la incidencia de fracturas no vertebrales, aunque no atenuaron la pérdida ósea. En la actualidad se considera la suplementación con calcio y vitamina D como la medida básica para el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas secundarias en mujeres posmenopáusicas. El calcio y el fósforo son necesarios para la apropiada mineralización del esqueleto. Sin embargo, en individuos sanos, la ingesta de fósforo no afectaría el riesgo de osteoporosis. Existe cierta preocupación por los posibles efectos adversos asociados con el mayor consumo de fósforo en las dietas de tipo occidental, especialmente con la ingesta de bebidas carbonatadas. El consumo elevado de fósforo asociado con una ingesta deficiente de calcio altera el metabolismo de este último y aumenta la secreción de la hormona paratiroidea. Por otra parte, se desconoce la influencia del magnesio en el riesgo de la fractura osteoporótica. Algunos estudios demostraron la relación positiva entre la administración de magnesio con los marcadores de la DMO y de la resorción ósea en mujeres de mediana edad. El magnesio promueve la salud ósea mediante diferentes mecanismos, fenómeno que dificulta la evaluación de sus efectos. En otro orden, el aporte de proteínas es un determinante de la excreción urinaria de calcio, aunque es escasa la evidencia respecto de los efectos desfavorables del consumo elevado. En contraste, el escaso consumo de proteínas por parte de los ancianos podría contribuir al riesgo de fracturas osteoporóticas. Hasta la fecha, no existe evidencia firme para basar recomendaciones sobre el consumo óptimo de proteínas para el crecimiento óseo o para la prevención de la osteoporosis. Por otra parte, existe creciente interés por el posible papel del sodio y del potasio en la prevención de esta enfermedad. La movilización del calcio y del sodio en los túbulos renales está estrechamente vinculada. La ingesta de sodio es un determinante más importante de la excreción urinaria de calcio que su consumo. Se considera nociva para la salud del hueso la ingesta elevada de sodio. También existe cierta asociación entre la DMO y la ingesta elevada de potasio, junto con otros nutrientes presentes en frutas y verduras. El consumo de bicarbonato de potasio por parte de mujeres posmenopáusicas reduce la excreción urinaria de calcio y modifica el remodelamiento óseo de tal forma que mejora el equilibrio del calcio, por lo menos en el corto plazo. También existe cierto interés por las propiedades estrogénicas de los fitoestrógenos, presentes en cereales, frutas y verduras. Los estudios en modelos animales indican que pueden evitar la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas, aunque la evidencia en el ser humano es limitada.

Otros aspectos relacionados con la dieta

El peso es un determinante importante del CMO y de la DMO. El bajo peso, especialmente vinculado con la anorexia nerviosa y la fragilidad de la edad avanzada, está asociado con mayor riesgo de fractura, mientras que se observa lo contrario con el sobrepeso. Por otra parte, no existe evidencia de que la dieta lactovegetariana esté asociada con diferencias, favorables o nocivas, en la DMO o en el riesgo de fractura. La intolerancia a la lactosa está asociada con una ingesta limitada de calcio, entidad considerada como factor de riesgo de osteoporosis. Sin embargo, los africanos y asiáticos, en quienes la patología es más prevalente, exhiben menor riesgo de fractura de cadera.

Conclusiones

En la actualidad la información es insuficiente como para vincular alteraciones en el CMO y la DMO, las tasas de recambio óseo en niños y adolescentes con beneficios a largo plazo en términos de mayor masa ósea máxima o reducción en la incidencia de fracturas. En los adultos, la evidencia de relación entre la ingesta de ciertos componentes de la dieta y la salud ósea no es lo suficientemente segura como para efectuar recomendaciones firmes, con la excepción de la administración de calcio y vitamina D. Con respecto al calcio, está demostrado que la ingesta de calcio por debajo de 400 a 500 mg diarios aumenta el riesgo de fractura, aunque valores superiores a los recomendados no ofrecen beneficios adicionales en términos de la prevención de la osteoporosis. Por lo tanto, el autor considera que se debe enfatizar la reducción del número de

personas que consumen menos de 400 mg diarios de calcio en lugar de incrementar la ingesta de calcio entre quienes consumen cantidades importantes. Con respecto a la vitamina D, la evidencia demuestra que varios grupos son vulnerables a su deficiencia, especialmente los ancianos. Los objetivos nutricionales actuales están dirigidos a la cobertura de las necesidades de estos grupos, con valores que varían entre 5 y 10 µg diarios. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones, la ingesta de vitamina D entre los ancianos todavía es deficiente. Por lo tanto, el autor considera fundamental el tratamiento de este problema mediante la promoción entre el público y los profesionales de la salud respecto de la importancia de este suplemento en quienes experimentan riesgo de deficiencia.

Recomendaciones

El autor destaca la necesidad de abordar el riesgo de deficiencia de la vitamina D y de tratar por separado las poblaciones con el mayor y menor riesgo de fracturas, particularmente en lo que concierne a la ingesta de calcio. Otras recomendaciones prudentes que pudieran reducir el riesgo de fracturas, aunque sin evidencia confirmada, incluyen el incremento de la actividad física, la reducción de la ingesta de sodio, el mayor consumo de frutas y verduras, el mantenimiento de un peso saludable, el consumo moderado de alcohol y evitar el tabaquismo.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál componente de la dieta modifica el riesgo de fractura osteoporótica?

- A. Calcio.**
- B. Fósforo.**
- C. Fluoruro.**
- D. Proteínas.**

Respuesta Correcta

● ESTUDIAN LA INFLUENCIA DE LA HOMOCISTEINA SOBRE EL RIESGO DE OSTEOPOROSIS

Rotterdam, Países Bajos

La elevación de los niveles de homocisteína en sangre parece representar un factor de riesgo independiente de fracturas osteoporóticas en hombres y mujeres de edad avanzada.

New England Journal of Medicine 350(20):2033-2041, May 2004

Autores:

Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Internal Medicine, Epidemiology and Biostatistics, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

Título original:

[Homocysteine Levels and the Risk of Osteoporotic Fracture]

Título en castellano:

Niveles de Homocisteína y Riesgo de Fracturas por Osteoporosis

La osteoporosis (OP) representa un problema médico importante, ya que la reducción de la densidad mineral ósea (DMO) y el deterioro de la microarquitectura del hueso son factores responsables del aumento del riesgo de fracturas. Las fracturas osteoporóticas ocasionan enorme morbilidad, mortalidad y costos. Se ha sugerido que el metabolismo de la homocisteína (HC) está involucrado en la OP. La homocistinuria, una enfermedad infrecuente que se transmite en forma autosómica recesiva, se caracteriza por niveles altos de HC en sangre y manifestaciones clínicas multisistémicas con compromiso ocular, vascular y del sistema nervioso central. Asimismo, la homocistinuria se asocia con OP generalizada de inicio precoz, por mecanismos que aún no se comprenden por completo. Sin embargo, los estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que los trastornos en el entrecruzamiento del colágeno inducidos por la HC podrían participar en la alteración ósea. La hiperhomocisteinemia (HHC) moderada, un trastorno muy común en la población general, constituye un factor independiente comprobado de riesgo cardiovascular. También se la involucra en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos. Un estudio previo sugirió que la HHC estaría involucrada en la pérdida de masa ósea que tiene lugar durante el envejecimiento. Sin embargo, el verdadero papel de la HHC moderada en la patología ósea aún no se conoce. En este artículo los autores comunican los resultados de dos estudios prospectivos destinados a establecer la relación entre los niveles circulantes de HC y la aparición de fracturas en tres grupos de hombres y mujeres de 55 años o más.

Métodos

Se evaluaron dos muestras independientes, una de participantes del Rotterdam Study y la otra del Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA). La primera, señalan los autores, es una investigación prospectiva en curso en una población de sujetos de 55 años de edad o mayores residentes en el distrito de Ommoord de la ciudad de Rotterdam. El estudio se diseñó con el propósito de investigar patologías crónicas e incapacitantes. En un principio incluyó 7 983 individuos. En el trabajo actual se incluyen dos poblaciones no superpuestas estudiadas inicialmente en 1991 a 1993 (n: 562, cohorte 1) y en 1995-1996 (n: 553, cohorte 2). Los individuos de esta última población tenían entre 60 y 90 años, fueron aleatoriamente seleccionados y se estratificaron en grupos etarios y por sexo. El LASA es una investigación en marcha de factores predictivos y consecuencias de los cambios en la autonomía y bienestar de las personas ancianas de los Países Bajos. Evaluó una muestra de personas de 55 a 85 años categorizadas según edad, sexo y tipo de residencia en 11 municipios. Al inicio (en 1992 o 1993) participaron 3 107 sujetos. En el estudio actual se analiza un subgrupo de 1 291 personas entrevistadas por segunda vez en 1995 o 1996, momento en el cual tenían 65 años o más. La incidencia de fracturas se conoció por medio de registros computarizados que emplean el International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Se

excluyeron todos los enfermos con fracturas consideradas no osteoporóticas (por cáncer o traumáticas). La DMO se determinó por densitometría de cuello femoral y columna lumbar (L2 a L4 en el estudio Rotterdam y L1-L4 en el LASA). El nivel de HC se estableció con cromatografía líquida de alta resolución. Como factores de confusión se tuvieron en cuenta talla, peso, cambios en el índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, número de caídas en el año previo, nivel sérico de creatinina, presencia de diabetes y demencia. La cohorte 1 del Estudio Rotterdam también completó un cuestionario nutricional para conocer la ingesta diaria de calorías, proteínas, calcio, vitamina D, folato y vitaminas B6 y B12. El estado cognitivo se conoció con la Mini-Mental State Examination: un puntaje por debajo de 24 se consideró positivo de trastorno cognitivo.

Resultados

Las tres cohortes difirieron en forma sustancial en términos de edad promedio y distribución por sexo. Asimismo, el nivel de HC en plasma fue distinto en participantes de cada subpoblación. Sin embargo, en los tres la HC aumentó en relación con la edad y fue mayor en hombres que en mujeres. Durante los 11 253 personas/año de observación, 135 mujeres y 56 hombres tuvieron fracturas, esencialmente en cadera y muñeca. Los niveles altos de HC se asociaron con mayor riesgo de fractura. Luego del control según sexo y edad, el riesgo relativo (RR) global de fractura por cada incremento en 1 desvío estándar (DE) en la HC fue de 1.3, cuando se evaluaron todos los participantes en forma conjunta. Esta relación se observó en las tres cohortes analizadas y el riesgo fue semejante en hombres y mujeres (1.4 y 1.3, respectivamente). Debido a que las tres muestras diferían en edad y en distribución por sexo, todos los participantes fueron agrupados en cuartiles por edad y sexo según el nivel de HC. En las tres poblaciones, los sujetos en el cuartilo más alto tuvieron el mayor riesgo de fractura: el riesgo fue el doble del observado en cada uno de los cuartiles inferiores. Posteriormente se realizó un análisis según la HC en sangre: el cuartilo más alto (grupo de riesgo) *versus* los tres cuartiles inferiores (grupo de referencia). Los pacientes con un nivel de HC por encima del punto de corte tuvieron un riesgo de fracturas que fue dos veces más alto que el de individuos con valores más bajos. La estimación del riesgo fue semejante en las tres cohortes. En el cuartilo más alto (grupo de riesgo) se registró el doble de fracturas vertebrales no traumáticas pero el aumento no fue estadísticamente significativo. Luego del control según edad y sexo, el nivel de HC no se asoció con la DMO de cuello femoral o columna lumbar. Al incorporar la DMO en el modelo de múltiples variables, la estimación del riesgo no se modificó en forma sustancial. La asociación entre la elevación de la HC y el riesgo de fracturas no se redujo al tener en cuenta el IMC, los cambios en el IMC, tabaquismo, caídas recientes, nivel sérico de creatinina, diabetes, enfermedad vascular periférica, demencia o alteraciones del estado cognitivo. El análisis de la cohorte 1 del estudio Rotterdam mostró que la asociación tampoco estuvo influida por la dieta. En el estudio LASA se consideró la concentración de vitamina D como marcador del estado nutricional; el control según este parámetro tampoco modificó las estimaciones finales de riesgo. El riesgo de fractura atribuible al nivel de HC en el cuartilo más alto específico por edad se estimó en 19%. La HHC parece conferir un riesgo de fractura semejante al asociado con factores de riesgo bien conocidos: baja DMO, alteraciones cognitivas y caídas recientes.

Discusión

El análisis de tres cohortes de dos estudios independientes muestra una fuerte asociación entre la elevación de la HC en plasma y el riesgo de fracturas por OP. El riesgo ajustado por edad y sexo aumentó en un 30% por cada incremento en 1 DE en la concentración de HC. La HC en la categoría más alta duplicó el riesgo de fractura. Los hallazgos de este estudio deberán confirmarse en investigaciones futuras que serán de gran valor, ya que la HC en sangre es un factor de riesgo potencialmente modificable. De hecho, se sabe que el suplemento con ácido fólico –estrategia que reduce los niveles de HC en plasma– se acompaña de descenso del riesgo de nueva estenosis coronaria.

● LA ANTICONCEPCION CON ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA PRODUCE PERDIDA OSEA DURANTE LOS 2 PRIMEROS AÑOS DE TRATAMIENTO

Texas, EE.UU.

La pérdida de densidad mineral ósea asociada con el empleo de acetato de medroxiprogesterona de depósito parece ser lineal durante los 2 primeros años de tratamiento.AR1764

Obstetrics & Gynecology 103(5 (1)):899-906, May 2004

Autores:

Berenson A, Breitkopf C, Grady J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Obstetrics and Gynecology and Preventive Medicine and Community Health, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA

Título original:

[Effects of Hormonal Contraception on Bone Mineral Density after 24 Months of Use]

Título en castellano:

Efectos de la Anticoncepción Hormonal sobre la Densidad Mineral Ósea luego de 24 Meses de Empleo

Introducción

Estudios previos habían demostrado que el empleo de acetato de medroxiprogesterona de depósito durante los años reproductivos, se asociaba con pérdida de la densidad mineral ósea. Sólo un pequeño número de dichos estudios, sin embargo, habían empleado diseños longitudinales para examinar dicha relación, y aún menos habían seguido a las mujeres después de 12 meses del uso del anticonceptivo. Por otra parte, casi todos los ensayos con períodos de seguimiento mayores a 1 año tenían limitaciones metodológicas tales como el pequeño tamaño de la muestra, que afectaban su generalización. Como resultado, los pocos estudios publicados con períodos prolongados de seguimiento presentaban resultados conflictivos. Material y métodos Las participantes tenían edades entre 18 y 33 años y eran de raza blanca, negra, hispánicas o asiáticas, y se incorporaron entre el 16 de mayo de 1996 y el 20 de enero de 1999. Los criterios de inclusión requerían título secundario, no haber tenido arrestos por delitos graves, e índice de masa corporal dentro del 36% del peso ideal para la estatura, con estado de salud compatible con los requerimientos del entrenamiento militar. Luego de proporcionar el consentimiento escrito, las mujeres que deseaban emplear anticoncepción hormonal elegían entre la vía oral o la inyectable. Las que eligieron la vía inyectable recibieron 150 mg de acetato de medroxiprogesterona de depósito cada 3 meses, mientras las que seleccionaron anticoncepción oral fueron aleatorizadas para recibir comprimidos que contenían 0.035 mg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona, o 0.030 mg de etinilestradiol y 0.15 mg de desogestrel. Las mujeres que no deseaban recibir anticoncepción hormonal se incluyeron como controles no hormonales. Durante la visita inicial se determinaron el peso, altura, información demográfica, antecedentes médicos, índice de masa corporal, hábito de fumar, ejercicio regular e ingesta total de calcio. La densidad mineral ósea de la columna vertebral lumbar anteroposterior(L1-L4) se determinó con absorciometría por energía dual de rayos X en la visita inicial, y luego de los 12 y 24 meses del uso de los anticonceptivos. Resultados En total se recolectaron los datos basales de la densidad mineral ósea de 197 mujeres, y por lo menos en 1 momento del seguimiento a los 12 o 24 meses. No existieron diferencias significativas entre los 4 grupos con anticoncepción en cuanto a la edad, composición étnica o racial, realización de actividad física, ingestión de calcio o índice de masa corporal. Una cantidad significativamente menor de mujeres informaron fumar en los grupos que recibieron los comprimidos, en comparación con las que emplearon el acetato de medroxiprogesterona en depósito o los métodos no hormonales. Las mujeres que utilizaron acetato de medroxiprogesterona experimentaron a los 24 meses, en promedio, 5.7% de pérdida de densidad ósea en la columna vertebral a partir de los valores basales, con pérdida del 3.2% que ocurrió entre los 12 y los 24 meses de tratamiento. El análisis entre las que emplearon acetato de medroxiprogesterona, reveló fuerte tendencia lineal para la pérdida de densidad mineral ósea entre los 12 y los 24 meses, con valor de p

Autoevaluación de Lectura

El acetato de medroxiprogesterona en depósito se emplea en:

- A. anticoncepción*
- B. terapia de reemplazo hormonal*
- C. terapia mineralocorticoide*
- D. neoplasias de mama*

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Osteoporosis y Osteopatías Médicas , integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada