

Resúmenes SIIC

● DENSIDAD MINERAL OSEA SEGUN LA INTENSIDAD DEL DEPORTE EN MUJERES PREMENOPAUSICAS

Oslo, Noruega

Los resultados de medición de la densidad mineral ósea son más elevados para las deportistas de alto impacto que para las que realizan deportes de mediano o bajo impacto.

British Journal of Sports Medicine 39(5):282-287, May 2005

Autores:

Torstveit MK y Sundgot-Borgen J

Institución/es participante/s en la investigación:

The Norwegian University of Sport and Physical Education, Oslo, Noruega

Título original:

[Low Bone Mineral Density Is Two to Three Times more Prevalent in Non-Athletic Premenopausal Women than in Elite Athletes: A Comprehensive Controlled Study]

Título en castellano:

La Densidad Mineral Osea Baja es Dos a Tres Veces más Prevalente en Mujeres Premenopáusicas no Atléticoas que en Atletas de Elite: Estudio Controlado de Conjunto

Introducción

En años recientes, la práctica de ejercicios para mantener la salud ósea a lo largo de la vida y para la prevención de las fracturas relacionadas con la osteoporosis ha recibido atención considerable desde el punto de vista de la investigación. Los estudios transversales han mostrado que los atletas, en especial aquellos que realizan entrenamiento de fuerza y/o actividades físicas de alto impacto, tienen una densidad mineral ósea (DMO) aproximadamente 10% mayor que los que no realizan ejercicios.

Los objetivos de los autores de este trabajo fueron evaluar la DMO de atletas que practican diferentes deportes y comparar los resultados obtenidos con los de controles no atléticos; investigar los factores asociados con la DMO; y analizar la prevalencia de la DMO baja en la misma población.

Métodos

Se invitó a participar a la totalidad de atletas noruegas de élite de entre 13 y 39 años (938 mujeres) y a 900 controles no atletas del mismo grupo etario. Se definió como atleta de élite a aquella que formaba parte del equipo nacional o estaba seleccionada para integrar dicho equipo. Las atletas representaban 66 deportes o disciplinas diferentes; las participantes del grupo control fueron seleccionadas al azar del total de la población de mujeres noruegas. Se envió un cuestionario a cada una de las participantes: la tasa de respuesta fue del 88.3% para las atletas y de 70.2% para las controles.

En este estudio, se consideró que la atleta presentaba trastornos menstruales si informaba amenorrea primaria, secundaria, oligomenorrea o fase lútea corta. El trabajo se dividió en tres partes: en la primera se realizó el cuestionario; en la segunda se determinó la DMO del trocánter y del cuello del fémur, del triángulo de Ward, de la columna lumbar y total del cuerpo mediante absorciometría dual de rayos X (DXA); y en la tercera se llevó a cabo una entrevista clínica para determinar si las participantes cumplían criterios para trastornos de la alimentación clínicos o subclínicos. Para la segunda y tercera parte del estudio se seleccionó una muestra estratificada y al

azar, compuesta por 300 controles y 300 atletas. Las deportistas fueron divididas en tres grupos de acuerdo con la carga mecánica de su deporte (bajo, mediano o alto impacto). Se definió DMO baja al puntaje $t < -1.0$ en alguna de las áreas evaluadas.

Resultados

La edad de las atletas fue menor y presentaron valores más bajos de índice de masa corporal que las participantes del grupo control ($p < 0.001$). No se hallaron diferencias significativas en la DMO entre las atletas de bajo, mediano y alto impacto.

Se halló una DMO más alta en todos los sitios medidos en las atletas en comparación con el grupo control, y entre las que realizan deportes de alto impacto (tenis, básquet, fútbol, gimnasia, vóley) comparadas con las que practican deportes de mediano (triatlón, kickboxing, karate, tenis de mesa) y bajo impacto (bolos, billar, ciclismo, tiro).

Las deportistas que realizaron ejercicios de alto y mediano impacto presentaron DMO más altas que las controles en todas las áreas medidas ($p < 0.001$ a $p < 0.01$) excepto en la columna lumbar y en la medición total del cuerpo para las que efectuaron deportes de mediano impacto. Las mujeres que practicaron deportes de bajo impacto tuvieron mediciones de DMO más elevadas en el trocánter del fémur y en el triángulo de Ward que las controles ($p < 0.05$).

En el 11% de las atletas y en el 28% de las participantes del grupo control se detectó DMO baja en al menos uno de los sitios evaluados mediante densitometría. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. En ninguna deportista se diagnosticó osteoporosis.

Las participantes del grupo control con trastornos menstruales presentaron valores de densidad mineral más bajos en la medición del cuerpo tomado en conjunto, en la medición femoral y de la columna lumbar que las pertenecientes al mismo grupo sin dichos trastornos. Las deportistas con trastornos alimentarios presentaron valores de DMO más bajos en la medición corporal total y en la de columna lumbar que las atletas sin problemas de alimentación.

Discusión

Al igual que lo hallado en otros estudios, los autores detectaron un valor de DMO más elevado en las deportistas en comparación con las participantes que no realizaron actividad física. Además, la medición de DMO fue más alta para las deportistas de alto impacto que para aquellas que practican deportes de mediano o bajo impacto.

Asimismo, señalan los investigadores, los resultados de este trabajo avalan hallazgos previos en cuanto a que no en todos los grupos de atletas se puede observar un beneficio en la DMO derivado del deporte practicado.

Las atletas de élite presentan una DMO entre 3% y 20% más alta que los controles que no realizan deportes, y las que practican deportes de alto impacto tienen valores de DMO entre 3% y 22% más elevados, al compararlas con quienes practican actividades de mediano o bajo impacto.

La participación en ejercicios o actividades de mediano o alto impacto sobre el esqueleto está asociada con un incremento en los valores de DMO en las mujeres jóvenes, y podría proteger contra la pérdida de masa ósea en mujeres con trastornos menstruales o de alimentación.

Los autores concluyen que la DMO baja es dos a tres veces más frecuente en mujeres premenopáusicas que no realizan actividad física que en las atletas de élite.

Autoevaluación de Lectura

¿En cuál de los siguientes grupos de deportistas se pueden hallar valores elevados de densidad mineral ósea?

- A. En las que practican deportes de mediano impacto.*
- B. En las que practican deportes de alto impacto.*
- C. En las que practican deportes de bajo impacto.*
- D. No se detectan diferencias significativas en relación con los deportes.*

Respuesta Correcta

● CONDUCTA MEDICA FRENTE A LA OSTEOPOROSIS

Argentina

Actualización sobre las pautas para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Revista Argentina de Osteología 3(3):4-15, 2004

Autores:

Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Sociedad Argentina de Osteoporosis y Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

Título original:

[Guías para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2004]

Título en castellano:

Guías para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2004

Introducción

La osteoporosis es un problema sanitario mundial que afecta a más de 200 millones de personas. Se calcula que entre el 30% y 50% de las mujeres posmenopáusicas sufrirá esta enfermedad. Dado el crecimiento de la población mayor de 65 años y debido a la discapacidad, morbilidad y mortalidad asociadas con la fractura de cadera, se requieren pautas de diagnóstico, prevención y tratamiento que permitan atenuar los efectos de la osteoporosis en la salud pública. Estudios realizados en Argentina revelan que una de 4 mujeres mayores de 50 años presenta osteoporosis y 2 de cada 4 tienen osteopenia.

Anualmente se producen 298 fracturas cada 100 000 mujeres mayores de 50 años y 117 fracturas cada 100 000 varones de la misma edad.

Definición

La osteoporosis es una enfermedad metabólica del hueso que se caracteriza por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura, que ocasiona mayor fragilidad ósea e incremento del riesgo de fractura. La fortaleza ósea depende de la densidad y calidad ósea. La primera se expresa en gramos de mineral por área o por volumen y está determinada por el pico de masa ósea alcanzado y por el equilibrio entre ganancia y pérdida. La calidad está determinada por la arquitectura, el recambio, la acumulación del daño y la mineralización. El diagnóstico de osteoporosis se efectúa en base a la baja densidad mineral ósea (DMO). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la fractura osteoporótica (por fragilidad) a la ocasionada por una lesión y que resulta de una fuerza o torsión que se ejerce sobre el hueso. La OMS efectuó una clasificación basada en la comparación de los valores de la DMO del paciente con la media de la población adulta joven normal del mismo sexo y raza. En la clasificación se considera el valor T (*T-Score*), que es el número de desviaciones estándar por arriba o debajo de la DMO media de la población normal adulta joven estudiada mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA).

Medición de la DMO

Actualmente no existe ningún método que permita valorar la resistencia ósea. La DMO se usa con frecuencia como medición sustitutiva ya que permite explicar aproximadamente el 70% de la resistencia ósea. La técnica densitométrica puede usar un haz monoenergético o un doble haz de energía proveniente de una fuente de rayos (DXA). Es el método más ampliamente utilizado en el mundo por su mayor precisión.

Informa la cantidad de mineral óseo en g/cm² (DMO real). Por su parte, la tomografía fue adaptada para evaluar la DMO y el método se denomina tomografía computarizada cuantitativa. Define una región de interés en el interior del hueso y compara su densidad radiológica con la de estándares que se obtienen simultáneamente con el paciente en estudio e informa la DMO volumétrica (g/cm³). El ultrasonido también puede evaluar la calidad ósea, aunque se discute si además de medir la mineralización del hueso también evalúa la microarquitectura o las propiedades biomecánicas del tejido óseo. Los sitios anatómicos estudiados comprenden columna vertebral,

fémur proximal (esqueleto axial), radio, metacarpo, falanges, cóndilos femorales, diáfisis tibial y calcáneo (esqueleto periférico).

Indicaciones de DMO

Se recomienda realizar la densitometría a mujeres mayores de 65 años, menores de esa edad con un factor de riesgo como mínimo, adultos con fractura por fragilidad, con enfermedades asociadas a baja masa ósea o pérdida ósea, y en hombres mayores de 70 años. El estudio también debe realizarse periódicamente en quienes están bajo tratamiento para controlar los resultados. La DMO debe ser medida en columna (L1-L4) anteroposterior y en fémur. Es recomendable la medición del antebrazo no dominante cuando la columna anteroposterior y el fémur no pueden ser medidos o interpretados en los sujetos con hiperparatiroidismo o muy obesos. En fémur se puede medir el cuello femoral, trocánter o fémur proximal total y se debe elegir para el diagnóstico la zona de menor valor, con exclusión del triángulo de Ward. Se recomienda la inclusión de ambos fémures en la evaluación inicial. Para el seguimiento y para el diagnóstico, se debe utilizar el fémur con menor valor. La clasificación de la OMS para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis no debe utilizarse con mediciones periféricas, salvo la medición de la DMO en radio 33%. Cuando se cuenta con la medición de más de un sitio anatómico, el diagnóstico debe basarse en el área de menor valor.

Factores de riesgo de osteoporosis

Sólo la anamnesis completa con un interrogatorio dirigido a buscar factores de riesgo que afecten la masa ósea permite la selección de las personas que deben ser estudiadas para descartar osteopenia y osteoporosis. La prevención de la osteoporosis está dirigida a una población de mediana edad compuesta en gran parte por mujeres. La incidencia de fracturas osteoporóticas es mayor en mujeres posmenopáusicas de raza blanca. La fractura de cadera se produce en personas de edad avanzada, 80 años en promedio. Por otra parte, el cese de la secreción estrogénica precoz (antes de los 40 años) y abrupta está asociada con pérdida importante de la masa ósea. En estos casos está indicado el tratamiento con terapia hormonal hasta la edad fisiológica de la menopausia para prevenir la osteoporosis. Las amenorreas prolongadas no hiperandrogénicas previas a la menopausia también producen deterioro óseo que debe ser diagnosticado. Los individuos con delgadez extrema (índice de masa corporal menor de 20 kg/m²) experimentan mayor riesgo de osteoporosis. El interrogatorio debe abarcar los antecedentes de trastornos de la conducta alimentaria, debido a que estos pacientes también pueden experimentar hipoestrogenismo u otros trastornos hormonales, así como disminución de la absorción de nutrientes que pueden afectar al hueso. Los individuos con antecedentes de fracturas por traumas leves experimentan mayor riesgo de sufrir nuevas fracturas osteoporóticas. La disminución de 3 centímetros como mínimo en la talla, el aumento de la cifosis dorsal o ambos pueden orientar hacia la presencia de aplastamientos vertebrales. Los pacientes con antecedentes familiares de fracturas, especialmente de cadera, vertebrales o de muñeca, experimentan mayor riesgo de osteoporosis.

La actividad física influye en forma positiva durante la etapa de crecimiento para aumentar la masa ósea y en la vida adulta favorece su mantenimiento, por lo que el sedentarismo debe ser evitado. El tabaquismo actúa de manera negativa en la masa ósea mediante múltiples mecanismos patogénicos. Además, los niveles elevados de marcadores de recambio óseo constituyen un indicador de riesgo aumentado de fracturas, independientemente del valor de la DMO. El empleo de corticoides supone un riesgo para futuras fracturas, dependiente en gran medida de la DMO. El riesgo relativo de fractura vertebral es de 5.2 con dosis mayores de 7.5 mg de prednisona por día o equivalente. El aumento del riesgo relativo es dependiente de la dosis y del tiempo de administración. Por otra parte, la osteomalacia, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo, síndrome de Cushing, insuficiencia renal crónica, litiasis renal, enfermedades hepáticas crónicas, enfermedad celíaca y neoplasias, entre otras, pueden producir osteoporosis secundaria. Asimismo, el tratamiento con hormona tiroidea, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, antiandrógenos, anticonvulsivos, anticoagulante y furosemida producen osteoporosis. En estos casos, se requiere el tratamiento de la enfermedad de base y el reemplazo o la reducción de los fármacos nocivos.

Métodos diagnósticos

Las radiografías de columna dorsal y lumbar, de frente y perfil permiten el diagnóstico de aplastamientos vertebrales y la ubicación de los posibles factores de error en los informes densitométricos. La densitometría central o axial ofrece información sobre el estado de densidad ósea del paciente. La anamnesis y el examen físico guiarán al profesional en la solicitud de los

estudios de laboratorio para efectuar el diagnóstico diferencial entre diversas patologías sistémicas que puedan afectar al hueso. El análisis de laboratorio del metabolismo mineral comprende calcemia, fosfatemia, creatininemia, reabsorción tubular de fósforo, magnesemia, calciuria y magnesuria. La medición de la hormona paratiroidea (PTH) y de la 25-hidroxivitamina D se ordena en base a los datos bioquímicos iniciales y a la situación del paciente. Los parámetros del remodelamiento óseo indican el grado de recambio del hueso. Como marcador de formación ósea se puede solicitar fosfatasa alcalina o su isoenzima ósea, o la osteocalcina; como marcador de resorción ósea, la desoxipiridinolina o los telopeptidos del colágeno tipo I.

Medidas generales de prevención de la osteoporosis

La prevención se basa fundamentalmente en la modificación de los factores de riesgo. Es aconsejable una dieta con un elevado contenido de calcio (1 000 mg diarios). También es importante asegurar un buen aporte de proteínas, vitaminas y minerales. La gimnasia aeróbica, como la caminata, es una propuesta de actividad física con gran aceptación por parte de la población de edad avanzada. Deben aconsejarse distancias no menores de 20 cuadras diarias. La exposición al sol es importante ya que la vitamina D, que favorece la absorción del calcio a nivel intestinal, se forma en la piel por exposición a los rayos ultravioletas. En verano se recomiendan exposiciones de hasta 20 minutos, mientras que en otoño e invierno deben ser más prolongadas. Algunos pacientes requieren suplementos de vitamina D. En la prevención de caídas es fundamental la identificación de defectos sensoriales, enfermedades neurológicas y artropatías, la disminución de las dosis de drogas sedantes que puedan afectar la coordinación, la instalación de agarraderas en los baños y de pasamanos en las escaleras, y asegurar una iluminación adecuada.

Recomendaciones para el tratamiento de la osteoporosis

Se recomienda el tratamiento farmacológico en mujeres posmenopáusicas con fractura osteoporótica previa y en aquellas posmenopáusicas con un factor de riesgo como mínimo y que tengan un valor T de DMO menor o igual a -2 por DXA de columna o cadera. También deben recibir tratamiento las mujeres posmenopáusicas sin factores de riesgo con un valor T de DMO menor o igual a 2.5 por DXA de columna o cadera, mujeres premenopáusicas y varones con osteoporosis, sujetos tratados con corticoides y ancianos con valor T inferior a -1.5. Los bisfosfonatos, especialmente alendronato y risedronato, son los fármacos de primera línea en el tratamiento de las pacientes con osteoporosis densitométrica, especialmente si tienen fracturas preexistentes, y de la osteoporosis del varón e inducida por corticoides. La asociación de alendronato y terapia hormonal produce mayor ganancia de DMO, a pesar de que no hay evidencia directa de mayor reducción en la tasa de fractura con esta asociación. Los bisfosfonatos por vía intravenosa son los agentes de segunda línea en mujeres con osteoporosis posmenopáusica que no toleran a los agentes por vía oral o que no pueden recibir otro tipo de régimen. La calcitonina nasal puede ser utilizada en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y considerada en la osteoporosis del varón, de la mujer premenopáusica y secundaria a corticoides. La calcitonina nasal o parenteral es el agente de elección para el tratamiento del dolor asociado a la fractura vertebral aguda. La terapia hormonal está indicada en mujeres con síndrome climatérico, atrofia genitourinaria, menopausia precoz espontánea o quirúrgica y con intolerancia digestiva a los bisfosfonatos. Un estudio reveló que un esquema de estrógenos conjugados más medroxiprogesterona administrado durante 5 años redujo en un 34% el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera y en un 23% el riesgo de otras fracturas osteoporóticas.

Algunos trabajos demostraron que la tibolona aumenta la DMO, aunque queda por demostrar su eficacia antifractura.

El raloxifeno es eficaz en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Administrado en dosis de 60 mg diarios durante 3 años reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 30% en sujetos con fractura vertebral previa y en un 55% en aquellos sin el antecedente. El ion flúor actúa como amplificador de señales anabólicas en los osteoblastos y puede inducir aumento de la masa ósea trabecular. Debido a que no se comprobó su efecto sobre la densidad mineral de la cadera, no debería administrarse en pacientes con fractura de cadera o disminución acentuada de la DMO femoral. Asimismo, no debe indicarse a ancianos. La PTHrh1-34 (primeros 34 aminoácidos de la PTH humana obtenidos por técnica recombinante) es eficaz en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres con osteoporosis intensa. El régimen reduce el riesgo de las primeras en un 65% y el de las segundas en un 53% luego de 18 meses de tratamiento. El calcio y la vitamina D son adyuvantes esenciales en el tratamiento de la osteoporosis. Para mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años se recomiendan 1

500 mg de calcio elemental y 800 UI de vitamina D por día, preferentemente como vitamina D₃. Todos los pacientes que reciben glucocorticoides deben tomar calcio y vitamina D como prevención primaria, previa determinación de la calciuria de 24 horas. Además, los mayores de 65 años y aquellos con antecedentes de fracturas deben comenzar el tratamiento con un bisfosfonato u otro agente antiosteoporótico. La evaluación del tratamiento generalmente se efectúa mediante los cambios en la DMO de regiones esqueléticas axiales determinadas mediante DXA a partir de los 12 meses. Cabe destacar que los fármacos pueden disminuir el riesgo de fractura sin incrementos objetivables de la DMO.

Conclusión

Los autores destacan que las recomendaciones expuestas son guías de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis, adaptables a situaciones y pacientes individuales. Como todo conocimiento médico deben ser revisadas y actualizadas periódicamente a medida que se logren herramientas diagnósticas y terapéuticas nuevas y mejores.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la mujeres con osteoporosis densitométrica?

- A. Alendronato.
- B. Calcio.
- C. Raloxifeno.
- D. Calcitonina.

Respuesta Correcta

● CAMBIOS TEMPRANOS EN LOS MARCADORES DE FORMACION OSEA CON EL EMPLEO DE TERIPARATIDA

Indianápolis, San Francisco, Omaha, EE.UU.; Graz, Austria; Montreal, Canadá

Los cambios tempranos en los marcadores de formación ósea, pero no en los de resorción, se correlacionan con mejorías en la estructura ósea luego de 22 meses de tratamiento con teriparatida.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Abr 2005

Autores:

Dobnig H, Sipos A, Jiang Y y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianápolis; Osteoporosis and Arthritis Research Group, Department of Radiology, University of California, San Francisco; Bone Metabolism Unit, Creighton University, Omaha, EE.UU.; Hospital St-Luc, Montreal, Canadá

Título original:

[Early Changes in Biochemical Markers of Bone Formation Correlate with Improvements in Bone Structure During Teriparatide Therapy]

Título en castellano:

Los Cambios Tempranos en los Marcadores Bioquímicos de Formación Osea se Correlacionan con Mejoras en la Estructura del Hueso durante el Tratamiento con Teriparatida

Introducción

La teriparatida (hormona paratiroidea [PTH] humana recombinante [1-34]) es un agente formador de hueso que se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis. En el *Fracture Prevention Trial* (FPT) las inyecciones diarias autoadministradas de 20 µg y 40 µg de este agente redujeron el riesgo de fracturas vertebrales nuevas y de fracturas no vertebrales en un 65% y 53%, respectivamente, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis avanzada. En el mismo ensayo, un tratamiento promedio de 18 meses estimuló la formación de hueso trabecular y cortical, lo que provocó un incremento en el volumen del primero, mejoró su morfología trabecular e incrementó el grosor del hueso cortical. Estos cambios constituyen una inversión de los que se observan en la estructura del hueso y que son producidos por la osteoporosis y podrían explicar la reducción en las tasas de fracturas.

La inyección diaria de PTH indujo cambios pronunciados en los marcadores bioquímicos de recambio óseo; los marcadores de formación mostraron incrementos mayores y más rápidos que los de resorción dentro de los tres primeros meses de tratamiento, lo que sugirió un desequilibrio temprano del recambio a favor de la formación que se mantuvo positivo durante los primeros 6 a 12 meses de tratamiento.

Existen diversos informes que sugieren que los marcadores bioquímicos de recambio óseo podrían reflejar cambios subyacentes de parámetros histomorfométricos del hueso o de la masa ósea. Por ello, el objetivo de este análisis fue investigar si los cambios en los marcadores de formación y resorción ósea se correlacionan con las mejorías en la estructura del hueso que se observan luego del tratamiento con teriparatida.

Materiales y métodos

Participantes

En el FPT, de diseño aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, se trataron 1 637 mujeres posmenopáusicas con inyecciones de placebo o de 20 µg o 40 µg de teriparatida. El criterio primario de valoración de ese trabajo fue el número de participantes que sufrieron una fractura vertebral nueva. Los criterios secundarios incluyeron a las fracturas no vertebrales y la densidad mineral ósea (DMO), evaluada según absorciometría dual de rayos X (DXA).

Ciento dos pacientes de 11 centros y 5 países participaron del subestudio del FPT que incluyó la realización de biopsia ósea, y se obtuvieron muestras pareadas de la cresta ilíaca de 61 mujeres. El análisis cualitativo y cuantitativo de las características iniciales y de la respuesta de la eficacia confirmaron que la cohorte de este subestudio reflejó la cohorte total de las pacientes incluidas en el FPT.

Para este análisis, las muestras pareadas se incluyeron si al menos un parámetro de la histomorfometría bidimensional (2D) o tridimensional (3D) µCT pudo ser evaluado en ambas muestras. De esta manera, resultaron adecuadas para la evaluación 57 biopsias pareadas (21 del grupo asignado a placebo y 36 del grupo tratado con teriparatida).

Estas biopsias fueron analizadas de acuerdo con la duración del tratamiento: 21 muestras se obtuvieron a los 12 meses y 36 a los 22 meses.

Tratamiento

Todas las participantes incluidas recibieron suplementos de calcio elemental (1 000 mg diarios) y de vitamina D₃ (entre 400 y 1 200 UI diarias). Las pacientes se autoadministraron una inyección diaria de placebo durante 2 semanas, y luego fueron asignadas al azar para recibir placebo, 20 µg o 40 µg de teriparatida por día.

Debido a la terminación precoz de este ensayo, la duración del tratamiento fue más corta de lo que se había planeado. En este análisis, la duración promedio de la terapia fue de 20 meses (con valores entre 17 y 22 meses). Sin embargo, debido a cuestiones logísticas, hubo un promedio de 40 días entre la discontinuación de la medicación del estudio y todas las mediciones de la visita de finalización. Para los fines de estos análisis, la duración del tratamiento con teriparatida quedó definida según el momento de obtención de la segunda biopsia ósea.

Histomorfometría y µCT

Las biopsias se obtuvieron luego de la marcación *in vivo* con tetraciclinas administradas por vía oral. Se obtuvieron biopsias antes de comenzar el tratamiento, y luego las pacientes fueron seleccionadas al azar para realizar una segunda biopsia (de la cresta ilíaca contralateral) a los 12 meses o al final del estudio. Las biopsias a los 12 meses se efectuaron en 8 mujeres asignadas a placebo y en 13 que recibieron el agente en estudio. La biopsia del final del ensayo se realizó en 13

y 23 mujeres pertenecientes a la rama placebo o activa del estudio, respectivamente. Las mediciones 2D estáticas y dinámicas se llevaron a cabo a través de microscopía óptica de cortes teñidos con el tricrómico de Goldner. Los parámetros 2D dinámicos, indicativos de recambio óseo que se obtuvieron fueron: frecuencia de activación (FA); probabilidad de un fenómeno de remodelación que ocurrió a lo largo de la superficie trabecular; la tasa de aposición mineral (*mineral apposition rate*, MAR); y la superficie de mineralización.

Las mediciones 2D estáticas para el hueso trabecular incluyeron, entre otras, el volumen óseo (VO) total por volumen de tejido (VT) (volumen de hueso trabecular; VO/VT); y el grosor medio de la pared (GMP). Los parámetros estructurales 3D medidos incluyeron la relación VO/VT, el grosor trabecular, el número trabecular, la densidad conectiva, el grosor cortical y el índice SMI (*structural model index*). Se determinaron los marcadores bioquímicos de formación ósea (fosfatasa alcalina específica del hueso [FAL ósea], propéptido C-terminal del procolágeno sérico de tipo I [PICP]); de resorción (N-telopéptido urinario [NTx]) y desoxipiridinolina urinaria (DPD) al inicio, al mes 1, 3, 6, 12 y/o al final del estudio. Tanto NTx como DPD fueron corregidos de acuerdo con la excreción de creatinina (NTx/Cr y DPD/Cr, respectivamente).

Resultados

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación con las características iniciales entre ambos grupos de pacientes estudiadas.

El efecto formador de hueso provocó incrementos rápidos de FAL ósea y PICP en el grupo tratado con teriparatida. El valor de FAL ósea continuó incrementándose y alcanzó un máximo a los 12 meses de tratamiento, con un aumento promedio del 74% \pm 23%. La terapia con teriparatida produjo incrementos significativamente mayores en las cifras de FAL ósea que el placebo en todos los períodos evaluados ($p < 0.001$). Las cifras de PICP alcanzaron su cambio porcentual promedio máximo de 62% \pm 10% al primer mes. El incremento porcentual promedio de este marcador fue significativamente mayor que el de las pacientes asignadas al grupo placebo desde el primer mes y hasta el sexto mes ($p < 0.001$).

Esta respuesta de formación ósea se continuó con aumentos posteriores en los marcadores asociados con resorción ósea. Los incrementos significativos en estos marcadores comenzaron a los 3 meses, al ser comparados con el grupo asignado a placebo. La relación NTx/Cr alcanzó valores máximos a los 12 meses con un aumento promedio de 201% \pm 95% ($p < 0.05$). La respuesta DPD/Cr fue más precoz, ya que el aumento máximo se observó a los 6 meses (136% \pm 32%; $p < 0.01$).

Se calcularon las correlaciones entre los cambios porcentuales de los marcadores de formación y de resorción para evaluar el desequilibrio en el recambio óseo producido durante el tratamiento con teriparatida. El incremento en el valor de FAL ósea durante el primer mes no se relacionó con los incrementos en ninguno de los marcadores de resorción. Sin embargo, el aumento en las cifras de FAL ósea al tercer, sexto y duodécimo mes se relacionó de manera significativa con los incrementos respectivos en DPD/Cr ($r = 0.38$, $p < 0.05$; $r = 0.73$, $p < 0.001$ y $r = 0.58$, $p < 0.001$, respectivamente), y en la relación NTx/Cr ($r = 0.63$, $p < 0.001$; $r = 0.61$, $p < 0.001$ y $r = 0.55$, $p < 0.001$, respectivamente) en el grupo de tratamiento activo. Los aumentos en los niveles de PICP al primer y tercer mes no se relacionaron con incrementos en los marcadores de resorción, aunque sí se relacionaron con los valores obtenidos a los 6 y 12 meses con DPD/Cr ($r = 0.48$, $p < 0.05$ y $r = 0.58$, $p < 0.001$, en forma respectiva) y NTx/Cr ($r = 0.41$, $p < 0.05$; $r = 0.44$, $p < 0.01$) en las mujeres que recibieron teriparatida.

Estos resultados sugieren una disociación transitoria (desequilibrio) y precoz durante los primeros tres meses de tratamiento a favor de la formación ósea. No se hallaron correlaciones entre los cambios en los marcadores de formación y resorción ósea en el grupo placebo.

El valor inicial de PICP se correlacionó significativamente con la frecuencia de activación (FA) ($r = 0.39$, $p = 0.0008$) y alcanzó significación con la superficie de mineralización. Otros marcadores no mostraron una correlación significativa desde el punto de vista estadístico con los parámetros dinámicos de inicio.

De los cuatro marcadores bioquímicos medidos, solamente la relación NTx/Cr mostró relaciones significativas con los parámetros estructurales. El valor inicial de NTx/Cr se relacionó en forma inversa con el grosor cortical 2D y 3D al inicio del tratamiento, con el volumen de hueso trabecular, y mostró una relación positiva con la medición 2D del volumen *marrow star* (una medida de la porosidad del hueso). No se hallaron otras relaciones significativas entre NTx/Cr y los otros parámetros estructurales analizados. Tampoco se detectaron relaciones de importancia estadística

entre cualquiera de los marcadores determinados al inicio del estudio y los cambios estructurales o dinámicos en el momento en que se realizaron las biopsias.

La relación entre los cambios precoces en los marcadores bioquímicos y las mejoras en la estructura ósea con el tratamiento con teriparatida se evaluó a través de la correlación del cambio porcentual a partir de los valores iniciales en los marcadores con el cambio porcentual en los índices estructurales. En el subgrupo que recibió tratamiento durante 22 meses, los cambios en las cifras de FAL ósea al primer mes se relacionaron de manera positiva y significativa con los cambios en el volumen 2D de hueso trabecular ($r = 0.58$, $p < 0.05$), el grosor 2D medio de la pared ósea ($r = 0.73$, $p < 0.0001$), el volumen 3D de hueso trabecular ($r = 0.54$, $p < 0.05$) y el grosor 3D trabecular ($r = 0.49$, $p < 0.05$). No se hallaron relaciones significativas entre los cambios en los valores de FAL ósea durante el primer mes y los cambios en los parámetros estructurales para el grupo que recibió tratamiento durante 12 meses. Los cambios en las cifras de esta determinación al tercer, sexto y duodécimo mes no se relacionaron de forma significativa con cambios en los parámetros de la histomorfometría 2D o de 3D μ CT en ninguno de los momentos en los que se efectuaron las biopsias. Las relaciones entre los valores de PICP al primer y tercer mes y los índices estructurales mostraron una menor firmeza.

Discusión

En un subgrupo de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis provenientes del FPT, los autores demostraron que los incrementos precoces (durante el primer mes) en los marcadores bioquímicos de formación ósea se relacionaron con mejoras en la estructura ósea luego del tratamiento con teriparatida a largo plazo (22 meses). El incremento en el recambio óseo está relacionado con el deterioro de la estructura del hueso previo al inicio de la terapia. Sin embargo, las mejoras estructurales durante el empleo de teriparatida parecen ser independientes del incremento al inicio del recambio óseo.

Los datos histomorfométricos y los bioquímicos avalan la formación precoz de hueso luego del inicio de las inyecciones de PTH. Los autores comentan que pudieron demostrar una disociación transitoria entre los marcadores bioquímicos de formación ósea y los de resorción, con un aumento posterior y demorado en estos últimos marcadores.

Los cambios precoces (durante el primer mes) en los marcadores de formación ósea (en particular FAL ósea) se asociaron con mejoras en los índices de la arquitectura trabecular a los 22 meses pero no a los 12 meses. A diferencia del hueso trabecular, los cambios tempranos en los marcadores de formación ósea no se relacionaron significativamente con cambios estructurales del hueso cortical. Esta falta de correlación podría explicarse por la relación diferente entre los cambios dinámicos en el recambio y en la formación de hueso dentro de los compartimientos corticales y trabeculares. Los niveles séricos de los marcadores bioquímicos de recambio óseo a los 6 o 12 meses se correlacionaron con menos firmeza con respecto a las mejoras estructurales observadas a los 12 y 22 meses de tratamiento. Debido a que los aumentos mayores en las cifras de FAL ósea y de PICP ocurrieron en los primeros tres meses de terapéutica, no resulta sorprendente que los cambios en los marcadores bioquímicos entre los 6 meses y el fin del estudio no se correlacionaran con mejoras en la estructura ósea.

Los cambios precoces en los marcadores bioquímicos de formación ósea (durante el primer mes de terapéutica), pero no los relacionados con la resorción, se correlacionaron con mejoras en las estructura del hueso luego de 22 meses de empleo de teriparatida, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué cambios tempranos se produjeron en forma precoz durante el tratamiento con teriparatida para la osteoporosis menopáusica?

- A. Aumentan los marcadores de resorción.**
- B. Disminuyen los marcadores de formación.**
- C. Disminuyen los marcadores de resorción.**
- D. Aumentan los marcadores de formación.**

Respuesta Correcta

● EL RALOXIFENO REDUCE EL RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES Y CÁNCER DE MAMA

Malmo, Suecia

Las mujeres posmenopáusicas tratadas con raloxifeno presentaron reducción significativa en el riesgo de fracturas vertebrales y menor incidencia de cáncer de mama, sin cambios en el riesgo de eventos cardiovasculares, a pesar del empleo de tratamiento hormonal posmenopáusico previo.

Journal of Family Practice 53(10):789-796, Oct 2004

Autores:

Johnell O, Cauley JA, Kulkarni PM y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Orthopedics, Universitetssjukhuset MAS, Malmo, Suecia; Department of Epidemiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

Título original:

[Raloxifene Reduces Risk of Vertebral Fractures and Breast Cancer in Postmenopausal Women Regardless of Prior Hormone Therapy]

Título en castellano:

El Raloxifeno Reduce el Riesgo de Fracturas Vertebrales y de Cáncer de Mama en Mujeres Posmenopáusicas, Independientemente del Tratamiento Hormonal Previo

Introducción

Las terapias hormonales (TH) que contienen estrógenos han sido empleadas para aliviar los síntomas climatéricos y para prevenir las enfermedades frecuentes en las mujeres posmenopáusicas, como la osteoporosis y las patologías cardiovasculares. En este análisis, la abreviatura "TH" se refiere a los tratamientos hormonales en este grupo de pacientes, ya sea a los que contienen estrógenos solos o en combinación con progestinas.

De acuerdo con los resultados del estudio *Women's Health Initiative* (WHI), de diseño aleatorizado y a doble ciego que incluyó la combinación de estrógenos y progestinas, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) estadounidense recomendó el empleo de TH para el tratamiento de los síntomas moderados a graves asociados con atrofia vulvar, de los síntomas vasomotores secundarios a la menopausia y para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Cuando se indica TH sólo para la prevención de la osteoporosis en mujeres sin síntomas menopáusicos, la FDA recomienda que se consideren otros tratamientos no basados en estrógenos y que la TH sea empleada en la dosis más baja y durante el tiempo más corto hasta lograr los objetivos del tratamiento. En vista de estas recomendaciones, muchas mujeres prefirieron interrumpir la TH; sin embargo, dicha interrupción puede incrementar la resorción ósea y acelerar la pérdida de masa ósea, la cual, si no se trata, aumenta el riesgo de fracturas osteoporóticas.

El raloxifeno, un modulador selectivo del receptor para los estrógenos (SERM, por su sigla en inglés) no es un estrógeno, una progestina ni una hormona, pero se une al receptor de los estrógenos para ejercer efectos en el tejido mamario y en el sistema cardiovascular y óseo. En el ensayo *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE),

60 mg diarios de raloxifeno, dosis aprobada para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, incrementaron la densidad mineral ósea (DMO) y redujeron significativamente el riesgo de fracturas vertebrales nuevas con una eficacia sostenida. Es importante, desde el punto de vista clínico, determinar si los antecedentes de empleo de TH previa tienen alguna influencia sobre los efectos de otros agentes antirresortivos como el raloxifeno. De esta manera, el objetivo de este trabajo fue determinar los efectos de este SERM sobre la DMO, y los riesgos de fracturas vertebrales, efectos cardiovasculares y cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, independientemente de que hubiesen o no recibido TH antes del ingreso en el ensayo MORE.

Materiales y métodos

Este ensayo analizó la incidencia de fracturas osteoporóticas como criterio primario de valoración y la incidencia de cáncer de mama como criterio secundario; además recolectó informes sobre eventos cardiovasculares como criterio secundario de seguridad.

Se incluyeron 7 705 mujeres de hasta 80 años, con al menos 2 años de menopausia, criterios densitométricos de osteoporosis o fracturas vertebrales previas determinadas por radiografías. Las participantes fueron asignadas al azar para recibir tratamiento con 60 mg o 120 mg diarios de raloxifeno o placebo; además de suplementos diarios de calcio (500 mg) y de vitamina D (entre 400 y 600 UI). A los tres años de tratamiento, se agregó una fase de extensión, de un año de duración, y de diseño a doble ciego.

Durante el período de inclusión, se les preguntó a las candidatas a participar si habían recibido TH. Se excluyeron aquellas mujeres que habían recibido dosis terapéuticas con andrógenos, calcitonina o estrógenos (más de 1 ciclo o 28 días) dentro de los seis meses del inicio del ensayo. No se permitió el empleo de estrógenos o progestinas por vía sistémica dentro de los 2 meses de entrada al ensayo. Se les permitió, sin embargo, el uso de estrógenos y progestinas sistémicas (por vía oral o transdérmica) por hasta 28 días durante los 6 meses previos al ingreso al ensayo. Se permitió la utilización ocasional de estrógenos tópicos (menos de 3 veces por semana) y de estriol oral (< 2 mg diarios) para el alivio de los síntomas menopáusicos.

La identificación de fracturas vertebrales nuevas, definidas de acuerdo con criterios semicuantitativos, se efectuó a través de la comparación de las radiografías de columna realizadas al inicio y a los 2, 3 y 4 años de tratamiento. La DMO se evaluó en la columna lumbar y en el cuello femoral en forma anual mediante absorciometría dual de rayos X.

Los eventos cardiovasculares se evaluaron en cada una de las visitas, acerca de la presencia de infarto de miocardio, realización de cirugía de puentes aortocoronarios, cirugía de revascularización percutánea o accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio desde la última visita. Se consideró que las participantes con 4 o más puntos de riesgo, evaluados según los mismos criterios empleados en el ensayo *Raloxifene Use for The Heart* (RUTH) presentaban riesgo elevado para estos eventos.

Resultados

De las 7 705 mujeres incluidas, el 99.7% informó el empleo previo o no de TH. De éstas, el 29.1% (2 253 participantes) habían recibido TH previamente. Las características iniciales que fueron significativamente diferentes entre las mujeres que recibieron TH previa y aquellas que no la recibieron incluyeron edad, DMO, incidencia de fracturas vertebrales, angioplastia coronaria, hipertensión, hiperlipidemia y antecedentes familiares de osteoporosis o de cáncer de mama.

En los subgrupos de pacientes que recibieron o no TH previa, las características iniciales no fueron diferentes entre las que fueron asignadas a placebo o a la rama de tratamiento activo, a excepción de la diabetes (grupo placebo: 1.9%, grupo raloxifeno [datos combinados] 2.9%; $p = 0.02$).

En el grupo placebo, la incidencia de fracturas vertebrales nuevas, eventos cardiovasculares y cáncer de mama a los 4 años no fue significativamente diferente en las mujeres que emplearon TH previa en comparación con las que no la recibieron.

Luego de 4 años de tratamiento con 60 mg diarios de raloxifeno, tanto las mujeres que habían recibido TH previa como las que no, presentaron reducción significativa en las fracturas vertebrales nuevas en comparación con las asignadas a placebo. Las reducciones en el riesgo de fracturas entre los grupos de tratamiento también fueron estadísticamente significativas en los subgrupos de mujeres con fracturas vertebrales anteriores y sin ellas.

El empleo de 60 mg diarios de raloxifeno también redujo el riesgo de fracturas vertebrales nuevas aparentes desde el punto de vista clínico (es decir, aquellas asociadas con signos o síntomas sugestivos como dolor lumbar y que fueron corroboradas mediante radiografías posteriores) al ser comparadas con las que recibieron placebo, en mujeres con empleo previo de TH (reducción absoluta del riesgo [RAA] = 1.8%; riesgo relativo [RR] = 0.61; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0.28-0.96), y en aquellas sin empleo previo de TH (RAA = 1.7%; RR = 0.61; IC95% 0.43-0.87). Ambos subgrupos de participantes (independientemente del empleo previo de TH) que recibieron 60 mg diarios de raloxifeno presentaron incrementos significativos de su DMO de la columna lumbar (2.7% contra 2.5%, respectivamente) y del cuello femoral (2.6% contra 1.9%, respectivamente), al ser comparadas con las asignadas a placebo.

En las participantes con empleo previo de TH o sin él, el tratamiento con ambas dosis de raloxifeno no provocó cambios significativos en la incidencia de eventos cardiovasculares, coronarios o cerebrovasculares nuevos al ser comparadas con el grupo placebo. En el subgrupo de mujeres con riesgo elevado para enfermedad cardiovascular, el uso previo de TH no tuvo efecto sobre la incidencia de efectos adversos cardiovasculares nuevos con el tratamiento con raloxifeno.

En cuanto al cáncer de mama, entre las mujeres que emplearon TH con anterioridad y las que no la emplearon, se hallaron reducciones similares en la incidencia de cáncer de mama

(independientemente de su carácter invasivo), de cáncer de mama invasivo y de cáncer con receptores para estrógenos positivos luego del tratamiento con raloxifeno.

Discusión

Este análisis evaluó los efectos del raloxifeno en mujeres que informaron empleo previo de terapias hormonales posmenopáusicas antes de su inclusión en el estudio MORE. En comparación con las participantes asignadas a placebo, las que recibieron este modulador selectivo del receptor de los estrógenos presentaron descensos significativos en los riesgos de fracturas vertebrales nuevas y en la incidencia de cáncer de mama, sin cambios significativos en la incidencia de eventos cardiovasculares, independientemente del uso previo de TH.

Este análisis halló una reducción diferencial en el riesgo de fracturas vertebrales con raloxifeno entre las participantes que habían recibido o no TH previa, lo cual podría ser resultado de posibles diferencias en las mujeres que optaron por emplear TH antes de su ingreso al ensayo MORE. Se encontró además una incidencia significativamente menor de cáncer de mama en comparación con las que recibieron placebo, y esta incidencia fue comparable entre las participantes que habían utilizado previamente TH y las que no la habían utilizado.

Señalan los autores que una limitación de este análisis es que los antecedentes de empleo de TH se basaron en los informes de las propias pacientes, lo cual dependió de la capacidad para recordar los tratamientos recibidos con anterioridad. Además, no se obtuvieron datos sobre la duración de esta terapia ni sobre las dosis y formulaciones empleadas. Debido a que el ensayo MORE se realizó en 25 países, es esperable que los patrones y tipos de TH empleados sean diferentes. El valor positivo de este análisis radica en que la población incluida en el ensayo fue lo suficientemente importante como para permitir la recolección prospectiva de datos sobre múltiples resultados clínicos.

En resumen, concluyen los investigadores, las mujeres posmenopáusicas tratadas con raloxifeno presentaron reducción significativa en el riesgo de fracturas vertebrales, independientemente del empleo previo de terapia hormonal posmenopáusica, aunque aquellas mujeres que sí habían utilizado esta terapia podrían presentar reducciones mayores. Las mujeres en las que se empleó raloxifeno no tuvieron cambios en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares y una menor incidencia de cáncer de mama, al ser comparadas con las asignadas a placebo, independientemente del antecedente de empleo de TH previa.

Autoevaluación de Lectura

El empleo de raloxifeno en mujeres posmenopáusicas que habían recibido terapia hormonal (estrógenos solos o estrógenos más progestinas):

A. Disminuyó significativamente la incidencia de efectos adversos coronarios o cardiovasculares nuevos.

B. Aumentó la incidencia de cáncer de mama en mujeres que recibieron tratamiento hormonal previo.

C. Disminuyó la densidad mineral ósea en la columna lumbar y en el cuello femoral luego de 4 años de tratamiento.

D. Disminuyó significativamente la incidencia de fracturas vertebrales nuevas.

Respuesta Correcta