



Volumen 12, Número 5, Marzo 2006

## Resúmenes SIIC

### ● TERIPARATIDA MEJORA EL METABOLISMO Y LA RESISTENCIA DEL HUESO EN POSMENOPAUSICAS

Baltimore, EE.UU

En este estudio se comprueba que la administración diaria subcutánea de teriparatida mejora la densidad mineral ósea y la resistencia del hueso de modo dependiente de la dosis administrada. Esos efectos, evidentes en huesos largos, especialmente en el fémur, contribuye a la reducción del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas.

Bone 36(6):948-958, Jun 2005

*Autores:*

Uusi-Rasi K y Colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Radiology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Outpatient Center

*Título original:*

Effects of Teriparatide [rhPTH (1-34)] Treatment on Structural Geometry of the Proximal Femur in Elderly Osteoporotic Women

*Título en castellano:*

Efecto del Tratamiento con Teriparatida (rhPTH (1-34)) sobre la Geometría Estructural del Fémur Proximal en Mujeres Ancianas Osteoporóticas

#### Introducción

En determinadas circunstancias la hormona paratiroidea produce un efecto anabólico sobre el hueso. En algunos estudios se demostró que la administración de teriparatida (TP), su análogo recombinante humano, disminuye entre un 53% y 69% la fragilidad ósea en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Los mecanismos por los cuales la TP aumenta la densidad mineral ósea (DMO) aún no han sido establecidos totalmente; no obstante, ello podría suceder por cambios en la geometría del hueso, por mejoras en la resistencia del material óseo o por una combinación de ambos factores.

Para identificar los mecanismos por los que la TP produce su efecto beneficioso sobre la estructura ósea los autores utilizaron el método de análisis de la estructura de la cadera (HSA [*Hip Structure Analysis*]) y absorciometría de rayos X de energía dual (DXA [*dual energy X-ray absorptiometry*]) en un grupo de pacientes que habían participado en un estudio de prevención de fracturas.

#### Material y métodos

La muestra analizada estuvo constituida por un grupo de mujeres entre los 42 y 86 años, que habían participado de un estudio multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el cual se evaluó la eficacia de la TP mediante el análisis de la DMO y del riesgo de fracturas. Los criterios de inclusión del estudio habían sido los siguientes: estado posmenopáusico de por lo menos 5 años y presencia de fracturas vertebrales no traumáticas (por lo menos una moderada o 2 leves); se excluyó de este trabajo a las mujeres que recibían tratamiento con

fármacos que provocan alteración del metabolismo mineral u óseo.

Las participantes habían sido asignadas aleatoriamente a recibir placebo, o bien 20 µg (TP20) o 40 µg (TP40) de TP en inyecciones subcutáneas autoadministradas. Todas recibieron también 1 000 mg/día de calcio y 400 UI de vitamina D. Se analizaron los resultados de la DXA de 558 pacientes (placebo [n: 189], TP20 [n: 186] y TP40 [n: 183]) de 61 centros participantes.

Las evaluaciones con DXA se efectuaron al momento de la selección de las pacientes, al inicio del período de estudio, después de aproximadamente un año de tratamiento y al finalizar la investigación (1.5 a 2.1 años). El estudio culminó antes de lo previsto debido al hallazgo de casos de osteosarcoma en evaluaciones toxicológicas en ratas.

Mediante los estudios de HSA se evaluó la superficie del corte transversal del hueso, el módulo de sección ( $Z$ ) y el índice de estabilidad cortical. Los sitios del fémur donde se registraron los datos fueron la zona más estrecha del cuello, la región intertrocanterea y una zona preestablecida de la diáfisis. También se determinó el diámetro externo del hueso y un parámetro denominado inestabilidad cortical local (ICL). Los equipos de pesquisa fueron calibrados apropiadamente para la obtención de resultados reproducibles. No se reveló el tratamiento administrado a las participantes hasta registrar y procesar los datos apropiadamente. Para el análisis estadístico se utilizó el análisis de variancia de una vía (ANOVA) o ANOVA de medidas repetidas según fuese apropiado. Se estableció que existían diferencias estadísticamente significativas cuando los valores de  $p$  eran  $< 0.05$  y cuando los intervalos de confianza (IC) no contenían al cero.

### **Resultados**

Los grupos no difirieron significativamente en sus características iniciales –edad, estatura, peso– ni en los cambios de altura y peso entre los valores del inicio y el final del estudio, o en el ángulo entre diáfisis y cuello, longitud del cuello y duración del período de evaluación.

En comparación con el placebo, a nivel del cuello femoral la TP produjo efectos beneficiosos y dependientes de la dosis –que alcanzaron significación estadística– en la DMO y en la geometría transversal objetivables a partir del año de tratamiento, y que se acentuaron hacia el final del seguimiento. Con la administración de TP20 la diferencia media (IC) fue de 2.2% (0.7%-3.7%) después de un año y de 3.5% (1.8%-5.3%) hacia el final del seguimiento; en el caso de TP40 fue de 3.8% (2.3%-5.3%) y 6.3% (4.5% -8.2%), respectivamente. La TP también aumentó significativamente el  $Z$  y redujo significativamente la ICL (5.5% para TP20 y 8.6% para TP40) en comparación con el placebo.

En el grupo placebo no se observaron cambios significativos en la mayoría de los parámetros evaluados, pero sí se advirtió un aumento en los diámetros interno y externo, que fue significativamente mayor en comparación con los grupos de TP. Además, respecto de los registros iniciales, la corteza resultó un 4.0% (TP20) y 7.2% (TP40) más gruesa al momento de finalización del estudio. Los resultados obtenidos en la región intertrocanterea fueron semejantes, mientras que en la zona diafisaria los cambios causados por la TP no fueron significativos.

### **Discusión**

Este estudio demuestra que la TP aumenta de manera dependiente de la dosis de la DMO y la distribución del mineral en la cadera, lo que produce mejoría de la resistencia mecánica y la estabilidad del cuello femoral y la zona intertrocanterea. Este efecto parece estar vinculado con una recuperación de la masa ósea y reducción del espesor de recubrimiento perióstico.

Con el avance de la edad se pierde mineral óseo, pero el hueso aumenta su diámetro; los resultados de este estudio parecen corresponderse con esta observación. El aumento del diámetro contribuiría a mantener la estructura global y la resistencia del hueso y representaría un elemento homeostático principal. Estos cambios, que son más evidentes en la zona epifisaria y que no se observaron a nivel diafisario, contrastan con los comunicados previamente por otros autores.

Los efectos de la TP sobre la mineralización de tejidos al parecer son leves e indetectables por los métodos habituales de DXA; por ejemplo, en algunos estudios este análogo ha mostrado que reduce la densidad cortical de ciertos huesos, como la del radio o de la cresta iliaca. Tomados en conjunto, los datos de este y varios otros estudios parecen sugerir que la TP mejora la resistencia del hueso, con lo que proporciona una optimización en la relación geometría-carga. La TP tendría mayor efecto sobre el hueso trabecular; pero ello, sumado a que mejora la estabilidad del hueso

cortical, contribuye a reducir la fragilidad y la tendencia a las fracturas en los huesos largos. La administración subcutánea de TP en mujeres posmenopáusicas produce cambios estructurales positivos en la región proximal del fémur que resultan finalmente en un aumento de la estabilidad cortical en comparación con el placebo. Además, concluyen los expertos, la identificación de la naturaleza de estos efectos servirá para optimizar el uso de estos fármacos o contribuir al desarrollo de otros.

## Autoevaluación de Lectura

---

**El efecto de la teriparatida es más manifiesto en:**

- A. Epífisis de huesos largos.**
- B. Diáfisis de huesos largos.**
- C. Huesos planos.**
- D. Tanto epífisis como diáfisis de huesos largos.**

**Respuesta Correcta**

---

## ● RALOXIFENO REDUCE EL RIESGO DE FRACTURA VERTEBRAL EN MUJERES POSMENOPAUSICAS

Heidelberg, Australia

El raloxifeno reduce el riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis en un 40% con dosis de 60 mg por día, y en un 49% con 120 o 150 mg por día.

Osteoporosis International 17(2):313-316, Feb 2006

*Autores:*

Seeman, E

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Endocrinology, University of Melbourne, Austin Hospital

*Título original:*

Anti-Vertebral Fracture Efficacy of Raloxifene: A Meta-Analysis

*Título en castellano:*

Eficacia del Raloxifeno contra Fracturas Vertebrales: Metaanálisis

### Introducción

El raloxifeno, un derivado no esteroide del benzotiofeno, es un agonista y modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM) que inhibe la resorción ósea y reduce la tasa de pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas; esta droga no estimula la glándula mamaria o el endometrio. En el estudio *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE), que incluyó a 7 705 mujeres posmenopáusicas, el raloxifeno redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales. A partir de los datos de este estudio y de un pequeño trabajo sobre tratamiento de la osteoporosis a corto plazo se realizó un análisis sistemático de la eficacia del raloxifeno para evitar las fracturas vertebrales. Sin embargo, la heterogeneidad de estos estudios impidió realizar una estimación precisa de la reducción global del riesgo de fractura vertebral.

Los autores realizaron un análisis sistemático de la eficacia del raloxifeno en la prevención de las fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis; para ello emplearon datos provenientes de todos los estudios donde se registraron fracturas vertebrales en forma prospectiva.

### **Materiales y métodos**

*Participantes.* Fueron incluidas en el estudio mujeres posmenopáusicas que sólo tenían el diagnóstico de osteoporosis. El grupo de tratamiento y el grupo control recibieron suplementación con calcio (< 500 mg/d) y vitamina D (< 800 UI/d). Los criterios de exclusión fueron los siguientes: enfermedad ósea que no fuera osteoporosis, antecedentes de cáncer no cutáneo en los 5 años previos, antecedentes de trastornos tromboembólicos, tratamiento previo con flúor o bifosfonatos y tratamiento de reemplazo con estrógenos en los últimos 6 meses.

*Criterios de inclusión de los estudios.* Los estudios de raloxifeno incluidos en el metaanálisis debían tener por lo menos un año de duración. Los datos sobre las fracturas vertebrales fueron tomados de radiografías vertebrales programadas prospectivamente al inicio y con posterioridad. Se identificaron 7 estudios: 3 estudios preventivos, 2 brazos del estudio MORE (pacientes con fracturas vertebrales en el presente o sin ellas) y 3 estudios terapéuticos adicionales. Los datos del estudio MORE y de los estudios de prevención se basaron en 3 años de tratamiento; los otros 2 estudios incluyeron datos correspondientes a un año. Los datos de los estudios de prevención fueron agrupados, y los resultados provenientes de las 2 poblaciones del estudio MORE (con fracturas vertebrales actuales o sin ellas) fueron analizados por separado. En consecuencia, el metaanálisis fue de 5 estudios clínicos. Con el objetivo de evaluar las fracturas vertebrales para el metaanálisis, se empleó como parámetro una reducción del 15% o 20% en la altura de los cuerpos vertebrales.

Para garantizar que no se hubieran omitido estudios con raloxifeno que cumplieran los criterios de inclusión, los autores realizaron una revisión sistemática de la bibliografía (Medline, 1966 a febrero de 2005) y EMBASE (1988 a semana 12 del 2004). El resultado fue la identificación de 13 publicaciones, que contenían, sin embargo, informes redundantes de los estudios ya identificados para ser incluidos en el análisis.

*Análisis estadístico.* Para el metaanálisis se empleó un modelo de regresión logística, el cual incluyó inicialmente términos de terapia y efecto principal del estudio y un término de interacción terapia-estudio. La interacción fue evaluada a un nivel de significación de 0.05; si ésta no era significativa, debía concluirse en que el efecto del raloxifeno no había diferido entre los estudios. El efecto global del tratamiento fue estimado mediante el *odds ratio* (OR) resultante del modelo de regresión logística sin el término de interacción. Se registró el OR y el intervalo de confianza del 95% (IC). El riesgo de una nueva fractura vertebral por raloxifeno fue el numerador y el riesgo por placebo, el denominador. Los efectos de raloxifeno 60 mg/d (RLX60) y 120 mg/d agrupados con 150 mg/d (RLX 120/150) fueron calculados por separado y analizados por intención a tratar.

Para determinar la presencia de sesgos de publicación se realizó un análisis de regresión por el cual el efecto del tratamiento fue modelado como función de su desvío estándar. El término de coeficiente (en el modelo) correspondiente al desvío estándar estadísticamente diferente de cero sugirió la existencia de sesgos de publicación. Este análisis se efectuó para el grupo de RLX60 y RLX120/150.

### **Resultados**

No se observó heterogeneidad significativa en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales entre los 3 estudios de prevención, los 2 brazos del estudio MORE y los 3 estudios terapéuticos adicionales. El OR global (IC) de RLX60 para reducción del riesgo de fracturas vertebrales fue de 0.60 (0.49, 0.74); por lo tanto, el riesgo de sufrir una nueva fractura vertebral fue un 40% menor para las pacientes tratadas con RLX60 respecto de las que recibieron placebo. El OR global (IC) de RLX120/150 fue de 0.51 (0.41, 0.64); por lo tanto, el riesgo de sufrir una nueva fractura vertebral fue 49% menor para las pacientes tratadas con RLX120/150 que para aquellas que recibieron placebo. Se observó un efecto homogéneo de raloxifeno para reducir el riesgo de fracturas

vertebrales en todos los estudios. Tanto para RLX60 como para RLX120/150 el coeficiente de regresión correspondiente al desvío estándar del efecto del tratamiento no fue significativamente diferente de cero.

### **Discusión**

Mediante este metaanálisis de 7 estudios clínicos se demostró la capacidad del raloxifeno para reducir el riesgo de fracturas vertebrales en un 40% con una dosis de 60 mg/d y en un 49% con una dosis de 120/150 mg/d. Un metaanálisis, señalan los autores, permite agrupar estudios que, tomados por separado, podrían no alcanzar significación estadística para la evaluación adecuada del efecto de una droga; pero si hay homogeneidad entre los estudios, el resultado global del metaanálisis provee una estimación del resultado probable del empleo de la droga.

La revisión sistemática de la bibliografía confirmó que en el presente metaanálisis se incluyeron todos los datos disponibles para evaluar la eficacia del raloxifeno contra las fracturas vertebrales. El análisis de la consistencia del conjunto de datos e mpleados permitió asegurar que los resultados agrupados de la eficacia contra fracturas vertebrales no estuvieron influidos por los datos de un estudio individual. El análisis repetido, luego de la omisión sistemática de un estudio al momento del cálculo, no modificó la reducción global del riesgo. Esto confirma aún más la homogeneidad entre los diferentes estudios. Fue necesario realizar un análisis de sensibilidad, dado que el número de pacientes en los 2 brazos del estudio MORE fue superior al de los pacientes de los otros estudios incluidos en el metaanálisis.

Uno de los estudios que integraron el metaanálisis informó ausencia de eficacia del raloxifeno contra las fracturas vertebrales; pero esto no afectó los resultados globales del metaanálisis. En este estudio, 143 mujeres recibieron tratamiento durante un año con 60 mg/d de raloxifeno, 120 mg/d de raloxifeno o placebo. El estudio definió fractura como la reducción mayor o igual al 15% en la altura de la misma vértebra entre el inicio del estudio y después de un año. Si se aplicaba una definición más estricta de fractura (> 30%), entonces la reducción del riesgo de fractura vertebral relacionada con raloxifeno era significativa.

No se consideró apropiado agrupar la revisión sistemática del efecto del raloxifeno informada con anterioridad que incluyó sólo al estudio MORE y a un estudio terapéutico reducido debido a la gran diferencia de tamaño entre ambas investigaciones. En cont raste, no hubo heterogeneidad entre los estudios clínicos incluidos en este metaanálisis, dado que los 2 brazos del estudio MORE fueron considerados como estudios individuales; esto permitió el análisis conjunto y, por lo tanto, aportó una estimación más precisa de la eficacia del tratamiento con raloxifeno para prevenir las fracturas vertebrales.

### **Conclusión**

Los resultados del presente metaanálisis demuestran que el raloxifeno reduce el riesgo de fractura vertebral en un 40% a 49% en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**Señale la opción correcta respecto del raloxifeno:**

- A. Es un antagonista del receptor estrogénico en el tejido óseo.**
- B. Es un agonista estrogénico en el endometrio.**
- C. Es un agonista estrogénico en la mama.**
- D. Reduce el riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis en un 40% a 49%.**

**Respuesta Correcta**

---

## ● TERIPARATIDA REDUCE EL RIESGO DE FRACTURA VERTEBRAL EN POSMENOPAUSICAS

San Francisco, EE.UU

En mujeres posmenopáusicas tratadas con teraparatida se obtuvo importante reducción del riesgo de fracturas raquídeas, además de efectos clínicos beneficiosos sobre las consecuencias de la osteoporosis.

Bone 37(2):170-174, Ago 2005

*Autores:*

Genant H y Colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center

*Título original:*

Reduction in Vertebral Fracture Risk in Teriparatide-Treated Postmenopausal Women as Assessed by Spinal Deformity Index

*Título en castellano:*

Reducción del Riesgo de Fractura Vertebral, Evaluado con el Índice de Deformación Espinal, en Mujeres Posmenopáusicas Tratadas con Teriparatida

### Introducción

La osteoporosis (OP) es un trastorno óseo caracterizado por compromiso de la fuerza y resistencia del hueso y por mayor riesgo de fracturas. Se trata de un importante problema de salud pública que afecta a casi 200 millones de personas de la población mundial y a aproximadamente 20 millones de individuos mayores de 45 años en los EE.UU. Las fracturas más frecuentes son las vertebrales, cuyas consecuencias pueden ser dorsalgias, pérdida de estatura y deterioro de la calidad de vida.

La teriparatida (TP), hormona paratiroidea humana recombinante, es la primera droga formadora de hueso aprobada para el tratamiento de la OP. En un estudio multinacional realizado en mujeres posmenopáusicas con OP, el tratamiento con 20 µg/día durante un año mediano de tiempo de 19 meses redujo el riesgo de fracturas vertebrales en un 65% y el de no vertebrales en 53%, e incrementó la densidad mineral ósea en columna y cuello femoral y el contenido mineral óseo de todo el organismo.

Debido a que las fracturas vertebrales tienen importancia clínica relevante, se han descrito muchos métodos para ponerlas en evidencia, incluidos procedimientos de inspección morfométricos y visuales. Uno de los más estudiados en los ensayos clínicos es el método visual semicuantitativo descrito por Genant, que consiste en la inspección de las imágenes del perfil de la columna, luego de lo cual a cada vértebra desde T4 a L4 se la clasifica en normal (grado 0), leve si tiene 20-25% de compresión, moderada si presenta 25-40% de compresión, y grave en los casos en que las modificaciones en la altura superan el 40%.

Muchos estudios mostraron que una primera fractura aumenta el riesgo de padecer otras posteriores y que tanto el número de fracturas vertebrales previas como su gravedad son predictores de riesgo de futuros episodios. Debido a ello, se ha propuesto una combinación de la información mencionada para conformar una medición denominada índice de deformación espinal (IDE), que se calcula por la suma de los grados semicuantitativos de todas las vértebras desde T4 a L4. De esta manera, si un paciente tiene una fractura leve y otra moderada, el IDE será  $1 + 2 = 3$ . Los autores de este trabajo validaron recientemente este índice y demostraron que su valor al inicio estuvo altamente correlacionado con el riesgo de fractura durante el ensayo, y que este último mostró una elevada correlación con el riesgo determinado por un modelo de regresión logística que incorporó el número de fracturas leves, moderadas y graves y sus interacciones.

En el presente trabajo los autores usaron el IDE como variable predictora y de resultados para describir la importancia del valor basal como determinante del riesgo de fractura en pacientes

tratadas con placebo y su reducción en las que recibieron TP. Además, investigaron el efecto del incremento del índice en el grupo placebo sobre la pérdida de estatura y la dorsalgia.

### Material y métodos

Los autores analizaron un ensayo de prevención de fracturas, multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado, con grupo control que recibió placebo. Este estudio estuvo integrado por 1 637 mujeres posmenopáusicas, de las cuales 544 recibieron placebo, 541 TP en dosis de 20 µg/d (TP20) y 552 TP en dosis de 40 µg/d (TP40), en todos los casos por vía inyectable. Se prescribió diariamente sin excepción 1 000 mg de calcio y de 400 a 1 200 UI de vitamina D. El estudio fue suspendido después de 19 meses de iniciado. En el presente trabajo, los autores informan los resultados sobre la dosis TP20 por ser ésta la aprobada, aunque refieren que con TP40 los resultados fueron similares.

Para evaluar las fracturas se tomaron radiografías laterales de columna dorsal y lumbar con el objeto de realizar los estudios basal y final. La gravedad de la fractura se valoró por el método visual semicuantitativo (SC). Se asignaron los siguientes puntajes a cada vértebra desde T4 a L4: 0, normal; 1, deformidad leve; 2, moderada; y 3, grave; de acuerdo con los parámetros descritos en la introducción.

El IDE se calculó por la suma del grado SC de cada una de las 13 vértebras observadas; por ejemplo:  $IDE = SC_{L1} + \dots + SC_{L4} + SC_{T4} + SC_{T12}$ . El índice puede aumentar debido a una nueva fractura vertebral o a empeoramiento de fracturas prevalentes de grado leve o moderado.

Para evaluar la dorsalgia se obtuvieron datos durante los episodios adversos y se los ponderó en cada consulta. De este modo, se consideró el incremento del dolor previo o la aparición de dolor según hubiera aumentado el existente o se tratara de un episodio que antes no se había presentado. Para valorar la pérdida de estatura se empleó un escalímetro al momento de la aleatorización y también al final, realizándose 3 mediciones a las mismas horas del día con registro del promedio.

Para el tratamiento estadístico de los datos se compararon los 2 grupos mediante la prueba de *chi* cuadrado de Pearson para variables categóricas y la prueba de la *t* para variables continuas. Para la pérdida de estatura se empleó el modelo de regresión simple lineal. El nivel de significación fue igual a 0.05.

### Resultados

De las mujeres posmenopáusicas asignadas aleatoriamente a placebo y TP20, 398 (73%) y 403 (74%), respectivamente, presentaron radiografías evaluables tanto al comienzo como al final y tuvieron, por lo menos, una fractura vertebral prevalente. Las características basales, que incluyen la edad, los años transcurridos desde la menopausia, la terapia previa para OP, la densidad mineral ósea de columna lumbar y el número y grado de fracturas vertebrales, fueron similares en los grupos placebo y TP20. El IDE basal fue de  $3.9 \pm 2.5$  en el grupo placebo y de  $3.7 \pm 2.3$  en el asignado a TP20.

El incremento promedio del IDE en el primer grupo fue de 0.485, mientras que en el grupo tratado resultó de 0.134; es decir, significativamente reducido en comparación con el placebo ( $p < 0.001$ ). El grado de riesgo incrementado se redujo ampliamente en el grupo TP20. Al mismo tiempo, el aumento del IDE durante el ensayo en el grupo placebo se correspondió con un significativo incremento del riesgo de fracturas o el agravamiento de la dorsalgia ( $p < 0.0001$ ), al igual que la pérdida de estatura ( $p < 0.0001$ ).

### Discusión

Estudios anteriores demostraron que tanto el número como la gravedad de las fracturas vertebrales previas son importantes predictores individuales del riesgo de futuros episodios. Un índice que combine ambos elementos puede resultar valioso para medir la carga total de fracturas de columna, tal como los autores refieren haber demostrado en el grupo placebo. El cálculo de este índice resulta más útil que considerar sólo los antecedentes de fracturas o la ausencia de ellos. Los resultados obtenidos de muestran que, en las pacientes tratadas, el riesgo de fracturas se redujo significativamente. Si bien esto es compatible con los beneficios conocidos de la droga, los autores señalan haber aportado información más detallada sobre su efectividad. Las pacientes tratadas no

mostraron un riesgo aumentado, hecho que sugiere reducción o eliminación de la cascada que representa la secuencia fractura previa- mayor riesgo futuro, característica de la historia natural de la OP.

Desde que el tratamiento con TP20 suprimió el aumento en el IDE, la relevancia clínica de este incremento se evaluó en relación con la pérdida de estatura y la dorsalgia en el grupo placebo. Los pacientes con mayores incrementos en el IDE tuvieron incidencia más elevada de dorsalgia y mayor pérdida promedio de estatura; lo cual, para los autores, demuestra la asociación entre el IDE y las consecuencias clínicas.

El empleo del IDE requiere que las imágenes de la columna vertebral se obtengan con el uso del sistema de puntaje visual SC. Dada la significación pronóstica importante de las fracturas vertebrales, los autores sugieren que las mujeres en riesgo de tales trastornos deben ser evaluadas en la primera visita; es decir, aquellas con dorsalgia, pérdida de estatura, edad avanzada y otros factores de riesgo. Las imágenes de la columna pueden obtenerse por medio de radiografías de rutina torácicas y lumbares; o bien con el empleo de máquinas DXA de nueva tecnología, que exponen a las pacientes a más baja radiación.

### **Conclusión**

El IDE es una forma simple para caracterizar la carga total de fracturas de la columna, que incorpora tanto el número como la gravedad de éstas. Puede utilizarse para describir fracturas previas, como variable predictora y para detectar futuras modificaciones en el estado de la columna. La información que brinda es mejor que la simple clasificación de los pacientes en las categorías de fracturados y no fracturados; además, muestra importante correlación con los resultados clínicos. Se lo puede calcular con el uso de radiografías convencionales o de las nuevas técnicas de imágenes laterales disponibles en densitometría ósea.

La TP produjo reducción importante de la carga de fracturas y puede disminuir las discapacitantes y onerosas consecuencias de la OP en las mujeres con antecedentes de fracturas.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Qué procedimiento proponen los autores para predecir el riesgo de fractura vertebral?**

- A. Determinaciones del calcio sérico y la relación pondoestatural.***
- B. Un índice que combina el antecedente de fracturas con el grado de deformidad actual de los cuerpos vertebrales.***
- C. Centellograma óseo con tecnecio 99.***
- D. El estudio de la hormona paratiroidea y los índices de función renal.***

**[Respuesta Correcta](#)**

---

## **● ALTA EFICACIA DEL ALENDRONATO SEMANAL EN LA OSTEOPOROSIS**

Hong Kong, China

Análisis de la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento de la osteoporosis en la posmenopausia con una dosis semanal de alendronato.



**Annals of Pharmacotherapy** 39(9):1428-1433, Sep 2005

*Autores:*

Ho A y Kung A

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Medicine, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong, China

*Título original:*

[Efficacy and Tolerability of Alendronate OnceWeekly in Asian Postmenopausal Osteoporotic Women]

*Título en castellano:*

Eficacia y Tolerabilidad del Alendronato en una Dosis Semanal en Mujeres Asiáticas con Osteoporosis de la Posmenopausia

Se ha demostrado que el alendronato y el risedronato disminuyen la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales por osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, para resultar efectivas estas drogas deben ser tomadas al menos por varios años. La adhesión al tratamiento depende, en gran medida, de la frecuencia de las dosis.

Debido a las propiedades farmacocinéticas únicas del alendronato, es posible reproducir la supresión continua del recambio óseo obtenida con la dosificación diaria, mediante la administración de una dosis semanal siete veces mayor.

Sobre la base de la incidencia global de fracturas y de la tasa de expansión poblacional, se calcula que para el año 2050, el 50% de las fracturas de cadera en el mundo se producirán en Asia. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y tolerabilidad del alendronato en una dosis semanal en mujeres chinas posmenopáusicas con osteoporosis.

### **Métodos**

Este estudio aleatorizado y prospectivo comparó la utilización de 70 mg de alendronato una vez por semana más 500 mg/día de carbonato de calcio con el empleo de 500 mg/día de carbonato de calcio únicamente. Participaron del estudio 58 mujeres chinas posmenopáusicas. Los criterios de inclusión fueron: edad < 75 años, con un período de posmenopausia > 3 años y densidad ósea (DMO) de la columna lumbar L1-L4 -2.5 desvíos estándar por debajo del pico correspondiente a las pacientes más jóvenes. La ingesta diaria de calcio y de fitoestrógenos fue evaluada mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos. Las mediciones de la DMO fueron realizadas al inicio y a los 3, 6 y 12 meses, y las pruebas en muestras de sangre y orina obtenidas en ayunas, se efectuaron cada 3 meses durante el período de estudio.

La DMO se midió en la columna lumbar (L1-L4) y en la cadera mediante absorciometría de rayos X de energía dual. Al comienzo del estudio se efectuó una radiografía lateral de la columna toracolumbar. Ninguna de las pacientes presentaba fracturas vertebrales nuevas que pudieran afectar la precisión y la exactitud de las mediciones de la DMO de la columna. Se determinaron los niveles plasmáticos de calcio, fosfato y de fosfatasa alcalina total (FAL). Se obtuvo una muestra de orina en ayunas para determinar la excreción urinaria de N-telopéptido (NTx). En cada visita se efectuó un recuento de células sanguíneas y pruebas bioquímicas para valorar el perfil de seguridad de la droga.

Los resultados fueron analizados según el método por intención de tratar.

Fueron incluidas en el análisis todas las pacientes que regresaron al menos una vez luego de iniciado el tratamiento.

### **Resultados**

Un total de 58 pacientes fueron incluidas en el estudio y fueron asignadas 29 a cada grupo. Los datos clínicos, bioquímicos y de DMO iniciales eran similares en ambos grupos. La DMO aumentó significativamente con la dosis de 70 mg de alendronato una vez por semana. Los cambios en los porcentajes respecto de los valores basales al final del primer año fueron del 6.1% en la columna lumbar, del 5.6% en el cuello femoral y del 3.5% en la cadera (todos  $p < 0.001$ ). No se hallaron cambios significativos en los valores de DMO en el grupo que sólo recibió calcio (columna 1.4%, cuello femoral -0.2 %, cadera total 0%). La respuesta en la DMO en el grupo que recibía alendronato fue significativamente diferente de la del grupo asignado a calcio en todos los

momentos de medición ( $p < 0.05$ ) y la diferencia ya fue detectable a los 3 meses de tratamiento. Los cambios mantuvieron su significación estadística luego de ajustar por la edad, la edad de la menarca y los años de menopausia ( $p < 0.001$ ).

A los 3 meses de terapia el alendronato disminuyó significativamente los niveles de FAL y la excreción urinaria de NTx, y los valores se mantuvieron a través de todo el periodo de estudio. Las disminuciones de los marcadores de recambio óseo a los 12 meses fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento (FAL total en plasma: con alendronato 27.9% y con monoterapia con calcio 5.4%; NTx urinario: con alendronato 55.6% y con monoterapia con calcio 11.2%; ambos  $p < 0.001$ ). Los cambios mantuvieron su significación estadística luego de ajustar por la edad, la edad de la menarca y los años de menopausia ( $p < 0.001$ ).

La gran mayoría de las mujeres del grupo que recibía alendronato (96.4%) y del asignado a calcio (80.6%) mostraron un aumento de la DMO ( $> 0\%$ ) en la columna o en la cadera a los 12 meses. Sin embargo, el incremento de la DMO en la cadera ( $> 3\%$ ) sólo fue significativo en las pacientes tratadas con el bifosfonato (alendronato 64%, calcio 0%).

El tratamiento con alendronato fue bien tolerado y no se produjeron eventos adversos significativos. No se registraron efectos adversos gastrointestinales de importancia. La tasa de abandono del estudio debido a efectos adversos fue baja. Una paciente se retiró por razones personales y otra presentó un aumento transitorio de las transaminasas hepáticas, secundario a una hepatitis viral.

### **Discusión**

Este estudio demostró la eficacia de la administración de 70 mg de alendronato una vez por semana para lograr el aumento de la DMO de la columna y de la cadera en mujeres chinas posmenopáusicas con osteoporosis.

Se observaron aumentos de la DMO de la columna, del cuello femoral y de la cadera total, del 6.1%, 5.6% y 3.5%, respectivamente, en el tratamiento con alendronato durante 1 año. También se registró una disminución de la FAL plasmática total del 28% y de la excreción urinaria de NTx del 55%. Esta mejoría en la DMO fue similar a la observada en la misma población con el empleo de 10 mg/día de alendronato.

Una revisión de las publicaciones acerca del alendronato y del risedronato confirmó que la eficacia y la tolerabilidad con los regímenes semanales son similares a las observadas en los de dosis diarias.

Los trastornos del aparato gastrointestinal superior constituyen el efecto adverso más importante de los bifosfonatos. Por lo general, su incidencia suele ser menor con el esquema de dosificación semanal, en comparación con el de administración diaria. En este estudio, la droga fue bien tolerada, no hubo eventos adversos serios y la tasa de abandono fue baja.

Varios estudios clínicos indican que los mayores aumentos de la DMO se asocian con una más pronunciada disminución del riesgo de fractura. En este estudio, sólo las mujeres que fueron tratadas con alendronato tuvieron un mayor aumento de la DMO de la columna ( $> 3\%$ ) que se mantuvo durante un año, así como una mayor disminución de los marcadores de recambio óseo, en comparación con las que fueron tratadas con calcio solamente. Se ha demostrado que los cambios de esta magnitud permiten pronosticar sustancialmente un beneficio antifractura.

### **Conclusiones**

Según los autores, el alendronato en dosis semanales de 70 mg es eficaz y bien tolerado, produce una mejoría de la DMO de la columna y de la cadera que se manifiesta ya a los 3 meses de tratamiento, y disminuye los marcadores bioquímicos de recambio óseo en las mujeres asiáticas posmenopáusicas con osteoporosis.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál de las siguientes opciones acerca del tratamiento de la osteoporosis con una dosis**

semanal de alendronato en las pacientes asiáticas, es correcta?

**A. Los efectos adversos del aparato gastrointestinal son más severos con el esquema semanal, en comparación con la dosificación diaria.**

**B. Produce una mejoría de la densidad mineral ósea de la columna y de la cadera.**

**C. El aumento de la densidad mineral ósea se manifiesta luego de un año de tratamiento.**

**D. No disminuye los marcadores bioquímicos de recambio óseo.**

**Respuesta Correcta**

---

## ● **LOS ANTIINFLAMATORIOS SON TERAPIA DE PRIMERA LINEA EN LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE**

Hamilton, Canadá

Los antiinflamatorios no esteroideos no selectivos y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 son útiles para aliviar el dolor en pacientes con espondilitis anquilosante. La artritis periférica puede responder a sulfasalazina. El empleo de otros fármacos requiere mayor investigación.

**Drugs** 65(15):2111-2127, 2005

*Autores:*

Boulos P, Dougados M, MacLeod SM y Hunsche E

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Medicine, McMaster University, Hamilton; Child and Family Research Institute, Department of Pediatrics, University of British Columbia, Vancouver, Canadá; René Descartes Université, Hôpital Cochin, París, Francia y otros centros colaboradores

*Título original:*

[Pharmacological Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review]

*Título en castellano:*

Tratamiento Farmacológico de la Espondilitis Anquilosante. Revisión Sistemática

### **Introducción**

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que compromete fundamentalmente la articulación sacroilíaca y la columna. En general, aparece antes de los 40 años con dolor lumbar bajo, de tipo inflamatorio y de comienzo insidioso. El paciente puede presentar artritis periférica asimétrica, entesopatía, enfermedad ocular inflamatoria y diversas enfermedades cutáneas.

Su frecuencia varía según la población analizada, desde 0.1% hasta 1.4% en EE.UU. y Europa. La prevalencia también varía según el sexo: es más frecuente en varones que en mujeres (relación 3.5:1) y según la presencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. Los portadores de esta molécula tienen 20 veces más riesgo de presentar espondiloartropatía en comparación con los sujetos HLA- B27 negativos, por mecanismos que todavía no se comprenden.

Cuando la enfermedad no se trata se produce daño estructural progresivo con consecuencias clínicas y económicas sustanciales, de allí la importancia del diagnóstico precoz y del tratamiento agresivo. En el presente estudio se realiza una revisión de la bibliografía relacionada con la utilidad y seguridad de las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para pacientes con EA.

### **Revisión de la bibliografía**

Se efectuó una búsqueda por MEDLINE desde 1966 hasta 2005. Además se revisaron

manualmente los resúmenes de las reuniones del *American College of Rheumatology* de 2001 al año 2004. Se identificaron estudios aleatorizados y controlados sobre tratamientos farmacológicos en la enfermedad; se excluyeron trabajos abiertos, comunicaciones de casos, artículos no publicados en inglés, francés o español y aquellos en los cuales la terapia no se limitara a EA. La calidad metodológica de los estudios se determinó con la escala Jadad, con un puntaje posible de 0 a 5. En la revisión actual sólo se incluyeron trabajos de por lo menos 3 puntos en esa escala. Se tuvieron en cuenta los parámetros de evaluación considerados con más frecuencia: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BAS DAI), *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BAS FI), *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) y puntajes de dolor. Las dos primeras escalas son instrumentos validados que consisten en puntajes combinados de síntomas clínicos asociados con la EA.

Según los estudios se considera una diferencia clínicamente importante cuando se produce una mejoría de por lo menos 20% o 50%. Más recientemente, el grupo de trabajo del ASAS sugirió que la respuesta clínica debería considerar una mejoría relativa de por lo menos 20% y una mejoría absoluta de al menos 10 unidades (en una escala de 0 a 100) en por lo menos 3 de 4 dominios: 1) valoración global del paciente; 2) dolor; 3) función; e 4) inflamación. Asimismo, no debería producirse ningún deterioro (agravamiento del 20% o de 10 unidades o más) en el dominio restante. Además de la eficacia clínica se tuvo en cuenta la seguridad de los distintos agentes. Se identificaron 570 artículos y 157 resúmenes, de los cuales 84 (5 resúmenes) reunieron los criterios de inclusión. El análisis final se basó en 53 trabajos clínicos controlados.

### **Resultados según la clase terapéutica de los fármacos**

#### *Antiinflamatorios no esteroideos*

Treinta y cuatro artículos evaluaron la eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sólo en EA. Ocho artículos compararon AINE tradicionales no selectivos y placebo, y todos demostraron que los primeros fueron superiores en términos de alivio del dolor de columna, dolor global y mejoría de la actividad de la enfermedad. Un total de 29 trabajos clínicos controlados compararon diversos AINE y no encontraron diferencias sustanciales entre ellos, en términos de eficacia y seguridad. Los efectos adversos graves fueron poco frecuentes; los más comunes incluyeron los gastrointestinales (úlceras).

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) también son eficaces en pacientes con EA. Un trabajo de 6 semanas, que comparó 100 mg de celecoxib 2 veces por día y ketoprofeno en igual dosis o placebo en 246 pacientes, mostró que los 2 tratamientos activos fueron más eficaces que el placebo en la mejoría del dolor y de la función, sin diferencias importantes entre ellos. Otra investigación comparó etoricoxib en dosis de 90 mg y 120 mg una vez por día con naproxeno en dosis de 500 mg 2 veces por día y placebo en 387 individuos con EA. Las 2 dosis de etoricoxib fueron superiores en eficacia al placebo en el alivio del dolor de columna, en la valoración global del paciente y en el puntaje de la escala BASFI después de 6 semanas de terapia. Asimismo, ambas dosis fueron más eficaces que naproxeno en estos parámetros luego de 46 semanas de tratamiento.

Existe poca información de que los AINE ejerzan un efecto positivo sobre la progresión de la enfermedad. No obstante, un trabajo reciente que comparó el tratamiento continuo e intermitente con AINE sugirió un retardo en la progresión radiográfica sólo en los pacientes que recibían terapia sostenida.

#### *Corticoides*

Se analizó un trabajo respecto del empleo de esteroides en EA; fue un estudio clínico controlado que comparó 1 g y 375 mg de metilprednisolona por vía intravenosa. No se detectaron diferencias sustanciales entre los grupos.

#### *Sulfasalazina*

Se identificaron 10 artículos al respecto, 7 de los cuales se incluyeron en el metaanálisis presente. No brindaron información concluyente en relación con la eficacia de sulfasalazina en EA. El estudio más amplio, de 264 sujetos, no detectó diferencias entre la droga y el placebo luego de 36 meses

de terapia. Otros 4 estudios mostraron los mismos resultados en términos de dolor. Cuatro investigaciones refirieron mejoría en algunos de los puntos de evaluación pero, así como los métodos estadísticos, difirieron de un trabajo a otro. En 1 de los 7 trabajos se refirió una reacción adversa grave: erupción purpúrica eritematosa asociada con náuseas, anorexia e insomnio.

#### *Pamidronato*

Los bisfosfonatos inducen apoptosis de osteoclastos; además han sido eficaces en modelos animales de artritis. Se identificaron 3 estudios con esta droga en pacientes con EA sintomática, sólo uno de los cuales se incluyó en la revisión actual. En el mismo, 84 pacientes con EA refractaria al tratamiento con AINE recibieron 60 mg o 10 mg de pamidronato por vía intravenosa. Luego de 6 meses se observaron reducciones sustanciales en los puntajes de las escalas BASDAI y BASFI en el grupo que recibió la dosis más alta de la droga. La frecuencia de efectos adversos graves – artralgiyas y mialgiyas transitorias luego de la primera infusión– fue semejante en ambos grupos.

*Drogas antifactor alfa de necrosis tumoral* Los pacientes con EA expresan grandes cantidades de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en los sitios de inflamación y de allí la idea de utilizar estos agentes. Se identificaron 12 artículos con infliximab y etanercept, 6 de los cuales cumplieron los criterios de inclusión. El primero, un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino anti-TNF -alfa, se evaluó en dosis de 5 mg/kg en comparación con placebo en 69 pacientes con EA durante 12 semanas. En ese momento, los pacientes del grupo activo mostraron regresión sustancial de la actividad de la enfermedad en comparación con los sujetos asignados a placebo, a juzgar por el porcentaje de sujetos con 50% o más de mejoría en la escala BASDAI. En otra investigación se compararon iguales dosis de la droga en un período de 24 semanas y se comprobó una eficacia superior de infliximab sobre placebo en la ASAS 20, BASDAI y BASFI. En el primer estudio, los efectos adversos graves asociados con la droga incluyeron tuberculosis sistémica, granulomatosis pulmonar alérgica y leucopenia leve. En el último trabajo, el 3.5% de los pacientes presentó manifestaciones importantes no deseadas: mareos, colecistitis, artritis, leucocitosis, neumonía, hernia hiatal, hemiparesia, dolor abdominal y lumbar, fiebre y ganglioneuroma. En 4 trabajos clínicos se determinó la eficacia de etanercept, un bloqueante soluble de los receptores del TNF -alfa. El tratamiento duró entre 6 a 24 semanas y en todos se comprobó superioridad del agente sobre el placebo. Los efectos adversos consistieron en linfadenopatías, celulitis estafilocócica luego de picadura de araña, infección de herida después de mordedura de gato, fractura ósea posterior a una caída, fiebre asociada con reacción en el sitio de inyección, exacerbación de colitis ulcerosa, obstrucción intestinal por adherencias e infarto agudo de miocardio.

#### *Otras terapias*

Se incluyeron 2 trabajos con metotrexato en dosis de 10 mg o 7.5 mg por semana en comparación con placebo durante 24 semanas. En el primer caso no se detectaron diferencias sustanciales en la escala BASDAI respecto del placebo; en cambio, en el segundo trabajo se constató una mejoría más importante en los pacientes del grupo activo. No se registraron efectos adversos en ninguna de las dos investigaciones.

En un trabajo se analizó la utilidad de amitriptilina más el fármaco de inicio. Los pacientes que recibieron amitriptilina presentaron una mejoría significativa en los puntajes BASDAI respecto de los que incorporaron placebo a la terapia original.

Sin embargo, no se produjeron modificaciones en la escala de dolor o en la BASFI. Un trabajo comparó penicilamina y placebo sin que se registrara mejoría en ningún paciente.

#### **Discusión**

La revisión confirma el efecto sintomático a corto plazo de los AINE en el tratamiento de la EA. Asimismo, sugiere que algunos agentes nuevos –como los anti-TNF -alfa– podrían ser útiles en pacientes que no responden a los AINE. De acuerdo con la información disponible a la fecha, los AINE representan la terapia de primera línea en sujetos con dolor articular central o periférico. Debido a que no parecen existir diferencias en relación con la eficacia entre un agente y otro, debe tenerse en cuenta el perfil de tolerancia, los factores de riesgo, el esquema de administración y el

costo. Hasta la fecha sólo se evaluaron dos inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib y etoricoxib). Ambos son eficaces en el alivio sintomático del dolor y en la mejoría de la función física. El perfil de seguridad cardiovascular de estos agentes es un aspecto al que se presta gran atención actualmente pero se requieren estudios clínicos controlados a más largo plazo para disponer de información definitiva. Por el momento no existen datos convincentes en relación con el uso de corticoides orales o intravenosos en el tratamiento de la EA. La inyección local en la articulación sacroiliaca puede ser útil pero no se analizó formalmente en ningún estudio, señalan los autores. Existen algunos indicios de que sulfasalazina es útil en el tratamiento de la EA, en especial para los síntomas articulares periféricos. Sin embargo, el fármaco no modificaría la progresión de la enfermedad. Por su parte, pamidronato, metotrexato y amitriptilina pueden aliviar los síntomas en algunos pacientes.

Los trabajos con drogas anti-TNF -alfa mostraron que son eficaces en el alivio sintomático del dolor en pacientes con EA. Infliximab y etanercept se asocian con regresión o mejoría absoluta de las lesiones de entesopatía que se observan en la resonancia magnética nuclear pero se requieren estudios a largo plazo para determinar si estos fármacos modifican la historia natural de la enfermedad.

Aunque así fuera, todavía deben evaluarse varios puntos, por ejemplo, la dosis de mantenimiento, el momento óptimo para comenzar el tratamiento, la duración de la terapia, los factores de riesgo que predisponen a efectos adversos y la tolerancia a largo plazo.

### **Conclusiones**

Los AINE no selectivos y los inhibidores selectivos de la COX-2 son útiles en el control sintomático del dolor en pacientes con EA y pueden utilizarse con seguridad a corto plazo. En pacientes que requieren terapia prolongada deben analizarse el beneficio y los riesgos y, en ocasiones, considerarse otras alternativas de terapia, concluyen los autores.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Qué fármacos representan la terapia de primera línea en pacientes con espondilitis anquilosante?**

- A. Metotrexato.**
- B. Agentes antifactor de necrosis tumoral alfa.**
- C. Sulfasalazina.**
- D. Antiinflamatorios no selectivos e inhibidores de la ciclooxigenasa-2.**

### **Respuesta Correcta**

---

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



[Bienvenidos a siicsalud](#)  
[Acerca de SIIC Estructura de SIIC](#)

---

[Sociedad Iberoamericana de Información Científica \(SIIC\)](#)

Av. Belgrano 430, (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina

[atencionlector@siicsalud.com](mailto:atencionlector@siicsalud.com); Tel: +54 11 4342 4901; Fax: +54 11 4331 3305.

Casilla de Correo 2568, (C1000WAZ) Correo Central, Buenos Aires.

Copyright siicsalud© 1997- 2006, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)