



Volumen 13, Número 1, Agosto 2006

Resúmenes SIIC

● INSUFICIENCIA DE VITAMINA D EN ANCIANOS SANOS RESIDENTES EN LA ARGENTINA

Buenos Aires, Argentina

Las concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D fueron significativamente más bajas en la región sur de la Argentina, mientras que el norte presentó los valores más altos y el centro tuvo niveles intermedios entre los de ambas zonas.

European Journal of Clinical Nutrition 58(2): 337-342, Feb 2004

Autores:

Oliveri B y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Hospital de Clínicas, Sección Osteopatías Médicas - Universidad de Buenos Aires

Título original:

High Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Healthy Elderly People Living at Home in Argentina

Título en castellano:

Prevalencia Elevada de Insuficiencia de Vitamina D en Ancianos Sanos Residentes en su Hogar en Argentina

Introducción

Se propusieron diferentes categorías para clasificar los niveles de vitamina D: a) deficiencia que lleva a la osteomalacia con los cambios histomorfométricos; b) insuficiencia que tiene un efecto sobre la homeostasis del calcio como disminución en la absorción de calcio y en los niveles de 1.25 hidroxivitamina D (1.25 OH 2D), con hiperparatiroidismo secundario; y c) suficiencia de vitamina D sin efectos sobre la homeostasis del calcio –frecuente en los ancianos, en especial en aquellos que viven en hogares de cuidado–, que produce hiperparatiroidismo secundario, alto recambio óseo, pérdida ósea y fracturas osteoporóticas. El umbral de las concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D (25 OHD) que separa la suficiencia de la deficiencia en general se define por sus efectos biológicos, principalmente el incremento de las concentraciones séricas de la parathormona (PTH). Los niveles objetivo se basan en las concentraciones de 25 OHD necesarias para disminuir las fracturas de cadera. Según datos bibliográficos, sus niveles séricos se establecieron por debajo de los cuales comienza a aumentar la PTH, en 12 y 20 ng/ml. Recientemente, se propusieron niveles más altos como límites de insuficiencia, tales como 25, 31 o 44 ng/ml. En la Argentina se realizaron diversos estudios para determinar las concentraciones de 25 OHD y en Australia en latitud similar, pero ninguno se diseñó para evaluar en forma simultánea el estado corporal de vitamina D en ancianos residentes en diferentes regiones de un país que cubre 3 700 km de norte a sur, entre la latitud 22° S y 55° S. El objetivo de este ensayo consistió en: 1) evaluar el estado nutricional de vitamina D en poblaciones urbanas de individuos sanos mayores y que residieran en su hogar provenientes de diferentes regiones de la Argentina; 2) analizar la influencia de las características geográficas y climáticas; 3) investigar el umbral de insuficiencia, con la evaluación de la relación entre los fragmentos medios de la molécula de PTH (mmPTH) y la 25 OHD.

Sujetos y métodos

El diseño del estudio fue de tipo transversal y se llevó a cabo entre finales del invierno y comienzos de la primavera (entre el 15 de agosto y el 15 de octubre). En total, se pidió la participación en el ensayo a 386 personas de más de 65 años provenientes de 7 ciudades de la Argentina (entre la

latitud 26° S y 55° S). Los individuos fueron parientes o guardianes de los pacientes atendidos en los hospitales o personas incluidas en los programas hospitalarios preventivos de las ciudades seleccionadas. Aceptaron participar en el estudio 369 voluntarios, de los cuales fueron excluidos 30 por antecedentes patológicos o alteraciones en las determinaciones bioquímicas. La cohorte final comprendió 339 sujetos (226 mujeres y 113 hombres, con una edad de 71.3 ± 5.2 años). Ninguno de los participantes se encontraba bajo tratamiento con vitamina D o cualquier otro fármaco que pudiese afectar el metabolismo mineral. Los sujetos fueron agrupados de acuerdo con la procedencia en 3 regiones geográficas: sur (ciudades: Bariloche 41° S, n = 28; Comodoro Rivadavia, 45° S, n = 28 y Ushuaia, 55° S, n = 32), centro (ciudades: Buenos Aires, 34° S, n = 161 y Mendoza, 33° S, n = 32) y norte (ciudades: Corrientes, 27° S, n = 28 y Tucumán, 26° S, n = 30).

La ingesta alimentaria de calcio se evaluó mediante un cuestionario que indagó acerca del consumo semanal de productos lácteos. El número de horas de luz solar por día (heliofanía) para cada ciudad y la temperatura media en invierno se obtuvieron del Servicio Meteorológico Nacional y se expresaron como la mediana de los 3 meses durante los cuales se realizó el estudio (región norte: latitud 27° S, temperatura 16.1° C, heliofanía 6.3 h/día; región centro: 33° S, 10.6° C y 5.3 h/día, respectivamente y región sur: 48° S, 3.7° C y 3.6 h/día, en igual orden). Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas de todos los participantes. Las muestras de suero se congelaron y remitieron al laboratorio central donde se almacenaron hasta el procesamiento. Se efectuaron las siguientes determinaciones bioquímicas séricas: calcio, creatinina, fosfatasa alcalina ósea, 25 OHD y mmPTH. En cuanto a la metodología estadística, la comparación de los valores medios entre las regiones se evaluó mediante la prueba de la *t* para datos independientes. Las comparaciones entre los grupos, divididos de acuerdo con el rango de niveles de 25 OHD, se realizaron por medio de la prueba de Kruskal Wallis corregida por la prueba de Bonferroni (prueba *post hoc*) y las comparaciones entre las medianas se efectuaron con la prueba de Mann Whitney. Las asociaciones lineales se analizaron por medio de los coeficientes de correlación de Rho-Pearson. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. La relación entre mmPTH y 25 OHD se expresó de acuerdo con el modelo de Box-Tidwell.

Resultados

Los niveles séricos de calcio (9.5 ± 0.3 mg/dl), fosfatasa alcalina ósea (61 ± 18 UI/l) y creatinina (0.8 ± 0.2 mg/dl) se encontraron dentro de los límites normales, sin diferencias significativas entre las regiones geográficas. Respecto de las concentraciones séricas de 25 OHD, el sur mostró los niveles más bajos (14.2 ± 5.6 ng/ml, $p < 0.0001$ versus las regiones norte y centro), mientras que el norte presentó los valores más altos (20.7 ± 7.4 ng/ml, $p < 0.03$ versus el centro y $p < 0.0001$ versus el sur) y el centro tuvo niveles intermedios entre ambas zonas (17.9 ± 8.2 ng/ml). El estado corporal de vitamina D se determinó de acuerdo con los niveles de 25 OHD según la categorización de McKenna y Freaney. La clasificación y el porcentaje de personas en cada categoría se determinó para cada región: deficiencia < 10 ng/ml (norte 2%, centro 11%, sur 14%), insuficiencia > 10 a < 20 ng/ml (norte 50%, centro 53%, sur 73%), hipovitaminosis > 20 a < 40 ng/ml (norte 46%, centro 35%, sur 13%) y objetivo > 40 ng/ml (norte 2%, centro 1%, sur 0%). Dentro de la región sur, Ushuaia –la ciudad más austral de la Argentina (55° S)– mostró la prevalencia de deficiencia de vitamina D más elevada (25%) y sólo el 3% de la población presentó niveles de 25 OHD superiores a 20 ng/ml. Las concentraciones de mmPTH se encontraron incrementadas en los grupos con los niveles más bajos de 25 OHD. En total, 10 sujetos con valores de mmPTH por encima de los límites normales (> 100 pg/ml) se encontraron en los grupos de deficiencia e insuficiencia de 25 OHD (6 y 4 personas, respectivamente). Los niveles de mmPTH se correlacionaron positivamente con la edad ($r = 0.15$, $p < 0.005$) y en forma inversa con las concentraciones séricas de 25 OHD ($r = -0.24$, $p < 0.001$). No se observó una relación entre los niveles de mmPTH y creatinina. La asociación entre los niveles de mmPTH y 25 OHD se analizó en toda la población estudiada. El punto de corte de los niveles de 25 OHD, donde las concentraciones de mmPTH comenzaron a incrementarse, se estableció en 27 ng/ml (301 personas tuvieron niveles por debajo de 27 ng/ml). El análisis de los datos de acuerdo con la edad (< 75 y > 75 años) mostró que el grupo de mayor edad tuvo niveles significativamente más altos de mmPTH (53.8 ± 37.5 pg/ml) y concentraciones más bajas de 25 OHD (16.3 ± 6.1 ng/ml) comparado con el grupo de menor edad (43.9 ± 22 pg/ml y 18.9 ± 9.2 ng/ml, respectivamente, $p < 0.003$). No se hallaron diferencias en las concentraciones séricas de calcio, fosfatasa alcalina ósea y creatinina. Los niveles de 25 OHD se correlacionaron en forma positiva y significativa con las horas de luz solar ($r = 0.86$, $p < 0.014$) y la temperatura promedio ($r = 0.89$, $p < 0.007$) y negativamente con la latitud ($r = 0.81$, $p < 0.027$) en las 7 ciudades. El análisis de acuerdo con el sexo demostró que

las mujeres presentaron niveles significativamente más altos de fosfatasa alcalina ósea que los hombres (62.3 ± 17.7 UI/l *versus* 57.5 ± 18.2 UI/l, $p < 0.05$), mientras que los varones mostraron niveles significativamente más altos de 25 OHD (18.7 ± 8.5 ng/ml *versus* 16.7 ± 7.2 ng/ml, $p < 0.05$) y creatinina (0.9 ± 0.2 mg/dl *versus* 0.8 ± 0.2 mg/dl) en comparación con las mujeres. La ingesta promedio de calcio se encontró por debajo de los niveles establecidos como adecuados para este grupo de edad en las 3 regiones. La región centro mostró la menor ingesta de calcio y los mayores niveles promedio de mmPTH (55.9 ± 38.7 pg/ml *versus* 38.1 ± 14.4 en la región norte y 43.3 ± 17.7 pg/ml en la región sur, $p < 0.001$ *versus* norte y sur).

Discusión y conclusión

Según los autores, este es el primer estudio que evaluó el nivel de vitamina D al final del invierno en ancianos residentes en diferentes regiones de un país que cubre 3 700 km de norte a sur. Si bien las condiciones climáticas fueron diferentes, la raza (principalmente blanca de ascendencia europea, con pocos descendientes de los pueblos originarios), la dieta y el estilo de vida son en gran medida similares en todo el país. Los niveles de vitamina D hallados en el presente estudio fueron intermedios entre los valores relativamente altos de los EE.UU. y las concentraciones bajas de Europa. Quizá esto se deba, por un lado, al efecto combinado de una adecuada biodisponibilidad de la luz del sol en la mayoría de las regiones de la Argentina y, por otro, a la baja ingesta de alimentos suplementados con vitamina D. Uno de los hallazgos más destacables del presente ensayo es la elevada prevalencia de niveles de deficiencia/insuficiencia de 25 OHD (< 20 ng/ml) en la población anciana ambulatoria, no sólo en la región sur (87%) sino también en el centro (64%) y el norte (52%). Se observó una correlación alta (aproximadamente 0.8) entre los valores obtenidos en cada una de las 7 ciudades y las horas promedio de luz solar, temperatura y latitud. Dado que este estudio se realizó en el mismo país, con una población homogénea en cuanto a raza, hábitos alimentarios y estilo de vida, el clima puede considerarse como el factor determinante principal de los niveles de vitamina D. De acuerdo con informes previos, se halló una correlación relativamente débil, pero significativa ($r = -0.24$), entre las concentraciones séricas de 25 OHD y los niveles séricos de PTH. El punto de corte del valor de 25 OHD, por encima del cual los niveles séricos de mmPTH permanecieron estables y relativamente bajos, fue de 27 ng/ml, que corresponde al rango de hipovitaminosis de la clasificación de Mc Kenna y Freaney. Las medianas de las concentraciones séricas mayores de mmPTH observadas en la región centro respecto del sur, a pesar del mayor nivel de 25 OHD en la primera, pudieron deberse a la menor ingesta de calcio en la región del centro. De este modo, el nivel de vitamina D es un factor determinante importante, pero no exclusivo, de la secreción de PTH, y la importancia de la ingesta adecuada de calcio no debe menospreciarse.

En conclusión, este estudio demostró que la deficiencia/insuficiencia de vitamina D en los ancianos es un problema mundial. La corrección de esta deficiencia podría tener un impacto positivo sobre la salud ósea de las personas mayores.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles fueron los niveles de 25 hidroxivitamina D observados en las personas ancianas sanas residentes en 3 regiones geográficas diferentes de la Argentina (norte, centro y sur)?

- A. Similares en todas las regiones.
- B. Mayores en el norte, menores en el sur e intermedios en el centro del país.
- C. Similares en el norte y centro y menores en el sur del país.
- D. Mayores en el norte, similares en el centro y sur del país.

Respuesta Correcta

LOS DOLORES DE RODILLA EN PACIENTES CON MENISCECTOMIA SUELEN SER POR OSTEOARTRITIS

Lund, Suecia

La meniscectomía previa es un antecedente importante en pacientes que padecen síntomas en la rodilla operada y muestran signos radiográficos sugestivos de osteoartritis: estrechamiento del espacio articular y osteofitos.

Annals of the Rheumatic Diseases 64(12):1721-1726, Dic 2005

Autores:

Englund M

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Orthopaedics, Lund University Hospital

Título original:

Patellofemoral Osteoarthritis Coexistent with Tibiofemoral Osteoarthritis in a Meniscectomy Population

Título en castellano:

Osteoartritis Patelofemoral Coexistente con Osteoartritis Tibiofemoral en una Población con Meniscectomía

Introducción

La osteoartritis (OA) es un trastorno articular considerado entre las 10 afecciones más frecuentes en la población mundial. La rodilla es una de las articulaciones más afectadas, con una prevalencia del 6% en los norteamericanos mayores de 30 años, que aumenta con la edad. En la mayoría de los estudios epidemiológicos, así como en los ensayos sobre drogas que podrían mejorar la enfermedad, la atención se dirige hacia las modificaciones radiográficas que se producen en los 2 compartimientos tibiofemorales y los síntomas. Los factores de riesgo de la osteoartritis patelofemoral (OAPF) han sido menos investigados que aquellos involucrados en la artritis tibiofemoral. Sin embargo, trabajos previos mostraron que la artritis de la articulación patelofemoral es una causa importante de dolor y disfunción. Algunos informes indicaron que los factores de riesgo son muy similares para las diferentes imágenes radiográficas, pero la incidencia de OAPF no ha sido nunca estudiada en una población que hubiera sido sometida a meniscectomía (MSC). Esta operación ha sido reconocida como un importante factor de riesgo para OA tibiofemoral. La probabilidad de que esta afección aparezca es 6 veces mayor en los pacientes con MSC previa que en los controles no operados.

El objetivo del presente trabajo fue investigar la frecuencia de OAPF en una población de pacientes sometidos previamente a MSC, donde se utilizó como grupo control a individuos no operados. Además se exploró la relación de la OAPF con los síntomas y las funciones. La valoración incluyó la radiografía (Rx) axial de la rótula y un cuestionario autoadministrado, el *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS).

Material y métodos

Se seleccionaron 456 pacientes sometidos a MSC en 1973, 1978 o entre 1983 y 1985. Se los citó para valoración clínica y radiográfica en los años 1994, 1995 y 2000. De los 329 que respondieron a la citación se obtuvo Rx excepto en 12, con lo cual quedaron 317 pacientes para ser incluidos en el estudio. El grupo control estaba integrado por 68 individuos sin cirugía de rodilla ni lesión de menisco o ligamento cruzado.

La versión del KOOS empleada comprende las siguientes subescalas: dolor, otros síntomas, actividades de la vida cotidiana, función deportiva y de recreación y calidad de vida relacionada con la rodilla. Para cada subescala se calculó un puntaje de 0 a 100, con este último como mejor resultado. Los pacientes examinados en 1994 completaron el cuestionario KOOS en 1996 por correo electrónico. Se consideró que 2 años después el estado radiográfico todavía mantenía relación con el cuestionario. Los otros pacientes completaron los cuestionarios respectivos junto

con la evaluación clínica y radiográfica. No se recibieron respuestas de 11 sujetos de quienes sí se obtuvieron Rx.

Los autores crearon una definición de rodilla sintomática, basada en la respuesta al KOOS, a los efectos de identificar a los individuos suficientemente sintomáticos como para demandar atención médica.

Se registraron las ocupaciones laborales y la actividad física durante el tiempo libre, tanto de los pacientes como de los controles. Las estimaciones se hicieron en forma retrospectiva y fueron divididas en períodos de 5 años desde el momento de la cirugía hasta la evaluación. La carga ocupacional se graduó en: empleado de oficina/desempleado/retirado, ocupado en trabajo liviano, trabajo moderado y trabajo pesado. La actividad física en el tiempo libre se clasificó como baja, moderada, alta (actividad deportiva regular o *jogging*, al menos 2 veces por semana) o muy alta (por ejemplo, fútbol).

Se emplearon las siguientes incidencias radiográficas: axial de la articulación en posición de pie con la rodilla flexionada a 50°, anteroposterior y lateral de pie con flexión de las rodillas a 15°. Se obtuvieron Rx tanto de pacientes como de controles posicionando el haz de rayos X mediante radioscopia.

Las imágenes axiales y frontales de rodillas fueron evaluadas para estimar el estrechamiento de la articulación y la presencia de osteofitos. Se graduaron las imágenes de acuerdo con esos 2 parámetros en una escala de 4 puntos, de 0 a 3, en la cual 0 significa ausencia de osteofitos y de estrechamiento. Las incidencias laterales proveyeron información adicional en caso de dudas sobre la localización de un osteofito o en cuanto a la presencia o ausencia de estrechamiento. Diez pacientes fueron operados en la rodilla índice (la intervenida previamente) y sometidos a osteotomía debido a OA. Dos de ellos y 3 adicionales requirieron osteotomía tibial contralateral. Dos pacientes fueron tratados con artroplastia de rodilla, 1 en la contralateral. Cuando se realizó posteriormente osteotomía tibial o artroplastia por OA, el estrechamiento articular se calificó como grado 3 en el compartimiento tibiofemoral afectado.

Un observador entrenado leyó las Rx durante 2 semanas con las películas mezcladas entre pacientes y controles, de modo tal de configurar un procedimiento ciego y sin contar con datos clínicos a disposición. Se consideró OAPF radiográfica u OA tibiofemoral si se cumplían los siguientes criterios: estrechamiento de grado 2 o más, suma > 2 de grados de osteofitos marginales en el mismo compartimiento o bien estrechamiento grado 1 + osteofito grado 1 en el mismo compartimiento.

Resultados

En 57 de 317 pacientes se halló OAPF y OA tibiofemoral asociadas en las rodillas operadas (18%). Nueve (3%) presentaban OAPF aisladas y en 98 (31%) se observaban en las Rx OA confinadas a la articulación tibiofemoral de la rodilla operada. De las rodillas contralaterales, 13 de 263 (5%) mostraban OA mixtas, 8 OAPF y 31 OA tibiofemorales aisladas. La OAPF mixta o aislada fue más frecuente en la rodilla operada (índice) que en la contralateral no intervenida. En los 317 pacientes, la OAPF bilateral estaba presente en 27 (9%) y la OAPF unilateral se halló en 43 (14%). En los controles, 6 de 68 rodillas derechas y 4 de 68 izquierdas presentaban OAPF. En las 29 articulaciones patelofemorales con osteofitos y estrechamientos asociados, estos últimos fueron predominantemente mediales en 12 casos, laterales en otros 12 y simétricos en 5.

Se observó un incremento en la probabilidad de que apareciera OAPF después de MSC medial o lateral, en comparación con los controles.

Los efectos multivariados de cada factor de riesgo para que apareciera OAPF en la rodilla operada se analizaron por regresión logística. La presencia de OA tibiofemoral fue, sin dudas, el principal factor asociado a OAPF. Otros factores de riesgo no resultaron significativos.

Al excluir el estado radiográfico tibiofemoral, los factores significativamente asociados a OAPF fueron: edad mayor de 60 años, obesidad y MSC lateral.

Se evaluó retrospectivamente en forma separada el efecto de la carga sobre la rodilla en los pacientes que contaban con ese dato. Aquellos con alta o muy alta actividad física en el tiempo libre tenían mayor prevalencia de OAPF que otros con actividad baja o moderada. La carga ocupacional no afectó la frecuencia de OAPF. Había registros del estado intraoperatorio del cartílago patelofemoral en el 70% de los protocolos. En 31% de los casos se registraron alteraciones cartilaginosas cuando luego se presentó OA durante el seguimiento, mientras que solamente las hubo en 19% de los otros casos. No se observó relación entre la frecuencia de OAPF y el tipo de técnica quirúrgica al comparar cirugía artroscópica con procedimiento cielo abierto. El resultado más frecuente (29%) entre 15 y 22 años después de una MSC aislada por lesión fue

tener una rodilla sana o, lo que es lo mismo, un KOOS que revelaba ausencia de síntomas sin OA en Rx. Le siguieron: presencia de síntomas sin OA en Rx (21%), OA tibiofemoral sintomática (15%), OA tibiofemoral asintomática (14%) y, finalmente, OA mixta sintomática (12%).

Discusión

Los autores creen ser los primeros en comunicar el aumento de frecuencia de OAPF concomitante con OA tibiofemoral después de lesión meniscal tratada mediante resección quirúrgica. Hay pocos estudios epidemiológicos que evalúen el riesgo de padecer OA PF. La MSC ha sido identificada como un factor de riesgo para la OA tibiofemoral, pero poco se sabe sobre la frecuencia de OA en la articulación patelofemoral en relación con la MSC. Por ello los expertos estudiaron una cohorte bien definida de 317 pacientes con MSC. La OA tibiofemoral con compromiso patelofemoral coexistente fue un hallazgo habitual. Hay varias explicaciones posibles y tal vez estén involucrados tanto factores locales como sistémicos.

Probablemente exista cierta interacción entre los factores articulares locales y otros de naturaleza genética que predispongan a la OA y a la ruptura de los meniscos. Ello puede deducirse de las alteraciones en los cartílagos observadas durante la cirugía en pacientes que luego iban a padecer OA, la cual puede presumirse ya presente y en desarrollo incipiente. Además, la OA puede estar asociada con la activación de citoquinas y proteasas que actúan localmente en todos los tejidos articulares y compartimientos, y hasta en forma sistémica. Alteraciones en las cargas pueden actuar en forma local y conducir a una mala alineación causada por OA unidepartamental. Además, la OA puede aumentar la laxitud de la articulación de la rodilla o asociarse a debilidad del cuádriceps, lo cual aumenta el riesgo de enfermedad patelofemoral. También pueden afectar el metabolismo articular causas neurológicas.

Los autores consideran que, a pesar de que el escaso número de pacientes debe merecer un alerta en la interpretación, la MSC lateral parece estar asociada con osteofitosis de la articulación patelofemoral. Fue sugerida la posibilidad de que ello pudiera depender de la pérdida del menisco lateral que es mecánicamente más importante. Además, es una limitación de este estudio el no haber obtenido un registro filmado de la medida de la alineación de la rodilla. Sin embargo, cuenta a su favor el seguimiento adecuado. Estiman que los resultados corroboran otras observaciones acerca de que los factores de riesgo para OAPF y OA tibiofemorales son los mismos. En concordancia con trabajos previos se identifica a la obesidad como uno de ellos. La OAPF ha sido asociada con correr y jugar al tenis, lo cual sugiere que es también factor de riesgo imprimir carga física a la rodilla. Esta situación es particularmente evidente en los pacientes sometidos a MSC. Los peores resultados se observan en los sujetos con OA radiográficas mixtas.

Conclusiones

Las OA mixtas patelofemorales y tibiofemorales son frecuentes después de meniscectomías, no sólo las tibiofemorales aisladas. La patelofemoral es una causa contribuyente para la aparición de síntomas y calidad de vida deteriorada en pacientes con meniscectomía previa.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué antecedentes estiman los autores que deben pesquisarse en pacientes con dolores de rodilla cuyas radiografías ponen en evidencia estrechamiento del espacio articular o la presencia de osteofitos?

- A. Deportes de riesgo.**
- B. Colagenopatías**
- C. Meniscectomía.**
- D. Tabaquismo y consumo de alcohol.**

Respuesta Correcta

● LA TERAPIA CON ANDROGENOS NO DEBE INDICARSE PARA EVITAR EL ENVEJECIMIENTO

Watertown, EE.UU.

Hasta cierta concentración crítica, un mayor nivel de estas hormonas se asocia con mejor rendimiento físico. Sin embargo, la concentración más alta, tal como puede lograrse con aportes exógenos, no parece asociarse con beneficios adicionales y puede inducir efectos adversos importantes.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 91(2):425-431, Feb 2006

Autores:

O'Donnell A y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

New England Research Institutes

Título original:

Testosterone, Dehydroepiandrosterone, and Physical Performance in Older Men: Results from the Massachusetts Male Aging Study

Título en castellano:

Testosterona, Deshidroepiandrosterona y Rendimiento Físico en Varones Ancianos: Resultados del Massachusetts Male Aging Study

Introducción

Debido a que la población de edad avanzada es cada vez mayor, los problemas médicos asociados con el envejecimiento también aumentaron considerablemente en los últimos tiempos. Uno de ellos tiene que ver con el rendimiento físico, específicamente con la salud física, que incluye la movilidad, la fuerza, el rendimiento y la coordinación, funciones que disminuyen en relación con la edad. Este deterioro puede asociarse con pérdida de la independencia, con aparición de otras enfermedades (depresión u obesidad) y con aumento del riesgo de complicaciones, como caídas y fracturas.

La testosterona es una hormona esteroide necesaria para la adquisición de masa muscular, mientras que la deshidroepiandrosterona (DHEA) es un esteroide androgénico débil que puede aumentar la fuerza muscular y la masa magra. Si bien el nivel de ambas hormonas declina con el paso de los años, la relación entre esta modificación y el menor rendimiento físico en personas de edad avanzada no se conoce con precisión. La testosterona y la DHEA están asociadas entre sí, ya que esta última puede convertirse en androstenediona o androstenediol y, en definitiva, en testosterona.

Varias investigaciones revelaron que la administración de testosterona en hombres con hipogonadismo induce mejoría de la masa magra y de la fuerza muscular. Sin embargo, los resultados no fueron homogéneos en todos los estudios. Por su parte, pocos trabajos evaluaron la relación entre DHEA y rendimiento físico, músculo y fuerza. El *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) es el primer estudio en el que se analiza esta relación a partir de un amplio espectro de mediciones de funcionalidad física.

Sujetos y métodos

El MMAS, señalan los autores, es una investigación de observación en hombres sanos de Boston, seleccionados en forma aleatoria, nacidos entre 1917 y 1946. Los participantes (n = 1 709), con una distribución homogénea entre los 40 y los 70 años, completaron una primera visita entre 1987 y 1989. Los controles de seguimiento se efectuaron aproximadamente 9 y 15 años después (1995-1997 y 2002-2004). En esta última oportunidad se incorporaron mediciones de fuerza física y de rendimiento.

En el análisis actual se considera una muestra de 684 hombres en quienes se dispuso, además, de valoraciones hormonales. Debido a que son numerosas las variables que pueden influir en la concentración de testosterona, el diseño del estudio tuvo en cuenta que las muestras de sangre se

obtuvieran en el transcurso de las primeras 4 horas del día para evitar variaciones diurnas en los niveles de la hormona. Se tomaron 2 muestras con 30 minutos de intervalo entre ellas. La concentración de testosterona total (TT) se conoció mediante radioinmunoensayo; se calculó el porcentaje de testosterona biodisponible (testosterona no unida a globulina de unión a hormonas sexuales). Los niveles de DHEA y de sulfato de DHEA (DHEAS) también se determinaron por radioinmuno análisis.

Luego de la exploración inicial del rendimiento en función de la concentración de las distintas hormonas se comprobó un incremento lineal en la funcionalidad hasta ciertos niveles umbral, por encima de los cuales las asociaciones comenzaron a atenuarse.

Se aplicaron modelos de regresión para estimar los umbrales y coeficientes estandarizados de regresión para cuantificar la asociación.

Se realizaron pruebas de rendimiento físico (PPT [*timed physical performance tests*]) para 27 funciones. En amplios estudios epidemiológicos realizados en la comunidad y en pacientes en instituciones geriátricas se observó que la PPT es un instrumento válido y confiable en este contexto. Incluye 7 secciones que se valoran en una escala de 0 a 4 puntos, con un puntaje total posible de 28 puntos.

La fuerza de prensión se midió con un dinamómetro de mano hidráulico Jamar, que determina que fuerza isométrica de 0 a 200 lb. Para establecer la fuerza de las extremidades inferiores se aplicó la prueba de incorporarse de una silla, según un protocolo estandarizado que incluye 5 intentos seguidos tan rápidamente como sea posible.

Resultados

El puntaje promedio total de la PPT fue de 22.8, un valor que indica que el rendimiento de la población evaluada es semejante al que se registró con anterioridad en otros estudios epidemiológicos realizados en poblaciones parecidas. La edad promedio de los sujetos incluidos en esta oportunidad fue de 68 años; el 42% tenía entre 55 y 64 años; el 35%, entre 65 y 74 años y el 23%, entre 75 y 85 años.

La concentración de TT y de T biodisponible se asoció positivamente con los puntajes de la PPT ajustados por edad. Las mediciones de DHEA y de DHEAS siguieron la misma tendencia por debajo de sus respectivos umbrales, aunque estuvieron inversamente asociadas con los resultados de la PPT a niveles estadísticamente significativos por encima de éstos. La TT y la testosterona biodisponible no se asociaron con el tiempo que se demoró en la prueba de la silla (luego del ajuste por edad) o con la fuerza de prensión (luego del ajuste por edad y por estatura).

La asociación positiva más fuerte, en términos de hormonas y de mediciones de rendimiento físico, se constató entre la concentración de DHEAS y el puntaje de PPT por debajo del umbral hormonal de 97 µg/dl. Asimismo, la única correlación negativa se observó por encima del umbral de DHEA y DHEAS y el puntaje de PPT y entre el nivel de DHEAS y el puntaje en la prueba de la silla. Los niveles de DHEAS siguieron un patrón semejante a los de DHEA, por debajo de los umbrales: asociación positiva con el puntaje en la PPT y falta de asociación con la fuerza de prensión.

Únicamente los niveles de DHEA se asociaron considerablemente con los resultados de la prueba de la silla; ninguna hormona se relacionó con la fuerza de prensión.

El análisis individual mostró que las concentraciones hormonales se relacionaron más intensamente con la PPT que con el rendimiento en la prueba de la silla o con la fuerza de prensión. Al evaluar la relación entre testosterona y DHEA/DHEAS con los componentes individuales de la PPT total se comprobaron las mismas relaciones que al analizar la PPT global. Al considerar los individuos cuyos niveles hormonales estaban por encima del umbral se observó que estos sujetos realizaban todas las pruebas físicas con mayor rapidez que aquellos en quienes los niveles de hormonas estaban por debajo del umbral. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las diferencias fueron leves y no significativas. La concentración de TT o DHEA por encima o por debajo del nivel de corte sólo influyó independientemente en algunas de las mediciones individuales de la PPT.

La edad se asoció más fuertemente con la concentración de DHEAS que con la de TT, mientras que el índice de masa corporal estuvo más intensamente asociado con los niveles de TT y de DHEAS.

La edad promedio de los pacientes con concentración de TT por debajo del límite de 451 ng/dl fue de 68.01 años, mientras que la de los sujetos con valores por encima de este umbral fue de 68.05 años. En cambio, la edad de los individuos con niveles de DHEAS por debajo y por encima de 97 µg/dl fue de 69.73 y 65.5 años, respectivamente. En el modelo de regresión, luego del control según edad e índice de masa corporal, la concentración de TT por encima del umbral se mantuvo asociada con menor tiempo para la finalización de algunas de las pruebas de la PPT. En cambio, las diferencias en términos de DHEAS perdieron significado estadístico.

Discusión

En el estudio se comprobó una asociación positiva en hombres de edad avanzada entre la concentración de andrógenos y el rendimiento físico, determinado por la PPT. La relación, en cambio, fue mínima al considerar la fuerza de prensión y los resultados de la prueba de la silla. Un hecho a destacar es que la asociación positiva mencionada sólo se comprobó con niveles hormonales por debajo de ciertos umbrales, por encima de la media, en todos los casos.

El hecho de aplicar no sólo la PPT sino las otras 2 pruebas de rendimiento físico representa una ventaja importante de este estudio, señalan los autores, ya que en conjunto reflejan un panorama más completo del rendimiento físico del individuo y se asocian más con la habilidad para realizar las actividades del quehacer diario. Además, el estudio abarcó pacientes de la comunidad, seleccionados aleatoriamente y no una muestra clínica; por lo tanto, los resultados son más aplicables a los varones ancianos en general.

Los hallazgos tienen gran importancia clínica. De hecho, sugieren que los hombres con concentración elevada de testosterona y DHEA tienen poca posibilidad de beneficiarse a partir de un incremento hormonal mayor, un fenómeno que sin embargo podría asociarse con efectos adversos innecesarios. Se ha observado que la terapia de reemplazo con testosterona puede ocasionar aumento del hematocrito, apnea del sueño, esterilidad, edema, ginecomastia y estimulación prostática. También se sugirió que puede acompañar elevación de los niveles de antígeno prostático específico.

Por lo tanto, en opinión de los autores, el tratamiento hormonal debería decidirse muy cuidadosamente. En la actualidad, muchos hombres ingieren DHEA con la idea de que así recuperarán la juventud y la vitalidad. Sin embargo, no existen indicios científicos de que este abordaje acompañe un efecto antienvjecimiento. Cuando se indica terapia hormonal se deben determinar los niveles basales de testosterona y DHEA: si éstos son normales o normales a altos, el aporte adicional no se acompaña de beneficios clínicos importantes y puede ocasionar efectos adversos considerables.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué hormonas masculinas se asocian con el rendimiento físico, hasta cierto umbral?

- A. Testosterona total.
- B. Deshidroepiandrosterona.
- C. Testosterona biodisponible.
- D. Todas ellas.

[Respuesta Correcta](#)

● EL APOORTE SOSTENIDO DE CALCIO Y VITAMINA D ES EFICAZ Y SEGURO

Amiens, Francia

El aporte prolongado de calcio y vitamina D es bien tolerado; no se observan modificaciones en la depuración de creatinina pero durante la terapia debe evaluarse la concentración de ácido úrico en plasma.

Clinical Therapeutics 27(12):1885-1893, Dic 2005

Autores:

Brazier M y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Rheumatology and Biochemistry, Hôpital Nord

Título original:

Clinical and Laboratory Safety of One Year's Use of a Combination Calcium + Vitamin D Tablet in Ambulatory Elderly Women with Vitamin D Insufficiency: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Título en castellano:

Seguridad Clínica y de Laboratorio del Uso durante un Año de una Tableta que Combina Calcio más Vitamina D en Mujeres Ancianas

Introducción

El calcio y la vitamina D son elementos esenciales para mantener un buen estado de salud ósea. La ingesta baja de calcio es uno de los principales factores de riesgo de osteoporosis y la hipovitaminosis D puede ocasionar osteomalacia. Se considera que como consecuencia de la poca exposición a la luz ultravioleta (menos de 2 horas por día) o por la ingesta inadecuada de vitamina D (menos de 400 UI diarias), aproximadamente el 50% de las mujeres de 65 años o más tiene insuficiencia vitamínica. Por su parte, la osteoporosis y osteomalacia se asocian con fractura de cadera, un problema esencial en términos de salud pública.

El aporte sostenido durante 1 a 3 años de calcio y vitamina D retrasa la aparición de osteoporosis y evita fracturas periféricas en individuos de edad avanzada. Este efecto protector contra las fracturas obedece fundamentalmente al aumento de la densidad mineral ósea (DMO) asociado con disminución del remodelamiento. En Francia, al igual que en otros países ubicados en latitudes más altas, se conoce bien la prevalencia de insuficiencia de vitamina D. Asimismo, el trastorno es frecuente en pacientes de edad avanzada internados en instituciones geriátricas, por poca exposición al sol. No obstante, pocos trabajos evaluaron la seguridad del aporte de calcio y vitamina D a largo plazo. En esta oportunidad, los autores analizaron este punto en mujeres de 65 años o más que reciben calcio más vitamina D durante un año por insuficiencia vitamínica. Debido al mecanismo de acción de la vitamina –excreción urinaria de calcio significativa y corrección del hiperparatiroidismo secundario– se prestó especial atención a la función renal.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes ambulatorias que consultaron espontáneamente y en las que se diagnosticó deficiencia de vitamina D (concentración sérica de 25-hidroxi-vitamina, [25]OH-D < 12 ng/ml). Se excluyeron mujeres con hipercalcemia (calcio plasmático > 2.62 mmol/l), hiperparatiroidismo primario, insuficiencia renal (creatinina sérica > 130 µmol/l) o insuficiencia hepática. Tampoco se incluyeron mujeres que habían sido tratadas con bisfosfonatos, calcio, vitamina D o sus metabolitos, estrógenos, raloxifeno, fluoruro, anticonvulsivantes u otros fármacos que actúan sobre el metabolismo del hueso (por ejemplo, corticoides) en los 6 meses anteriores. El estudio tuvo un diseño aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Se llevó a cabo en 50 centros en 10 regiones de Francia. En cada uno de ellos, las participantes fueron asignadas a una única tableta con calcio elemental (500 mg de carbonato de calcio) más vitamina D3 (colecalfierol, en dosis de 400 UI) o placebo, 2 veces por día durante un año. El objetivo principal fueron los cambios en los marcadores de formación y resorción de hueso y en la DMO. Además, se evaluó el perfil de seguridad asociado con el tratamiento, resultados que se presentan en este artículo. Antes de la inclusión en el estudio, las participantes completaron un cuestionario que permitió conocer la ingesta diaria de calcio y de vitamina D.

La seguridad clínica se analizó según los efectos adversos referidos y observados. Se tuvieron en cuenta las manifestaciones secundarias que motivaron la interrupción prematura de la investigación y los efectos adversos graves. La hipercalcemia (calcio en plasma por encima de 2.7 mmol/l), la elevación de la creatinina (> 130 µmol/l) y la litiasis cálcica se consideraron efectos adversos y motivaron la interrupción del estudio. Al inicio y a los 3, 6, 9 y 12 meses se evaluaron signos vitales, estatura y peso. También se determinó la fuerza de garra.

Para conocer la función renal se efectuaron mediciones seriadas de creatinina en sangre y orina y de ácido úrico en sangre y en orina (AUs y AUo, en igual orden). Asimismo, para establecer la homeostasis del calcio se valoró el nivel de 25(OH)D en suero, de hormona paratiroidea intacta (PTHi) y de Ca sérico y urinario, con métodos convencionales. La excreción de calcio en orina se expresó en 24 horas como cociente de eliminación de calcio y creatinina (Ca:Cr). También se

calculó la depuración de creatinina y de AU en 24 horas.

Resultados

Aproximadamente la mitad de las 360 mujeres evaluadas en un principio fue excluida, fundamentalmente por niveles de 25(OH)D por encima del umbral de hipovitaminosis (niveles < 12 ng/ml). La muestra abarcó 192 pacientes de 74.6 años en promedio que reunieron todos los criterios de inclusión: 95 fueron asignadas a calcio más vitamina D y 97 recibieron placebo. Las características iniciales fueron semejantes en ambos grupos. La ingesta de vitamina D y de calcio fue baja en todas las participantes, habitualmente estuvo por debajo de los valores diarios recomendados (de por lo menos 200 UI por día y 1 500 mg diarios, respectivamente). El 22.1% y 30.2% de las pacientes asignadas al grupo activo y control, respectivamente, abandonó el estudio prematuramente; la diferencia no tuvo significación estadística. En la mayoría de los casos, el fenómeno obedeció a la aparición de efectos adversos o a solicitud de la paciente. La adhesión a la terapia fue semejante en los 2 grupos. Se registraron 187 efectos adversos en el grupo activo y 170, en el grupo placebo. No se observaron diferencias entre los grupos en la cantidad de pacientes que presentaron un evento adverso o más (72.6% y 72.9%, en igual orden) y una o más manifestaciones graves (14.7% y 12.5%). Por su parte, el 15.8% y 17.7% interrumpió tempranamente por este motivo.

Las manifestaciones secundarias más frecuentes fueron gastrointestinales y cardíacas. Los efectos adversos gastrointestinales en el grupo activo incluyeron dispepsia y dolor abdominal, mientras que en el grupo placebo aparecieron náuseas, dispepsia, sangrado gastrointestinal y gastritis. Los episodios cardiovasculares en el grupo activo que motivaron la interrupción de estudio consistieron en 2 casos de infarto de miocardio y un caso de accidente cerebrovascular. En el grupo placebo se registraron 2 casos de edema de pulmón, una paciente tuvo fibrilación auricular y otra, un accidente cerebrovascular.

Dos pacientes asignadas a calcio más vitamina D (ninguna del grupo placebo) debieron interrumpir la investigación por hipercalcemia. Se produjeron 3 fallecimientos en el grupo activo (una muerte espontánea, una por infarto de miocardio y la tercera en un paciente con angina de pecho). En el grupo placebo falleció una mujer por edema pulmonar agudo. Ninguno de los eventos se consideró relacionado con el tratamiento. En ambos grupos, las manifestaciones posiblemente asociadas con la terapia fueron fundamentalmente metabólicas o nutricionales (hipercalcemia) y gastrointestinales. No se registraron cambios importantes en el peso, la presión arterial, la frecuencia cardíaca o la fuerza de garra en ninguna de las participantes.

Después de un año de terapia, más del 90% de las mujeres del grupo activo tuvo niveles de 25(OH)-D por encima del umbral para hipovitaminosis D. Aproximadamente el 20% presentó índices elevados de excreción de calcio en orina con una relación Ca:Cr por encima del umbral. Este cociente fue sustancialmente más elevado en el grupo activo comparado con el que recibió placebo (3.97 y 2.35, respectivamente, $p < 0.001$), mientras que la concentración de PTHi fue significativamente inferior en el primero (31 y 38.5 pg/ml, $p < 0.001$). Además, en el grupo activo los niveles de PTHi estuvieron en el espectro de la normalidad (31 pg/ml). Las modificaciones en la homeostasis del calcio no tuvieron efecto sobre la calcemia, un parámetro que no difirió entre los grupos (2.29 y 2.19 mmol/l).

En términos de la funcionalidad renal, no se registraron diferencias importantes entre los niveles de AUo entre el grupo activo y placebo (1.9 mmol/24 horas en los 2 grupos). No obstante, un número significativamente mayor de pacientes asignadas a calcio más vitamina D presentó AUs por encima del umbral (52.3% en el grupo activo en comparación con 37.2% en el grupo placebo, $p = 0.046$); sin embargo, no se produjeron cambios en la depuración de AU ni en el metabolismo de la creatinina.

Los valores iniciales confirmaron la correlación positiva entre la 25(OH)-D y el cociente entre Ca:Cr en orina de 24 horas ($r = 0.19$, $p < 0.001$) y la asociación negativa entre la concentración de PTHi y este cociente ($r = -0.13$, $p = 0.016$) y la 25(OH)-D ($r = -0.24$; $p < 0.001$). La concentración de AUs se asoció fuertemente con las mediciones de homeostasis del calcio: 25(OH)D, PTHi y cociente Ca:Cr en orina, especialmente con este último. Lo mismo sucedió con la depuración de AU, mientras que el AUo sólo se correlacionó con la concentración de 25(OH)D y con el cociente Ca:Cr en orina. La depuración de creatinina se asoció sólo con este índice; después de un año de tratamiento con calcio más vitamina D, sólo la relación Ca:Cr en orina de 24 horas se relacionó con las mediciones de AU.

Discusión

El estudio confirmó que el tratamiento con calcio y vitamina D durante un año, en mujeres ancianas con insuficiencia vitamínica y función renal normal, es bien tolerado. La administración prolongada por vía oral de dosis apropiadas de estos agentes puede asociarse con aumento notorio de los niveles de 25(OH)-D y del calcio urinario, y con descenso de la concentración de PTHi, hallazgos que sugieren normalización del hiperparatiroidismo secundario y reducción del remodelamiento óseo. Estas modificaciones acompañan un incremento de la DMO y menor riesgo de fracturas periféricas en individuos de edad avanzada, particularmente mujeres.

La insuficiencia de vitamina D es frecuente en ciertos países y en individuos ancianos que residen en instituciones geriátricas; en ambos casos, el trastorno obedece a la menor síntesis cutánea de vitamina D durante el invierno y a que la ingesta puede ser escasa. La incorporación del calcio también suele ser inadecuada en personas de edad avanzada y de allí que es razonable indicar tratamiento combinado con ambos agentes. Si bien este abordaje se utiliza muy frecuentemente, pocos estudios analizaron su tolerancia a largo plazo.

En el presente trabajo se constató un elevado índice de abandono por efectos adversos en los 2 grupos. Las manifestaciones secundarias fueron fundamentalmente gastrointestinales, osteomusculares, metabólicas y cardiovasculares, y se presentaron con igual frecuencia en todas las pacientes. Se produjeron 4 fallecimientos (3 en el grupo activo y 1 en el grupo placebo), ninguno relacionado con el tratamiento. Tampoco se observaron diferencias significativas en términos de parámetros de laboratorio: aparecieron varios casos de hipercalcemia, sin diferencias significativas entre los grupos. Dos mujeres del grupo activo debieron ser excluidas prematuramente de la investigación por hipercalcemia, un efecto adverso posible asociado con la terapia con calcio, en particular en pacientes con insuficiencia renal crónica; sin embargo, en este estudio no se incluyeron pacientes con esta enfermedad. Además, la vitamina D es potencialmente tóxica y puede ocasionar hipercalciuria, hipercalcemia y un incremento en los niveles de creatinina. En un trabajo en una población senil se constató que la administración de 2 000 UI por día durante 6 meses puede inducir hipercalcemia; no obstante, dosis inferiores también pueden ser tóxicas en algunos pacientes, un fenómeno que sugiere cierta susceptibilidad individual a la acción de la vitamina.

Debido a los antecedentes, en la presente investigación se prestó particular atención a marcadores de funcionalidad renal, especialmente metabolismo de AU. Al inicio, se encontró una correlación sustancial entre el calcio en orina, AUo, AU en plasma y cociente entre depuración de AU y de creatinina. Después de un año de terapia, la relación se mantuvo sólo en términos de variables de metabolismo de AU, una asociación que se ha referido en pacientes con hiperparatiroidismo primario (correlación positiva entre calcio y creatinina en orina de 24 horas y entre AU y creatinina de 24 horas), observaciones que parecen indicar que existe una relación entre el metabolismo del calcio y del AU. Por lo tanto, no debe dejar de tenerse en cuenta el hecho de que en el presente trabajo un grupo considerablemente mayor de pacientes del grupo activo presentó elevación del AU en suero. Empero, el tratamiento prolongado no se asoció con ningún cambio en la concentración de creatinina.

Conclusión

En mujeres ancianas con deficiencia de vitamina D, el aporte de calcio más la vitamina durante un año es bien tolerada; no parecen producirse cambios importantes en la depuración de creatinina pero es necesario evaluar la concentración de AU en plasma durante el tratamiento. Los niveles de AUo, en cambio, no parecen modificarse.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué parámetro debe ser evaluado especialmente en pacientes que reciben aporte de calcio y vitamina D durante períodos prolongados?

- A. Concentración de hormona tiroidea.**
- B. Concentración de urea en sangre.**
- C. Concentración de ácido úrico en plasma.**
- D. Densidad mineral ósea.**

[Respuesta Correcta](#)

● EL RALOXIFENO REDUCE EL RIESGO DE NUEVAS FRACTURAS VERTEBRALES

Indianápolis, EE.UU.

La terapia con raloxifeno en dosis de 60 o de 120 mg por día, se asocia con disminución significativa del riesgo de nuevas fracturas vertebrales a los 3 y 6 meses, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Current Medical Research and Opinion 21(12):1955-1959, Dic 2005

Autores:

Qu Y

Institución/es participante/s en la investigación:

Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company

Título original:

The Effect of Raloxifene Therapy on the Risk of New Clinical Vertebral Fractures at Three and Six Months: A Secondary Analysis of the MORE Trial

Título en castellano:

Efecto de la Terapia con Raloxifeno sobre el Riesgo de Nuevas Fracturas Clínicas Vertebrales a los Tres y Seis Meses. Un Análisis Secundario del Trabajo MORE

Introducción

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos. Debido a que es capaz de inhibir la resorción ósea se lo utiliza en el tratamiento y en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. El estudio *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE) demostró que la administración de 60 mg diarios de la droga se asocia con un descenso significativo del riesgo de nuevas fracturas vertebrales con expresión radiológica, en comparación con placebo, a los 3 y 4 años de observación. Al año, las participantes de la investigación mencionada tuvieron un descenso del 68% en el riesgo de nuevas fracturas clínicas vertebrales en comparación con el grupo control. Se estima que sólo una tercera parte de las pacientes con fracturas radiológicas demanda atención clínica; sin embargo, su aparición conlleva mayor probabilidad de nuevas fracturas en el futuro y se asocia con aumento considerable de la morbilidad y de la mortalidad. El propósito de este estudio fue determinar los efectos de raloxifeno sobre la frecuencia de nuevas fracturas clínicas vertebrales en el transcurso del primer año de terapia.

Pacientes y métodos

En el estudio MORE fueron incluidas 7 705 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis según los valores de densidad mineral ósea de columna lumbar o de cuello femoral o por la presencia de fracturas vertebrales en la radiografía. Las participantes fueron asignadas a 3 grupos: placebo (n = 2 576), 60 mg diarios de raloxifeno (n = 2 557, R60) o 120 mg por día de raloxifeno (n = 2 572, R120). Además, todas recibieron 500 mg diarios de calcio y 400 a 600 UI de colecalciferol. En el análisis principal del estudio MORE no se encontraron diferencias entre ambas dosis de raloxifeno en términos de reducción del riesgo de fracturas, de manera tal que en la presente investigación, los datos de los 2 grupos se analizan en forma conjunta.

En el MORE, la primera radiografía programada de columna se obtuvo a los 2 años; a los 3 y 6 meses de terapia se evaluaron otros puntos de eficacia. Los efectos adversos que se observaron con más frecuencia en las mujeres del grupo activo, respecto de las del grupo control, incluyeron sofocos y calambres de extremidades; asimismo, se duplicó el riesgo de tromboembolismo venoso. En caso de que las pacientes presentaran manifestaciones clínicas compatibles con una nueva

fractura vertebral, se efectuaron radiografías adicionales en ese momento. La presencia de una nueva fractura se confirmó cuantitativamente mediante la identificación de un descenso de la altura de la vértebra de por lo menos un 20% y 4 mm.

Resultados

La media de edad de las mujeres incluidas en el estudio MORE fue de 66.4 años y llevaban alrededor de 18.5 años de posmenopausia. El 37.4% de las pacientes tenía antecedente de fracturas vertebrales. No se constataron diferencias significativas entre las mujeres asignadas a cada uno de los grupos de tratamiento.

El riesgo absoluto de una nueva fractura clínica vertebral en los 3 meses disminuyó en un 0.17% en los 2 grupos que recibieron raloxifeno (R60 más R120) en comparación con las mujeres del grupo placebo. La reducción del riesgo relativo fue del 80%. La disminución del 0.17% del riesgo absoluto corresponde a un "número necesario de pacientes a tratar" (NNT) de 575 a los 3 meses. Entre el tercero y el sexto mes, el 0.22% y el 0% de las pacientes del grupo placebo y de ambos grupos de raloxifeno, respectivamente, tuvo una nueva fractura vertebral clínica ($p < 0.05$ para R60 o R120 y $p = 0.002$ para R60 más R120). En el transcurso de los primeros 6 meses, el riesgo absoluto de una nueva fractura vertebral descendió en un 0.39% para cada grupo activo (R60 y R120) en comparación con placebo: NNT de 255. El riesgo relativo se redujo en un 90%.

En los primeros 6 meses de la investigación, 12 mujeres presentaron una nueva fractura vertebral clínicamente manifiesta; 11 de ellas (9 en el grupo placebo y una en cada uno de los grupos tratados con raloxifeno) tenían una fractura vertebral al inicio del estudio. El beneficio del fármaco, respecto de placebo, se comenzó a observar antes de los 6 meses ($p = 0.007$).

Discusión

En el MORE, el tratamiento con 60 mg o 120 mg de raloxifeno se asoció con un descenso sustancial de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en el transcurso del primer año de la terapia; la diferencia respecto del placebo fue significativa en ambos casos. Una de las principales ventajas del presente estudio se relaciona con que las nuevas fracturas se confirmaron clínicamente. No obstante, una limitación importante fue el escaso número de eventos durante el primer año de la investigación. Además, añaden los autores, la búsqueda de fracturas se basó en la referencia de las pacientes a partir de síntomas compatibles, por ejemplo dolor. Sin embargo, cabe recordar que casi las dos terceras partes de las fracturas vertebrales que se observan en la radiografía son asintomáticas, por lo que el número total pudo haber estado subestimado. En conclusión, durante los primeros 6 meses de tratamiento con R60 o R120 se constató una reducción significativa del riesgo de nuevas fracturas vertebrales; el mismo efecto se observó al considerar R60 más R120 a los 3 meses, en comparación con placebo. Según los autores, por primera vez se demuestra que este fármaco con capacidad de inhibir la resorción ósea puede reducir considerablemente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, clínicamente manifiestas, a partir de los 3 meses de tratamiento.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efecto tiene el raloxifeno sobre la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis?

- A. Reducción considerable del riesgo a los 24 meses**
- B. Reducción sustancial del riesgo a los 48 meses**
- C. Reducción importante del riesgo a partir del tercer mes de terapia**
- D. El raloxifeno no reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales**

Respuesta Correcta

EN MUJERES POSMENOPAUSICAS

Guildford, Reino Unido

La densitometría periférica es aceptable y práctica pero sus resultados sólo se comparan moderadamente con los obtenidos con la densitometría central. Su rendimiento se incrementa si se tienen en cuenta factores particulares de mayor riesgo de osteoporosis.

Maturitas 53(3): 245-251, Feb 2006

Autores:

Lawrenson R y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Postgraduate Medical School, University of Surrey

Título original:

PIXI Bone Density Screening for Osteoporosis in Postmenopausal Women

Título en castellano:

Rastreo de Densidad Ósea Periférica con PIXI para Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas

En el Reino Unido, la osteoporosis (OP) ocasiona aproximadamente 200 000 fracturas por año. Los pacientes con esta afección sufren dolor e incapacidad grave y la enfermedad origina costos considerables en el sistema de salud. Se estima que más de una tercera parte de las mujeres adultas tendrá una o más fracturas por OP en el transcurso de sus vidas.

Asimismo, las fracturas de cadera se asocian con un aumento considerable de la mortalidad: del 20% a 35% en el primer año. Diversos estudios confirmaron la asociación entre la densidad mineral ósea (DMO) reducida y la frecuencia de fracturas, y cada vez más se reconoce la importancia de identificar a las pacientes con mayor riesgo de sufrir una fractura de cuello de fémur. De hecho, en la actualidad se dispone de tratamientos preventivos muy eficaces, tales como la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y los bisfosfonatos, que reducen el índice de fracturas por OP en mujeres de edad avanzada. Sin embargo, uno de los desafíos más importantes aún es poder identificar con facilidad aquellas pacientes con mayor riesgo y que puedan obtener más beneficios con el tratamiento.

El diagnóstico de OP puede realizarse mediante absorciometría por rayos X de doble energía (DEXA [*dual energy X-ray absorciometry*]); sin embargo, en el Reino Unido el procedimiento es relativamente costoso y no se recomienda el rastreo en masa. Una alternativa más económica consiste en el estudio periférico instantáneo (PIXI [*peripheral instantaneous X-ray imager*]), con un equipo portátil y que, por lo tanto, puede utilizarse en la comunidad. Con el PIXI se obtiene una medición objetiva de DMO periférica; no obstante, todavía no se conoce la verdadera correlación entre los resultados obtenidos con este equipo y con la DEXA, un elemento imprescindible antes de que la PIXI pueda recomendarse como herramienta de rastreo en medicina primaria. Sin embargo, es posible que la utilización de PIXI en combinación con un algoritmo de factores de riesgo optimice el rendimiento del estudio y limite las demandas de DEXA. En esta investigación se determinó este abordaje escalonado en la práctica médica general del Reino Unido; además, se comparó el valor predictivo diagnóstico de la PIXI con la DEXA.

Métodos

Guildford and Waverley and East Waverley Primary Care Groups llevó a cabo el trabajo. Se acordó un protocolo de estudio entre los centros de atención primaria y secundaria que incluyó una estrategia selectiva de búsqueda de casos. Las participantes completaron un cuestionario, porque se consideró que no se obtendría mucha información relevante a partir de los registros computarizados. Se identificaron todas las mujeres de 60 a 80 años y se indagó sobre factores de riesgo y demográficos. Se excluyeron pacientes con enfermedades terminales, aquellas tratadas por OP y las que estaban internadas en instituciones geriátricas, dado que se consideró que estas pacientes presentan más riesgo y que no requieren investigaciones previas. La incorporación se llevó a cabo en septiembre de 2001; el rastreo con PIXI de tobillo comenzó en octubre de ese año

y se prolongó hasta enero de 2003. Las pacientes con bajo riesgo (según los *T-scores* convencionales) recibieron consejos generales; las mujeres con riesgo moderado fueron derivadas para posterior densitometría con DEXA para determinación de *T-scores* de cadera, columna y radio y, por último, las pacientes con mayor riesgo fueron derivadas para iniciar tratamiento, según las recomendaciones establecidas por la *National Osteoporosis Society*. La distribución de los *T-scores* de mayor riesgo en los registros PIXI fue clasificada en categorías cada 5 años, de manera tal de poder efectuar un análisis descriptivo. Además, se realizó un modelo de variables múltiples de factores de riesgo.

Resultados

Los 14 centros que participaron abarcaron una población de 123 000 pacientes. Se identificaron 7 407 mujeres de 60 a 80 años que podían ser sometidas a rastreo; el 63% completó el cuestionario ($n = 4\ 646$): de ellas, el 58% presentaba 1 o más factores de riesgo, por lo que fue derivada a PIXI. Mediante el cuestionario se identificó un elevado porcentaje de mujeres (21%) con menopausia antes de los 45 años; además, el 17% de las pacientes de más de 60 años había sufrido caídas en los últimos 6 meses y el 18% refirió pérdida de estatura o postura encorvada. Sólo una minoría refería enfermedad renal y hepática, malabsorción o tratamiento con esteroides. El 11% de las mujeres de más de 60 años recibía TRH en el momento del rastreo, sin diferencias sustanciales entre las pacientes sin factores de riesgo y aquellas con 1 o más de estos factores. El 51.7% de las participantes mostró un *T-score* superior a -0.6 y, por lo tanto, se consideró de bajo riesgo. La prevalencia de OP y de osteopenia aumentó en relación con la edad: el 33.4% de las mujeres de más de 75 años presentó riesgo elevado (*T-score* por debajo de -1.6).

Los factores asociados significativamente con mayor riesgo fueron el antecedente de fractura (*odds ratio* [OR] de 1.6), la postura encorvada (OR de 1.5), la presencia de enfermedad hepática (OR de 3.11) y la edad avanzada. Las mujeres de 75 a 80 años tuvieron 3 veces más probabilidad de OP que las de 60 a 64 años, mientras que las pacientes tratadas con TRH presentaron un riesgo considerablemente más bajo (OR de 0.42). El rastreo exclusivo de mujeres con antecedente de fractura o con cifosis o pérdida de estatura reduciría a la mitad la cantidad de pacientes con necesidad de más estudios.

Setecientos cuarenta y cuatro de 2 688 mujeres sometidas a PIXI presentaron un *T-score* de -0.6 a -1.6 ; en 420 de ellas se realizó también DEXA central en las 3 localizaciones (cadera, antebrazo y columna). La correlación positiva entre la PIXI y la DEXA fue significativa para las 5 categorías, pero relativamente débil (con R^2 inferior a 2) en todos los casos. Al tener en cuenta las 420 PIXI comparadas con DEXA de cadera, el R^2 fue de 0.1180 ($p < 0.005$). Al considerar a la DEXA como la herramienta estándar para valorar la DMO de columna y cadera, el índice de falsos negativos de la PIXI fue del 23%.

Discusión

El estudio demuestra que puede aplicarse un programa de rastreo de OP en una organización primaria de salud siempre y cuando el punto de corte para decidir la derivación para tratamiento se base en las recomendaciones existentes. La utilización del cuestionario permitió que unas 2 200 mujeres por 100 000 fueran sometidas a PIXI. Los 3 factores que más se asociaron con mayor riesgo de fractura osteoporótica fueron la edad avanzada, una fractura previa y la postura encorvada. En cambio, la menopausia precoz, el empleo reciente de esteroides, una caída en los 6 meses previos, el antecedente de fractura en la madre, la enfermedad celíaca o de tiroides, la enfermedad renal y el tabaquismo no fueron elementos asociados con mayor riesgo de DMO reducida. Los autores señalan que un programa semejante de rastreo en la población y en el ámbito de la medicina primaria realizado en los Países Bajos mostró resultados similares: la edad, el antecedente de fractura, la cifosis y la DMO reducida fueron factores asociados con mayor riesgo de OP. El hecho de que los esteroides no representaran un elemento de riesgo posiblemente obedeció a que pocas pacientes presentaban este antecedente.

La TRH acompañó un efecto protector contra la pérdida de masa ósea con un OR de 0.42, un hallazgo que sugiere que su utilización prolongada, después de la menopausia, podría ser muy beneficiosa en este sentido. En el estudio se confirmaron 59 mujeres de riesgo elevado, de más de 70 años, tratadas con TRH. Los expertos señalan que, en los últimos años, descendió considerablemente la cantidad de pacientes que reciben TRH, debido a los resultados de algunas investigaciones que sugirieron que ésta se asociaría con mayor riesgo de enfermedad coronaria y de cáncer de mama. No obstante, una nueva evaluación de estos estudios puso en duda estas conclusiones; además, es probable que si el empleo de TRH se reduce, el número de mujeres con

OP aumente progresivamente en los próximos años. En consecuencia, se considera que el riesgo de fracturas por OP podría elevarse hasta en un 65%.

Según los especialistas, una de las principales ventajas del presente estudio se relaciona con que fue un rastreo de población y, por ende, incluyó un gran número de mujeres que brindaron amplia información por medio de un cuestionario. No obstante, es importante señalar que el 37% no completó el interrogatorio, una cifra semejante a la registrada en el ámbito de la medicina primaria de los Países Bajos.

En el trabajo se constató una correlación sustancial entre la DEXA y la PIXI, pero con este último procedimiento también se observó un elevado índice de falsos negativos: el 23% de las mujeres con un PIXI intermedio (-0.6 a -1.6 y 1 o más factores de riesgo) presentó en la DEXA un *T-score* de -2.5. No obstante, cabe recordar que un puntaje bajo en la densitometría periférica se asocia con riesgo 4 veces más alto de una fractura posterior; en este grupo el tratamiento está plenamente justificado.

Conclusiones

En el contexto de un programa de rastreo de OP en la población general, los mejores indicadores de riesgo parecen ser la edad avanzada, el antecedente de fractura y la postura encorvada. También debería considerarse la DMO reducida. En cambio, otros elementos sugeridos por el *College of Physicians Guidelines* parecen ser de mucha menor utilidad en este sentido. La combinación de PIXI y los síntomas sería una buena manera –en términos de costo y eficacia– de identificar aquellas mujeres en las que se justifica el tratamiento. Empero, no debe olvidarse la posibilidad de resultados falsos negativos en asociación con la PIXI. En conclusión, el algoritmo de rastreo podría contemplar en primera instancia la aplicación de PIXI y la consideración de factores de riesgo; sin embargo, el acceso a DEXA también es importante.

Autoevaluación de Lectura

En el ámbito de la medicina primaria, ¿qué factores de riesgo son útiles para detectar y evaluar el grado de osteoporosis?

- A. Edad avanzada.**
- B. Antecedente de fractura.**
- C. Postura encorvada.**
- D. Todos ellos.**

[Respuesta Correcta](#)

● REDUCCION DEL RIESGO DE FRACTURAS CON TERIPARATIDA EN POSMENOPAUSICAS CON OSTEOPOROSIS

Lyon, Francia

La reducción del riesgo relativo de fracturas secundario al tratamiento con teriparatida fue independiente de los niveles de recambio óseo pretratamiento.

Bone Mar 2006

Autores:

Delmas P y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

INSERM Research Unit 403, Claude Bernard University of Lyon

Título original:

Fracture Risk Reduction During Treatment With Teriparatide is Independent of Pretreatment Bone Turnover

Título en castellano:

La Reducción del Riesgo de Fracturas durante el Tratamiento con Teriparatida es Independiente de los Niveles de Recambio Óseo Pretratamiento

Introducción

El recambio óseo brinda información sobre la fragilidad esquelética, la cual es independiente de la densidad mineral ósea (DMO). Este parámetro se relaciona con el riesgo de fracturas; los cambios a corto plazo en las concentraciones de los marcadores de recambio óseo se asocian con los incrementos subsecuentes de la DMO y pueden explicar la eficacia contra las fracturas observada durante el tratamiento con agentes antirresortivos. Pruebas recientes sugieren que la reducción del riesgo de fracturas secundaria a la terapia con bisfosfonatos puede depender de los niveles de recambio óseo previos al tratamiento. A diferencia de los bisfosfonatos, la teriparatida aumenta la formación ósea, que incrementa el recambio y la masa ósea, con el consiguiente aumento de la fuerza del hueso y la disminución del riesgo de fracturas. Los incrementos tempranos de los niveles de los marcadores óseos predicen la respuesta a nivel de la DMO. El objetivo principal de este estudio consistió en evaluar la asociación entre las concentraciones pretratamiento de los marcadores de recambio óseo y los riesgos absolutos y relativos de fracturas luego del ajuste por niveles basales de la DMO en el cuello femoral, el número de fracturas vertebrales prevalentes y la edad.

Métodos

Se analizaron los datos del Fracture Prevention Trial, un estudio diseñado para determinar el efecto de la teriparatida en dosis de 20 µg/día y de 40 µg/día sobre el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Participaron de este ensayo 1 637 pacientes ambulatorias, posmenopáusicas y con edades comprendidas entre los 42 y 86 años, que fueron divididas al azar para recibir inyecciones diarias autoadministradas de placebo (n = 544), 20 µg/día de teriparatida (n = 541) o 40 µg/día de teriparatida (n = 552), con suplementos diarios de calcio (1 000 mg) y vitamina D (400 a 1 200 UI). La mediana de la duración de la exposición a la droga fue de 19 meses. En un subgrupo de mujeres (n = 520) del *Fracture Prevention Trial* se determinaron las concentraciones séricas de 2 marcadores de formación ósea: fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP [*bone-specific alkaline phosphatase*]) y péptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1; y los niveles urinarios de 2 marcadores de resorción ósea: desoxipiridinolina (DPD) libre y telopéptido N-terminal (NTX). Al inicio del estudio, las muestras de sangre y orina se recolectaron a la mañana. En un subgrupo separado, parcialmente superpuesto, de 771 participantes, las muestras de suero congeladas recogidas al inicio y al final del estudio se analizaron en forma retrospectiva para evaluar las concentraciones del péptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (PINP [*amino-terminal extension peptide of procollagen type I*]), un marcador de formación ósea. Se realizaron radiografías de columna al inicio y al final del ensayo para evaluar la presencia de fracturas vertebrales. Las fracturas no vertebrales se valoraron sólo cuando hubo una indicación clínica. La DMO en el cuello femoral y en la columna lumbar se determinó al inicio por absorciometría de rayos X de energía dual, y sus valores fueron convertidos a unidades estandarizadas (expresadas como miligramos por cm²).

En cuanto a la metodología estadística, se compararon las características iniciales entre los grupos placebo y de teriparatida mediante la prueba de la *t* de 2 colas. Los porcentajes de mujeres con nuevas fracturas osteoporóticas entre los grupos se compararon por medio de la prueba de *chi* cuadrado de Pearson. A fin de evaluar la asociación entre las concentraciones pretratamiento de los marcadores de recambio óseo y el riesgo de fractura se utilizó el análisis de regresión logística para modelar el riesgo de una nueva fractura osteoporótica en función de la edad, los niveles previos al tratamiento de los marcadores de recambio óseo, la DMO inicial del cuello femoral y el número de fracturas vertebrales prevalentes. Además, el modelo incluyó los efectos de la interacción terapia-edad, terapia-niveles pretratamiento de marcadores de recambio óseo, terapia-DMO inicial del cuello femoral y terapia-número de fracturas vertebrales prevalentes. También se realizaron análisis adicionales por los cuales se reemplazó la DMO del cuello femoral por la DMO en

la columna lumbar en los modelos de regresión logística. En los modelos logísticos finales se estimaron los riesgos absolutos y relativos de nuevas fracturas osteoporóticas en terilitos para cada marcador de recambio óseo. Los intervalos de confianza del 95% para los riesgos absolutos y relativos se calcularon mediante el método delta. Se agruparon los datos de los grupos de tratamiento con ambas dosis de teriparatida. Los niveles pretratamiento de marcadores de recambio óseo tuvieron una distribución normal.

Resultados

Las características iniciales de toda la cohorte ($n = 1\ 637$) del Fracture Prevention Trial, del subgrupo de 4 **marcadores** de recambio óseo ($n = 520$) y del subgrupo de PINP ($n = 771$) fueron similares. Tampoco difirieron significativamente los grupos placebo ($n = 175$) y de tratamiento con teriparatida en dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{día}$ y 40 $\mu\text{g}/\text{día}$ ($n = 345$) en el subgrupo de 4 marcadores de recambio óseo. En el subgrupo de PINP, los niveles pretratamiento del péptido para los grupos placebo y de teriparatida fueron de 49.6 ± 20.3 ng/ml ($n = 260$) y de 47.3 ± 20.2 ng/ml ($n = 511$), respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas entre los dos grupos en esta cohorte.

En el subgrupo de 4 marcadores de recambio óseo, 45 mujeres (8.7%) en total presentaron una fractura nueva: 25 (14.3%) en el grupo placebo y 20 (5.8%) en el grupo de teriparatida ($p < 0.05$); de las 45 pacientes, 26 tuvieron una fractura vertebral, 17 una fractura no vertebral y 2 ambos tipos de fractura. En el subgrupo de PINP, en total 74 participantes (9.6%) presentaron una fractura nueva, 46 (17.7%) que recibían placebo y 28 (5.5%), teriparatida ($p < 0.05$); de las 74 mujeres, 49 tuvieron una fractura vertebral, 22 una fractura no vertebral y 3 ambos tipos de fractura. Debido al número limitado de pacientes con cada tipo de fractura fue imposible evaluar la relación entre el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales y las concentraciones iniciales de los marcadores de recambio óseo.

En el modelo de regresión logística, la terapia, el número de fracturas vertebrales prevalentes y las concentraciones pretratamiento de BSAP, PINP, NTX y DPD fueron factores predictivos sustanciales de riesgo de fractura. Los efectos principales de la edad y la DMO inicial del cuello femoral no fueron significativos para cada marcador de recambio óseo. Además, los efectos de interacción no fueron relevantes para cada marcador de recambio óseo, lo cual indica que el efecto del tratamiento fue constante, independientemente de la edad, la DMO del cuello femoral, la concentración de marcadores de recambio óseo o el número de fracturas vertebrales prevalentes a nivel basal. Por lo tanto, en el modelo final, todos los análisis se realizaron sin efectos de interacción. Las concentraciones pretratamiento más elevadas de BSAP, PINP, NTX y DPD se asociaron con mayor riesgo de fracturas luego del ajuste por el número de fracturas vertebrales prevalentes. El tratamiento con teriparatida redujo sustancialmente el riesgo de fracturas, independientemente de los niveles de recambio óseo previos al tratamiento. Para cada marcador de recambio óseo, el riesgo absoluto de una nueva fractura osteoporótica fue mayor en el terilito más alto, mientras que el riesgo relativo no se asoció con los niveles iniciales de recambio óseo. Por ende, el número necesario de pacientes a tratar para evitar una nueva fractura osteoporótica disminuyó a medida que aumentaron las concentraciones de los marcadores de recambio óseo. La DMO del cuello femoral fue un factor predictivo significativo de riesgo de fracturas, sin el ajuste por el número de fracturas vertebrales prevalentes y las concentraciones pretratamiento de los marcadores de recambio óseo. Sin embargo, la DMO del cuello femoral no fue un factor predictivo significativo de riesgo de fracturas luego del ajuste por los niveles pretratamiento de los marcadores de recambio óseo y el número de fracturas vertebrales prevalentes. Esto podría deberse al tamaño reducido de la muestra, dado que la magnitud y direccionalidad de los coeficientes de regresión resultaron tal como se esperaba y el nivel de significación fue < 0.22 . En el análisis multivariado del riesgo de fractura, que incluyó las concentraciones previas al tratamiento de los marcadores de recambio óseo y la DMO del cuello femoral, el riesgo de fractura aumentó con las concentraciones más elevadas de los marcadores de recambio óseo y la menor DMO del cuello femoral. El riesgo pareció ser mayor en las pacientes con la combinación de estos 2 factores de riesgo a nivel basal. Por el contrario, las mujeres tratadas con teriparatida mostraron menor riesgo de fracturas, independientemente de las concentraciones pretratamiento de los marcadores de recambio óseo y de la DMO del cuello femoral. Se obtuvieron resultados similares con la DMO de la columna lumbar.

Discusión y conclusión

Según los autores, del mismo modo que en estudios previos, las mujeres con tasas más elevadas

de recambio óseo presentaron mayor riesgo de fracturas; sin embargo, luego del ajuste por el número de fracturas prevalentes, la eficacia del tratamiento con teriparatida para la reducción del riesgo (expresado como riesgo relativo) fue independiente del nivel de recambio óseo pretratamiento. En este estudio se halló que la reducción del riesgo absoluto de fracturas con la terapia con teriparatida fue mayor en las mujeres con concentraciones de marcadores de recambio óseo previas al tratamiento más elevadas, y que el número necesario de pacientes a tratar para evitar una nueva fractura osteoporótica disminuyó con el aumento de los niveles de los marcadores de recambio óseo. Debido a que las pacientes con tasas más altas de recambio óseo muestran mayores tasas de formación de hueso, es posible que la teriparatida ejerza sus efectos en un mayor número de osteoblastos, con un incremento superior en la fuerza del hueso y tasas de reducción del riesgo relativo de fracturas similares a las observadas en las mujeres con concentraciones inferiores de marcadores de recambio óseo previas al tratamiento. En este análisis, los niveles pretratamiento de recambio óseo y el número de fracturas vertebrales prevalentes fueron factores predictivos significativos del riesgo de fracturas osteoporóticas. Cuando se consideraron los niveles previos al tratamiento de los marcadores de recambio óseo y el número de fracturas vertebrales prevalentes, la DMO inicial del cuello femoral no fue un factor predictivo significativo.

En conclusión, la reducción del riesgo relativo de fracturas debido al tratamiento con teriparatida fue independiente de los niveles de recambio óseo pretratamiento, lo que demuestra que esta terapia brinda beneficios clínicos a las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis en un amplio espectro de gravedad de la enfermedad.

Autoevaluación de Lectura

En un grupo de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con teriparatida en dosis de 20 y 40 mcg/día, ¿qué efectos tuvo el tratamiento sobre el riesgo relativo de fracturas?

- A. Disminución significativa, dependiente de las concentraciones pretratamiento de los marcadores de recambio óseo.**
- B. Disminución significativa, independiente de las concentraciones pretratamiento de los marcadores de recambio óseo.**
- C. Disminución no significativa, independiente de las concentraciones pretratamiento de los marcadores de recambio óseo.**
- D. Disminución no significativa, dependiente de las concentraciones pretratamiento de los marcadores de recambio óseo.**

Respuesta Correcta

● RELACION ENTRE USO DE BIFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS DE LA MANDIBULA

Baltimore, EE.UU.

La osteonecrosis mandibular, por lo general posterior a extracciones dentarias, se asocia con el uso prolongado de bifosfonatos en los pacientes con mieloma múltiple. Como no existe tratamiento satisfactorio para esta patología, se necesitan más estudios sobre los riesgos y beneficios que conlleva el empleo de estos fármacos.

Journal of Clinical Oncology 24(6): 945-952, Feb 2006

Autores:

Badros A y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Maryland, Marlene and Stewart Greenebaum Cancer Center

Título original:

Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical Features and Risk Factors

Título en castellano:

Osteonecrosis de la Mandíbula en Pacientes con Mieloma Múltiple: Aspectos Clínicos y Factores de Riesgo

Introducción

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de médula ósea que se distribuye de manera focal o difusa y provoca la destrucción del hueso. Esta última resulta de la alteración del adecuado balance de actividad osteoclástica y osteoblástica a favor de la resorción ósea. Se han identificado muchas proteínas involucradas en estos procesos, como la proteína inflamatoria de los monocitos 1alfa (MIP-1alfa) y la *dickkopf 1* (DKK1).

Los bifosfonatos (pamidronato y zoledronato) son un grupo de fármacos que actúan sobre los sitios activos de remodelación ósea al unirse a la hidroxiapatita, con lo cual inhiben el crecimiento de los osteoclastos y la actividad migratoria e inducen la muerte celular; además, disminuyen la resorción ósea sin afectar la mineralización del hueso. Los pacientes con mielomas sin enfermedad ósea reciben bifosfonatos en tratamientos a largo plazo porque se ha demostrado que estos fármacos poseen un potencial efecto contra el mieloma.

La osteonecrosis de la mandíbula (OM) es el resultado de la exposición ósea en la cavidad oral con la subsiguiente necrosis, que aparece con frecuencia luego de intervenciones odontológicas y lesiones traumáticas. Si bien se desconoce su etiología, se considera que se debería a una reducción o pérdida del aporte vascular, a estados de hipercoagulabilidad, infecciones y osteomielitis. La osteorradionecrosis es una condición clínica similar que se relaciona con la radioterapia externa, que induce cambios en la microcirculación (radiación ionizante) durante el tratamiento del carcinoma orofaríngeo.

En este estudio se describe la presentación clínica, patología y microbiología de la OM y se analizan los factores de riesgo de esta complicación en los pacientes con mieloma múltiple.

Material y métodos

El trabajo es una revisión retrospectiva de pacientes con mieloma múltiple evaluados en la Universidad de Maryland. Los sujetos con OM fueron incluidos en el estudio si se tenía acceso al registro médico y dental completo. La base de datos de los pacientes con mieloma (n = 340) incluyó a individuos derivados para una segunda opinión, sometidos a trasplante y enviados nuevamente al médico tratante y a un subgrupo de pacientes con seguimiento cercano en la Universidad de Maryland. El grupo control provenía de un centro oncológico y se incluyeron quienes tenían estudios odontológicos y radiográficos, independientemente del diagnóstico de mieloma múltiple. El período de estudio se extendió desde julio de 1999 hasta abril de 2005. En cada paciente se tuvieron en cuenta las características demográficas, el isotipo de mieloma y la presencia o ausencia de enfermedad lítica ósea (evolución radiográfica). También se documentaron el estado de la enfermedad (remisión vs. recaída) y el tratamiento (talidomida, dexametasona, trasplante de células troncales, bifosfonatos) y, en los pacientes intervenidos quirúrgicamente, se realizó una evaluación anatomopatológica y microbiológica de las piezas óseas removidas. También se analizaron los resultados posquirúrgicos como las complicaciones, las infecciones, la utilización de antibióticos y la recurrencia de la OM.

Resultados

Se incluyeron 90 pacientes con mieloma múltiple, 22 con pruebas clínicas de OM. Ochenta y cuatro individuos fueron tratados con bifosfonatos, y de 20 pacientes con enfermedad lítica comprobada sólo 6 no recibieron esta clase de fármacos. Un tercio de los pacientes cambió de pamidronato a zoledronato. Más del 75% de los sujetos recibió talidomida luego del trasplante de células troncales o con la recaída de la enfermedad. El 85% había sido sometido a altas dosis de quimioterapia y soporte de células troncales.

OM

Los 22 pacientes con OM presentaron dolor en el sitio afectado y pocos mostraron la exposición asintomática del hueso. En 3 de ellos se observó la formación de un seno con secreción purulenta intraoral y en 2 individuos, inflamación submentoniana. Las áreas de exposición ósea fueron pequeñas, en general, de 1 a 2 cm y de sitio único. Las lesiones se localizaron en la mandíbula (n = 15), mandíbula y maxilar (n = 5) y en el maxilar (n = 2). La mayoría de los casos de OM observados exhibieron una localización posterior a la cúspide dental. Sólo 2 pacientes presentaron las lesiones de OM localizadas en la mandíbula anterior y en la región de la parasíntesis. La mitad de los casos de OM aparecieron en sitios de extracciones dentarias (u otros procesos de rutina) que no curaron debidamente. En los casos restantes, los procesos patológicos se localizaron en la zona adyacente a los dientes sanos, con el resultado de la pérdida posterior de esta pieza. Se observó un caso de OM espontánea en la superficie lingual de la mandíbula, próxima a la protuberancia milohioidea. Se comprobaron 3 casos de OM en zonas completamente edéntulas. Muchos pacientes mostraron radiografías panorámicas normales en el sitio de OM, en especial durante los estadios iniciales. En 6 sujetos se observaron las clásicas lesiones líticas del mieloma múltiple, ninguna en proximidad de la OM. En muchos participantes se hallaron indicios de osteomielitis y aumento de la esclerosis con márgenes mal definidos. No se llevaron a cabo tomografías computarizadas de rutina pero éstas parecían determinar con precisión la destrucción cortical del hueso en el sitio de la lesión. La tomografía por emisión de positrones (PET) fusionada mostró el incremento inespecífico de la actividad metabólica en el sitio de la OM, que sugirió una infección superpuesta. Las resonancias magnéticas –cuando se realizaron– y las radiografías convencionales no mostraron anomalías en el área de osteonecrosis. A 10 pacientes se les había practicado (previo a la derivación a la Facultad de Odontología de la Universidad de Maryland) una secuestrectomía con cierre primario, con resultados poco satisfactorios. La mucosa se rompió con frecuencia, lo que resultó en la exposición del hueso y aumento de la lesión OM. A 14 pacientes se les efectuó una secuestrectomía con cierre primario, de los cuales 8 presentaron complicaciones significativas, 4 tuvieron infecciones posquirúrgicas graves que requirieron incisión, drenaje y varios desbridamientos, y 2 pacientes, una resección segmentaria y colocación de barras de reconstrucción mandibular. Otros 4 padecieron OM recurrente en el mismo sitio o en áreas adyacentes, en donde el diente tuvo que ser removido para mantener un cierre adecuado, y fueron intervenidos quirúrgicamente en múltiples ocasiones (3 a 7 veces), por lo general con escasos resultados.

Hasta la fecha de la publicación, 6 pacientes habían sido tratados en forma conservadora con antibióticos y remoción del hueso cortante que pudiera promover el traumatismo de los tejidos blandos adyacentes. Con una mediana de seguimiento de hasta 9 meses, 2 de estos pacientes fueron sometidos a una resección radical luego del empeoramiento de la OM y un individuo requirió el drenaje de un absceso submandibular.

En todos los pacientes se suspendieron los bifosfonatos una vez diagnosticada la OM, tratamiento que fue reiniciado con la certificación de la curación de las lesiones. En los casos recurrentes, el tratamiento se abandonó de manera definitiva.

El examen histológico de las piezas óseas removidas quirúrgicamente reveló un proceso de inflamación compatible con osteomielitis y áreas de necrosis ósea acelular. En las pruebas microbiológicas se observaron actinomicetos en 7 de las 20 muestras. En 9 pacientes se cultivaron *Peptostreptococcus*, *Streptococcus* sp, *Eikenella*, *Prevotella*, *Porfiromonas* y *Fusobacterium*. La contribución de estos microorganismos a la infección de los tejidos blandos y a la osteomielitis es poco clara.

De los pacientes con OM, 8 presentaron otra enfermedad ósea, independientemente del tratamiento con bifosfonatos, a largo plazo: 4 individuos tenían necrosis avascular de la cadera, todos recibían tratamiento con esteroides; en 3 de ellos que la desarrollaron luego de la OM se interrumpió el tratamiento con bifosfonatos. Otros 3 pacientes presentaron fracturas de huesos largos relacionadas con el mieloma.

Factores de riesgo para la OM

El modelo de regresión logística implementado mostró un área bajo la curva ROC de 0.896; es decir, que se aplica adecuadamente a los pacientes que evolucionarán con OM y a quienes no. Las variables dicotómicas más significativas fueron las extracciones dentarias y la terapia secuencial con pamidronato y zoledronato. Además, el riesgo de OM aumentó con cada año de seguimiento adicional y con la mayor edad de los pacientes. Por ejemplo, el *odds ratio* para desarrollar OM en un paciente que sufrió una extracción dental fue de 0.11; bajo tratamiento con bifosfonatos de

0.16; al aumentar su edad, de 1.09; y para el tiempo desde el diagnóstico, de 1.57. La mediana del tiempo para desarrollar OM fue de 8.37 años.

Discusión

Se desconoce la incidencia real de la OM. No se comunicaron casos de esta enfermedad en los 26 estudios llevados a cabo con pamidronato y en los 23 con zoledronato, que incluyeron 1 401 y 3 428 pacientes, respectivamente. No obstante, la mayoría de estos estudios tuvo períodos de seguimiento relativamente cortos (1 a 2 años). En 2002, se comunicaron a la *Food and Drug Administration* 9 casos de OM en pacientes con cáncer que recibieron bifosfonatos, lo que motivó a este organismo a obligar a los fabricantes a actualizar los respectivos prospectos de pamidronato y zoledronato.

El mecanismo de acción de los bifosfonatos aún es poco claro. Los de primera generación se metabolizan e incorporan dentro del trifosfato de adenosina, que genera análogos tóxicos que inducen la apoptosis osteoclastica. Los bifosfonatos que contienen nitrógeno (pamidronato, alendronato, risedronato, incadronato, zoledronato) actúan sobre la farnesil difosfato sintetasa intracelular e inhiben la vía del mevalonato, que resulta en la disrupción de las proteínas de señalización intracelular postranslacionales como las Ras. Esto alteraría la organización del citoesqueleto y la motilidad intracelular con la consiguiente apoptosis de los osteoclastos. Los bifosfonatos nitrogenados no se metabolizan: el 50% se elimina por la orina sin cambios y el resto se une al hueso, del cual se disocia muy lentamente a la circulación. La vida media en el hueso puede llegar a los 10 años. Estas drogas alteran la homeostasis normal del hueso y afectan la curación, en especial la de los huesos expuestos a traumatismos constantes con necrosis ulterior. A través de la inhibición de la proliferación endotelial, los bifosfonatos pueden interrumpir la circulación intraósea y el flujo sanguíneo, que contribuye al desarrollo de la OM.

Debido a que las infecciones agudas del hueso y los tejidos blandos exacerban los síntomas de la OM, parece razonable la administración oral de antimicrobianos y enjuagues bucales con soluciones antisépticas. Sin embargo, la administración de antibióticos en el largo plazo no previene la progresión de la enfermedad en los casos establecidos de OM.

El desarrollo de necrosis avascular de la cadera en los pacientes con OM plantea la posibilidad de que ésta sea una enfermedad ósea sistémica con manifestación inicial en la mandíbula y, a medida que el paciente viva más y más prolongada sea la duración del tratamiento, aumenta el riesgo del compromiso en otros huesos.

En conclusión, este estudio muestra que la osteonecrosis mandibular se asocia en forma dependiente con el tiempo del uso prolongado de los bifosfonatos en los pacientes con mieloma múltiple luego de las extracciones dentarias. No existe ningún tratamiento satisfactorio para esta condición, de manera tal que se necesitan más estudios que muestren los riesgos y beneficios que involucra el tratamiento con estos fármacos.

Autoevaluación de Lectura

Los bifosfonatos nitrogenados (pamidronato, alendronato, risedronato, incadronato, zoledronato) actúan sobre:

- A. Farnesil difosfato sintetasa.
- B. Mevalonato sintetasa.
- C. HMG-CoA reductasa.
- D. Mevalonato reductasa.

[Respuesta Correcta](#)