



Volumen 13, Número 4, Abril 2007

Resúmenes SIIC

● LAS FRACTURAS ASOCIADAS CON LA OSTEOPOROSIS AFECTAN A 1 DE CADA 5 MUJERES DE MAS DE 50 AÑOS

Cambridge, Reino Unido

Las fracturas osteoporóticas son muy frecuentes en individuos de edad avanzada y, debido a que existen múltiples opciones para su prevención y tratamiento, es importante identificar los pacientes con mayor riesgo.

BMJ 333(7581):1251-1256, Dic 2006

Autores:

Poole KES, Compston JE

Título original:

Osteoporosis and its Management

Título en castellano:

Osteoporosis y su Tratamiento

Introducción

Se estima que 1 de cada 2 mujeres y 1 de cada 5 hombres de más de 50 años tienen fracturas asociadas con osteoporosis (OP). La mayoría de los pacientes con esta enfermedad recibe asistencia en centros de atención primaria pero la derivación a especialistas podría generar algunos beneficios clínicos. En los últimos años se dedicó gran interés a la identificación de pacientes con riesgo elevado de OP y se introdujeron medidas farmacológicas importantes para evitar la aparición de fracturas.

¿Qué es la OP?

Es una enfermedad ósea, caracterizada por menor masa ósea y trastornos en la microarquitectura del hueso, fenómenos que se asocian con aumento del riesgo de fracturas, en especial en columna, caderas, muñecas, húmeros y pelvis. El riesgo de fracturas (en general, en sujetos de más de 75 años) se eleva directamente en relación con la edad; además, reducen considerablemente la expectativa de vida. Además, algunas de ellas (por ejemplo, las fracturas de cadera) disminuyen la independencia del paciente y ocasionan consecuencias económicas muy negativas en los sistemas de salud. Las fracturas vertebrales son causa de deformidad, dolor crónico y dificultad para la realización de las tareas cotidianas.

Causas de la OP

La pérdida de masa ósea asociada con la edad comienza entre la cuarta y la quinta décadas de la vida. Obedece a la mayor actividad de los osteoclastos y a la menor formación ósea por los osteoblastos. La declinación del nivel de estrógenos en mujeres posmenopáusicas es un factor importante en la aparición de OP. La deficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario,

la menor actividad física y la producción más baja de factor de crecimiento similar insulina son otros factores que predisponen a la aparición de OP en personas de edad avanzada. El pico de masa ósea (que se logra aproximadamente en la tercera década de la vida) está fuertemente condicionado por factores genéticos e influye sustancialmente en el riesgo de OP.

¿Quiénes tienen más riesgo de presentar OP?

Un bajo contenido de masa ósea, la mayor pérdida después de la menopausia y el aumento de la longevidad son factores que incrementan el riesgo de OP, en especial en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, algunos factores que confieren mayor riesgo no se asocian con la densidad ósea, por ejemplo, la terapia con glucocorticoides, el antecedente materno de fractura de cadera, el tabaquismo, el consumo elevado de alcohol, un índice de masa corporal de 19 o más bajo y una fractura previa. Por su parte, el hipogonadismo no tratado, los problemas digestivos, las endocrinopatías, la enfermedad renal o hepática crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el tratamiento con ciertas drogas (inhibidores de la aromatasa, terapia de privación de andrógenos) son otros determinantes de OP, por afectar la masa ósea. El tratamiento con corticoides por vía oral, frecuente en sujetos de edad avanzada, es una causa común de OP; existen recomendaciones específicas para tratar y para prevenir esta enfermedad inducida por corticoides.

Manifestaciones clínicas de la OP

Por lo general, la OP se manifiesta a partir de una fractura patológica (ocasionada por un trauma leve). En ocasiones puede diagnosticarse durante la evaluación del dolor lumbar, de la pérdida de la estatura, de deformidades de la columna o de osteopenia radiológica. Las fracturas vertebrales pueden ser asintomáticas; no obstante, es importante su detección porque predicen mayor riesgo de otras fracturas en el futuro. En pacientes que refieren reducción de la altura o deformidades de la columna se debe solicitar radiografía en proyección lateral.

¿En qué pacientes se indica el tratamiento de la OP?

Aunque la OP se asocia con elevado riesgo de fracturas, muchas de ellas aparecen en pacientes con densidad mineral ósea normal; por lo tanto, en la predicción del riesgo deben considerarse todos los factores de influencia adversa. La Organización Mundial de la Salud trabaja en la actualidad para generar un algoritmo que permita calcular con precisión el riesgo de fracturas según factores asociados y no asociados con la masa ósea. De esta forma, el tratamiento podrá indicarse en los pacientes más vulnerables.

Los sujetos que presentaron una fractura por fragilidad con anterioridad tienen mayor riesgo de tener un nuevo episodio, de manera tal que se debe iniciar el tratamiento farmacológico lo antes posible. El diagnóstico de OP no siempre requiere de la determinación de la densidad mineral ósea, sobre todo en sujetos de edad avanzada. En cambio, esta medición puede ser de gran ayuda en pacientes en quienes es difícil conocer las características del traumatismo que ocasionó la fractura. En todos los casos debe excluirse la OP secundaria mediante el pedido de análisis particulares, entre ellos, hemograma y eritrosedimentación, pruebas funcionales hepáticas y renales, marcadores óseos, concentración de inmunoglobulinas en suero y proteinograma (para detectar una posible paraproteína) y pruebas para conocer la función de la glándula tiroides.

Tratamiento de la OP

Medidas no farmacológicas

La prevención de fracturas, mediante la educación del paciente, es fundamental. Muchas situaciones médicas y ambientales incrementan el riesgo de fracturas; algunas de ellas son modificables. Es importante que el paciente mantenga una ingesta adecuada de vitamina D y de calcio, que deje de fumar y realice actividad física. La fisioterapia y el alivio del dolor son aspectos a tener en cuenta.

Intervenciones farmacológicas

Los fármacos aprobados para el tratamiento de la OP incluyen los bisfosfonatos, el raloxifeno y la terapia de reemplazo hormonal (que evitan la resorción ósea), el ranelato de estroncio, cuyo mecanismo de acción todavía no se conoce con precisión, y los agentes anabólicos (hormona paratiroidea). No se ha comparado la eficacia de estos fármacos pero algunas investigaciones

mostraron que ciertas drogas son útiles para prevenir la aparición de fracturas vertebrales y no vertebrales y, por lo tanto, representan una buena opción de terapia. Otros elementos que deben tenerse en cuenta en el momento de la elección son el costo y el perfil de tolerancia. En la actualidad, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* evalúa la relación costo-eficacia de los diversos fármacos.

Bisfosfonatos. El alendronato, etidronato, ibandronato y risedronato están aprobados para el tratamiento de la OP posmenopáusica. El alendronato, etidronato y risedronato se utilizan en pacientes con OP inducida por corticoides, mientras que el ibandronato ha sido aprobado para el tratamiento de la OP en hombres. El alendronato y risedronato reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (de cadera) y se los considera fármacos de primera línea en la prevención de la OP posmenopáusica. Los bisfosfonatos que se administran por vía oral deben ingerirse en ayunas y el paciente debe permanecer en posición de pie o sentado, sin ingerir alimentos durante 30 a 60 minutos. Por lo general, estos fármacos son bien tolerados; en ocasiones, se asocian con trastornos gastrointestinales altos. El ibandronato puede administrarse por vía intravenosa en mujeres posmenopáusicas y se lo aplica en infusión durante 15 a 30 minutos, cada 3 meses.

Ranelato de estroncio. Reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con OP. Los efectos adversos –diarrea y cefalea– suelen ser leves. Es particularmente útil en pacientes que no toleran o en quienes están contraindicados los bisfosfonatos.

Raloxifeno. Disminuye el riesgo de fracturas vertebrales pero no parece ser útil para prevenir fracturas en otras localizaciones. Los sofocos, los calambres de extremidades inferiores y el tromboembolismo venoso son los efectos adversos principales. Se lo considera un fármaco de segunda línea en mujeres posmenopáusicas más jóvenes con OP vertebral.

Péptidos de la hormona paratiroidea. La teriparatida (PTH recombinante 1-34) se administra por vía subcutánea, en dosis de 20 µg por día. Disminuye la frecuencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con OP. La PTH 1-84 se aprobó recientemente y se la utiliza en dosis diarias de 100 µg por vía subcutánea. Ninguno de estos péptidos reduce el riesgo de fractura de cadera y, debido a su elevado costo, se los emplea particularmente en sujetos con OP grave que no toleran o que no responden a otras opciones de terapia.

Terapia de reemplazo hormonal. La relación riesgo-beneficio de la terapia de reemplazo hormonal no es favorable, de manera tal que se la considera una opción de segunda línea. Sin embargo, es una modalidad útil en mujeres posmenopáusicas jóvenes con riesgo elevado de fracturas y que presentan síntomas vasomotores.

Calcio y vitamina D. Administrados solos no parecen prevenir las fracturas por OP, con excepción de pacientes ancianos internados. Deben indicarse junto con otros agentes.

Control del tratamiento

Todavía no se definió con precisión cuál es la estrategia óptima en este sentido. Sin dudas, el cumplimiento de la terapia debe mejorarse; la educación del paciente y la indicación de esquemas más fáciles de aplicar (por ejemplo, bisfosfonatos por vía oral 1 vez por semana o 1 vez por mes) son importantes en este contexto. Aún se investiga la utilidad del ácido zoledrónico por vía intravenosa, 1 vez al año.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la mejor opción para prevenir las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas?

- A. Bisfosfonatos.
- B. Calcio y vitamina D.
- C. Ranelato de estroncio.
- D. Raloxifeno.

[Respuesta Correcta](#)

● LA OSTEOPOROSIS ES MUY FRECUENTE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA, INDEPENDIEMENTE DEL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES

Boston, EE.UU.

La osteoporosis es muy habitual en pacientes con artritis reumatoidea, no sólo en aquellos tratados con corticoides. A pesar de las múltiples opciones terapéuticas para prevenirla y tratarla correctamente, muchos pacientes no reciben indicaciones apropiadas y quedan expuestos a mayor riesgo de complicaciones.

Drugs & Aging 23(10):773-779, 2006

Autores:
Phillips K, Aliprantis A, Coblyn J

Título original:
Strategies of the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis
Título en castellano:
Estrategias para la Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis en Pacientes con Artritis Reumatoidea

Introducción

La pérdida de masa ósea es un hallazgo frecuente en pacientes con artritis reumatoidea (AR); aparece al inicio de la enfermedad, es independiente del tratamiento con corticoides y tal vez esté asociada con la inflamación crónica. De hecho, se ha observado que la exposición crónica a citoquinas inflamatorias (por ejemplo, el factor de necrosis tumoral alfa) se asocia con efectos negativos sobre el remodelamiento óseo. El factor de necrosis tumoral alfa activa los osteoclastos e inhibe los osteoblastos. Diversos estudios confirmaron el descenso de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con AR. Por su parte, en una investigación, este trastorno fue un factor de riesgo independiente de osteoporosis (OP) en mujeres. El tratamiento con corticoides disminuye aún más la masa ósea, incluso después de considerar otros factores de riesgo como la edad. En un trabajo, la edad, el puntaje en el cuestionario en salud y la dosis acumulada de esteroides fueron las únicas variables asociadas con mayor riesgo de fracturas vertebrales. En un estudio europeo, la DMO de cuello femoral fue 28% menor en mujeres con AR, mientras que en cadera total se estimó una reducción del 30%. La edad avanzada representó un factor adicional de riesgo de OP en múltiples localizaciones. La AR también incrementa el riesgo de OP en hombres. La pérdida de masa ósea aparece incluso en pacientes que reciben dosis bajas de esteroides y se

estima que aproximadamente el 50% de los sujetos tratados con estos fármacos presenta fracturas relacionadas con la terapia.

Se sugirió que la destrucción articular en pacientes con AR sería uno de los factores que participan en la pérdida de masa ósea; por ejemplo, en una investigación se constató que la pérdida de DMO se correlacionaba con el daño articular, observado en las radiografías. La OP en pacientes con AR es generalizada y periarticular. Aunque no se conocen con precisión los mecanismos que participan es probable que la activación de los osteoclastos cumpla un papel importante en estos fenómenos. Si bien el *American College of Rheumatology* (ACR) estableció recomendaciones específicas para la prevención de la OP inducida por corticoides, en la práctica estas pautas no se cumplen rutinariamente. Así, una investigación reciente efectuada en 623 pacientes con AR asistidos en centros de los EE.UU. mostró que más de la tercera parte recibía tratamiento con esteroides pero que sólo el 25% había sido sometido a estudio de DMO o recibía tratamiento con calcio y vitamina D, tal como lo establece el ACR. Además, más de la mitad de los pacientes con AR no recibía ningún fármaco para evitar la pérdida de masa ósea.

Principios de la evaluación, de la reducción del riesgo y del tratamiento

Evaluación

En pacientes con AR deben considerarse simultáneamente los diversos factores asociados con mayor riesgo de OP, como la edad, el peso, la inflamación, la inmovilidad y el antecedente de terapia con corticoides. También deben evaluarse posibles causas secundarias de OP, entre ellas, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo y enfermedad celíaca y se debe evaluar la administración de drogas que pueden influir sobre el metabolismo del hueso (por ejemplo, agentes antiepilépticos). Además, deben medirse los niveles de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, pruebas de funcionalidad hepática, creatinina, TSH y concentración de 25-hidroxi-vitamina D. En determinados pacientes también puede indicarse la determinación de hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, estradiol, testosterona, hormona paratiroidea y ferritina; en ocasiones puede ser de ayuda la electroforesis de orina y la determinación de los niveles de cortisol libre en orina de 24 horas.

Prevención

Reducción de los factores de riesgo. Aunque la predisposición genética es un factor fundamental de riesgo, debe evaluarse la contribución de ciertos hábitos potencialmente modificables; por ejemplo, la deficiencia de calcio y de vitamina D, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol o cafeína.

Reducción del riesgo de caídas. Esta medida tiene por finalidad evitar fracturas. En este sentido, la estrategia multidisciplinaria (realizada por el reumatólogo, el médico de atención primaria y el kinesiólogo) puede ser de gran ayuda. También es importante evaluar factores particulares del paciente que pueden incrementar el riesgo de caídas, entre ellos, la agudeza visual, la presión arterial (hipotensión postural), los trastornos de la marcha y la funcionalidad en las actividades habituales (como levantarse de una silla sin la ayuda de las manos). También es útil identificar obstáculos que podrían ocasionar caídas; debe recordarse que el dolor y los trastornos biomecánicos ocasionados por la artritis generan alteraciones en la marcha. El mejor control de la actividad de la enfermedad mejora sustancialmente estos aspectos.

Minimización de la dosis de corticoides. Drogas antirreumáticas. Actividad física. Siempre que sea posible es preferible el tratamiento con drogas que modifiquen la progresión de la enfermedad que, en ocasiones, permiten reducir la dosis de esteroides. Diversos estudios sugirieron que la AR en actividad se asocia con pérdida de masa ósea; por el contrario, los marcadores de resorción ósea descienden después del tratamiento con drogas que modifiquen la progresión de la enfermedad; en un estudio, 2 años después de iniciada la terapia no se observó descenso de la DMO. Las dosis altas de metotrexato (como las que se utilizan en pacientes con cáncer) se asocian con pérdida de masa ósea, aunque cuando se indican dosis inferiores no parece producirse esta complicación. Los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa podrían ser útiles para retrasar la pérdida de masa ósea.

Los pacientes que no realizan suficiente actividad física presentan más riesgo de sufrir OP; numerosos estudios demostraron los beneficios asociados con la mayor actividad física en personas sanas y se ha observado que, en pacientes con AR, un programa físico adecuado retrasa el índice de declinación de la DMO de cadera. Los pacientes deben recibir asesoramiento en relación con las

actividades y los ejercicios que incrementan la fuerza muscular y que mejoran la función. Sin embargo, los programas deben adaptarse a cada caso en particular.

Tratamiento farmacológico

Calcio. El aporte de calcio es un componente importante en el tratamiento de pacientes con OP pero, cuando se lo utiliza como monoterapia, sólo se asocia con elevaciones reducidas de la masa ósea. Las dosis más altas (1 000 mg por día) parecen ser más útiles, en especial en sujetos que reciben terapia con esteroides y bisfosfonatos. Aunque nunca se estableció con precisión la dosis óptima, es recomendable que los pacientes con OP mantengan una ingesta diaria de 1 500 mg diarios de carbonato de calcio. En ocasiones, este preparado induce efectos adversos gastrointestinales; por otro lado, el citrato de calcio es mejor tolerado y la absorción no depende de la producción de ácido.

Vitamina D. La deficiencia de vitamina D es bastante frecuente en algunas poblaciones, sobre todo en sujetos que no consumen suficiente cantidad de productos lácteos y que no tienen una exposición adecuada a la luz solar. Los pacientes que no presentan hipercalcemia o hipercalcemia deben recibir vitamina D para mantener niveles circulatorios de 20 a 30 ng/ml. Además, los resultados del *Women's Health Study* sugieren que la ingesta de cantidades mayores de vitamina D protegería contra la aparición de AR.

Raloxifeno. Es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos. Se administra 1 vez por día y se asocia con reducción del riesgo de fracturas vertebrales. En general, es bien tolerada, aunque en ocasiones los pacientes refieren sofocos. Los sujetos que tuvieron trombosis venosa o tromboembolismo pulmonar no deben recibir este fármaco. Cabe mencionar que no se realizaron estudios con raloxifeno en pacientes con AR o con OP inducida por corticoides. Este agente induce efectos distintos según el tejido y se lo utiliza para la prevención y el tratamiento de la OP. Las investigaciones mostraron incremento sustancial de la DMO en cuello femoral, cadera total y columna; además, el fármaco reduce el recambio de marcadores óseos.

Estrógenos. Si bien la terapia de reemplazo hormonal parece incrementar el riesgo de cáncer de mama, la estrategia es útil para prevenir la OP en pacientes seleccionadas. La terapia de reemplazo hormonal no afecta de manera adversa la evolución de la AR y algunos estudios prospectivos con estrógenos mostraron mejoría moderada de la DMO en mujeres posmenopáusicas con esta enfermedad. Otros riesgos relacionados con esta terapia incluyen la hiperplasia endometrial o el cáncer, la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. Por el contrario, algunos trabajos sugirieron que la terapia de reemplazo hormonal ejerce un efecto beneficioso sobre la actividad de la AR al inhibir la inflamación sistémica y elevar la DMO.

Teriparatida. La administración intermitente de hormona paratiroidea o la parte final del péptido (teriparatida) tiene un efecto anabólico sobre el hueso porque activa los osteoblastos que sintetizan matriz ósea nueva. El tratamiento diario induce aumento de la DMO y previene la aparición de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con OP. Sin embargo, la droga no se evaluó en pacientes con AR. Un trabajo preliminar mostró resultados alentadores en pacientes con OP inducida por corticoides.

Calcitonina. Es un péptido natural que inhibe la actividad de los osteoclastos. Es particularmente útil en el período que sigue a una fractura. Por lo general, se la utiliza por vía intranasal en dosis de 200 UI/día; el único efecto adverso asociado es la rinitis.

Bisfosfonatos. Inhiben la resorción ósea, tal vez por la supresión de la actividad de los osteoclastos. Es posible que se absorban selectivamente en la superficie ósea y que luego sean internalizados por los osteoclastos. Una vez en el interior de estas células, inducen cambios en su metabolismo y probablemente apoptosis.

La prevención primaria de la OP debe comenzarse simultáneamente con el tratamiento con esteroides. Debe efectuarse una determinación de la DMO en pacientes de ambos sexos y, en sujetos ancianos, el tratamiento debe realizarse independientemente de los valores de DMO. El ácido risedronico y alendronico pueden administrarse todos los días o semanalmente, mientras

que el ácido etidróico se indica durante 2 semanas, cada 3 meses. Cuando se los utiliza como prevención, los 2 primeros se administran 1 vez por semana, en dosis de 35 mg; cuando se los usa terapéuticamente, el ácido alendróico puede indicarse en dosis de 70 mg, 1 vez por semana. La terapia con bisfosfonatos está contraindicada en pacientes con trastornos de la motilidad esofágica y en aquellos con erosiones o estrechez del esófago. Tampoco deben ser utilizados en sujetos que no pueden permanecer de pie al menos 30 minutos después de su ingesta. En presencia de insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse. En escasas ocasiones, los pacientes tratados con bisfosfonatos presentan necrosis avascular de la articulación temporomandibular; la complicación tal vez aparezca con mayor frecuencia en presencia de infección, de manera tal que el tratamiento debe comenzarse después de controlado cualquier foco infeccioso.

Conclusión

Los pacientes con AR tienen mayor riesgo de presentar OP; en sujetos de edad avanzada, otros factores contribuyen aún más a la declinación de la masa ósea. Los avances recientes en el diagnóstico y en la comprensión de los mecanismos que ocasionan OP han permitido una mejor estrategia de tratamiento de los pacientes, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son las opciones de tratamiento de la osteoporosis en pacientes con artritis reumatoidea?

- A. Calcio.**
- B. Bisfosfonatos.**
- C. Vitamina D.**
- D. Todas son correctas.**

[Respuesta Correcta](#)

● ACTUALIZAN PAUTAS PARA LA UTILIZACION CLINICA DE TIBOLONA

Amsterdam, Países Bajos

Se presentan las recomendaciones de un consenso de expertos acerca del uso de la tibolona, la cual comparte los efectos beneficiosos de la terapia hormonal convencional y presenta ventajas propias; entre ellas, no produce aumento de la sensibilidad mamaria, la incidencia de sangrado vaginal irregular es baja y es apta para mujeres con disminución del deseo sexual o disfunción sexual.

Maturitas 51(1):21-28, May 2005

Autores:
Kenemans P, Speroff L

Título original:
Tibolone: Clinical Recommendations and Practical Guidelines
Título en castellano:
Tibolona: Recomendaciones Clínicas y Normas Prácticas. Informe del Grupo Internacional de Consenso sobre Tibolona

En el transcurso del 4º Simposio sobre Menopausia desarrollado en Amsterdam (2 al 4 de octubre de 2004), se reunió un grupo de expertos en el tratamiento de la menopausia con el propósito de establecer la ubicación de la tibolona dentro del amplio espectro de opciones terapéuticas disponibles. La tibolona es un agente de características únicas empleado para el tratamiento de los síntomas climatéricos y en la prevención de la osteoporosis. Sus efectos son diferentes en distintos tejidos por sus características metabólicas selectivas; la tibolona se desdobla en 3 metabolitos activos: 3 α -OH y 3 β -OH tibolona –con acciones estrogénicas sobre hueso, vagina y síntomas climatéricos– y el isómero ?⁴ –que ejerce efectos progestacionales y androgénicos que previenen la estimulación endometrial–. En la mama, la actividad enzimática local inhibe la formación de estrógenos activos, de modo que no se observa estimulación en este nivel. De esta manera, por sus características, la tibolona ha sido clasificada como un regulador selectivo de la actividad estrogénica a nivel tisular (STEAR [*selective tissue estrogenic activity regulator*]).

Los resultados de grandes estudios multicéntricos en los que se evaluó el manejo de la menopausia con terapia estrogénica sin oposición (*Women's Health Initiative* [WHI]; *Million Women Study* [MWS]) condujeron a la reformulación de las recomendaciones para el tratamiento hormonal del climaterio. Sin embargo, aunque varias sociedades científicas han actualizado sus declaraciones de consenso, la tibolona es poco mencionada. Este agente, señalan los autores, tiene características que lo diferencian de la terapia de estrógenos y progestágenos (TEP) y de aquella con moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM [*selective estrogen receptor modulators*]), lo que justifica que se establezcan normas específicas para su utilización.

Evidencias

Eficacia

Síntomas climatéricos. En numerosos estudios aleatorizados y controlados con placebo, la tibolona ha sido eficaz en el control de los sofocos, sudores y otros síntomas característicos –como insomnio, cefaleas y cansancio–. Su eficacia es comparable a la de varios regímenes de terapia estrogénica y TEP. También puede ser utilizada como terapia *add-back* (adicional) en pacientes con síntomas climatéricos debidos a tratamientos con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por miomas o endometriosis.

Consenso: la efectividad de la terapia con tibolona es similar a la de los tratamientos estrogénicos y TEP habitualmente utilizados para el manejo de los síntomas climatéricos. Nivel de evidencia: probado.

Síntomas urogenitales. Se ha demostrado que la tibolona revierte la atrofia vaginal, con incremento del índice cariopícnótico y de la maduración celular, al tiempo que mejora el moco cervical. En consecuencia, estas pacientes refieren menor grado de sequedad vaginal, dispareunia y síntomas urinarios.

Consenso: la tibolona resulta efectiva en el tratamiento de la atrofia vaginal y de los síntomas urogenitales. Nivel de evidencia: probado.

Libido y sexualidad. La tibolona ejerce efectos sobre los andrógenos circulantes, dado que reduce los niveles circulantes de globulina transportadora de hormonas sexuales, con aumento significativo de los niveles de testosterona libre; con la TEP, el efecto es el opuesto. También aumentan los niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS); a su vez, el isómero ?⁴ de la tibolona ejerce acciones androgénicas, lo que resulta positivo para el bienestar sexual, dado que hay mejoría del deseo y las fantasías sexuales, la excitabilidad y la lubricación vaginal. Estas mejorías en el aspecto sexual se han observado con regímenes combinados de estrógenos y andrógenos asociados con tibolona en comparación con la terapia estrogénica.

Consenso: la tibolona ejerce acciones beneficiosas sobre la sexualidad, con mejores efectos que los obtenidos con los esquemas de terapia estrogénica y TEP orales. Sin embargo, sus beneficios sobre la disfunción sexual femenina no han sido evaluados específicamente mediante ensayos controlados y aleatorizados. Nivel de evidencia: potencial, biológicamente posible.

Depresión y estado de ánimo. La tibolona muestra efectos beneficiosos sobre el estado de ánimo, los cuales han sido atribuidos a sus propiedades androgénicas y a su capacidad de normalización

de los niveles de β -endorfinas. En trabajos que compararon los efectos sobre el estado de ánimo de la tibolona con la TEP se comprobó que resulta más eficaz sobre las alteraciones del estado de ánimo. Es posible que exista una acción sinérgica de este agente con los fármacos psicoactivos, lo que se refleja en una mayor respuesta en mujeres con depresión o psicosis.

Consenso: la tibolona afecta positivamente el estado de ánimo. Nivel de evidencia: opinión de expertos, biológicamente posible.

Calidad de vida. Es esperable que el tratamiento con tibolona conduzca a mejorar la calidad de vida, dados los efectos beneficiosos sobre los síntomas climatéricos y urogenitales, sueño, estado de ánimo y sexualidad, además de las bajas tasas de sangrado vaginal y sensibilidad mamaria. Los trabajos realizados, que emplearon escalas de bienestar y cuestionarios específicos para evaluar la calidad de vida, indican que la tibolona mejora significativamente estos aspectos en la mayoría de las pacientes. Estas observaciones están confirmadas en la clínica práctica; la evidencia basada en la experiencia resulta útil para evaluar los efectos generales del tratamiento.

Consenso: la experiencia clínica con tibolona sugiere que mejora la calidad de vida. Nivel de evidencia: opinión de expertos: la experiencia clínica demuestra que tibolona mejora la calidad de vida.

Prevención de la pérdida de masa ósea. En ensayos controlados y aleatorizados se ha demostrado que la tibolona es eficaz para aumentar la densidad mineral ósea y prevenir la pérdida de masa ósea (tanto en columna como en cuello femoral). Estos beneficios se han observado con tratamientos a largo plazo (10 años) al inicio del climaterio y en la menopausia tardía, en casos de osteoporosis establecida y en mujeres bajo tratamiento con agonistas de la GnRH.

Consenso: la tibolona es tan efectiva como la terapia estrogénica y la TEP para prevenir la pérdida de masa ósea. Nivel de evidencia: probado. En lo que se refiere al riesgo de fracturas, aún no se cuenta con datos de estudios controlados aleatorizados.

Seguridad y tolerabilidad

Tolerabilidad mamaria. La aparición de mastalgia o aumento de la sensibilidad mamaria es significativamente menos frecuente con tibolona que con TEP. La suspensión del tratamiento es considerablemente menor en mujeres que toman tibolona; además, las pacientes que presentan los síntomas mencionados con la TEP parecen beneficiarse con el cambio a tibolona.

Consenso: la tibolona provoca menos mastalgia y aumento de sensibilidad mamaria que la TEP. Nivel de evidencia: probado.

Densidad mamaria. No se incrementa con el tratamiento con tibolona. La aparición espontánea de aumento de la densidad en la mamografía es considerada un factor de riesgo independiente de cáncer de mama. Hasta el momento, no se ha establecido si el aumento de la densidad mamaria asociado con TEP constituye un factor de riesgo; no obstante, podría encubrir un tumor mamario en las mamografías de control e incluso retardar su diagnóstico. A su vez, la necesidad de efectuar controles más frecuentes aumenta los temores de las pacientes.

Consenso: la tibolona no produce aumento de la densidad mamaria. Nivel de evidencia: probado.

Seguridad a nivel mamario. El mecanismo de acción de la tibolona a nivel mamario difiere del de la TEP, por lo que los efectos clínicos sobre la mama son diferentes; la tibolona no induce proliferación de tejido mamario y actúa por estimulación de la apoptosis. El análisis conjunto de los datos de todos los estudios de fase III y IV sobre tibolona comparada con placebo muestran que no hay incremento del riesgo de cáncer de mama con tibolona (riesgo relativo [RR]: 0.50; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.11-2.54). En el MWS se informó un aumento del RR (1.45) de cáncer de mama asociado con tibolona (IC: 1.25-1.67), pero fue significativamente menor ($p < 0.0001$) respecto del registrado para la TEP. Otro gran estudio epidemiológico realizado en el Reino Unido (*UK General Practice Research Database [GPRD]*) no mostró aumento del riesgo con tibolona (RR: 1.02; IC: 0.78-1.33). La mejor evidencia disponible sobre la tibolona y el riesgo de cáncer de mama es la del MWS; sin embargo, señalan los autores, es probable que en este estudio observacional se hayan sobreestimado los riesgos. Ensayos prospectivos señalan que los riesgos absolutos de cáncer de mama son menores que los informados en el MWS, y que los riesgos del tratamiento con tibolona y de la terapia estrogénica probablemente sean menores que con la TEP.

Consenso: es necesario esperar los resultados de los estudios aleatorizados y controlados que evalúan la incidencia de cáncer de mama y el tratamiento con tibolona antes de establecer conclusiones definitivas. Nivel de evidencia: no concluyente.

Endometrio. El metabolismo selectivo de la tibolona genera su metabolito ?^4 a nivel endometrial, que tiene propiedades progestacionales, por lo que previene la proliferación endometrial, sin que sea necesario el agregado de un progestágeno; la actividad estrogénica local se reduce por el efecto selectivo de la tibolona sobre la sulfatasa. La incidencia de sangrado vaginal es baja en los tratamientos con tibolona; los resultados de ensayos controlados y aleatorizados muestran mayor frecuencia de amenorrea y menor frecuencia de sangrado vaginal irregular en comparación con la TEP. Los estudios de histología endometrial en pacientes tratadas con tibolona no muestran signos de hiperplasia, pero sí altos niveles de atrofia endometrial. Al contrario de lo que sucede con la TEP, con tibolona no se observan incrementos del espesor endometrial ni del tamaño o volumen de los miomas.

Consenso: la tibolona no produce estimulación endometrial y no requiere el agregado de progestágenos. Su uso se asocia frecuentemente con amenorrea, y la incidencia de sangrado vaginal irregular es baja (menor que con la TEP continua). No es necesario realizar procedimientos de monitoreo endometrial. Nivel de evidencia: probado.

Cardiovascular. No hay datos clínicos finales de estudios aleatorizados y controlados sobre tibolona y su relación con efectos cardiovasculares. Algunos datos preliminares muestran que ésta se asocia con cambios favorables en la enfermedad arterial (triglicéridos, lipoproteína [a], LDLc, tamaño de las partículas, parámetros de función endotelial, tono vascular), pero no en todos los casos (HDLc, proteína C-reactiva). Se han observado efectos potencialmente favorables y neutros sobre ciertos marcadores de riesgo de enfermedad tromboembólica (resistencia a la proteína C activada, antitrombina, proteína C, fibrinógeno, factor VII, plasminógeno, PAI-1 [*plasminogen activator inhibitor*], complejo PAP [*peroxidase-antiperoxidase*], PDF [productos de degradación del fibrinógeno]; mientras que en otros marcadores el efecto fue procoagulatorio (F1+2, TAT [complejo trombina-antitrombina], dímero-D).

Consenso: hasta el momento, los resultados clínicos de estudios controlados y aleatorizados no están disponibles; los datos preliminares sobre la enfermedad arterial y tromboembolismo venoso no son concluyentes en relación con los riesgos y beneficios de la tibolona. Nivel de evidencia: no concluyente.

Tolerabilidad general. La buena tolerabilidad de la tibolona está probada, dado que los efectos adversos más frecuentes, como leucorrea, dolor abdominal, aumento de peso, sangrado vaginal y mastalgia, son significativamente menos frecuentes que con la TEP continua. Los diferentes estudios señalan que la tibolona previene el incremento de la masa grasa corporal y la disminución de la masa magra, que habitualmente afectan a las mujeres menopáusicas.

Consenso: la tibolona es bien tolerada y no tiene impacto clínico sobre el peso corporal. Nivel de evidencia: probado.

Normas para la utilización de tibolona

El consenso elaborado considera a la tibolona una alternativa terapéutica valiosa en las mujeres que consultan por síntomas menopáusicos, dado que, además de mejorarlos, ejerce acciones beneficiosas sobre el aspecto sexual y el estado de ánimo. El tratamiento con tibolona es bien tolerado, con baja frecuencia de dolor mamario y de sangrado vaginal. El riesgo de cáncer de mama es equiparable al de la terapia estrogénica (en el estudio WHI no se registró incremento respecto de este último) y es probablemente menor al de la TEP. La terapia estrogénica es considerada una opción de tratamiento segura en mujeres posmenopáusicas histerectomizadas; en tanto que en las que conservan el útero, la tibolona parece ser más conveniente que la TEP, en especial en los casos de tendencia a presentar alteraciones del estado de ánimo y sexuales. A partir de las evidencias disponibles, el panel de expertos elaboró las siguientes recomendaciones:

Mujeres posmenopáusicas en las que el tratamiento con tibolona es ventajoso

En este grupo se incluye a las mujeres con disminución del deseo sexual o disfunción sexual

femenina; con alteraciones del estado de ánimo o que reciben tratamiento con drogas psicoactivas; pacientes con riesgo de pérdida rápida de masa ósea; mujeres premenopáusicas que presentan mastalgia o sensibilidad mamaria; aquellas con aumento de la densidad mamaria; con fibromas; y las pacientes con síntomas urogenitales.

Mujeres que se beneficiarían al cambiar de TEP o terapia estrogénica con tibolona

Dentro de esta indicación se incluye a las pacientes con incremento del dolor mamario; las que deben ser controladas frecuentemente con mamografía por aumento de la densidad mamaria; mujeres con escaso deseo sexual; con alteraciones del estado de ánimo; y aquellas que presentan hemorragias vaginales (con causa orgánica descartada por estudio histológico).

Mujeres sin síntomas climatéricos

En caso de síntomas leves o ausencia de éstos, el consenso sugiere que el tratamiento con tibolona podría ser beneficioso para casos de disminución del deseo sexual, alteraciones del estado de ánimo y osteopenia.

Otras pacientes para las que se puede considerar el uso de tibolona

En mujeres jóvenes, se recomienda considerar su empleo en caso de menopausia prematura (aunque no hubo acuerdo acerca del uso de terapia estrogénica, TEP o tibolona); o terapia adicional con tibolona en pacientes tratadas por endometriosis con agonistas de la GnRH por períodos prolongados para disminuir los síntomas menopáusicos y prevenir la pérdida de masa ósea.

Contraindicaciones para la tibolona

El panel de expertos señala que las contraindicaciones de la tibolona son las mismas que para la terapia estrogénica y la TEP.

Consideraciones finales

Para elaborar este consenso se convocó a expertos con experiencia en el tratamiento de la menopausia y el uso de tibolona y se utilizó la mejor evidencia disponible. Sin embargo, en pocos casos se cuenta con evidencia de nivel 1, correspondiente a estudios controlados y aleatorizados. Para establecer una herramienta de aplicación eficaz en la práctica diaria, se recomienda que el esquema de tratamiento sea adaptado a cada caso, con un asesoramiento consensuado entre la paciente y el médico.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué caracteriza a la tibolona en sus efectos a nivel mamario?

- A. La tibolona produce estimulación ductal pero no lobulillar.**
- B. No se observan diferencias entre los efectos de la tibolona y los del tratamiento hormonal combinado.**
- C. La tibolona se asocia con disminución de la densidad mamaria.**
- D. La formación de estrógenos activos está inhibida por acción enzimática local, por lo cual no se observa estimulación en la mama.**

[Respuesta Correcta](#)

● ACTUALIZACION SOBRE LA TOLERANCIA DE LOS BISFOSFONATOS

Hamilton, Canadá

Los bisfosfonatos son útiles para el tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades óseas malignas. Es importante conocer los efectos adversos para mejorar la tolerancia y adhesión al tratamiento.

Drug Safety 29(12):1133-1152, 2006

Autores:

Bobba RS, Beattie K, Adachi JD

Título original:

Tolerability of Different Dosing Regimens of Bisphosphonates for the Treatment of Osteoporosis and Malignant Bone Disease

Título en castellano:

Tolerancia a Diferentes Regímenes de Bisfosfonatos para el Tratamiento de la Osteoporosis y Enfermedad Osea Maligna

La osteoporosis es una enfermedad muy frecuente en los EE.UU., con elevada morbimortalidad por complicaciones eventuales. La mortalidad secundaria por fractura de cadera luego del primer año se estima entre 12-20%. El riesgo de que una mujer caucásica padezca una fractura de cadera, vertebral o de muñeca en toda su vida varía entre 40-50%. El tratamiento de elección de la osteoporosis son los bisfosfonatos, que elevan la densidad mineral ósea y disminuyen el riesgo de fractura. También se indican para enfermedades óseas malignas como espondilitis anquilosante y enfermedad de Paget, según el contexto clínico; además, controlan eficazmente la osteoporosis y la hipercalcemia maligna. Actualmente se utiliza alendronato por vía oral y risedronato para el tratamiento de la osteoporosis, mientras que la administración de ácido zoledrónico por vía endovenosa e ibandronato se incorporaría a los esquemas terapéuticos vigentes. Las terapias actuales dependen de varios factores (edad, reflujo gastroesofágico, enfermedad renal, falta de respuesta previa a bisfosfonatos, tolerancia y dosificación, entre otros) que deben considerarse en cada paciente en particular. Además, la toxicidad gastrointestinal y renal influye sobre la tolerancia oral y endovenosa, respectivamente, aunque los bisfosfonatos por vía oral contribuyen en menor medida con la toxicidad renal. Recientemente se han informado complicaciones extrarrenales y gastrointestinales (osteonecrosis de mandíbula, artralgias, uveítis y síntomas similares a la gripe). Los regímenes de tratamiento pueden ser continuos o intermitentes, aunque la preferencia de los pacientes se inclina por los segundos.

Las enfermedades óseas malignas pueden tratarse con bisfosfonatos por vía intravenosa (ibandronato y ácido zoledrónico), dado que tienen mayor potencia que los bisfosfonatos de primera y segunda generación. La importancia del tratamiento es multifactorial debido a que ayuda a controlar los síntomas como la fatiga, las náuseas y el coma, mientras que alivia simultáneamente los dolores óseos.

Los autores revisaron estudios relevantes que evaluaron los bisfosfonatos más potentes como alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico para determinar su dosis y tolerancia ante diferentes contextos clínicos. Realizaron una búsqueda sistemática de tolerancia y dosificación, efectos adversos y toxicidad de bisfosfonatos mediante MEDLINE con palabras clave apropiadas. Además, buscaron artículos publicados entre 1975 y 2006 que tuvieran la palabra bisfosfonatos incluida en el título.

Alendronato

La tolerabilidad al alendronato se relaciona fuertemente con la adhesión. Aproximadamente el 25% de los pacientes que reciben este fármaco todos los días manifiestan peor tolerancia y calidad de vida manifestada con menor adhesión. La razón principal de la falta de adhesión reside en la media

hora de espera que se requiere para poder ingerir alimentos. Por esto, la adhesión en el grupo con alendronato semanal es mayor respecto del grupo tratado diariamente.

Otro factor importante que modifica la adhesión son los efectos gastrointestinales. Las investigaciones al respecto informan que no son tan graves para abandonar el tratamiento y que los índices de abandono son similares al grupo placebo. Varios trabajos investigaron la incidencia de efectos adversos gastrointestinales en pacientes que además utilizan antiinflamatorios. Ambas drogas dañan la mucosa gástrica pero en diferentes regiones: los bisfosfonatos producen úlceras de la mucosa esofágica, mientras que los antiinflamatorios generan úlceras gástricas. Luego de analizar todos los trabajos, los autores señalaron que la tolerancia gástrica es mejor cuando se utiliza alendronato 1 vez por semana en lugar de todos los días y que la combinación de alendronato con antiinflamatorios tiene un efecto sinérgico sobre los índices de efectos adversos gastrointestinales, por lo que deben utilizarse con cuidado.

Risedronato versus alendronato

Al igual que con alendronato, los médicos deben tener presente los posibles efectos gastrointestinales al prescribir risedronato. Un estudio evaluó pacientes tratados con risedronato durante 24 meses, en el que se observó una incidencia de efectos adversos gastrointestinales de 16%, 21% y 19% en los grupos tratados con placebo, 2.5 mg y 5 mg de risedronato, respectivamente. Al comparar el estudio con otro realizado con alendronato (30% de efectos adversos gastrointestinales) se observó que el risedronato es mejor tolerado; no obstante, ambos estudios no son comparables. Otros investigadores evaluaron pacientes tratados con diferentes dosis de alendronato, consumidores habituales de ácido acetilsalicílico, y observaron que todos tuvieron una incidencia similar de efectos adversos gastrointestinales, independientemente de la dosis y el esquema utilizado (diario, semanal o semanal con altas dosis). Existe controversia entre otros estudios que evaluaron efectos gastrointestinales en pacientes tratados con diferentes dosis de risedronato y antiinflamatorios *versus* sujetos que no recibían antiinflamatorios. Algunos autores observaron mayor incidencia de efectos gastrointestinales en los primeros, mientras que otros no pudieron verificar esta diferencia.

Otro efecto adverso posiblemente relacionado con el tratamiento con risedronato son las artralgiás y los síntomas similares. Se necesitan más estudios que confirmen estos hallazgos. Boonen y colaboradores agruparon 3 ensayos aleatorizados, efectuados a doble ciego, controlados con placebo y de grupo control. Evaluaron pacientes mayores de 80 años y no observaron mayor índice de efectos adversos en este grupo de edad.

En general, los efectos adversos gastrointestinales se atribuyen a los bisfosfonatos por vía oral; sin embargo, hay investigaciones que refieren toxicidad renal secundaria al uso de risedronato. La toxicidad renal estaría vinculada con la disminución de la filtración glomerular con acumulación del bisfosfonato en los túmulos renales. Sin embargo, en diferentes estudios no se observó toxicidad renal asociada con el risedronato en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. No obstante, los profesionales deben ser cuidadosos al prescribir risedronato en pacientes con insuficiencia renal secundaria a otra enfermedad.

Según las investigaciones, la edad no modifica la tolerancia oral a este fármaco. No hay información suficiente que indique la falta de sinergismo entre risedronato y antiinflamatorios; por lo tanto, el risedronato se debe indicar con cautela en pacientes que habitualmente reciben antiinflamatorios.

Ibandronato por vía oral versus alendronato y risedronato

La diferencia entre ibandronato y los otros bisfosfonatos reside en su presentación en comprimidos y ampollas para uso por vía endovenosa. Se utiliza en osteoporosis y en el tratamiento de la hipercalcemia maligna, secundaria a enfermedad ósea metastásica. Ambas presentaciones son bien toleradas, tienen incidencia similar de efectos adversos en comparación con placebo y no se asocian con toxicidad renal.

Diversos estudios han evaluado los efectos gastrointestinales producidos por ibandronato en diferentes dosis e intervalos. Este fármaco puede utilizarse en periodos más prolongados, característica distintiva que lo diferencia del alendronato y el risedronato. Los efectos gastrointestinales fueron similares con todas las dosis y los intervalos evaluados. La dosis mensual de ibandronato es bien tolerada y altamente eficaz en mujeres posmenopáusicas tratadas por osteoporosis.

Ibandronato por vía endovenosa

El tratamiento con ibandronato por vía endovenosa se utiliza en hipocalcemia secundaria a neoplasias. La infusión entre 1 y 4 horas se emplea según el contexto clínico. Los eventos adversos aparecen luego del tratamiento y, en ocasiones, son graves; al principio pueden aparecer síntomas similares a la gripe. El ibandronato también se utiliza en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Se evaluó la utilización de distintas dosis de ibandronato por vía endovenosa (0.5 mg, 1 mg y 2 mg), cada 3 meses y en comparación con un grupo control. Las mialgias fueron el síntoma más referido en los grupos tratados en comparación con placebo, aunque fueron autolimitadas y, en general, apareció luego de la primera inyección. No se observó toxicidad renal, al igual que en estudios realizados con la formulación por vía oral. La baja frecuencia de administración le permite al médico evaluar la adhesión. La dosificación actual de ibandronato surge luego de varios estudios y es de 6 mg en infusión por vía endovenosa durante 15 minutos.

Ácido zoledrónico versus ibandronato

El ácido zoledrónico fue evaluado para el tratamiento de la hipercalcemia maligna, en donde se debe evaluar la función renal en pacientes con factores de riesgos preexistentes (mieloma múltiple, diabetes mellitus e hipertensión). Otras indicaciones abarcan osteoporosis, enfermedad de Pager y metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama. El ácido zoledrónico es una nueva generación de bisfosfonatos potentes que contienen nitrógeno. La dosis recomendada es de 4 mg en infusión por vía intravenosa, en 15-30 minutos cada 3 a 4 semanas. Según lo publicado por diferentes estudios, los efectos adversos más significativos incluyen insuficiencia renal y osteonecrosis de la mandíbula. Los efectos adversos más frecuentes observados en pacientes con tumores sólidos (sin incluir próstata ni mama), tratados con ácido zoledrónico, incluyeron dolores óseos, náuseas, anemia y vómitos.

El tratamiento de la osteoporosis con ácido zoledrónico fue evaluado en un estudio que utilizó diferentes dosis (0.25 mg, 0.5 mg y 1 mg) cada 3 meses y durante un año. Otro grupo recibió 4 mg al año durante el primer año y, luego, 2 mg cada 6 meses. El efecto adverso más frecuente fueron las mialgias (10-20%), seguidas de pirexia, artralgias, síntomas similares a la gripe y náuseas. Los porcentajes de mialgias y artralgias fueron similares al grupo tratado con ibandronato.

Osteonecrosis mandibular

Se desconoce la fisiopatología de esta complicación y su asociación con los bisfosfonatos. No obstante, los casos observados aparecieron luego de varios meses de tratamiento por vía endovenosa con ácido zoledrónico o pamidronato. Según estadísticas actuales, 217 pacientes tratados con bisfosfonatos presentaron osteonecrosis mandibular. Los posibles factores de riesgo y las condiciones comórbidas adicionales incluyeron utilización de corticoides, quimioterapia, radioterapia, mala higiene dental, enfermedades dentales, osteomielitis, anemia y coagulopatías. Ruggiero y colaboradores evaluaron 63 casos de osteonecrosis mandibular tratados con bisfosfonatos. El 31% había recibido ácido zoledrónico, 57% pamidronato y el 12% restante, alendronato por vía oral. La mayoría de los pacientes tenía diagnóstico de cáncer de mama y mieloma múltiple. Este estudio apoyó la observación de que la osteonecrosis mandibular se asocia con altas dosis de bisfosfonatos por vía intravenosa.

Conclusión

El alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico tienen funciones distintivas en el tratamiento de la osteoporosis y la enfermedad ósea maligna. Los efectos adversos asociados con alendronato y risedronato por vía oral son mínimos, ya sea al utilizarlos diariamente o 1 vez por semana. No obstante, el ácido zoledrónico por vía intravenosa disminuye la tolerabilidad por toxicidad renal, aunque sea infrecuente. Durante la infusión intravenosa también aparecen mialgias y artralgias que condicionan la tolerabilidad de los bisfosfonatos por vía intravenosa. Los pacientes que no toleran el tratamiento por esta vía pueden utilizar terapia por vía oral. Según los autores, ambas vías son aceptables según el contexto clínico de cada paciente.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes bisfosfonatos se administra por vía oral e intravenosa?

- A. Pamidronato.
- B. Alendronato.
- C. Risedronato.
- D. Ibandronato.

[Respuesta Correcta](#)

● IMPACTO DE LA DIABETES SOBRE LA MASA OSEA EN HOMBRES Y MUJERES PREMENOPAUSICAS

Atenas, Grecia

En pacientes jóvenes de sexo masculino con diabetes tipo 1, la densidad mineral ósea del hueso trabecular y mixto es inferior que en los controles sanos, pero en las mujeres sólo es más baja la densidad ósea del hueso mixto.

Journal of Diabetes and its Complications 20(5): 302-307, Sep 2006

Autores:

Hadjidakis DJ, Raptis AE, Raptis SA

Título original:

Bone Mineral Density of Both Genders in Type 1 Diabetes According to Bone Composition

Título en castellano:

Densidad Mineral Osea en Pacientes en la Diabetes Tipo 1 de Ambos Sexos de Acuerdo con la Composición Osea

Introducción

La diabetes mellitus (DBT) y la osteoporosis son enfermedades crónicas con considerable impacto socioeconómico. Los potenciales efectos de la DBT sobre el metabolismo óseo son discutibles y hay desacuerdo respecto de las consecuencias clínicas de la osteopenia diabética. En la patogenia de la osteopenia diabética están involucradas sustancias comunes a la fisiopatología de la DBT y de la osteoporosis, como las citoquinas y los factores de crecimiento.

Los procesos metabólicos del tejido óseo dependen de su composición, que varía de acuerdo con el área anatómica. El hueso trabecular es metabólicamente más activo que el hueso cortical.

La absorciometría dual de rayos X (DEXA) representa un método sensible y confiable para la densitometría clínica.

Los autores realizaron un estudio para examinar las modificaciones de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes diabéticos de ambos sexos en áreas de diferente composición ósea (vértebras, cuello femoral: patrón mixto cortical-trabecular).

Materiales y métodos

En el hospital donde trabajan los autores, la densitometría ósea se encuentra incluida dentro de las evaluaciones estándar de pacientes con DBT tipo 1 (DBT1), junto con información respecto de la dieta y la actividad física, consumo de tabaco y de alcohol.

Fueron estudiados en forma retrospectiva 60 pacientes (30 hombres y 30 mujeres premenopáusicas) con DBT1. Las características antropométricas (promedio) de hombres y mujeres, respectivamente, fueron: edad 27.1 años y 32.1; inicio de DBT 17.5 años en ambos sexos; índice de masa corporal (IMC) 23.2 y 22.8 kg/m²; duración de la DBT 10.7 y 14.3 años, y niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), 7.9% y 8.1%.

Los controles fueron un número igual de participantes sanos con características antropométricas similares. Los pacientes diabéticos y los controles no presentaban factores de riesgo para osteoporosis (además de la DBT) o habían recibido medicación con acción sobre el metabolismo óseo. La ingesta diaria de calcio era > 600 mg en toda la población y realizaban un mínimo de 30 minutos de caminata diaria.

Entre los pacientes diabéticos, 3 presentaban retinopatía; 1, neuropatía leve y 1, microalbuminuria, y entre las mujeres con DBT, sólo 2 presentaban retinopatía.

La DMO fue medida a nivel lumbar L2-L4 y cuello femoral con DEXA. La estimación de la frecuencia de osteopenia y osteoporosis se basó en el valor del puntaje T, que representa la desviación del valor individual de la DMO del valor de DMO de individuos jóvenes sanos pareados por sexo en una misma población. La osteopenia es definida por $-2.5 < T < -1$ y la osteoporosis, por $T < -2.5$ (criterios de la Organización Mundial de la Salud [OMS] de 1994). De acuerdo con recomendaciones recientes de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, los criterios de la OMS para definir osteopenia y osteoporosis no son aplicables a hombres jóvenes y mujeres premenopáusicas, para quienes no existen criterios válidos.

Resultados

Los pacientes de sexo masculino con DBT1 presentaron valores de DMO a nivel lumbar y del cuello femoral significativamente menores que los hombres sanos: 1 012 g/cm² frente a 1 094 g/cm², $p < 0.05$ (lumbar) y 0.897 g/cm² frente a 0.985 g/cm², $p = 0.01$ (cuello femoral).

Los valores de DMO en el cuello femoral de las mujeres premenopáusicas con DBT1 resultaron significativamente inferiores a los de las mujeres sanas: 0.856 frente a 0.899 g/cm², $p < 0.05$. En contraste, los valores de DMO a nivel lumbar no presentaron diferencias significativas: 1 008 g/cm² frente a 1 042 g/cm². Se obtuvieron resultados similares al comparar valores de DMO ajustados de acuerdo con la edad (puntaje Z) de las vértebras L2 a L4 y del cuello femoral. Además, en comparación con la media de la población sana (puntaje Z = 0), los pacientes diabéticos de sexo masculino presentaron valores de puntaje Z significativamente más bajos a nivel vertebral y de cuello femoral ($p < 0.01$ y < 0.001 , respectivamente), mientras que las mujeres con DBT1 mostraron valores de puntaje Z significativamente más bajos sólo a nivel de cuello femoral ($p < 0.01$).

Los porcentajes de osteoporosis y osteopenia basados en el peor valor de DMO de cualquier sitio anatómico fueron significativamente superiores en los hombres diabéticos frente a los no diabéticos ($p < 0.01$). Los porcentajes respectivos fueron significativamente más elevados en mujeres diabéticas, sólo respecto de los valores de DMO de cuello femoral ($p < 0.01$). Entre los grupos de pacientes diabéticos de ambos sexos, el porcentaje de osteoporosis fue significativamente superior en hombres tanto a nivel vertebral como de cuello femoral ($p < 0.001$). Los valores de DMO a nivel vertebral presentaron correlación positiva con los valores a nivel de cuello femoral, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos de ambos sexos. No obstante, las correlaciones en hombres ($r = 0.79$ y 0.62 , respectivamente, $p < 0.01$) fueron más potentes que las de las mujeres ($r = 0.46$ y 0.53 , $p < 0.05$). No se observó correlación estadísticamente significativa entre los valores de DMO absolutos o ajustados por la edad de ninguna de las regiones anatómicas y la duración de la DBT o concentración de HbA_{1c} en ningún sexo. Los valores de DMO vertebral y de cuello femoral presentaron correlación positiva con el IMC en ambos grupos de mujeres, mientras que los valores de DMO del cuello femoral presentaron correlación positiva con el IMC sólo en el grupo de hombres sanos.

Mediante la aplicación del análisis de regresión múltiple en pacientes diabéticos de sexo masculino, ninguna de las variables permitió explicar la variabilidad de los valores densitométricos.

En las mujeres diabéticas, sólo la edad participó del modelo para explicar la varianza de los valores de DMO de cuello femoral (R^2 ajustado = 27%, $p < 0.05$). La duración de la DBT y los niveles de HbA_{1c} no participaron de ningún modelo en ambos sexos.

Discusión

En el presente estudio cruzado, los autores compararon la DMO entre personas de ambos sexos, con DBT1 y sanas. Lamentablemente, los nuevos marcadores bioquímicos de metabolismo óseo no se encontraban disponibles al momento de la medición con DEXA de la mayoría de los pacientes. Los hombres diabéticos presentaron valores de DMO más bajos en las 2 regiones anatómicas estudiadas, en comparación con los controles sanos y con los valores normales promedio de la población.

Forst y colaboradores publicaron en 1995 que no había diferencias significativas en la DMO espinal de pacientes con DBT1. En mujeres diabéticas, los valores de DMO fueron inferiores a los de los controles sólo en una zona de hueso mixto, como el cuello femoral. Esto sucedió a pesar de haberse considerado que el hueso trabecular –metabólicamente más activo– se vería afectado en mayor medida debido a la DBT en ese grupo de edad.

En 1993 Gallagher y colaboradores estudiaron mujeres premenopáusicas con DBT e informaron que el incremento del recambio óseo en esas pacientes no se acompaña de reducción de la masa ósea.

Los porcentajes de osteoporosis fueron más elevados en hombres con DBT que en mujeres con esta enfermedad. Esto refleja un impacto diferente de la DBT1 sobre el estado de la masa ósea y el riesgo de fractura entre ambos sexos.

En un estudio realizado por Kemick y colaboradores en el año 2000, los porcentajes de osteoporosis fueron mayores en hombres diabéticos que en mujeres diabéticas, sin influencia de la concentración de HbA_{1c}. Lo mismo observaron los autores del presente estudio en trabajos previos tanto cruzados como longitudinales realizados en 1998. En estos estudios, los hombres jóvenes con DBT1 resultaron afectados en forma adversa por la DBT en comparación con mujeres de edades similares. En este período de la vida, los estrógenos podrían actuar en forma protectora del esqueleto respecto del efecto deletéreo de la DBT en comparación con los andrógenos. Se ha descrito una reducción de la función gonadal en hombres con DBT1, que ha sido atribuida a los efectos del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal o testicular. Se observaron influencias igualmente desfavorables en hombres respecto del hueso trabecular en adolescentes con DBT1, especialmente durante el inicio de la pubertad.

En estudios epidemiológicos de considerable magnitud, las mujeres con DBT1 presentan incrementos significativos en las tasas de fractura de cadera en comparación con las pacientes sin DBT.

En el presente estudio no se observó una correlación significativa entre los valores de DMO y la concentración de HbA_{1c} en ambos sexos. La ausencia de esta asociación podría explicarse por el hecho de que la HbA_{1c} refleja las concentraciones sanguíneas de glucosa durante los últimos 2 meses, mientras que el valor de la masa ósea representa una integración de influencias de larga data de parámetros metabólicos sobre el tejido óseo. Las concentraciones de HbA_{1c} en el presente estudio, aunque anormales, se encontraban relativamente bajas para pacientes con DBT1 y probablemente no representaban a la mayoría de ellos.

La falta de influencia del control glucémico y del inicio de la DBT sobre la DMO podrían indicar la participación de otros factores inherentes a la DBT además de la alteración de la homeostasis de los carbohidratos.

El análisis de regresión simple no reveló influencia alguna de la duración de la DBT sobre la DMO del hueso mixto o trabecular en ningún sexo, mientras que el análisis de regresión múltiple mostró la participación de la duración de la enfermedad sólo en las mujeres, lo que explicaría la variabilidad de los valores del hueso trabecular o mixto. En este último análisis, la duración de la DBT y la concentración de HbA_{1c} no pudieron explicar la varianza de las variables densitométricas en pacientes diabéticos de ambos sexos y en hombres diabéticos, ninguno de los parámetros antropométricos se ajustó en el mismo modelo. En mujeres diabéticas sólo la edad participó en este modelo.

En resumen, los hombres con DBT1 presentaron menor DMO en el hueso trabecular o mixto en comparación con hombres sanos de similares características antropométricas y con los valores promedio de DMO de la población masculina saludable. Las mujeres premenopáusicas con DBT1 mostraron menores valores de DMO sólo del hueso mixto en comparación con mujeres sanas y con valores promedio de DMO de mujeres saludables de la población.

El control glucémico no parece tener influencia sobre la masa ósea. La duración de la DBT afectó en forma negativa el hueso mixto sólo en hombres con DBT1.

Los autores sugieren la importancia de la detección sistemática de los pacientes con DBT respecto de la DMO a edades relativamente tempranas y de la implementación de medidas preventivas o terapéuticas acordes a cada situación.

Autoevaluación de Lectura

Señale con qué valores de puntaje T se define osteoporosis de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 1994:

- A. Menores de -1.**
- B. Mayores de -2.5.**
- C. Mayores de -1.**
- D. Menores de -2.5.**

[Respuesta Correcta](#)

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