



Volumen 13, Número 6, Julio 2007

Resúmenes SIIC

● LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA DUPLICAN EL RIESGO DE FRACTURAS EN ANCIANOS

Quebec, Canadá

Este gran estudio prospectivo señala que el uso diario de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina incrementa 2 veces el riesgo de fracturas por fragilidad ósea en individuos mayores de 50 años.

Archives of Internal Medicine 167(2): 188-194, Ene 2007

Autores:

Richards JB, Papaioannou A, Goltzman D

Institución/es participante/s en la investigación:

McGill University

Título original:

Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on the Risk of Fracture

Título en castellano:

Efecto de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina en el Riesgo de Fracturas

Introducción

La depresión es un trastorno frecuente en los ancianos, que afecta al 10% de la población en la atención primaria de los EE.UU. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son considerados los fármacos de primera línea para los síntomas depresivos de este grupo de edad debido a su perfil beneficioso de efectos adversos.

El uso de ISRS se asoció con aumento del riesgo de fracturas por fragilidad ósea. Estos datos, obtenidos de bases de datos administrativas, no controlaron de manera fiable los numerosos factores de confusión que podrían afectar la relación entre el uso de estos agentes y las fracturas (caídas, estilo de vida, síntomas de depresión, densidad mineral ósea [DMO]). En un análisis reciente efectuado en una cohorte de mujeres menopáusicas, el uso de antidepresivos tricíclicos se asoció con incremento del riesgo de fractura de cadera, incluso cuando se controlaron numerosos factores de confusión. Sin embargo, este estudio incluyó pocos sujetos en tratamiento con ISRS y, por lo tanto, no pudo demostrar la relación entre estos antidepresivos y las fracturas.

Algunas investigaciones recientes revelan un importante papel del sistema serotoninérgico en la fisiología del hueso. Se localizaron receptores funcionales de serotonina y transportadores de serotonina en osteoblastos y osteocitos, lo que sugiere un efecto modulador de la serotonina sobre el hueso.

Dada la alta prevalencia de uso de ISRS y la frecuencia de fracturas por fragilidad ósea en los ancianos, es importante determinar si el uso diario de estos agentes incrementa el riesgo de presentar este tipo de fracturas. Para esto, los autores examinaron el uso de ISRS en una

población seleccionada en forma aleatoria y en seguimiento de manera prospectiva durante 5 años, para evaluar la incidencia de fracturas por fragilidad ósea.

Métodos

El *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* realizó un seguimiento prospectivo de una cohorte seleccionada en forma aleatoria, de hombres y mujeres de más de 25 años. Los participantes fueron entrevistados para evaluar osteoporosis y el riesgo de fracturas asociado con esa enfermedad. Cinco años más tarde se realizó otra entrevista para reevaluar el grupo en seguimiento. En este análisis, realizado a partir de los datos del CaMos, los autores incluyeron sólo a los sujetos de 50 o más años en los que se obtuvo verificación radiográfica de las fracturas acontecidas. Los entrevistadores preguntaron por la medicación concomitante, su forma de administración y su frecuencia de uso. Los ISRS incluidos en este estudio fueron citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. El empleo de medicación se evaluó en 2 momentos: al inicio del estudio y transcurridos 5 años de la primera evaluación. Los participantes que refirieron uso diario de la medicación en ambas evaluaciones fueron considerados usuarios recurrentes. Se estandarizaron las dosis de los ISRS, de modo que la dosis de inicio habitual para un tratamiento antidepresivo se designó como 1 U (citalopram 20 mg/día, fluoxetina 20 mg/día, fluvoxamina 50 mg/día, paroxetina 20 mg/día y sertralina 50 mg/día). El incremento de la dosis del ISRS en 1 U era equivalente a duplicar la dosis inicial para el tratamiento de la depresión. La DMO se midió en las vértebras lumbares y en la cadera. Las fracturas por fragilidad ósea fueron aquellas producidas por traumas mínimos (por ejemplo, caídas desde la cama, desde una silla o desde la propia altura); todas las fracturas de este tipo fueron confirmadas radiológicamente. Diversos estudios anteriores demostraron que la asociación entre el uso de ISRS y el riesgo de fracturas podría estar influida de manera sustancial por numerosos factores de confusión; por lo tanto, los autores registraron numerosas covariables durante la evaluación inicial: información demográfica, peso, altura, antecedentes de tabaquismo durante los 6 meses previos al estudio, ingesta de alcohol durante el año previo al estudio, actividad física, historia de caídas, ingesta de calcio y de vitamina D y comorbilidades. También evaluaron los síntomas de depresión mediante cuestionarios validados. Se registró toda aquella medicación concomitante que se consideró covariable y que pudiera generar confusión: bisfosfonatos, antihipertensivos, diuréticos tiazídicos, corticosteroides durante 1 mes de tratamiento o más, terapia estrogénica de reemplazo en mujeres menopáusicas. El uso de benzodiazepinas de acción prolongada (clorazepato, diazepam, flurazepam), anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital), antipsicóticos (clorpromazina, clozapina, flufenazina, haloperidol, loxapina, olanzapina, perfenazina, quetiapina, risperidona, tioridazina, trifluoperazina) y antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina y trimipramina) fue registrado como covariable debido al incremento de caídas, fracturas, depresión y baja DMO asociadas con su uso.

Resultados

En total, 6 005 sujetos de más de 50 años fueron incluidos en el estudio; 934 fueron excluidos debido a la falta de registro de la DMO y 63 por la imposibilidad de realizar el seguimiento. La población resultante que completó el estudio fue de 5 008 sujetos, de los cuales 137 (2.7%) eran consumidores diarios de ISRS y 609 (12.2%) informaron síntomas depresivos. El primer grupo estaba conformado en su mayoría por mujeres, con síntomas depresivos, antecedentes de caídas y DMO baja. En esta subpoblación también fue más frecuente el uso de benzodiazepinas de acción prolongada y de anticonvulsivantes. A pesar de que en consumidores diarios de ISRS se informó mayor uso de corticosteroides, su administración fue mayormente por vía inhalatoria, que no presenta una relación clara con el aumento del riesgo de fracturas. El uso diario de ISRS se asoció con mayor riesgo de fracturas por fragilidad ósea. Luego de considerar todas las covariables mencionadas, la incidencia de fracturas se ajustó por la edad, la DMO total de cadera, el índice de Charlson modificado, la prevalencia de deformidad vertebral, la prevalencia de fracturas por fragilidad ósea al comienzo del estudio y el uso de estrógenos acumulado a lo largo de la vida de las mujeres. Las fracturas se produjeron en sitios relevantes (40% en el antebrazo, 21% en el

tobillo y el pie, 13% en la cadera, 13% en las costillas, 9% en el fémur y 4% en la espalda). Ninguna de las fracturas fue en el cráneo o en los dedos de las manos o pies.

En los consumidores diarios de ISRS se observó un efecto de dosis en las fracturas por fragilidad ósea, el riesgo de fracturas se incrementó 1.5, y se verificó menor supervivencia libre de fracturas en comparación con los sujetos que no recibían ISRS. Por último, los usuarios recurrentes de ISRS, aquellos que los emplearon durante los 5 años de seguimiento, mostraron un incremento del riesgo de fracturas por fragilidad similar a los sujetos tratados con estas drogas sólo durante la evaluación inicial.

El empleo diario de ISRS se asoció con aumento en el riesgo de caídas. La tasa de caídas en el mes previo al inicio del estudio en los sujetos que utilizaban ISRS diariamente fue 2.2 veces superior. El incremento de 1 U en la dosis diaria del ISRS conllevó al incremento de 1.5 veces en las caídas sucedidas durante el mes previo al inicio del estudio. Asimismo, el uso diario de ISRS se relacionó con menor DMO; se observó reducción en la DMO de cadera y de columna lumbar.

Discusión

El uso diario de ISRS se asoció con 2 veces más riesgo de presentar una fractura por fragilidad, incluso luego del ajuste por muchas variables potenciales de confusión. También se observó que este efecto de los ISRS sobre las fracturas depende de la dosis. Los sujetos que utilizaron ISRS durante la evaluación inicial o en todo el seguimiento mostraron riesgo similar de fracturas. A pesar de que el empleo diario de ISRS se relacionó con incremento en el riesgo de caídas y disminución de la DMO, es poco probable que el efecto de esta clase de drogas sobre las fracturas se explique totalmente por estos 2 mecanismos, dado que en el presente ensayo se controlaron las caídas y la DMO como variables. Dada la alta prevalencia de uso de los ISRS en la población general, estos resultados podrían tener importantes consecuencias para la salud pública. Estos agentes podrían incrementar el riesgo de fracturas debido a su actividad sobre la fisiología del hueso y por su efecto sobre el riesgo de caídas. En el hueso se han localizado receptores funcionales y transportadores de serotonina.

Los ISRS disminuyen la masa ósea y la fuerza de crecimiento del hueso en ratones; además, tienen efectos sobre el sistema cardiovascular. El tratamiento con ISRS en las ratas produce dilatación de las arteriolas del músculo esquelético y de la vasculatura cerebral, lo que puede generar hipotensión. En un estudio de pacientes mayores de 65 años, el uso de ISRS se asoció con mayor riesgo de síncope. Los resultados presentados por los autores sugieren que el uso diario de ISRS puede afectar de manera adversa la DMO y las caídas, pero la frecuencia de fracturas permanece elevada a pesar del ajuste por estos 2 factores de riesgo, lo que indica que otros mecanismos de acción, como la alteración en la calidad del hueso, pueda llevar a una reducción de su fuerza.

El puntaje del *Mini Mental State Examination* (MMSE) de la población en estudio fue alto en comparación con el de la población general. Esto refleja que, en este ensayo, la población incluida residía en la comunidad y que se excluyó a los residentes de hogares de ancianos. Según los autores, los resultados obtenidos demuestran una relación importante entre el uso diario de ISRS y las fracturas en pacientes mayores de 50 años, a pesar del puntaje normal del MMSE. Es posible que la relación entre el uso diario de ISRS y las fracturas sea de mayor magnitud en los pacientes con demencia, dado que esta enfermedad es un factor de riesgo independiente de fracturas.

El uso de corticosteroides se relacionó con incremento del riesgo de fracturas. En un metaanálisis de numerosos estudios de cohortes efectuados a gran escala, el riesgo de fracturas osteoporóticas asociadas con el uso de corticosteroides fue de 1.66 para sujetos mayores de 50 años. Según los autores, el empleo diario de ISRS se asocia con riesgo de fractura de magnitudes similares al asociado con el uso de corticosteroides.

Los análisis previos sobre el riesgo de fracturas producido por los ISRS se basaban en datos administrativos y estaban limitados debido a la falta de control de los factores de confusión, como las caídas, la DMO, la actividad física y la ingesta de alcohol.

Existen numerosas debilidades y puntos fuertes inherentes a este estudio: primero, se desconoce la duración del uso de los ISRS de los sujetos, lo que excluye la posibilidad de estimar el efecto del

tiempo de uso de estos agentes en las fracturas. Sin embargo, el riesgo de incidencia de fracturas por fragilidad ósea se incrementó de manera similar en los sujetos que refirieron uso diario únicamente en la evaluación inicial y en los que refirieron empleo diario en la evaluación inicial y en la posterior, realizada a los 5 años. Es posible, aunque no verificable, que muchos de estos sujetos utilizaran los ISRS diariamente durante 5 años. Segundo, los participantes de este estudio no fueron evaluados por un psiquiatra para confirmar el diagnóstico de depresión; en su lugar se utilizaron herramientas diagnósticas validadas. Tercero, y más importante, los estudios previos que analizaron la relación entre depresión y fracturas, que controlaron las caídas, no encontraron asociación entre ambas variables. Los síntomas depresivos tampoco se relacionaron con fracturas por fragilidad ósea en este trabajo. Un punto fuerte de este estudio es el limitado potencial de sesgo de determinación, dado que la incidencia de las fracturas se determinó radiológicamente. Por último, como en todos los estudios observacionales, es posible que el uso diario de ISRS esté asociado con un factor de confusión desconocido, que no fue controlado en este trabajo. Este gran estudio prospectivo de pacientes mayores de 50 años provee información que señala que el uso diario de ISRS incrementa 2 veces el riesgo de fracturas por fragilidad ósea. Los ancianos presentan riesgo elevado de presentar osteoporosis y depresión. El uso diario de ISRS para tratar la depresión en esta población puede incrementar el riesgo de fracturas. Estos riesgos deben ser balanceados contra los beneficios obtenidos por el tratamiento de la depresión con ISRS. Debido a la alta tasa de empleo de estos agentes entre la población general, y entre los ancianos en particular, señalan los autores, se necesitan nuevos estudios prospectivos y controlados para confirmar los hallazgos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el incremento en el riesgo de fractura por fragilidad ósea en los ancianos en tratamiento diario con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina?

- A. No incrementan el riesgo.**
- B. El incremento del riesgo es de 1 vez.**
- C. El incremento del riesgo es de 2 veces.**
- D. El incremento del riesgo es de más de 2 veces.**

Respuesta Correcta

● EVALUAN LA ACCION DE LA TERIPARATIDA SOBRE LA OSTEOPOROSIS GRAVE EN PACIENTES ANCIANAS

Catania, Italia

El tratamiento durante un año con teriparatida incrementó considerablemente la densidad mineral ósea, redujo la aparición de nuevas fracturas, se asoció con disminución del consumo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y mejoró la calidad de vida.

Archives of Gerontology and Geriatrics 44(Supl. 1):249-258, 0 2007

Autores:

Manuele S, Sorbello L, Mageri D

Institución/es participante/s en la investigación:

Università degli Studi di Catania

Título original:

The Teriparatide in the Treatment of Severe Senile Osteoporosis

Título en castellano:

La Teriparatida en el Tratamiento de la Osteoporosis Senil Grave

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad de etiopatogenia multifactorial, prevalente en personas mayores de 65 años que se asocia con la aparición de fracturas, lo que resulta en una causa importante de morbimortalidad. Las características fundamentales de la enfermedad son la pérdida progresiva de hueso y las alteraciones de la microestructura y macroarquitectura del hueso remanente. Esto conduce a una pérdida de la resistencia ósea que predispone a la aparición de fracturas, incluso por pequeños traumatismos. La pérdida de hueso no es igual en todo el esqueleto; el cuello femoral y la columna vertebral son los sitios más afectados. Las fracturas osteoporóticas del cuello del fémur son las que provocan mayor incapacidad y mortalidad (RR de muerte a 3 años = 4.5).

La progresiva reducción de la actividad física, la disminución de los niveles de hormonas sexuales y el déficit nutricional son factores que contribuyen a la aparición de osteoporosis en la vejez. El tratamiento de la enfermedad tiene por objetivo reducir el riesgo de fracturas a través de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Entre estas últimas se destacan los cambios en la dieta y la actividad física. Las medidas farmacológicas incluyen a varios tipos de fármacos: bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato); moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (raloxifeno); fármacos de acción dual (ranelato de estroncio); hormona paratiroidea (PTH); terapia de reemplazo hormonal; y calcitonina, ipriflavona, fluoruros y diuréticos tiazídicos. La PTH tiene acciones catabólicas sobre el hueso, lo que incrementa la resorción ósea, con la consecuente pérdida de tejido. Sin embargo, estudios recientes muestran que esta hormona tiene acción dual; cuando sus niveles en plasma se incrementan en forma sostenida se estimula la actividad osteoclástica, en tanto que ocurre lo contrario cuando se la administra en forma de pulsos.

La teriparatida –o PTH recombinante, rhPTH (1-34)– induce la formación de hueso de buena calidad mediante la estimulación de la actividad osteoblástica y el incremento de la reabsorción intestinal y en los túmulos renales de calcio así como la eliminación renal de fósforo. Se la considera esencialmente una hormona catabólica para los huesos. A nivel celular, promueve la diferenciación e inhibe la apoptosis de los osteoblastos y, a su vez, actúa sobre la diferenciación de los osteoclastos. Después de un ciclo terapéutico (18 a 20 meses), su efecto se extiende por más de 4 años. Actualmente, se reserva como tratamiento para los pacientes con muy baja densidad ósea y al menos una fractura secundaria a osteoporosis.

El presente estudio evaluó la eficacia de la teriparatida en ancianos con osteoporosis grave. Para ello, se efectuaron determinaciones seriadas de la densidad mineral ósea (DMO) expresada en T-score –antes del comienzo del estudio, a los 6 meses y a los 12 meses– y se estudió el impacto sobre la calidad de vida a través del cuestionario QUALEFFO.

Materiales y métodos

Participaron del estudio 40 mujeres ancianas entre los 73 y 83 años (promedio 78 ± 5 años) que habían recibido tratamiento previo con alendronato, 70 mg por semana ($n = 15$); risedronato, 35 mg por semana ($n = 10$) y raloxifeno, 60 mg/día ($n = 15$). Todas estas mujeres recibieron a lo largo de 1 año 20 $\mu\text{g}/\text{día}$ de teriparatida en forma subcutánea, junto con suplementos diarios de calcio (1 g) y vitamina D (800 UI). A todas las pacientes se les realizó densitometría ósea de la columna vertebral y de la porción proximal del fémur al comienzo del estudio, a los 6 meses y a los 12 meses. Se registraron los cambios en el consumo de antiinflamatorios no esteroides (AINE) a lo largo del estudio y las modificaciones en la calidad de vida.

Resultados

El valor promedio de T-score (medido a nivel de la columna lumbar) fue de -3.89 ± 0.28 al

comienzo del estudio; y se incrementó a valores promedios de -3.58 ± 0.34 a los 6 meses y de -3.40 ± 0.40 a los 12 meses, lo que significó un incremento del 12.03% en la densidad mineral ósea (DMO). Se observó la misma tendencia en la región femoral; en esta zona, el T-score promedio fue de -2.89 ± 0.29 al comienzo, luego se incrementó a -2.78 ± 0.32 (3.55%) a los 6 meses y finalmente a -2.66 ± 0.43 (7.93%) a los 12 meses.

El consumo de AINE se redujo un 65% al final del estudio. Los resultados del cuestionario QUALEFFO sobre calidad de vida mejoraron, de 144 ± 20 al inicio a 120 ± 18 a los 6 meses y 86.6 ± 16 a los 12 meses. Al final del tratamiento, la incidencia de dolor se redujo un 40.3%. Las actividades de la vida diaria también mejoraron, lo que se tradujo en una mayor capacidad para efectuar tareas cotidianas del 16.7% a los 6 meses y del 33.3% a los 12 meses.

Se optimizaron las tareas domésticas y las funciones locomotoras, al igual que el puntaje total del cuestionario QUALEFFO, que pasó de un valor promedio de 120 ± 24 al comienzo del estudio, a 98 ± 22 a los 6 meses y 68 ± 24 a los 12 meses. El 14.3% de las pacientes a los 6 meses y el 35.7% a los 12 meses declararon percibir mejoría en su estado de salud. El estado de ánimo de las participantes también mejoró progresivamente a lo largo del estudio.

Discusión y conclusión

Los primeros estudios que utilizaron teriparatida datan de la mitad del siglo pasado cuando, en animales de experimentación (ratas), se comprobó que la administración de extractos de PTH se asoció con incremento del contenido mineral de los huesos. En 1976, Reeve y colaboradores informaron que la inyección diaria de pequeñas dosis de un fragmento sintético de la PTH humana incrementó la formación ósea en 4 mujeres con osteoporosis. En el presente estudio, se probaron los efectos de la teriparatida (PTH recombinante humana) en el tratamiento de la osteoporosis senil grave, dado que tras de 12 meses de tratamiento con teriparatida se comprobó un aumento evidente de la densidad mineral ósea.

Se sabe que el hueso trabecular responde más rápidamente al estímulo que induce remodelación, por lo que los beneficios se observaron más tempranamente a nivel de la columna vertebral, donde predomina esta composición ósea. El hueso compacto tienen una respuesta más lenta a la acción del fármaco; por ello, los beneficios en regiones del esqueleto donde predomina esta estructura (fémur) se observaron en forma más tardía.

A nivel del hueso cortical, la teriparatida induce aposición sobre el periostio y favorece, al menos inicialmente, la resorción de hueso endocortical, lo que provoca un incremento transitorio y reversible de la porosidad ósea. Sin embargo, este incremento no tiene influencia negativa sobre la calidad del hueso, dado que se trata de un proceso transitorio que está equilibrado por la aposición de tejido óseo en las superficies del periostio y del endostio, lo que modifica la arquitectura del hueso y mejora su resistencia. Este mecanismo explica la reducción del riesgo de fracturas.

Durante el estudio, ninguna participante presentó nuevas fracturas (vertebrales o no vertebrales). Neer y colaboradores (2001) evaluaron en un estudio aleatorizado que incluyó a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis ($n = 1\ 637$) la terapia con teriparatida durante 21 meses. Las mujeres tratadas con el fármaco presentaron reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

El tipo de tratamiento recibido antes de la teriparatida influye en la respuesta a este fármaco. La terapia previa con bifosfonatos –que principalmente inhiben la resorción ósea– se asocia con respuesta más lenta a la teriparatida. En cambio, la administración previa de raloxifeno –que tiene menor capacidad para inhibir la resorción– origina una respuesta más rápida.

El presente trabajo demostró que el uso de teriparatida se asoció con reducción considerable en la incidencia de dolor y, en consecuencia, de la necesidad de AINE. Además, se registró una importante mejoría de la calidad de vida, lo que aseguró que todas las mujeres mantuvieran adecuada adherencia al tratamiento.

En conclusión, el tratamiento con teriparatida en mujeres con osteoporosis grave incrementa considerablemente la densidad mineral ósea, mejora la calidad de vida y se asocia con reducción del consumo de AINE y de aparición de nuevas fracturas.

Autoevaluación de Lectura

El tratamiento con teriparatida se asocia a:

- A. Reducción de la incidencia de nuevas fracturas.
- B. Disminución del dolor.
- C. Incremento en la densidad mineral ósea.
- D. Todas son correctas.

[Respuesta Correcta](#)

● EVALUAN FACTORES CLINICOS QUE PERMITAN PREDECIR EL RIESGO DE FRACTURAS

Utrecht, Países Bajos

Se propone un sistema de puntuación basado en información clínica habitualmente disponible, para evaluar el riesgo de fracturas en una población y así dirigir los recursos diagnósticos.

QJM 99(10):673-682, Oct 2006

Autores:

van Staa TP, Geusens P, Cooper C

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

A Simple Clinical Score for Estimating the Long-Term Risk of Fracture in Post-Menopausal Women

Título en castellano:

Puntuación Clínica Simple para la Estimación del Riesgo de Fractura a Largo Plazo en Mujeres Posmenopáusicas

Introducción

En las mujeres ancianas, las fracturas por osteoporosis son una causa importante de morbilidad y mortalidad, y se ha demostrado que, principalmente, están determinadas por la densidad mineral ósea (DMO), aunque éste no es el único factor de riesgo. En consecuencia, el tamizaje poblacional generalizado no está recomendado sino que se aconsejan estrategias de detección de casos individuales que puedan beneficiarse con el tratamiento, seleccionados por la presencia de factores clínicos de riesgo. Esta estrategia posibilita intervenir en aquellos casos con valores de DMO ubicados por debajo de un umbral determinado.

Se han desarrollado diferentes escalas para predecir el riesgo de DMO reducida y fracturas a largo plazo, basadas en factores clínicos; un ejemplo es el índice FRACTURE, diseñado a partir de datos del *Study of Osteoporotic Fractures*. En el presente trabajo, el objetivo principal fue realizar la estimación del riesgo de fracturas a largo plazo en una gran población general de mujeres posmenopáusicas.

Métodos

Se obtuvieron datos de historias clínicas computarizadas de médicos generalistas del Reino Unido, responsables de la atención primaria y de la derivación a especialistas. Estos datos se encuentran

registrados en la base *The Health Improvement Network* (THIN) e incluyen informes demográficos, de prescripciones, derivaciones a especialistas, internaciones hospitalarias y evolución. Respecto de las fracturas, la base THIN ha sido validada en una investigación de la base de datos de médicos generalistas, denominada *General Practice Research Database* (GPRD), en la que se comprobó que el diagnóstico de fractura de cadera fue confirmado por estos profesionales en el 91.0% de los casos.

Población evaluada. Fueron incluidas mujeres de 50 años o más, registradas en la base THIN, para las cuales se realizó la estimación del riesgo de fractura a 5 y 10 años. Se consignaron los antecedentes de fracturas de todo tipo; los casos fueron definidos como pacientes que, durante el seguimiento, presentaron alguna fractura clínica por osteoporosis (radio, cúbito, húmero, costillas, fémur, cadera, pelvis o vértebras), excepto las producidas en los 3 meses previos al estudio. Como factores de riesgo se tomaron en cuenta el índice de masa corporal (IMC) y el hábito de fumar, además de incluir enfermedades y medicamentos con incremento demostrado del riesgo de fracturas. Entre los fármacos, se hallaron varios agentes con acciones sobre el sistema nervioso central, administrados en los 6 meses previos (anticonvulsivos, hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos, drogas antipsicóticas y antiparkinsonianas); además del antecedente de menopausia temprana y de caídas, en los 6 a 18 meses precedentes. También se consideró la presencia de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, artritis reumatoidea y enfermedad intestinal inflamatoria, con registro de los datos de atención del médico generalista o de internación con cualquiera de estos diagnósticos, en los 6 meses previos al estudio. El seguimiento fue dividido en períodos de 6 meses, con reevaluaciones de la presencia de factores de riesgo y edad al inicio de cada período.

Métodos estadísticos. La estimación de los riesgos de fractura a largo plazo, para cada participante, se realizó con modelos de Cox de riesgos proporcionales; también se valoraron las interacciones entre edad y factores de riesgo, con un nivel de significación estadística de $p = 0.05$. Los puntajes de riesgo para cada paciente se calcularon por el promedio de los valores durante el seguimiento, dado que se modifican con el tiempo; así, el puntaje representa la probabilidad de fractura condicionada por la supervivencia de cada individuo y el promedio de las tasas de riesgo permitió las estimaciones a 5 y 10 años. Los modelos de Cox fueron evaluados por varios métodos, para comparar las probabilidades de fractura observadas con las preestablecidas; además, se emplearon curvas ROC (características operador-receptor) con estimación de las áreas correspondientes bajo la curva.

Las fracturas vertebrales son frecuentemente subdiagnosticadas, por lo que se realizó la comparación con las tasas de fracturas vertebrales morfométricas del *European Prospective Osteoporosis Study* (EPOS). Las tasas de fracturas del EPOS eran 18 veces mayores a las informadas en la base THIN, por lo que los autores utilizaron la mitad de este cociente e incluyeron el parámetro en la puntuación de riesgo. Se asumió que los efectos de los factores de riesgo eran similares para todas las poblaciones, para fracturas vertebrales morfométricas y clínicamente sintomáticas.

Validación del modelo predictivo. Para la validación de los datos obtenidos se evaluaron los informes de la GPRD, que abarcaron 50 000 mujeres con edades ≥ 50 años, con exclusión de los casos cuyos datos clínicos se habían utilizado también para la base THIN. En ambas poblaciones se compararon los riesgos relativos para cada factor de riesgo; además, se evaluaron las tasas de fracturas esperadas y observadas en la base THIN, en relación con los factores de riesgo.

Resultados

Fueron evaluadas 366 104 mujeres de 50 años o más, durante 5.8 años (mediana de 4.7 años), entre las que se presentaron 6 453 casos de fracturas de cadera, 1 610 fracturas vertebrales con manifestaciones clínicas y 14 011 fracturas por osteoporosis en otras localizaciones.

Entre los principales factores de riesgo se encontraron la edad, el IMC reducido y los antecedentes

de caídas y de fracturas; asimismo, la presencia de alguna de las enfermedades crónicas seleccionadas también incrementó el riesgo de fracturas, en especial en pacientes con internaciones o consultas recientes con el médico generalista. Como ejemplo puede mencionarse una mujer de 65 años, con antecedentes de caídas y fracturas e IMC reducido, con puntaje total de riesgo para fractura de cadera de 37 (13 por edad, 6 por IMC reducido, 10 por los antecedentes de caídas y 8 por las fracturas = 37 puntos); a 5 años, este riesgo fue de 4.1% (intervalo de confianza del 95% [IC]: 4.0-4.2%). En pacientes con puntajes de 10, 30 y 50, los riesgos a 5 años para fractura de cadera fueron de 0.3% (IC: 0.3-0.4%), 2.2% (IC: 2.1-2.2%) y 13.1% (IC: 12.5-13.7%), respectivamente. La evaluación de la distribución de riesgos en la población indicó que, para mujeres de 80 a 89 años, la mediana para fractura de cadera fue de 38 (percentilo 90 = 46), mientras que el área bajo la curva ROC fue de 0.84 para fractura de cadera, 0.69 para fracturas vertebrales con manifestaciones clínicas y 0.60 para otras fracturas por osteoporosis. El conjunto de datos de la GPRD, utilizado para la validación, abarcó 32 728 pacientes con un promedio de seguimiento de 5.6 años, y mostró tasas de fracturas superiores a las de la base THIN en 31%; además, estas diferencias fueron de +64% para fracturas vertebrales clínicas y de +35% para de otra clase. La estratificación de los riesgos de fractura dentro de cada conjunto de datos demostró buena concordancia entre los riesgos preestablecidos y los observados.

Discusión

El sistema de puntuación presentado resulta fácilmente aplicable para la estimación del riesgo de fracturas en pacientes individuales, dado que está basado en información clínica habitualmente disponible; además, señalan los autores, permite la identificación de los casos de alto riesgo. El valor de los factores clínicos para la predicción del riesgo de fracturas ha sido evaluado previamente en numerosos estudios, como el índice FRACTURE o el sistema desarrollado en el estudio EPIDOS para fracturas de cadera, que considera edad, factores neuromusculares (marcha lenta, disminución de la agudeza visual y dificultades para caminar en tándem) y antecedentes de caídas. El estudio de Rotterdam consideró edad, sexo, estatura, peso, hábito de fumar y utilización de elementos auxiliares para caminar; además, se han diseñado diversos esquemas más para evaluación del riesgo, destinados a identificar mujeres con osteoporosis. Los autores señalan que los sistemas disponibles resultaron útiles para identificar pacientes de riesgo en la población estudiada, sin grandes diferencias en los valores hallados para fractura de cadera, incluso con un sistema muy sencillo que evalúa sólo edad y peso (*Osteoporosis Self-Assessment Tool*). Estos esquemas simples pueden ser útiles para valorar grandes muestras de población general, pero pueden subestimar el riesgo cuando se analizan pacientes con factores que no están incluidos.

Entre las variables consideradas importantes para estimación del riesgo se encuentran el bajo peso e IMC; así, en este y otros estudios se ha demostrado que el exceso de peso e IMC brindan un efecto protector significativo contra el riesgo de fractura de cadera, atribuido a la acción de la protección directa del tejido adiposo, a la producción periférica de estrógenos o a la mejor ingesta de nutrientes, incluso calcio y proteínas. El peso reducido y el bajo IMC podrían ser indicadores de otras situaciones asociadas con mayor riesgo de osteoporosis o fracturas; en efecto, el peso corporal < 59 kg puede servir como una medida simple y de sensibilidad aceptable para predecir osteoporosis, aunque inespecífica, al igual que los antecedentes de fracturas.

Según los autores, en el presente trabajo se confirmó la utilidad de los factores clínicos de riesgo para identificar individuos con alta propensión a las fracturas, dado que esta posibilidad permite la selección de pacientes que deben efectuar estudios diagnósticos. Sin embargo, el tipo de intervención necesaria en cada caso no está determinada por la magnitud absoluta del riesgo de fractura, porque en éste intervienen factores óseos y relacionados con las caídas. Así, las medidas destinadas a reducir las caídas pueden ser de escasa utilidad en presencia de alteraciones en la microarquitectura ósea o bajo IMC, mientras que en pacientes con alta propensión a las caídas puede resultar poco efectiva la indicación de bisfosfonatos, útiles en presencia de DMO reducida, pero no valores normales.

Los autores afirman que un sistema simple de valoración del riesgo, basado en la edad, el IMC, los

antecedentes de fracturas y caídas, otras enfermedades y el uso concomitante de fármacos, puede ser de utilidad para establecer el riesgo absoluto de fracturas a largo plazo; asimismo, puede servir como criterio para dirigir las acciones de prevención o investigación hacia los pacientes de mayor riesgo.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el principal factor relacionado con mayor riesgo de fracturas por osteoporosis?

- A. El hábito de fumar, en especial en pacientes menores de 65 años.
- B. El índice de masa corporal elevado.
- C. Los antecedentes de caídas y fracturas, en pacientes con bajo peso.
- D. La no utilización de elementos auxiliares para pararse y caminar.

[Respuesta Correcta](#)

UTILIDAD DE LA ABSORCIOMETRIA DE RAYOS X DE ENERGIA DUAL PARA LA VALORACION DEL RIESGO DE NUEVAS FRACTURAS

Albuquerque, EE.UU.

La absorciometría de rayos X de energía dual para detectar fracturas vertebrales puede modificar el diagnóstico, mejorar la clasificación del riesgo de los pacientes e identificar aquellos que pueden beneficiarse con el tratamiento preventivo.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 91(11):4215-4222, Nov 2006

Autores:

Lewiecki EM, Laster AJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Clinical Review: Clinical Applications of Vertebral Fracture Assessment by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry

Título en castellano:

Revisión Clínica: Aplicaciones Clínicas de la Valoración de Fracturas Vertebrales por Absorciometría de Rayos X de Energía Dual

La osteoporosis (OP) es una enfermedad asintomática hasta que aparecen las fracturas de cadera o extremidades (habitualmente después de una caída) o vertebrales (por lo general, sin traumatismo previo). Estas últimas son las fracturas por fragilidad más comunes: se estima que el 5% de las mujeres caucásicas de 50 años y que el 25% de aquellas de 80 años presentan al menos 1 fractura vertebral (FV). Las FV reducen la función pulmonar y ocasionan dolor lumbar crónico, pérdida de la estatura, cifosis, malestar abdominal e incapacidad; además, se asocian con mayor mortalidad. De hecho, se observó que el índice de muerte a los 5 años de una FV es de aproximadamente 20% más alto que el esperado y mayor en hombres que en mujeres. Además, la

mortalidad es mayor cuanto más alto el número de FV. Las FV –inclusive cuando son asintomáticas– generan gran limitación funcional. Su presencia eleva en aproximadamente 4.4 veces el riesgo de aparición de nuevas FV y de fracturas en otras localizaciones anatómicas. El riesgo de una nueva FV en el transcurso del año que sigue a un primer episodio es del 19%; el aumento del riesgo de otras fracturas es independiente de la densidad mineral ósea (DMO). Por este motivo, la *National Osteoporosis Foundation* recomienda que todos los pacientes con FV reciban tratamiento para la OP, independientemente de la DMO. En la actualidad se dispone de fármacos eficaces para reducir el riesgo de fracturas en pacientes de alto riesgo.

En individuos con dolor lumbar, por lo general no se realizan radiografías de columna y en aquellos sin dolor, el estudio es más infrecuente aún. Además, este procedimiento no detecta todas las FV y se estima que el índice de falsos negativos es cercano al 45% en América y del 29% en Europa, África y Australia, de manera tal que es necesario aplicar estudios más sensibles para diagnosticar correctamente la presencia de FV. En esta revisión, los autores analizaron la utilidad clínica de la valoración de las FV (VFV) por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA [*dualenergy x-ray absorptiometry*]).

Estudios de columna

Actualmente, las FV pueden identificarse en la radiografía de columna, con tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear, centellograma y DEXA, cada uno de los cuales se asocia con diferente resolución, exposición a rayos, costo y aplicabilidad en general.

La radiografía de columna tiene una resolución aceptable y es un procedimiento económico; sin embargo, la exposición a rayos es considerable. La TC tiene mejor resolución pero no está al alcance de todos los centros; es más costosa e involucra mayor exposición a la radiación. Por su parte, la resonancia magnética nuclear es de gran ayuda para diagnosticar otras enfermedades óseas que también pueden ser causa de fractura (por ejemplo, procesos malignos). La centellografía brinda información sobre la antigüedad de la fractura pero sólo puede realizarse en algunos centros; su costo es alto y no puede efectuarse en todos los pacientes. La VFV por DEXA expone a menos radiación que la radiografía convencional y tiene buena resolución, aunque la visualización de la columna por encima de T7 no es tan confiable. Además, al igual que la radiografía y la TC, no permite estimar la edad de la lesión a menos que se disponga de un estudio previo para la comparación.

Indicaciones de la VFV

Muchos especialistas recomiendan la VFV en combinación con la determinación de la DMO para identificar mejor los pacientes que pueden beneficiarse con el tratamiento farmacológico específico. Como sucede con cualquier otro procedimiento diagnóstico, no debe realizarse a menos que los resultados influyan en el tratamiento del paciente. En este sentido, la *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) ha establecido recomendaciones puntuales. La reducción de la estatura de más de 4 cm es un factor de riesgo de FV, aunque la alteración también puede obedecer a otras situaciones; por ejemplo, enfermedad degenerativa de discos o cambios posturales. Según los resultados de diversos estudios, el umbral de 4 cm sugerido por la ISCD se asocia con un *odds ratio* (OR) de FV de 2.8 a 2.9 en mujeres. En cambio, otros grupos proponen un punto de corte de más de 6 cm, asociado con un OR de 2.8, sensibilidad del 30% y especificidad del 94% para FV en mujeres posmenopáusicas. En una investigación se comprobó que la pérdida de estatura de más de 2 cm en el transcurso de 3 años se acompaña de sensibilidad del 35.5% y especificidad del 93.6% en la predicción de fracturas nuevas. La presencia de fracturas y el tratamiento con corticoides representan factores importantes de riesgo de nuevas FV, independientemente de la DMO; lo mismo sucede con la cifosis, aunque el trastorno no obedezca a FV.

Definición de FV

Esta definición debe estandarizarse; entre otras funciones, debe permitir separar con claridad las FV de otras deformaciones de columna no asociadas con este tipo de fracturas. Sin embargo, en la

actualidad no se dispone de ningún procedimiento que reúna todos los requisitos; cualquiera que se aplique debe poder diagnosticar FV leves que también elevan el riesgo de manera considerable. En este contexto, un procedimiento muy sensible puede asociarse con un índice elevado de falsos positivos y, por lo tanto, en la indicación injustificada de tratamiento. Por el contrario, un método que no tiene la sensibilidad adecuada se asocia con un índice alto de falsos negativos y, por ende, con falta de tratamiento en pacientes en quienes realmente está indicado.

Las estrategias para diagnosticar FV pueden ser cuantitativas (morfométricas), semicuantitativas (SC, combinación de la valoración morfométrica y visual) y cualitativas (visual). Por lo general, los métodos morfométricos se utilizan en estudios de población y en trabajos clínicos. La inspección visual en combinación con la morfometría representa la estrategia recomendada por la ISCD para la detección de FV. El análisis SC (metodología de Genant) permite clasificar las FV en leves o grado 1 (20% al 25% de pérdida de la altura vertebral), moderadas o grado 2 (25% al 40% de pérdida) y graves o grado 3 (pérdida superior al 40%).

Comparación de la radiografía y de la VFV en el diagnóstico de las FV

Varios estudios demostraron que la VFV tiene una eficacia semejante a la de las radiografías comunes de columna en la detección de FV, cuando se utiliza el método SC de Genant. En un estudio en mujeres de 65 años o más, la sensibilidad de la VFV fue del 87% a 93% en la detección de FV moderadas a graves, con una especificidad del 93% a 95%; en cambio, la VFV no fue superior a la radiografía en la identificación de FV leves o en pacientes con escoliosis o artrosis del espacio discal moderada o grave, en coincidencia con varias investigaciones que confirmaron la dificultad para establecer el diagnóstico de FV leves o de aquellas asociadas con otras alteraciones óseas (escoliosis y artrosis). Las radiografías también son de utilidad limitada para identificar FV leves (grado 1). En el estudio multicéntrico *IMproving Measurements of Persistence on Actonel Treatment*, realizado en mujeres posmenopáusicas, el índice de falsos negativos (al utilizar la valoración SC de Genant) en general fue del 34% (29.5% a 46.5%, según la región); a su vez, el mayor índice de falsos negativos se observó en el grupo con FV leves (56% en comparación con el 36% para aquellas de grado 2 y del 9% en las de grado 3). La concordancia entre observadores al utilizar la VFV fue muy buena, de manera tal que los profesionales con entrenamiento limitado se equivocarían menos al analizar la VFV que al interpretar los resultados radiológicos. En un trabajo en 136 mujeres posmenopáusicas sometidas a radiología y a VFV, la eficacia diagnóstica de esta última estrategia fue del 97%, con excelente concordancia entre los observadores.

Relación entre costo y eficacia de la VFV

El tratamiento farmacológico puede reducir el riesgo de fracturas en pacientes de bajo riesgo (sujetos sin DMO baja y sin otros factores de predisposición), un fenómeno que se confirmó en la *Womens's and Health Initiative*, en la que las participantes recibieron terapia de reemplazo hormonal con estrógenos más progestinas; sin embargo, el tratamiento de todas estas mujeres no parece ser favorable en términos de costo y eficacia. El *Osteoporosis Research Advisory Group* realizó un metaanálisis de estudios controlados al respecto y encontró que el número necesario de pacientes a tratar con bisfosfonatos para evitar una FV en sujetos de riesgo bajo es 25 veces mayor en comparación con mujeres de riesgo elevado (DMO baja y riesgo de FV a los 2 años –en ausencia de tratamiento– de 2.88%). Por lo tanto, siempre es más adecuado identificar y tratar a las pacientes de alto riesgo. Un análisis que aplicó el modelo Markov de costo y utilidad concluyó que el alendronato no se asocia con efectos favorables en términos de costo y eficacia en mujeres posmenopáusicas con *T-score* de cadera menor de -2.5 y sin antecedente de fracturas clínicas o de factores de riesgo independientes de la DMO. En conjunto, los estudios de este tipo sugieren que la estrategia más favorable consiste en realizar radiografía de columna en mujeres con *T-score* por debajo de -1.5 y tratar a aquellas con 1 o más deformidades de columna. Sin embargo, la VFV –un procedimiento menos costoso y con igual capacidad diagnóstica– podría ser de mayor beneficio en este sentido.

Tratamiento farmacológico según la presencia de FV detectadas en la VFV

La mayoría de las guías de OP establece que las pacientes con diagnóstico densitométrico de OP (*T-score* igual o inferior de -2.5) quizá se beneficien a partir del tratamiento farmacológico; en cambio, las mujeres con un *T-score* por encima de -1.5 tienen poca probabilidad de beneficiarse. El tratamiento estaría recomendado en pacientes con *T-score* de -1.5 a -2.5 y con factores de riesgo de fractura. Sin embargo, los factores a considerar difieren según las distintas guías.

La utilidad principal de la VFV consiste en identificar pacientes con FV no diagnosticadas, con elevado riesgo de fracturas. En un estudio de 482 mujeres posmenopáusicas, la VFV reveló que el 18% tenía 1 o más FV. En el 18% y 13% de las participantes con diagnóstico de osteopenia o con DMO normal, respectivamente, se definió OP en función de la detección de FV. De no haberse realizado la VFV, estas pacientes hubieran permanecido sin diagnóstico.

Por lo general, las fracturas aparecen en pacientes con *T-score* superior a -2.5; en un trabajo realizado en 671 mujeres posmenopáusicas sometidas a estudio radiográfico rutinario de columna, el 48% de las FV aparecieron en pacientes con *T-score* que sugería osteopenia; por lo tanto, la evaluación del riesgo sólo en función de la DMO puede reducir la posibilidad de identificar pacientes con mayor probabilidad de tener una fractura y, por lo tanto, que pueden beneficiarse con el tratamiento. Asimismo, el estudio Rotterdam efectuado en 7 806 hombres y mujeres mostró que el 79% de las fracturas no vertebrales en varones y el 66% de las que aparecieron en mujeres se produjeron en sujetos con *T-score* de cuello femoral por encima de -2.5. Además, el 54% de las 8 065 participantes del *Study of Osteoporotic Fractures* tuvo fractura de cadera a pesar de mostrar un *T-score* por encima de -2.5. Varios estudios aleatorizados y controlados con placebo revelaron que el tratamiento de pacientes con osteopenia y FV reduce el riesgo de fracturas futuras.

Estudios de imágenes adicionales después de la VFV

La VFV se utiliza para detectar FV en pacientes en los que el diagnóstico puede influir en la terapia; cuando se considera que este procedimiento no es suficientemente sensible pueden solicitarse otros estudios, de nuevo, si es que los resultados pueden inducir cambios en el tratamiento del paciente.

Aspectos relacionados con la calidad de la VFV

Para que el procedimiento tenga el mayor rendimiento es necesario cumplir con las recomendaciones del productor del equipo, los profesionales que realizan los estudios deben estar adecuadamente entrenados y los médicos deben interpretar correctamente los resultados.

Conclusiones

Las FV son las más frecuentes producidas por fragilidad; sin embargo, aún hoy pasan inadvertidas en muchas circunstancias. Se asocian con morbilidad y mortalidad considerables y con incremento del riesgo de otras fracturas en el futuro, independientemente de la DMO. Sin embargo, se requiere una amplia experiencia para interpretar los resultados y para reducir, al máximo posible, la incidencia de falsos negativos o positivos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son las ventajas de la valoración de fracturas vertebrales mediante absorciometría de rayos X de energía dual?

- A. Expone al paciente a menos radiación que la radiografía convencional de columna.**
- B. Puede modificar la clasificación del riesgo.**
- C. Permite identificar pacientes que pueden beneficiarse con el tratamiento.**
- D. Todas ellas.**

[Respuesta Correcta](#)

REVISION SOBRE LA SALUD OSEA EN LA ADOLESCENCIA

Akron, EE.UU.

La adolescencia es el período más importante para la salud ósea debido a que más de la mitad del pico de masa ósea se acumula en este momento. Este artículo presenta un análisis pormenorizado al respecto.

Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 160(10):1026-1032, Oct 2006

Autores:

Loud KJ, Gordon CM

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Adolescent Bone Health

Título en castellano:

Salud Osea en la Adolescencia

Introducción

El pico de masa ósea (PMO), el “banco óseo” que un individuo arrastra por el resto de su vida, quizá se alcance en la adolescencia tardía y es posible que el período crítico para la acumulación ósea se produzca mucho antes. Al menos el 26% de la masa ósea mineral total del adulto se adquiere durante el período de 4 años cercano al pico de la velocidad de crecimiento y hasta el 60% durante los años peripuberales restantes. El PMO es uno de los factores predictivos más significativos de la osteoporosis posmenopáusica. La evaluación de los factores de riesgo (estado hormonal, genética, calcio/vitamina D, estado general/nutrición, peso, ejercicio, medicamentos, otros factores del estilo de vida) que predisponen a una masa ósea reducida durante el período crítico de acumulación ósea puede evitar la osteoporosis futura. En esta reseña se analizaron las enfermedades asociadas con la alteración en la acumulación mineral ósea, las evaluaciones de los adolescentes en riesgo en la práctica clínica, los métodos disponibles para valorar la densidad ósea, las opciones terapéuticas y las recomendaciones actuales con respecto a la actividad física, nutrición y las intervenciones beneficiosas.

Actividad física

Se observó que la inmovilización produce una pérdida rápida de la masa ósea. Los estudios realizados en modelos animales demostraron que la adquisición mineral ósea requiere fuerzas que varían en intensidad y que son dinámicas. La masa ósea en el adulto se correlacionó de manera positiva con la actividad física durante la infancia y la mayoría de los ensayos clínicos acerca de las intervenciones sobre el ejercicio confirmaron la asociación positiva entre la actividad y la salud ósea de los niños, adolescentes y adultos. La respuesta del esqueleto varía según el tipo de ejercicio y puede modificarse por factores nutricionales.

Nutrición

Dentro del nivel de peso saludable hay una relación directa y positiva entre el índice de masa corporal y la densidad mineral ósea (DMO). Algunos estudios recientes demostraron que los niños con sobrepeso presentan mayor incidencia de fracturas, que sugiere un efecto deletéreo del exceso de adiposidad sobre el desarrollo esquelético y la resistencia ósea. En el otro extremo, las enfermedades caracterizadas por la pérdida de peso –como la anorexia nerviosa– muestran el

efecto deletéreo de la desnutrición sobre la densidad ósea.

El efecto de la ingesta de calcio durante la adolescencia es uno de los temas evaluados más extensamente. El calcio es necesario para la mineralización normal del hueso y la matriz cartilaginosa. La ingesta adecuada evita el raquitismo o la osteomalacia, mientras que la provisión adicional puede aumentar la densidad ósea al afectar el recambio del hueso y el tamaño del espacio de remodelación. Las controversias surgen debido a que algunos estudios, pero no todos, mostraron una relación positiva entre la ingesta de calcio y las mediciones de salud ósea; no obstante, debido a que la adolescencia es el período más importante para la acumulación mineral ósea, en la actualidad los expertos recomiendan una ingesta adecuada de calcio para maximizar el PMO. La absorción de calcio aumenta durante la pubertad; se logra un equilibrio óptimo con una ingesta de aproximadamente

1 300 mg/día. Hay pocos datos disponibles sobre el nivel apropiado de ingesta de calcio para los adolescentes de otros grupos étnicos diferentes a la raza blanca. Un ensayo demostró que las adolescentes de raza negra en comparación con las caucásicas mostraron una absorción más eficiente de calcio y lograron el mismo PMO con una ingesta menor. Debido a los beneficios potenciales del calcio sobre el esqueleto, es motivo de preocupación que la mayoría de los adolescentes no alcanzan los niveles recomendados de ingesta diaria. La vitamina D es necesaria para la absorción eficiente del calcio y su deficiencia se relacionó con fracturas y menor masa ósea en hombres y mujeres de edad avanzada. Algunas investigaciones recientes documentaron que la deficiencia de vitamina D es un problema frecuente en jóvenes sanos, como los adolescentes, pero esta carencia no se correlacionó en forma definitiva con la disminución en la densidad ósea en los jóvenes, con frecuencia debida a la ausencia de mediciones sobre la DMO en algunos estudios.

Estado hormonal

Diversas hormonas afectan la formación y la remodelación óseas. Los estrógenos y andrógenos endógenos circulantes ejercen de manera independiente efectos positivos sobre el crecimiento y el desarrollo óseos y la adquisición mineral en los adolescentes de ambos sexos. Los pacientes con deficiencias hormonales o alteraciones en los receptores demostraron menor DMO a la esperada. Del mismo modo, la deficiencia de hormona de crecimiento impacta en forma negativa sobre la masa y el tamaño óseos.

Otras endocrinopatías afectan el ciclo de remodelación ósea mediante la influencia directa sobre los osteoclastos y osteoblastos (hormonas tiroidea o paratiroidea, cortisol) o de manera indirecta por sus efectos sobre los esteroides sexuales (hiperprolactinemia, hipopituitarismo). Algunos estudios en curso investigan el papel de la leptina como mensajero principal o secundario que modula la remodelación ósea.

Salud general y genética

Además del ejercicio, la nutrición apropiada y el mantenimiento de un estado hormonal normal, la evitación del consumo excesivo de alcohol y de tabaco son beneficiosos para la salud ósea. Entre el 60% y 80% de la varianza en el PMO puede atribuirse a la herencia y quizá a factores poligénicos como los polimorfismos putativos, pero no probados de los receptores de vitamina D, estrógenos, colágeno tipo I, factor de crecimiento similar insulina I, factor transformador del crecimiento beta e interleuquina (IL)-6.

Pacientes en riesgo de presentar alteraciones en la salud ósea

Diversas patologías, distintas de las enfermedades óseas intrínsecas como la osteogénesis imperfecta, pueden comprometer la salud esquelética en los adolescentes; son ejemplos la enfermedad celíaca, la anorexia nerviosa, la inmovilización prolongada, el asma, la parálisis cerebral y otras alteraciones neuromusculares, la insuficiencia renal crónica, la fibrosis quística, la irradiación del cráneo (especialmente hipofisaria), la diabetes mellitus, la epilepsia, la infección por VIH, la enfermedad inflamatoria intestinal, las neoplasias, el trasplante de órganos (sólidos y de médula ósea), las enfermedades reumatológicas, talasemia, la anemia de células falciformes, el síndrome de Turner y las endocrinopatías específicas (síndrome de Cushing, deficiencia de

hormona de crecimiento, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hiperprolactinemia, hipopituitarismo, hipotiroidismo, hipogonadismo). Algunos trastornos como la fibrosis quística y la enfermedad inflamatoria intestinal están asociados con aumento en la secreción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-6, que pueden dañar en forma directa el esqueleto mediante el incremento en la resorción ósea. Muchas de estas enfermedades también requieren el empleo de medicamentos con efectos esqueléticos deletéreos (corticoides, ciclosporina A, metotrexato). Por último, las alteraciones conductuales como el consumo de alcohol y de tabaco y el síndrome de la atleta femenina –definido como la interrelación entre trastornos alimentarios, amenorrea y osteoporosis en atletas mujeres que compiten en actividades que hacen hincapié en la delgadez– ejercen efectos adversos sobre la salud esquelética. Algunas investigaciones recientes demostraron que aun los desequilibrios sutiles entre la ingesta calórica y el gasto de energía alteran la pulsatilidad y amplitud de la hormona luteinizante, que desencadena la reacción que provoca defectos en la fase luteal o amenorrea hipotalámica franca. Las mujeres que muestran la tríada de la atleta femenina tienen mayor riesgo de fracturas por estrés, pero aún resta determinar si esta lesión es un evento centinela que señala menor DMO.

Evaluación de la salud esquelética

La DMO es la medida más comúnmente utilizada para evaluar la salud esquelética debido a que la masa ósea predice el 80% a 90% de su solidez *in vitro*, que se traduce en un elevado valor predictivo de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Entre los niños y adolescentes, la asociación no es tan sólida, aunque la mayoría de los estudios de casos y controles en niños sanos sugieren que el puntaje z de DMO es un factor predictivo de fracturas en la porción distal del antebrazo (el sitio más habitual de fracturas durante el empuje puberal). La relación es menos clara en los pacientes pediátricos con enfermedades crónicas. En la actualidad, la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA [*dualenergy x-ray absorptiometry*]) es el estándar para la evaluación de la DMO en los niños y adolescentes. El estudio puede realizarse relativamente rápido y tiene baja radiación. La DEXA puede medir el contenido mineral óseo en gramos y la DMO por unidad de área; además, estima la masa magra total y la masa grasa. Para interpretar apropiadamente la medición del contenido mineral óseo o de la DMO debe utilizarse una base de datos de referencia pediátrica. Un instrumento similar debe generar los datos de referencia y deben representar la edad y la raza, que influyen sobre la masa ósea. En el año 2004 se publicaron las normas de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica sobre la interpretación de los datos de la DEXA en pacientes menores de 20 años. Algunos de los puntos destacables de estas normas señalan que sólo deben utilizarse los puntajes z que comparan la DMO ajustada por la edad y el sexo; no deben emplearse los puntajes T que comparan la DMO y el PMO en adultos sanos entre 20 y 29 años; el diagnóstico de osteoporosis no debe realizarse sólo con los criterios densitométricos; deben utilizarse los términos densidad ósea reducida para la edad cronológica o por debajo del rango esperado para la edad si el puntaje z es menor de -2, pero no se sugiere el uso del término osteopenia; no se ha determinado claramente el valor de la DMO para predecir fracturas en los niños y adolescentes; deben especificarse los ajustes realizados para la DMO o el contenido mineral óseo por el tamaño óseo, el estado puberal, la madurez esquelética o la composición corporal; los estudios de DMO seriados deben efectuarse con máquinas similares que empleen el mismo tipo de escáner, *software* y análisis.

El método de referencia actual no invasivo para la evaluación ósea es la tomografía computarizada cuantitativa (TCC), que analiza el hueso en 3 dimensiones y brinda una medición directa de la DMO volumétrica real (en gramos por centímetro cúbico). Al diferenciar el hueso cortical del trabecular, la TCC puede rastrear en forma precisa los cambios en el tamaño y la forma del hueso producidos durante la adolescencia. La TCC requiere un *software* de algoritmos específicos que no se encuentran disponibles masivamente, en parte debido al costo. La desventaja principal de la TCC reside en la dosis de radiación moderadamente alta. Los datos de referencia pediátricos son escasos y el uso de este método se reserva principalmente para la investigación. La TCC periférica que sólo evalúa la DMO de las extremidades emplea dosis de radiación mucho más bajas. La ecografía cuantitativa constituye un método interesante, dado que no emplea radiación, es portátil,

económica y permite la pesquisa de la salud ósea en el consultorio. Lamentablemente, no todos los dispositivos tienen el tamaño adecuado para utilizarse en los niños y la mayoría de ellos no cuenta con bases de datos pediátricas de referencia. Además, la correlación con la DMO medida por DEXA o TCC fue incongruente. Según los autores, es necesaria la realización de más investigaciones para determinar si esta técnica captura las calidades intrínsecas del hueso (elasticidad, separación trabecular) que no se detectan con otros métodos pero que pueden afectar el riesgo de fracturas. Una de las propiedades del hueso más importantes clínicamente es su solidez, que depende no sólo de la masa ósea sino de su tamaño, geometría y microarquitectura. La TCC permite la medición de todos estos parámetros y es capaz de generar estimaciones numéricas de la solidez del hueso. La resonancia magnética está bajo investigación como una alternativa libre de radiación para evaluar la geometría y calidad del hueso y hay modelos matemáticos que utilizan los datos de la DEXA para estimar la solidez del hueso de la cadera (análisis estructural de la cadera). Los marcadores urinarios y séricos de recambio óseo son sensibles a los cambios en la formación y resorción óseas. El crecimiento y desarrollo normales durante la adolescencia incrementan la variabilidad de estas mediciones y su uso debe restringirse a la evaluación de los efectos terapéuticos, pero no al diagnóstico. Las medidas de homeostasis del calcio como el calcio sérico, magnesio, fósforo, 25-hidroxivitamina D, hormona paratiroidea sérica y la relación calcio/creatinina en orina no reflejan de manera directa el recambio óseo. Pueden ser útiles cuando se evalúa la DMO disminuida, pero sólo en conjunción con la historia clínica y el examen físico que incluya índice de masa corporal y la determinación del grado de desarrollo puberal con los estadios de Tanner.

Indicaciones para la evaluación de la densidad ósea

En la actualidad no hay normas basadas en la información que orienten a los profesionales de la salud para determinar cuándo es necesaria la pesquisa de la DMO. Los autores recomiendan la realización de DEXA en los adolescentes con enfermedades crónicas subyacentes que predispongan a menor DMO, con la presencia de múltiples factores de riesgo o antecedentes familiares de osteoporosis.

Uso de agentes para aumentar la DMO

Hay diversos fármacos para aumentar la DMO por inhibición de la resorción ósea o por incremento de la formación de hueso, disponibles para su posible empleo en adolescentes. Los efectos desconocidos de algunos de estos medicamentos sobre el esqueleto en crecimiento y la poca eficacia de otros dificultaron su uso en pediatría. Los bisfosfonatos se prescriben con frecuencia en la posmenopausia y la osteoporosis inducida por corticoides en los adultos, en los niños con osteogénesis imperfecta o con masa ósea disminuida y riesgo de fracturas secundarias en la parálisis cerebral. Con la excepción de la información reciente sobre el alendronato sódico por vía oral, hay poca experiencia con otros agentes distintos del pamidronato por vía endovenosa para estos casos. No hay datos acerca de los efectos a largo plazo (> 10 años) de estas drogas, la duración óptima del tratamiento y la dosis máxima adecuada. El papel de los estrógenos y progestágenos en adolescentes con anorexia nerviosa o amenorrea hipotalámica es otra área de controversia y de investigación activa.

Intervenciones potencialmente beneficiosas para todos los adolescentes

Los beneficios de la actividad física sobre la acumulación mineral ósea son más pronunciados en las niñas antes de la menstruación durante el pico de velocidad de estatura (10 a 12 años) y en los varones en estadios puberales similares (12 a 14 años). Los tipos y la duración óptima de los ejercicios no han sido definidos. El Colegio Estadounidense de Medicina del Deporte sugiere actividades de intensidad alta (como correr, saltar, hacer gimnasia o baloncesto) por 10 a 20 minutos al menos 3 veces por semana.

La cantidad mínima de calcio que resulta en la acumulación ósea no se ha aclarado y el efecto de la ingesta de calcio varía según el sitio, dado que el hueso cortical parece responder más significativamente que el hueso trabecular. Además, el efecto del calcio puede depender del nivel

de actividad física. En 1997, la Academia Nacional de Ciencias recomendó una ingesta de calcio de 1 300 mg/día entre los 9 y 18 años y de 1 000 mg/día entre los 19 y 50 años. En el año 2003, la Academia Estadounidense de Pediatría adoptó las recomendaciones anteriores sobre el suplemento con 200 UI de vitamina D por día desde la infancia a la adolescencia. Se desconocen los requerimientos para la deficiencia de vitamina D de ciertos grupos de adolescentes de alto riesgo, como los afroamericanos y los residentes en latitudes norte, pero quizá necesiten dosis mayores (800-1 000 UI), en especial durante el invierno.

Conclusión

La adolescencia es el período más importante para la salud ósea debido a que más de la mitad del PMO se acumula en este momento.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué porcentaje de la masa mineral ósea total del adulto se acumula durante la adolescencia?

- A. Más del 80%.**
- B. Más del 50%.**
- C. Menos del 30%.**
- D. Aproximadamente un 10%.**

Respuesta Correcta

● LOS BISFOSFONATOS PREDISPONEN A LA APARICION DE OSTEONECROSIS DE MANDIBULA

Modena, Italia

La información en conjunto sugiere que hay una fuerte asociación entre la osteonecrosis de mandíbula y el uso de bisfosfonatos; sin embargo, deben coexistir otros factores para que aparezca la complicación.

Leukemia & Lymphoma 48(1):56-64, Ene 2007

Autores:

Pozzi S, Marcheselli R, Pollastri G

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 35 Cases and an Evaluation of its Frequency in Multiple Myeloma Patients

Título en castellano:

Osteonecrosis de la Mandíbula Asociada con los Bisfosfonatos: Revisión de 35 Casos y Evaluación de su Frecuencia en Pacientes con Mieloma Múltiple

Introducción

La osteonecrosis y la osteomielitis pueden afectar cualquier localización ósea, inclusive la mandíbula. Algunos grupos sugirieron que la osteonecrosis de mandíbula (ONM) es secundaria a la insuficiencia vascular. En general, la enfermedad se observa en sujetos con cáncer que reciben radioterapia de cabeza y cuello y, por este motivo, se sugirió que este tratamiento, la hipoxia tisular y la menor vascularización eran algunos de los factores de riesgo de ONM. Una revisión de 500 casos publicada en 2002 mostró que el 65% de los pacientes con ONM presentaba osteomielitis crónica no supurativa y osteonecrosis isquémica; en el 95% de los casos, las lesiones se atribuyeron directamente al compromiso del flujo circulatorio en mandíbula, dientes o ambas estructuras. Aunque el trastorno se consideró relativamente infrecuente hasta 2003, a partir de ese momento se constató un aumento sustancial de los casos en pacientes con cáncer que recibían tratamiento con bisfosfonatos (BF). Estos fármacos son fuertes inhibidores de la resorción ósea y se los utiliza con mucha frecuencia en pacientes con cáncer como terapia de sostén. En 49 trabajos realizados en 4 829 sujetos tratados con pamidronato y ácido zoledrónico no se constataron casos de ONM pero, en opinión de los autores, es probable que estos estudios no tuvieran la duración necesaria. Debe destacarse que en 2003, el grupo de Marx describió 36 pacientes y sugirió la posible correlación entre la ONM y el tratamiento con BF. Otros ensayos posteriores avalaron esta asociación.

A mediados del siglo XIX se había apreciado una situación análoga: los trabajadores que utilizaban fósforo blanco presentaban con mayor frecuencia un tipo inusual de ONM; el trastorno se atribuyó a la exposición crónica a este elemento que inducía hiperostosis de todo el esqueleto. En los últimos tiempos, múltiples trabajos confirmaron la asociación entre el tratamiento con BF –drogas que derivan del fósforo– y la ONM; sin embargo, no pudo demostrarse con certeza una relación causal. Los autores observaron 5 pacientes con ONM en el transcurso de 28 meses, todos con enfermedades malignas y bajo tratamiento con BF. El objetivo del presente estudio fue analizar las características de los pacientes y de la ONM, independientemente de la enfermedad principal (mieloma múltiple [MM], tumores sólidos y otras patologías) y efectuar un análisis retrospectivo para definir la frecuencia de ONM en el subgrupo de pacientes con MM. El período evaluado fue de 2002 a 2005, lapso durante el cual se registraron 35 casos de ONM en los centros italianos participantes. Según la información disponible, los autores propusieron un modelo fisiopatológico para explicar la ONM en asociación con el uso de BF.

Materiales y métodos

Se invitó a 69 centros de Italia a participar en la investigación retrospectiva; las instituciones debían brindar información sobre las características de los pacientes y del cáncer, del tipo y de la duración del tratamiento. También debían aportar datos sobre los hallazgos clínicos, radiográficos y microbiológicos de la ONM, los resultados de la biopsia y los antecedentes odontológicos. Se tomaron en cuenta la presencia de anemia, el tabaquismo y el antecedente de eventos tromboembólicos. Se indagó acerca del número de sujetos con MM tratados con BF y que presentaron ONM en el período analizado. Participaron 16 centros que comunicaron los datos de 35 pacientes con ONM.

En la actualidad no hay consenso en relación con los criterios de definición de la ONM y el diagnóstico es más difícil aún porque no se comprenden los mecanismos por los cuales el tratamiento con BF podría inducir la complicación ósea. Hoy en día, el diagnóstico se establece esencialmente por la inspección visual (hueso expuesto) o por los hallazgos radiológicos. En este trabajo, se consideró ONM según parámetros clínicos y radiológicos y en ausencia de lesión maligna en la región mandibular. En todos los sujetos con exposición de hueso, fístulas o manifestaciones precoces que sugirieran la enfermedad (edema tisular o drenaje purulento) se realizó tomografía computarizada. El diagnóstico se confirmó por la presencia de osteonecrosis, secuestro o lesiones líticas y todos los pacientes fueron evaluados por un odontólogo o un cirujano maxilofacial.

Resultados

Catorce de los 16 centros que participaron refirieron 35 casos de ONM entre 2002 y 2005. El número de casos se incrementó cada año. El dolor y las molestias orales fueron los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad; algunos participantes también presentaron adormecimiento de los labios y drenaje purulento persistente de la boca y de heridas sin cicatrización. Se comprobó edema tisular, mucosa ulcerada con hueso expuesto (blanco o amarillo), fístulas y abscesos. El 69% de los pacientes era de sexo femenino, la edad promedio fue de 70 años; 28 de los 35 sujetos tenían MM, 2 presentaban cáncer de mama, 1 cáncer de próstata y 3, osteoporosis relacionada con el tratamiento con glucocorticoides por síndrome mielodisplásico. Un participante tenía linfoma no Hodgkin. Veintiún pacientes mostraron compromiso neoplásico del hueso. El tiempo promedio que transcurrió entre el diagnóstico de cáncer y la aparición de la ONM fue de 70 meses; todos los enfermos fueron tratados con BF: 14 recibieron ácido zoledrónico, 3 fueron tratados con pamidronato y a 18 se indicó pamidronato y, después, ácido zoledrónico. Este último agente se utilizó en dosis promedio de 4 mg cada 3 a 4 semanas, mientras que el pamidronato se empleó en dosis de 60 mg a 90 mg por mes. Los participantes habían recibido BF durante 36 meses en promedio; el 68% de las ONM apareció entre los 20 y 60 meses de iniciado el tratamiento con estos fármacos. El tiempo hasta la aparición de la ONM fue significativamente inferior en aquellos que recibieron sólo ácido zoledrónico ($p < 0.001$; 18 meses) en comparación con los tratados con pamidronato y ácido zoledrónico (48 meses). Ninguno de los pacientes había recibido radioterapia en la región de cabeza y cuello aunque 3 habían sido sometidos a radioterapia corporal total antes del trasplante de médula ósea. En el momento del diagnóstico de la ONM, 27 sujetos habían recibido quimioterapia. Los 3 pacientes con tumores sólidos fueron tratados con quimioterapia y tratamiento hormonal. Todos los sujetos con MM habían recibido 1 o más cursos de quimioterapia con distintos agentes; algunos también fueron tratados con melfalán en dosis elevadas en el contexto del trasplante autólogo de médula ósea (en 7 casos); 1 paciente recibió un trasplante alogénico. En 27 casos se constató la presencia de ONM, 6 con compromiso del maxilar y 2 con osteonecrosis de ambas estructuras óseas. La tomografía computarizada reveló secuestros de hueso o menor densidad mineral ósea y lesiones líticas con esclerosis. En 5 pacientes con MM, la biopsia mostró infiltrado linfoplasmocitario pero el estudio para cadenas livianas excluyó MM. En conjunto, pudo descartarse compromiso maligno en 19 de 21 casos evaluados con biopsia. En cambio, en la mayoría de los casos se observó necrosis ósea o inflamación con infiltrado de glóbulos blancos. El estudio microbiológico mostró crecimiento de *Actinomyces* en 12 de los 15 pacientes evaluados.

En 18 sujetos, la ONM apareció de manera espontánea, mientras que en el resto se produjo después de un procedimiento odontológico. En 24 pacientes se comprobó hueso expuesto, en 14 se observaron fístulas y 3, tuvieron abscesos. El tratamiento con BF se interrumpió en 32 de los 35 casos. Treinta y tres participantes recibieron antibióticos locales y sistémicos, 8 fueron sometidos a terapia con oxígeno con cámara hiperbárica y en 20 se realizó desbridamiento quirúrgico. Aunque varios pacientes mejoraron, sólo 1 participante se consideró curado. En el análisis retrospectivo no se identificaron factores específicos de riesgo; sin embargo, las características más comunes en los enfermos incluyeron el antecedente de quimioterapia, el uso de esteroides, la edad avanzada, el sexo femenino, la anemia y el tratamiento con talidomida (en MM).

Discusión

El diagnóstico de ONM aumentó notablemente en los últimos años; a diferencia de los pacientes que presentaban la enfermedad anteriormente (en asociación con la radioterapia de cabeza y cuello), en las series más recientes el uso de BF es un denominador común. La familia de los BF incluye compuestos sintéticos con nitrógeno, análogos de los pirofosfatos inorgánicos con elevada afinidad por el calcio. Estos fármacos son ampliamente utilizados en oncología por su capacidad para inhibir la resorción ósea. El pamidronato y el ácido zoledrónico por vía intravenosa son mucho más eficaces que el etidronato por vía oral.

A pesar de las limitaciones del presente estudio, el mismo confirma que todos los pacientes que presentaron ONM recibían tratamiento con BF con nitrógeno, un hallazgo que obliga a considerar

que estos fármacos contribuirían a la creación de condiciones fisiopatológicas adecuadas para la aparición de ONM. La enfermedad se diagnosticó entre 5 y 80 meses después de iniciado el tratamiento con BF. El intervalo que transcurrió entre el comienzo del tratamiento y la ONM fue significativamente inferior en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico en comparación con aquellos tratados primero con pamidronato; cabe mencionar que el primero es aproximadamente 10 veces más potente que el segundo. La frecuencia total de la complicación fue del 1.9% pero es muy probable que participen otros factores, además del tratamiento con BF.

Aunque la complicación es bastante infrecuente puede originar daño permanente y compromiso sustancial de la calidad de vida; por este motivo, es de gran valor conocer los factores de riesgo y el mecanismo etiopatogénico. Según los autores, es posible que los BF actúen sobre la matriz ósea y sobre la vascularización del hueso. Si bien el efecto de estas drogas es sistémico, la osteonecrosis aparecería específicamente en esta región por sus características anatómicas y fisiológicas particulares. En este hueso hay trastornos vasculares degenerativos de las arterias alveolares relacionados con la edad y estos cambios se asocian con el tiempo que transcurrió desde la extracción de piezas dentarias. Las modificaciones predispondrían a la aparición de trombosis. En el presente estudio, si bien los pacientes no tuvieron antecedente de eventos trombóticos, todos presentaban condiciones que se asocian con estado protrombótico, entre ellas, edad avanzada, cáncer, quimioterapia, terapia hormonal, utilización de esteroides, tratamiento con talidomida o reacción inflamatoria local, factores que podrían elevar el riesgo de ONM. La acumulación local de BF podría interdecir con la homeostasis del hueso por varios mecanismos, entre ellos, descenso del remodelamiento óseo y compromiso de la vascularización, tal vez por inhibición de la angiogénesis. Una vez que se produce daño del hueso y del sistema vascular, el trauma ocasionado por la masticación, la prótesis o los procedimientos dentarios induciría la exposición del hueso necrótico. En conjunto, los resultados de este estudio sugieren que la ONM asociada con el uso de BF es una complicación en la que participan varios factores de riesgo. Sin embargo, estos agentes serían un requisito fundamental en el proceso. Seguramente los estudios futuros prospectivos y biológicos ayuden a comprender mejor la patogenia de la ONM, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué factores contribuyen en el riesgo de osteonecrosis de mandíbula asociada con el tratamiento con bisfosfonatos?

- A. Edad avanzada.**
- B. Tratamiento con quimioterapia.**
- C. Sexo femenino.**
- D. Todas son correctas**

[Respuesta Correcta](#)

● ANALIZAN LA RELACION ENTRE INDICE DE MASA CORPORAL Y OSTEOPOROSIS

Boston, EE.UU.

Las mujeres con menores índices de masa corporal muestran mayor riesgo de fracturas; por lo tanto, los médicos deben aconsejar a sus pacientes que mantengan un peso normal.

Journal of Women's Health 15(9): 1028-1034, Nov 2006

Autores:

Asomaning K, Bertone-Johnson ER, Pekow PS

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

The Association between Body Mass Index and Osteoporosis in Patients Referred for a Bone Mineral Density Examination

Título en castellano:

Relación entre Índice de Masa Corporal y Osteoporosis en Pacientes Derivados para Realizar una Densitometría

La enfermedad ósea más frecuente en los EE.UU. es la osteopenia con más de 13 millones de mujeres blancas afectadas. La osteoporosis (OP) se caracteriza por densidad mineral ósea reducida y elevado riesgo de fracturas. Esta última es su consecuencia más grave y causa importante de impotencia funcional y mortalidad en ancianos.

El índice de masa corporal (IMC) podría asociarse con riesgo de OP. Los individuos con bajo IMC tienen escasos depósitos de grasa corporal y menores niveles de estrógenos, que son los que previenen la pérdida del tejido óseo. Por otra parte, la grasa corporal podría amortiguar la caída y prevenir las fracturas. Existen pocas investigaciones al respecto y la mayoría evaluaron otros factores de riesgo como edad, peso, raza, antecedentes maternos de fracturas y empleo de suplementos cálcicos.

El *Osteoporosis Self-assessment Tool* es una herramienta que utiliza la edad y el peso, de fácil implementación y que sirve para calcular el riesgo de fracturas. Algunos investigadores demostraron que el bajo peso predice baja densidad mineral ósea (DMO), definida en el estudio como $T\text{-score} = -3.5$. Las mujeres con peso entre 59 y 66 kilos tuvieron 3 veces más riesgo de fracturas en comparación con aquellas con más de 66 kilos. El IMC es mejor predictor de OP que el peso solo, dado que refleja mejor la composición corporal.

Los autores realizaron un estudio transversal en mujeres evaluadas con un examen mineral óseo (densitometría), atendidas en el *Baystate Hospital*, al oeste de Massachussets.

Materiales y métodos

Fueron elegidas las mujeres entre 50 y 84 años que realizaron una densitometría entre octubre de 1998 y septiembre de 2000. Las pacientes fueron divididas según las definiciones de la Fundación Nacional de Osteoporosis y la Organización Mundial de la Salud. En una visita fueron sometidas a 2 exámenes óseos de cadera y 1 de columna lumbar. Se consideró OP a la medición por debajo de 2.5 desvíos estándar (DE) del promedio de mujeres de la misma raza. La osteopenia fue definida como la disminución entre 1 y 2.5 puntos del DE del mismo promedio. Se diagnosticó la enfermedad cuando se observó OP en cadera o columna. La presencia de osteopenia en cadera o columna lumbar también diagnosticó el trastorno. La ausencia de osteopenia u OP en ambos sitios estableció normalidad. La densidad ósea se determinó mediante densitometría, el método estándar de diagnóstico. Se determinó el peso y la altura en todas las participantes. Las mujeres debieron completar un cuestionario de preguntas respecto de diferentes factores de riesgo, que no indagó acerca de factores de riesgo secundario de OP como tratamiento previo con esteroides, enfermedad renal crónica y disfunción paratiroidea.

Las mujeres fueron clasificadas en 4 categorías según su IMC: bajo ($< 19 \text{ kg/m}^2$), moderado (19 a 25 kg/m^2), elevado (25 a 30 kg/m^2) y obesidad ($= 30 \text{ kg/m}^2$). También fueron divididas según otros factores potencialmente asociados con el IMC y la DMO (por ejemplo, la edad, el estado actual de salud y los antecedentes de terapia de reemplazo hormonal [TRH]).

Los autores evaluaron la relación entre los factores de riesgo y las categorías de DMO a través de la prueba de *Pearson's chisquare*. También evaluaron la relación entre el IMC y la DMO según

otras variables como la edad (< y > de 60 años), el consumo de calcio o la adicción a drogas por vía intravenosa y el estado de salud actual (excelente, muy bueno, bueno *versus* regular, malo y deplorable). En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Ciento cincuenta y cinco mujeres con OP, 182 con osteopenia y 169 con DMO normal respondieron el cuestionario. El 7%, 16% y 30% de las participantes más ancianas (entre 75 y 84 años) presentaron valores de DMO normales, de osteopenia y de OP, mientras que en las más jóvenes (entre 50 y 64 años) estos valores fueron de 64%, 33% y 34%, respectivamente. Se observaron tendencias similares entre mujeres que consumían suplementos cálcicos y aquellas que no lo hacían. Las participantes que recibían TRH y aquellas no tratadas mostraron los siguientes resultados de DMO: 57% normal, 48% osteopenia y 31% OP, respectivamente, *versus* 43%, 52% y 68% para las mismas categorías.

El IMC estuvo inversamente asociado con las categorías de DMO con una tendencia lineal significativa ($p < 0.0001$) luego de realizar ajustes por edad, consumo de calcio/vitamina D, TRH, medicación para la OP y otros factores. El *odds ratio* comparó OP *versus* osteopenia/normal y OP/osteopenia *versus* normal

Discusión

Los autores observaron una relación indirecta entre el IMC y el riesgo de OP. Las mujeres con menor IMC mostraron riesgo significativamente mayor de OP en comparación con las pacientes con peso normal. Esta relación persistió luego de realizar ajustes por edad, estado de salud actual, uso previo de calcio y vitamina D, TRH y consumo de medicamentos para el tratamiento de la OP. Existen 2 mecanismos propuestos para explicar la relación entre el IMC, la OP y el riesgo de fractura: primero, la grasa corporal protege indirectamente la pérdida ósea al brindar una fuente y un depósito de conversión periférica de androstenediona, el metabolito activo del estrógeno (estrón). Cuando el depósito es deficiente, aumenta el índice de recambio óseo que determina la mayor pérdida ósea. Segundo, se estima que los individuos obesos alcanzan mayor grado de DMO cuando son jóvenes en comparación con sujetos delgados. Estos individuos son menos propensos a presentar OP durante la vejez.

Según los resultados obtenidos por los autores, el aumento de 1 punto del IMC se asoció con descenso del 12% de riesgo de OP. Otros investigadores también observaron estos resultados. Además, la proporción de mujeres con pérdida de DMO aumenta con la edad, con 4 veces mayor riesgo de pérdida ósea en pacientes mayores de 75 años en comparación con participantes de entre 50 y 64 años. La pérdida de la DMO se produce rápidamente en los primeros años posteriores a la menopausia. Las mujeres con más de 5 años de menopausia tienen una pérdida anual de la DMO de 1% a 2%. Se recomienda mantener un IMC saludable y evitar ubicarse debajo del peso recomendado para reducir los efectos propios de la edad sobre la DMO. El IMC corporal es el mejor predictor de OP en comparación con el peso solo, dado que determina con mayor precisión la composición del peso.

Los investigadores no pudieron evaluar la relación temporal entre el IMC y la DMO debido a que se determinaron al mismo tiempo. La OP quizá aparece antes de que los pacientes ancianos alcancen valores estables de IMC.

En conclusión, señalan los expertos, el personal de la salud debe prestar mayor consideración al tamizaje de la OP en mujeres posmenopáusicas que tienen menor peso que el recomendado para su altura. Además, debe aconsejarse a las pacientes acerca de las ventajas de la actividad física y la importancia de remover aquellas cosas que aumenten el riesgo de accidentes domiciliarios. Si bien no debe recomendarse la obesidad o el sobrepeso como una estrategia para mantener la DMO, la relación estrecha entre la baja DMO y el IMC reducido destacan la importancia de no permitir que los pacientes ancianos presenten peso inferior al recomendado.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué tipo de relación se verifica entre el índice de masa corporal y el riesgo de osteoporosis?

- A. Directa.
- B. Indirecta.
- C. Lineal.
- D. Ninguna es correcta.

Respuesta Correcta

● LA PERDIDA DE MASA OSEA ES UNA COMPLICACION FRECUENTE EN PACIENTES CON EPOC

Hvidovre, Dinamarca

Se estima que aproximadamente el 70% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica presenta osteopenia u osteoporosis. La reducción de la masa ósea se asocia con mayor riesgo de fracturas y confiere pronóstico desfavorable en términos de evolución de la funcionalidad respiratoria.

Respiratory Medicine 101(1): 177-185, Ene 2007

Autores:

Jørgensen NR, Schwarz P, Backer V

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

The Prevalence of Osteoporosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross Sectional Study

Título en castellano:

Prevalencia de Osteoporosis en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Estudio Transverso

Introducción

“La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología compleja; los síntomas iniciales incluyen tos productiva y disnea”. Sin embargo, en pacientes con enfermedad avanzada es frecuente el compromiso de múltiples órganos. La funcionalidad respiratoria y cardiovascular están gravemente afectadas y el paciente tiene una calidad de vida muy desfavorable. La osteoporosis (OP) es una complicación habitual en sujetos con EPOC avanzada; se caracteriza por la pérdida de masa ósea y por trastornos en la microarquitectura del hueso, fenómenos que incrementan sustancialmente el riesgo de fracturas, en especial vertebrales, de cadera y de muñeca. Por su parte, las fracturas confieren morbilidad grave, dolor y mayor compromiso de la funcionalidad respiratoria. Sin embargo, la OP suele subestimarse en sujetos con EPOC y sólo se han publicado algunas revisiones al respecto. Una de las causas más importantes en la aparición de OP en esta población es el tratamiento con corticoides sistémicos e inhalatorios. Aunque se discute la utilidad de estos fármacos, algunos trabajos sugieren cierto beneficio en pacientes con EPOC avanzada e índice elevado de exacerbaciones agudas.

El tratamiento con corticoides no es el único factor de riesgo de OP en pacientes con EPOC y se observó descenso de la densidad mineral ósea (DMO), inclusive cuando los pacientes no reciben corticoterapia. El objetivo de este estudio fue estimar la frecuencia de OP en una población homogénea de pacientes con EPOC grave.

Métodos

Se invitó a participar a 181 pacientes de los 995 evaluados. Este grupo presentaba obstrucción grave del flujo de aire con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) del 17.3% a 45.3% del valor esperado. Los pacientes incluidos tenían entre 50 y 70 años, insuficiencia ventilatoria crónica obstructiva (VEF₁/capacidad vital forzada [CVF] inferior del 70%) sin normalización con el tratamiento. Se excluyeron los individuos con afecciones reumáticas o con otras enfermedades que comprometieran el metabolismo óseo.

El 50% de los 181 participantes no respondió al interrogatorio que se les envió por correo. Sólo se incluyó el 34% de los que contestaron el formulario (n = 62 sujetos de 63.2 años en promedio; 46 de ellos de sexo femenino). Todos los individuos recibían 500 mg de calcio por día y 5 µg de vitamina D. Nueve pacientes estaban tratados regularmente con corticoides por vía oral (2 recibían más de 7.5 mg por día mientras que los otros 4 estaban tratados con 2.5 mg a 7.5 mg por día). El VEF₁ y la CVF promedio fueron del 32.6% y 43.8%, respectivamente; estas cifras indican que los pacientes presentaban EPOC moderada a grave según las guías actuales GOLD (grupos III y IV). Ninguno de los participantes tenía insuficiencia respiratoria ni utilizaba oxigenoterapia domiciliaria. Mediante un cuestionario se conocieron las características demográficas y clínicas iniciales: edad, sexo, antecedente de fracturas óseas, tratamiento anterior y actual, hábito tabáquico, actividad física por día, dieta y duración de la enfermedad respiratoria. La salud ósea se conoció con estudio radiológico de columna vertebral torácica y lumbar y con la determinación de la DMO en L2-L4 y en cuello femoral.

Los estudios de laboratorio –hemoglobina, eritrosedimentación, creatinina, sodio, albúmina, calcio, 25-OH-vitamina D, fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea– permitieron excluir la presencia de otras enfermedades que pudieran comprometer el metabolismo del hueso. Se realizó espirometría para establecer el VEF₁, la CVF y la reversibilidad con el uso de terbutalina.

Resultados

En las radiografías de columna se analizó la presencia de fracturas por compresión; se constató que 15 participantes (12 mujeres y 3 hombres) tenían 1 o más fracturas de este tipo, no diagnosticadas con anterioridad. La edad promedio de los pacientes fue de 64.5 años en comparación con 62.8 años en los sujetos sin fracturas. No se registraron diferencias sustanciales en los parámetros respiratorios ni el antecedente de tabaquismo entre los 2 grupos. Sin embargo y como era esperable, los sujetos con fracturas tuvieron una DMO inferior en columna lumbar. Se comprobó mayor número de pacientes tratados con corticoides en el grupo de fracturas (36.4% en comparación con el 11.6% en el grupo de sujetos sin fracturas radiológicas).

En 54 de los 62 pacientes se efectuó DEXA (*dualenergy x-ray absorptiometry*) de cadera y de columna lumbar; los pacientes fueron clasificados según criterios de la Organización Mundial de la Salud: OP, osteopenia y masa ósea normal según el *T-score* de DMO. Se aplicó el *T-score* más bajo de cualquiera de las regiones evaluadas. Veintidós de los 54 pacientes evaluados presentaron OP, 16 tuvieron osteopenia y 16 mostraron DMO normal. La edad, los parámetros respiratorios y el antecedente de tabaquismo fueron semejantes en los 3 grupos. Cuatro de los pacientes con OP, 1 de los enfermos con osteopenia y 3 sujetos sanos recibían tratamiento con glucocorticoides. Un individuo con DMO presentó fracturas vertebrales, a diferencia de 3 sujetos con osteopenia y de 7 en el grupo con OP. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

En este estudio se utilizaron 2 fuentes de información: el antecedente de fracturas vertebrales y la masa ósea. Al combinar ambos datos, el 44.8% presentó OP, el 22.4% tenía osteopenia y el 25.9% mostraba DMO normal. Cinco de los pacientes con OP, 1 del grupo con osteopenia y 3 de los sujetos con DMO normal recibían tratamiento con corticoides (las diferencias no fueron estadísticamente significativas).

Discusión

Los hallazgos de este estudio confirman que un elevado número de pacientes con EPOC grave (clase GOLD IIB y III) presenta OP. Según los autores, la población evaluada en esta investigación es representativa de los pacientes asistidos en la práctica diaria en todo el mundo. Aunque existen guías para el tratamiento y la prevención de la OP, ninguna tiene por objetivo particular el tratamiento de la complicación en sujetos con EPOC, tratados o no con corticoides. En los últimos años, los programas de rehabilitación de pacientes con EPOC comenzaron a prestar mayor atención a ciertos factores de vida que pueden influir en la evolución de la patología, entre ellos, la dieta, la actividad física y el cese del tabaquismo. Además, las recomendaciones más actuales establecen que los corticoides deberían utilizarse sólo en pacientes con exacerbaciones frecuentes. En coincidencia con los resultados de estudios previos, en este trabajo los autores hallaron que si bien el empleo de estos fármacos representa un factor de riesgo de OP en sujetos tratados en forma crónica, existen otros factores de riesgo que predisponen al trastorno óseo, no relacionados con el tratamiento. Un factor importante que no se pudo determinar en esta investigación, añaden los expertos, se asocia con la duración de la terapia: la cantidad de años que los pacientes estuvieron expuestos a los corticoides. Para tener información confiable en este sentido es necesario realizar estudios prospectivos.

El tabaquismo y la inactividad representan 2 factores comunes de riesgo de OP en pacientes con EPOC. Sin embargo, es probable que determinados componentes genéticos contribuyan en la susceptibilidad a presentar OP en sujetos que fuman.

Aproximadamente el 75% de los participantes evaluados en esta oportunidad presentó OP u osteopenia y, según las recomendaciones vigentes en Dinamarca, en gran cantidad estaría indicado el tratamiento específico. Ninguno refería síntomas asociados con fracturas vertebrales a pesar de la notable reducción en la masa ósea. Algunos sujetos tenían antecedente de dolor lumbar o de otros síntomas; aun así no se había efectuado el diagnóstico de OP y, por lo tanto, no recibían las medidas necesarias para prevenir la aparición de fracturas de columna.

Un hecho particular de esta investigación señaló el claro predominio de mujeres, aunque es sabido que la prevalencia de OP es mayor en este grupo que en hombres. Por ende, es razonable pensar que las pacientes con EPOC son más vulnerables a presentar OP respecto de aquellas con función pulmonar normal. Aunque los resultados se basan en el porcentaje de pacientes que respondió a los cuestionarios, nada indica que aquellos que no lo hicieron (probablemente con EPOC más grave aún) presentaran menor frecuencia de OP.

No se observaron diferencias significativas en la función respiratoria entre los sujetos con OP, osteopenia y aquellos con DMO normal. Sin embargo, la presencia de fracturas vertebrales no identificadas puede ser causa de dolor lumbar y, como consecuencia, de limitación de los movimientos torácicos. Estas alteraciones pueden ocasionar neumonía, mayor descenso de los parámetros de funcionalidad respiratoria e inactividad más marcada. Cuando los problemas no se detectan y no se tratan en forma adecuada se genera un círculo vicioso que conducirá, inevitablemente, a mayor deterioro de la funcionalidad respiratoria. Aunque en el presente trabajo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el número de fracturas cuando se compararon los 3 grupos de pacientes según la DMO, al prestar atención al porcentaje de individuos con fracturas se registró un incremento considerable del riesgo: 6.3% en pacientes con DMO normal, 18.8% en aquellos con osteopenia y 31.8% en sujetos con OP. Quizá si se consideran muestras más amplias el efecto se torne más notorio. Otra limitación del presente estudio, agregan los autores, es que no se incluyó una población sana similar en edad y sexo.

En conjunto, los resultados manifiestan que la OP es una complicación importante en pacientes con EPOC; los sujetos con EPOC grave deberían ser particularmente evaluados para detectar la pérdida de masa ósea e iniciar el tratamiento correspondiente que se asocia con reducción del riesgo de fracturas y con retraso de la progresión de la enfermedad pulmonar. Por su parte, los individuos con osteopenia deben ser seguidos de cerca para comenzar con la terapia contra la resorción ósea antes de que se produzcan fracturas vertebrales. Se debe prestar mayor atención todavía a los

pacientes que reciben glucocorticoides regularmente, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué factores contribuyen a la aparición de osteopenia y de osteoporosis en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica?

A. El tratamiento con corticoides.

B. El tabaquismo.

C. La inactividad física.

D. Todos ellos.

Respuesta Correcta

● EL IBANDRONATO POR VIA INTRAVENOSA ES UNA EXCELENTE OPCION PARA PREVENIR FRACTURAS VERTEBRALES ASOCIADAS CON LA OSTEOPOROSIS

Auckland, Nueva Zelanda

La administración de ibandronato por vía intravenosa es eficaz en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis posmenopáusia. A diferencia de otros bisfosfonatos para uso sistémico, tiene la ventaja de que puede aplicarse en infusión rápida.

Drugs & Aging 23(12):997-1001, 0 2006

Autores:

Croom KF, Scott LJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Intravenous Ibandronate in the Treatment of Osteoporosis: Profile Report

Título en castellano:

Ibandronato por Vía Intravenosa en el Tratamiento de la Osteoporosis

Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad caracterizada por la pérdida de masa ósea y por compromiso de la arquitectura del hueso; como consecuencia hay mayor fragilidad ósea y mayor riesgo de fracturas, especialmente en columna, cadera y muñeca. El diagnóstico de OP se establece en presencia de densidad mineral ósea (DMO) de más de 2.5 desviaciones estándar por debajo de los valores promedio observados en sujetos jóvenes del mismo sexo ($T\ score < -2.5$). El riesgo de OP se incrementa con la edad; puede aparecer en individuos de ambos sexos pero es más frecuente en mujeres posmenopáusias, como consecuencia de la reducción de la concentración de estrógenos que suprimen la resorción ósea. Se estima que 1 de cada 3 mujeres presentará una fractura por OP después de los 50 años.

El objetivo fundamental de los tratamientos reside en reducir el riesgo de fracturas al mejorar la

DMO y la calidad del hueso. La dieta, el ejercicio, el tabaquismo y el consumo de alcohol son algunos de los factores que influyen en la masa ósea. Los bisfosfonatos –que disminuyen la resorción ósea– representan las opciones de primera línea para el tratamiento de la OP posmenopáusica. Estos agentes también aumentan la DMO y disminuyen el riesgo de fracturas; se han aprobado esquemas de tratamiento intermitente que se asocian con la misma eficacia que la terapia diaria.

El ibandronato es un bisfosfonato con nitrógeno que inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos en mujeres con OP posmenopáusica, administrado por vía oral (VO) para uso diario o en forma intermitente ejerce una acción antifractura. Los bisfosfonatos son escasamente absorbidos cuando se los administra por VO; también ocasionan dispepsia o irritación esofágica, por lo que deben ingerirse en ayunas, bastante tiempo antes de la primera ingesta del día; además, los pacientes no pueden acostarse durante al menos 1 hora. El ibandronato por vía intravenosa (IbIV) evita estas complicaciones y, además, puede administrarse en forma intermitente, un esquema que ha sido aprobado para el tratamiento de la OP en mujeres posmenopáusicas.

Un primer estudio controlado con placebo de 1 año de duración mostró que el IbIV (2 mg o menos cada 3 meses) aumenta la DMO de columna lumbar y disminuye la concentración de los marcadores de recambio óseo. El trabajo de no inferioridad *Dosing IntraVenous Administration* (DIVA), que tuvo como criterio principal de análisis la DMO de columna lumbar, reveló que el IbIV en dosis de 3 mg cada 3 meses y en dosis de 2 mg cada 2 meses durante 1 año tiene igual eficacia (o levemente superior) al ibandronato por VO, en dosis de 2.5 mg por día. Los marcadores de recambio óseo se modifican de igual forma con los 3 esquemas. El IbIV es bien tolerado, los efectos adversos más frecuentes incluyen eventos musculoesqueléticos y síntomas similares a la gripe.

IbIV en el tratamiento de la OP

Opinión de Jean-Yves Reginster

Los bisfosfonatos por VO en esquemas diarios o semanales son eficaces pero se asocian con mal cumplimiento de la terapia, con lo cual se reduce de manera sustancial la eficacia. La administración con intervalos mayores es mejor aceptada. La administración por VO seguramente continuará como una de las opciones de elección, dado que las mujeres pueden recibir tratamiento en su casa; en cambio, los tratamientos por vía IV son los preferidos en pacientes que deben permanecer en cama y en sujetos con dificultades para deglutir. Los tratamientos por vía IV tienen la ventaja adicional de que requieren de la colaboración de un profesional, con lo cual se asegura su cumplimiento. Además, el tratamiento por vía IV no se asocia con trastornos digestivos. El IbIV puede administrarse en infusión rápida (15 a 30 segundos) debido a sus características farmacológicas; esta modalidad no parece asociarse con toxicidad renal aguda ni crónica.

Opinión de Juliet Compston

En la actualidad se dispone de múltiples opciones terapéuticas eficaces para la prevención de fracturas asociadas con OP. El alendronato y el risedronato se consideran fármacos de primera línea: reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales; por ejemplo, fractura de cadera. Más recientemente se agregó el ibandronato, que puede utilizarse por VO en dosis de 150 mg 1 vez por mes, o por vía IV, en dosis de 3 mg cada 3 meses.

Por lo general, los bisfosfonatos son bien tolerados pero debido a las medidas que se deben tener en cuenta cuando se emplea la VO, la adhesión al tratamiento no suele ser óptima. La terapia por vía IV es mucho mejor tolerada y permite cierta flexibilidad. Una ventaja particular del IbIV –en comparación con otros bisfosfonatos para administración parenteral– reside en que se lo puede infundir rápidamente, en el transcurso de 15 a 30 segundos. La eficacia en términos de prevención de fracturas no se comprobó directamente pero se infiere a partir de los análisis de no inferioridad en relación con los esquemas por VO (2.5 mg 1 vez por día). Sin embargo, el tratamiento por VO se asocia con prevención de las fracturas vertebrales pero no de aquellas en otras localizaciones; es por ello que la terapia con IbIV está aprobada para la prevención de fracturas por OP en

mujeres posmenopáusicas. Por ende, el alendronato y el risedronato representan, aún hoy, los mejores fármacos para la mayoría de las mujeres con OP posmenopáusica. En pacientes con contraindicaciones para el tratamiento por VO, el IbIV es una excelente alternativa.

Opinión de Silvano Adami

Los bisfosfonatos representan la opción de primera línea para el tratamiento de la OP posmenopáusica; los preparados que se administran por VO requieren consideraciones particulares, a veces difíciles de cumplir. Esta forma de terapia sólo es apta para pacientes que no presentan alteraciones esofágicas o trastornos cognitivos y que pueden permanecer en posición erecta después de su ingesta. Tampoco son adecuados para aquellos que reciben múltiples fármacos por VO.

El estudio DIVA demostró que la administración de IbIV en dosis de 3 mg cada 3 meses se asocia con la misma eficacia que el tratamiento por VO con dosis de 2.5 mg por día. Por su parte, el *iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe* reveló que el esquema por VO se relaciona con la disminución del 62% en el riesgo de fracturas vertebrales, en el transcurso de 3 años. Sin embargo, el riesgo de fracturas no vertebrales sólo se reduce levemente. Los resultados del estudio DIVA motivaron la aprobación del IbIV para el tratamiento de la OP en mujeres posmenopáusicas por parte de la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* y por la *Food and Drug Administration*. El IbIV constituye una excelente alternativa para los pacientes que, por diversos motivos, no pueden ser tratados por VO.

Los hallazgos del estudio DIVA merecen una consideración especial. Según las expertas, la eficacia en la prevención de fracturas se correlaciona con el incremento de la DMO que se logra con el tratamiento. La reducción del riesgo de fracturas de columna sólo se constata cuando el incremento de la DMO de columna supera el 4% en el primer año de tratamiento. Según los hallazgos del DIVA, la eficacia total del IbIV podría ser algo superior a la observado en el estudio clásico, con 2.5 mg por día por VO.

El IbIV es bien tolerado. El síndrome similar gripal es una manifestación frecuente, por lo general después de la primera aplicación. En los estudios con ibandronato no se registraron casos de osteonecrosis de mandíbula. Quizá esta nueva posibilidad de terapia incremente sustancialmente el número de mujeres en las que se realiza tratamiento preventivo; por su parte, la evaluación de mayor número de pacientes permitirá esclarecer si la osteonecrosis de mandíbula es un efecto adverso que se produce sólo en sujetos con patologías malignas o si puede aparecer en otras circunstancias, concluyen las autoras.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué esquema de tratamiento con ibandronato es útil y mejor aceptado en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas?

- A. Ibandronato por vía oral, diariamente.**
- B. Ibandronato por vía oral, 1 vez por semana.**
- C. Ibandronato por vía intravenosa, cada 3 meses.**
- D. El ibandronato no es eficaz en la prevención de las fracturas vertebrales.**

Respuesta Correcta