Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Osteoporosis y Osteopatías Médicas
es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 14, Número 5, Marzo 2010

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas..... 1

Artículos distinguidos

A - La Adhesión Prolongada al Tratamiento Mejora los Resultados en Osteoporosis
Ariel Sánchez, SIIC..... 2

Informes seleccionados
Reseñas seleccionadas

1 - La Respuesta a las Dosis de Ibandronato se Asocia con Aumentos en la Densidad Mineral Osea y Reducciones en las Fracturas Clínicas...
Sebba A, Emkey R, Kohles J, Sambrook P
Bone 44(3):423-427, Mar 2009..... 4

2 - Predicción de los Cambios en la Densidad Mineral Osea en las Mujeres Posmenopáusicas Tratadas con una Dosis Semanal de Bisfosfonatos
Burnett-Bowie S, Saag K, Greenspan S y col.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 94 (4):1097-1103, Ene 2009..... 5

3 - Redefinición de la Osteoporosis
Nordin B
Calcified Tissue International
83(6):365-367, Dic 2008..... 7

4 - Densidad Mineral Osea, Osteoporosis y Fracturas Osteoporóticas: Estudio de Asociación a Escala Genómica
Richards J, Rivadeneira F, Spector T y col.
Lancet 371(9623):1505-1512, May 2008..... 8

5 - Efecto de los Niveles de Estradiol Endógeno Sobre la Resorción Osea y la Densidad Mineral Osea en Mujeres Posmenopáusicas Sanas...
Mastaglia S, Bagur A, Royer M, Yankelevich D, Sayegh F, Oliveri B
Climacteric 12(1):49-58, Feb 2009..... 10

6 - Niveles Globales de Vitamina D en Relación con la Edad, el Sexo, la Pigmentación Cutánea y la Latitud...
Hagenau T, Vest R, Vestergaard P y col.
Osteoporosis International
20(1):133-140, Ene 2009..... 11

7 - Asistencia Gestionada de la Osteoporosis en Pacientes con Fracturas de Cadera
Majumdar S, Lier D, Morrish D y col.
Archives of Internal Medicine
169(1):25-31, Ene 2009..... 13

8 - Efectos de la Terapia Antirresortiva Previa sobre la Respuesta de la Densidad Mineral Osea luego de Dos Años de Tratamiento conTeriparatida...
Boonen S, Marin F, McCloskey E
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 93(3):852-860, Mar 2008..... 15

9 - Contribución de los Factores Genéticos Dependientes del Sexo al Riesgo de Osteoporosis
Karasik D, Ferrari S
Annals of Human Genetics
72(5):696-714, Sep 2008..... 7

10 - Desarrollo de una Herramienta para la Evaluación de la Ingesta de Calcio y de Vitamina D en la Práctica Clínica
Severo M, Lopes C, Lucas R, Barros H
Osteoporosis International
20(2):231-237, Feb 2009..... 19

Novedades seleccionadas

11 - Fundamentos para Determinar la Suspensión o No del Tratamiento Antirresortivo
Seeman E
Osteoporosis International
20(2):187-195, Feb 2009..... 22

12 - Intervención para Optimizar la Evaluación y el Tratamiento de la Osteoporosis luego de una Fractura Reciente de Muñeca
Majumdar S, Johnson J, Rowe B
Canadian Medical Association Journal
178(5):569-575, Feb 2008..... 23

13 - Novedades en las Normativas de Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoporosis
Bukhari M
Rheumatology (Oxford) Ene 2009..... 25

Contacto Directo..... 27
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas..... 28

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Osteoporosis y Osteopatías Médicas, *pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:*

Especialidades	*Artículos, números*
Atención Primaria	2, 3, 5-7, 10-13
Bioquímica	2
Diagnóstico por Imágenes	8
Diagnóstico por Laboratorio	2, 5, 6, 8
Educación Médica	3, 9, 13
Endocrinología y Metabolismo	1, 2, 6, 8, 11, 13
Epidemiología	6, 9
Farmacología	1, 2, 4, 8, 11, 13
Genética Humana	4, 9
Geriatría	1-3, 5-7, 10, 11, 13
Medicina Familiar	1-3, 5, 6, 8, 10-13
Medicina Interna	1, 2, 3, 8, 11, 13
Nutrición	6, 10
Obstetricia y Ginecología	1, 2, 5, 7, 8, 10-13
Ortopedia y Traumatología	1, 2, 3, 12
Pediatría	5
Reumatología	1, 2, 8, 12, 13
Salud Pública	7, 12

Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Osteoporosis y Osteopatías Médicas

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica
Dra. Zulema Man

Directoras Ejecutivas
Dra. María Silvia Larroudé
Dra. María Susana Moggia

Comité de Expertos
(en actualización)
Alicia C. Bagur, Ricardo Boland, Cristina Casco, Marta Cortelezzi, Antonio H. Codevilla, José Luis Ferretti, Gualterio P. Ghiringhelli, Raúl H. Houssay, Zulema Man, M. Beatriz Oliveri, Marta Pastrana, Rodolfo Puche, Helena H. Salerni, Ariel Sánchez, León A. Schurman, Fernando Silberman, Alberto J. Spindler, Eduardo Vega, Eduardo Wyse, José Rubén Zanchetta.

Consejo Superior
Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Elías N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovtis †, Miguel A. Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley Nº 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Fuentes Científicas

Academic Radiology
Acta Ginecológica
Actualizaciones en Osteología
Acupuncture & Electro-Therapeutics Research
Aging Clinical and Experimental Research
American College of Neuropsychopharmacology
American Journal of Geriatric Pharmacotherapy
American Scientist
Anais da Academia Brasileira de Ciencias
Annals of Internal Medicine
Annals of Saudi Medicine
Annual Review of Medicine
ANZJOG
Archives of Internal Medicine
Artificial Intelligence in Medicine
Atención Primaria
BMJ
Bone
British Journal of Clinical Practice (BJCP)
British Journal of Hospital Medicine
British Medical Bulletin
Canadian Medical Association Journal
Chest
Chinese Medical Journal
Climacteric
Clinical Autonomic Research
Clinical Biomechanics
Clinical Immunology
Clinical Medicine
Critical Care and Resuscitation
Critical Care Medicine
Current Opinion in Biotechnology
Disease Management & Health Outcomes
European Journal of Pain
Folha Médica
Gaceta Médica de México
Gender Medicine
Headache
Health and Quality of Life Outcomes
Health Physics
Hipertensión
Hospital Medicine
Hypertension
In Vivo
Indian Journal of Medical Research
Indian Journal of Medical Sciences
Indian Journal of Palliative Care
International Journal of Clinical Practice
JAMA
Jornal Brasileiro de Medicina
Journal of Bone and Mineral Research
Journal of Clinical Hypertension
Journal of Clinical Pathology
Journal of Cystic Fibrosis
Journal of Evidence-Based Social Work
Journal of Experimental Medicine
Journal of General Physiology
Journal of Internal Medicine
Journal of International Medical Research
Journal of Laboratory and Clinical Medicine
Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation
Journal of Obstetrics and Gynaecology
Journal of Postgraduate Medicine
Journal of Sexual Medicine
Journal of Social Work in End-of-Life & Palliative Care
Journal of the American Academy of Physician
Journal of the American Geriatrics Society
Journal of the American Osteopathic Association
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Indian Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine
Journal of Women & Aging
Journal of Women's Health
Kallawaya
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Lancet
Maturitas
Medicina-Buenos Aires
Medicinal Research Reviews
New England Journal of Medicine
Osteoarthritis and Cartilage
Osteoporosis International
Palliative Medicine
Postgraduate Medical Journal
Promotion & Education
QJM
Revista Argentina de Medicina
Revista Argentina de Osteología
Revista Brasileira de Medicina
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
Revista de la Asociación Médica Argentina
Revista de la Facultad de Medicina
Revista de Medicina Interna
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Revista Médica de Rosario
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social
Rivista Dell'osteoporosi
Salud(i)Ciencia
Santo Tomas Journal of Medicine
São Paulo Medical Journal
Saudi Medical Journal
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation
Sleep Medicine Reviews
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Topics in Pain Management
Trauma
Tropical Medicine and International Health
West Indian Medical Journal
Women & Health

Artículos distinguidos

(http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.
Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - La Adhesión Prolongada al Tratamiento Mejora los Resultados en Osteoporosis

Ariel Sánchez, Columnista Experto de SIIC
Función que desempeña: Especialista en endocrinología y osteología, Centro de Endocrinología, Rosario, Santa Fe, Argentina
Otro trabajo de su autoría: Sánchez A. El receptor-sensor de calcio y patologías asociadas. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo 43(4):224-232, 2006.

Referencias bibliografía completas, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor

En todas las enfermedades crónicas un alto porcentaje de pacientes interrumpe el tratamiento después de cierto tiempo. Sea porque no perciben un claro beneficio, sea porque el costo de los medicamentos es elevado, o porque no están dispuestos a efectuar algunos cambios importantes en su estilo de vida, o por los efectos colaterales, lo cierto es que en general menos de la mitad de los enfermos siguen cumpliendo con el plan terapéutico indicado al cabo de pocos meses.[1]

La osteoporosis no es una excepción.[2] Sin embargo, se han introducido algunas novedades en las modalidades terapéuticas de esta enfermedad que se espera mejoren las tasas de persistencia y cumplimiento, para que por lo menos 80% de las dosis indicadas sean efectivamente recibidas, y que el tiempo de administración se prolongue como mínimo durante 3 años. Estos son los requisitos para asegurar la efectividad de un tratamiento antiosteoporótico, en el sentido de brindar mayor protección contra las fracturas.

Trabajos recientes comprueban que la suspensión del tratamiento luego de 1-2 años disminuye la protección contra las fracturas.[3] Además, por cada disminución del 1% en la tasa promedio de posesión del medicamento aumenta un 0.4% la tasa de fractura de cadera.[4] La reducción en el riesgo relativo de este tipo de fractura fue del 60% en los pacientes cumplidores con respecto a los no cumplidores.[4]

En el caso de los bisfosfonatos, resultó una ventaja pasar de la ingesta diaria de un comprimido a la ingesta semanal, con clara preferencia de los enfermos y mayor tasa de posesión del medicamento a mediano y largo plazo.[2] Luego aparecieron bisfosfonatos en tomas mensuales (ibandronato, risedronato). Los estudios de preferencia también mostraron que los pacientes perciben mayor comodidad y menores efectos colaterales con este intervalo de administración.[5] Pero debemos considerar si estas preferencias en encuestas *ad hoc* en el marco de un estudio clínico se traducen en mayor adhesión en el mundo real. En un estudio francés reciente se analizó la tasa de posesión del medicamento en una cohorte de mujeres mayores de 45 años que habían comenzado tratamiento con un bisfosfonato en 2007. Significativamente más pacientes cumplían con la ingesta del bisfosfonato mensual que con la del semanal (84.5% *versus* 79.3%).[6] En mi experiencia, los pacientes muy añosos tienden a olvidar la fecha de la ingesta mensual de la droga, por lo que en ellos es más conveniente la administración semanal.

Se han tratado de identificar factores que predigan una mayor adhesión al tratamiento. En una revisión sistemática de 5 artículos que informaban sobre la adhesión, el factor predictor más importante fue la intervención, es decir visitas periódicas de seguimiento que permiten el encuentro del paciente con su médico o con otro personal sanitario.[7] Otro trabajo identificó el diagnóstico positivo de la osteoporosis mediante la densitometría ósea y la cuantificación del riesgo futuro de fracturas como un reforzador del cumplimiento con la toma de la medicación prescrita (calcio, vitamina D, terapia de reemplazo estrogénico, raloxifeno o bisfosfonatos).[8]

Es relativamente frecuente que los bisfosfonatos por vía oral causen intolerancia digestiva, cuando no efectos colaterales más serios (esofagitis, gastritis, úlcera).[9] En estos casos la intervención del médico aconsejando el uso de bisfosfonatos por vía parenteral (ibandronato 3 mg cada 3 meses, o zoledronato 5 mg/año) facilita la continuación del tratamiento sin el riesgo de intolerancia.

El zoledronato anual es un agente muy promisorio en el sentido de promover la adhesión, por la facilidad de su administración (goteo intravenoso de 100 ml en 15 minutos, una sola vez al año).[10] Algunas drogas que se comercializarán en el futuro próximo pueden brindar también esta facilidad, como el denosumab, que permite la autoaplicación subcutánea de 2 dosis anuales.[11]

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Recepción: 28/7/2009 – Aprobación: 17/9/2009

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009

Bibliografía

1. Sánchez A. El problema de la continuidad en los tratamientos crónicos, Tratamiento de la Osteoporosis, Conferencias Relevantes. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) 2006.

2. Sánchez A. El problema de la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis. Rev Med Rosario 72:57-62, 2006.

3. Curtis JR , Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. Osteoporos Int 19:1613-20, 2008.

4. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, y col. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. Osteoporos Int 19:811-8, 2008.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.
Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC *que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.*

Reseñas seleccionadas

1 - La Respuesta a las Dosis de Ibandronato se Asocia con Aumentos en la Densidad Mineral Osea y Reducciones en las Fracturas Clínicas: Resultados de un Metanálisis

Sebba A, Emkey R, Kohles J, Sambrook P

University of South Florida, Tampa; Emkey Arthritis and Osteoporosis Clinic, Wyomissing, EE.UU.; University of Sydney, Sydney, Australia

[Ibandronate Dose Response is Associated with Increases in Bone Mineral Density and Reductions in Clinical Fractures: Results of a Meta-Analysis]

Bone 44(3):423-427, Mar 2009

Las dosis de ibandronato por vía oral de 150 mg/mes y de 3 mg/trimestre por vía intravenosa logran mayor exposición acumulada a la droga que su administración diaria por vía oral.

La osteoporosis (OP) se ha convertido en un grave problema de salud pública; incluye la reducción de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura ósea, que determinan el aumento en el riesgo de fracturas. Entre éstas, las más frecuentes son las vertebrales y las más debilitantes, las de cadera. El tratamiento más utilizado actualmente para la OP utiliza bisfosfonatos, que reducen la resorción ósea al inhibir la acción de los osteoclastos. El ibandronato ha demostrado ser una alternativa eficaz para la prevención y el tratamiento de la OP al aumentar la densidad mineral ósea (DMO). El *oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe* (BONE) demostró la eficacia de esta droga en dosis de 2.5 mg/día por vía oral para reducir la tasa de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas, en tanto que un análisis *post hoc* mostró este efecto sobre las fracturas no vertebrales en un subgrupo de alto riesgo con puntaje T < -3 en cuello femoral. Algunos estudios posteriores señalaron que tanto la dosis mensual por vía oral de ibandronato de 150 mg, como la trimestral de 3 mg por vía intravenosa incrementaban la DMO en mayor medida que la dosis diaria, dado que estas formas de dosificación aseguran una mayor exposición acumulada anual (EAA) y han sido aprobadas por la *Food and Drug Administration*. En el estudio *Monthly Oral iBandronate In LadiEs* (MOBILE), de 2 años de duración, las mujeres tratadas con 150 mg/mes mostraron un mayor incremento de la DMO en la columna lumbar que aquellas que recibieron 2.5 mg/día del bisfosfonato (6.6% frente a 5%; p < 0.001). Otro estudio que evaluó la dosis trimestral de 3 mg por vía intravenosa frente la dosis diaria, por 2 años, halló resultados similares (6.3% frente a 4.8%; p < 0.001).

A pesar del amplio rango de dosis investigadas durante el desarrollo de la droga, los autores de este trabajo decidieron analizar la relación entre las diferentes dosis, los cambios en la DMO y las tasas de fracturas a partir de los datos de 4 estudios de fase III sobre el tratamiento de la OP en mujeres posmenopáusicas tratadas con ibandronato.

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Pacientes y métodos

Se analizaron los datos individuales de los participantes de 4 estudios de fase III: *IV fracture prevention study*, BONE, MOBILE y *Dosing IntraVenous Administration* (DIVA). Los dos primeros fueron controlados con placebo, de 3 años de duración, cuyo criterio principal de valoración fue la tasa de fracturas, en tanto que el secundario fue la tasa de fracturas clínicas. Los estudios MOBILE y DIVA fueron controlados con tratamientos activos (ibandronato en dosis de 2.5 mg/día) y duraron 2 años. Las dosis orales evaluadas fueron de 2.5 mg/día, 20 mg de manera intermitente, 100 mg al mes, 50 mg dos veces al mes y 150 mg/mes. Las dosis por vía intravenosa incluyeron 0.5 mg trimestral, 1 mg trimestral, 2 mg bimestrales y 3 mg trimestrales. Todos los participantes recibieron 400 UI/día de vitamina D y 500 mg/día de calcio.

El metanálisis se refirió a los pacientes incluidos en la población por intención de tratar (ITT). Para poder comparar las dosis orales con las intravenosas, éstas se expresaron como EAA y se calcularon al multiplicar la potencia de la droga por el número anual de dosis y por un factor de absorción (biodisponibilidad oral de 0.6% e intravenosa del 100%).

Se determinó el número de participantes con una o más fracturas clínicas o fracturas no vertebrales a los 2 años. Las fracturas no vertebrales incluyeron todas las extraaxiales, salvo craneales y digitales, en tanto que las fracturas clínicas comprendieron las no vertebrales, vertebrales sintomáticas y las que no involucraban el cráneo o los dedos. Tanto las no vertebrales como las clínicas se registraron como eventos adversos y se confirmaron por radiografías.

Resultados

El metanálisis incluyó 8 710 pacientes de la población ITT de los 4 estudios clínicos de fase III. Los incluidos en el BONE eran algo mayores (media de edad de 68.7 años frente a 65.9, 66 y 67 años en los estudios DIVA, MOBILE y *IV fracture prevention,* respectivamente). Los puntajes T basales de columna lumbar fueron menores en los participantes del MOBILE y el DIVA (-3.28 y -3.26, respectivamente) frente a los del BONE y el *IV fracture prevention* (-2.74 y -2.81, en igual orden), lo que indicó casos de OP más grave, aunque los sujetos de estos últimos estudios tenían más antecedentes de fracturas clínicas (56.9% y 54.3%, respectivamente) que los del MOBILE y el DIVA (46.8% y 43.2%, en igual orden). Los puntajes T de DMO iniciales de cadera total fueron similares en los 4 estudios (BONE: -1.73; *IV fracture prevention*: -1.84; MOBILE: -1.81 y DIVA: -1.95).

En general, se observó que la DMO aumentó a medida que lo hacía la EAA de ibandronato, tanto a nivel de la columna lumbar como de la cadera total. Se halló una relación lineal inversa, estadísticamente significativa, entre la tasa de fracturas clínicas y los cambios en la DMO de columna lumbar (beta = -0.397, p = 0.005, R^2 = 0.65). La relación entre la tasa de fracturas no vertebrales y la variación de la DMO de cadera total resultó ser inversa y no lineal (beta = -0.1325, p = no significativa).

Discusión

Los autores de este análisis conjunto de 4 estudios clínicos de fase III de ibandronato evaluaron la relación entre las distintas dosis de la droga, los cambios en la DMO y las tasas de fracturas clínicas y no vertebrales. El aumento de la exposición al ibandronato se acompañó del incremento de la DMO en columna lumbar y cadera total, lo que indicó mayor eficacia de las dosis más altas tanto en áreas vertebrales como no vertebrales. La mayor exposición también se asoció con una tasa menor de fracturas clínicas. Asimismo, se observó una relación lineal inversa entre los cambios en la DMO de columna lumbar y la tasa de fracturas clínicas, incluso vertebrales, pero entre los cambios en la DMO de cadera total y la tasa de fracturas no vertebrales, la relación resultó curvilínea. Esta relación curvilínea puede indicar que la protección contra las fracturas no vertebrales se logra una vez superado determinado umbral de variación de la DMO; de acuerdo con este análisis a nivel de la cadera este umbral es de aproximadamente 2%. Los estudios futuros deberán determinar la existencia de este umbral, cuál es en la población tratada con bisfosfonatos y si los umbrales varían con cada bisfosfonato (esto último podría explicar las diferencias en los trabajos sobre algunos fármacos de esta familia que no demostraron reducir el riesgo de fracturas no vertebrales más allá de lograr el aumento de la DMO).

La relación entre las variaciones en la DMO de cadera total y la tasa de fracturas clínicas fue lineal y similar a la observada entre los cambios producidos en la DMO de columna y la tasa de fracturas clínicas. Por otro lado, las relaciones entre los cambios de la DMO de columna y la tasa de fracturas clínicas y entre los cambios de la DMO de columna y la tasa de fracturas no vertebrales fueron curvilíneas y similares a la señalada entre los cambios en la DMO de cadera total y la tasa de fracturas no vertebrales.

La relación entre las variaciones en la DMO y el riesgo de fracturas ha sido objeto de debate por los resultados contradictorios de varios metanálisis de los últimos años. Los resultados del presente estudio coinciden con aquellos que señalaron un nexo entre esas dos variables. Los investigadores mencionan varios trabajos en este sentido; en el caso del risedronato, un estudio no encontró asociación entre el aumento de la DMO y la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, pero sí halló un incremento significativo de este riesgo en aquellos sujetos en los que la DMO se redujo. Los resultados positivos no siempre se reprodujeron al limitar los análisis a pacientes con osteopenia. Un análisis efectuado sobre los mismos trabajos que el presente metanálisis evaluó la relación entre la EAA de ibandronato y el riesgo de fracturas no vertebrales y clínicas, y señaló que una EAA de 10.8 mg o más (que incluye las dosis comercializadas de 150 mg/mes y 3 mg/trimestre por vía intravenosa) redujo significativamente el riesgo de las fracturas mencionadas al comparar con placebo *(hazard ratio* [HR]: 0.70; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.50-0.99; p = 0.04 y HR: 0.71; IC: 0.55-0.92; p = 0.01, respectivamente). Estos hallazgos, junto con los de otros informes recientes, respaldan los resultados de los autores, que señalan la mayor eficacia con las dosis de 150 mg/día y 3 mg/trimestre. La dosis de 2.5 mg/día fue menos eficaz, tanto respecto de la DMO como de la tasa de fracturas.

Como limitaciones de este trabajo, los autores reconocen que no todos los estudios incluidos en el metanálisis fueron controlados con placebo y que algunas diferencias en las características de las poblaciones pueden haber determinado distintos riesgos iniciales de fracturas. Alegan, igualmente, que esto no puede definirse y que, en caso de haber sucedido, no puede establecerse el grado de influencia ejercido sobre los resultados. Como ventaja señalan el hecho de haber utilizado los datos de las poblaciones ITT. La información existente sobre la relación entre las dosis, los cambios en la DMO durante el tratamiento y la reducción del riesgo de fracturas no ha sido concluyente. Este metanálisis aporta más datos para clarificar la situación actual.

Conclusiones

Los autores concluyen que una mayor EAA de ibandronato se relaciona con aumento en la DMO de columna lumbar y reducción en el riesgo de fracturas. Se observó una relación inversa no lineal entre los incrementos de la DMO de cadera total y la tasa de fracturas no vertebrales, que parece indicar un menor efecto, o ninguno, sobre estas fracturas, con aumentos menores de la DMO. Las dosis de ibandronato que se asociaron con los mayores incrementos de la DMO y las mayores reducciones de la tasa de fracturas fueron la de 150 mg/mes por vía oral y la de 3 mg/trimestre por vía intravenosa. Por último, los investigadores sugieren la existencia de un umbral mínimo de aumento de la DMO que debe superarse para lograr la reducción en la frecuencia de fracturas no vertebrales.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103659

2 - Predicción de los Cambios en la Densidad Mineral Osea en las Mujeres Posmenopáusicas Tratadas con una Dosis Semanal de Bisfosfonatos

Burnett-Bowie S, Saag K, Greenspan S y colaboradores

Massachusetts General Hospital, Boston; University of Alabama, Birmingham; University of Pittsburgh, Pittsburgh, EE.UU.

[Prediction of Changes in Bone Mineral Density in Postmenopausal Women Treated With Once-Weekly Bisphosphonates]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
94 (4):1097-1103, Ene 2009

Evaluación de marcadores tempranos de recambio óseo que permitan anticipar la respuesta terapéutica en pacientes con osteoporosis posmenopáusica que reciben bisfosfonatos.

La osteoporosis (OP) es una enfermedad que afecta a unos 8 millones de mujeres posmenopáusicas en los EE.UU. El tratamiento con fármacos antirresortivos como los bisfosfonatos, la terapia de reemplazo hormonal o los moduladores selectivos del receptor estrogénico, se asocian con el incremento de la densidad mineral ósea (DMO), la disminución de los marcadores de recambio óseo (MRO) y reducción del riesgo de fracturas por fragilidad. Es de interés para el paciente y el médico poder predecir si responderá o no a la terapia implementada.

La determinación de la DMO mediante la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) constituye una herramienta para el monitoreo de la respuesta al tratamiento de la OP. De este modo, se considera que la terapia es exitosa cuando la DMO se mantiene estable o se incrementa, dado que su disminución se correlaciona con un mayor riesgo de fracturas. Sin embargo, la necesidad de aguardar entre 1 y 2 años para observar los cambios en la DMO constituye un factor limitante para la práctica clínica. Asimismo, en diferentes estudios se ha demostrado que el descenso en los marcadores bioquímicos ocurre dentro de los días o meses posteriores al inicio de la terapia. Por otra parte, las

modificaciones precoces en los MRO parecen vincularse con los cambios a largo plazo en la DMO en las mujeres posmenopáusicas.

En este contexto, los autores se propusieron el análisis *post hoc* de los resultados del estudio FACT y de su extensión, en el cual se evaluaron los efectos de la administración semanal de bisfosfonatos (alendronato y risedronato) en mujeres posmenopáusicas con una DMO inicialmente baja.

Pacientes y métodos

Durante la extensión de 1 año del estudio FACT, las participantes continuaron con el tratamiento asignado en el diseño inicial (alendronato o risedronato), que había abarcado un período de 12 meses. Con técnicas de DEXA se calculó la DMO en el trocánter, el cuello femoral, la cadera total y la columna lumbar, a los 24 meses del inicio del protocolo. Del mismo modo, se determinaron los MRO (N-telopéptido del colágeno tipo 1 urinario [NTP], telopéptido C-terminal del colágeno tipo 1 sérico [CTP], fosfatasa alcalina ósea específica [FAL] y el propéptido C-terminal del colágeno tipo 1 sérico [PPCT]).

Los autores llevaron a cabo un análisis *post hoc* del grupo de las pacientes que integraron el período de extensión. Se incluyeron las enfermas que habían recibido al menos una dosis de la medicación asignada (n = 750). Se consideraron como sin respuesta a las mujeres con pérdida de DMO en al menos 2 de las 4 áreas esqueléticas evaluadas después de 2 años. Por el contrario, se definieron como con respuesta a las participantes en las cuales se mantuvo o incrementó la DMO en 3 o más regiones del esqueleto en 24 meses.

También se consideró otra definición para sin respuesta: una disminución de la DMO > 3% en al menos un sitio de los 4 medidos.

Se estudió la relación entre las modificaciones en los MRO en los primeros 3 y 6 meses de tratamiento y el cambio porcentual en la DMO al finalizar el protocolo.

El análisis estadístico se realizó con la prueba de la t para las variables continuas y de chi cuadrado para las variables categóricas. También se utilizaron el análisis de varianza (ANOVA) para el cambio porcentual de la DMO, la prueba de Tukey, análisis de correlación de Pearson y de regresión logística.

Resultados

La edad promedio de las pacientes fue de 64 años y el tiempo medio de extensión de la menopausia de 18 años. El promedio de la duración del tratamiento con bisfosfonatos se calculó en 23.8 ± 1.3 meses.

El 85% de las mujeres que recibieron alendronato y el 62% de las enfermas tratadas con risedronato se consideraron con respuesta a la terapia. De todos modos, el cumplimiento terapéutico fue similar en las pacientes con respuesta y sin ella (98% en ambos casos). Al redefinir a las participantes sin respuesta como aquellas con un descenso en la DMO > 3% en una de las cuatro áreas evaluadas, los resultados cualitativos fueron similares tanto para el alendronato como para el risedronato.

No obstante, cuando se compararon los parámetros vinculados con la salud ósea, se observaron diferencias significativas entre las pacientes con respuesta y sin ella en relación con la edad de la menopausia, el antecedente familiar de OP, la DMO inicial en el trocánter y la columna y el nivel basal de PPCT. En el análisis de toda la población de estudio dividida en tercilos, los autores verificaron la existencia de una asociación significativa entre la concentración de los diferentes MRO a los 3 y 6 meses, por un lado, y el incremento de la DMO a los 2 años, por el otro. Se destaca que los coeficientes de correlación oscilaron entre -0.10 y -0.25, con mayor valor estadístico para el CTP.

De la misma manera, los expertos examinaron la asociación entre la reducción de los MRO y el porcentaje de pacientes sin respuesta para cada área del esqueleto considerada. Se destaca que se confirmó que un menor porcentaje de reducción de MRO a los 3 meses se asoció con un mayor porcentaje de pacientes sin respuesta. En el control de los 3 meses, esta relación fue estadísticamente relevante para el CTP, la FAL y el PPCT, mientras que se observó una tendencia similar pero no significativa para el NTP. Los autores señalan que, en la evaluación efectuada a los 6 meses, todos los parámetros se asociaron de modo significativo ($p < 0.001$). Asimismo, los investigadores manifiestan que estos resultados del análisis conjunto fueron similares cuando se estudiaron por separado los grupos de pacientes tratadas con alendronato o con risedronato. No obstante, reconocen que los cambios observados con el alendronato fueron ligeramente mayores.

En el análisis estadístico los factores clínicos asociados con mayor porcentaje de pacientes sin respuesta ($p \leq 0.05$) fueron una menor edad de inicio de la menopausia, el antecedente familiar de OP, una mayor DMO inicial medida en el trocánter y, en especial, la inclusión en el menor tercilo de reducción de los valores iniciales de PPCT, FAL y CTP en los 3 primeros meses *(odds ratios* de 2, 2.2 y 2.7, respectivamente para la falta de respuesta en la DMO después de 2 años de tratamiento).

Discusión

Los cambios en la DMO se asocian con el riesgo de fracturas y constituyen un método para medir la respuesta al tratamiento antirresortivo en la práctica clínica. De acuerdo con los autores, en este análisis *post hoc* de un estudio de administración de bisfosfonatos se demostró que los marcadores bioquímicos permiten, en una fase más precoz de la terapia, distinguir entre las pacientes con respuesta y sin respuesta al tratamiento.

De este modo, los cambios en los MRO después de 3 y 6 meses de terapia se asociaron con las modificaciones en la DMO observadas a los 24 meses. Se destaca que las mayores reducciones en los MRO se vincularon con los mayores incrementos en la DMO. Tanto la disminución en las concentraciones de CTP, FAL y PPCT, como un grupo de ciertas variables (antecedentes familiares de OP, inicio precoz de la menopausia, mayor DMO inicial en el trocánter) se asociaron de manera independiente con la falta de respuesta al final del tratamiento, definida por la DMO. Sin embargo, las diferencias entre la edad de inicio de la menopausia y la DMO del trocánter entre las pacientes con respuesta y aquellas sin respuesta no parecen de utilidad clínica.

En cambio, existen numerosas publicaciones que describen la asociación entre el recambio óseo y los cambios en la DMO. En el presente estudio, los autores no verificaron una relación independiente entre los niveles iniciales de MRO y la respuesta terapéutica en términos de DMO, en coincidencia con otros trabajos en los cuales no fue posible detectar una asociación entre la concentración inicial de MRO y el riesgo de fracturas.

Por otra parte, los autores reconocen las similitudes y diferencias entre los resultados obtenidos en este ensayo y las conclusiones de otros trabajos de referencia, que atribuyen a las diferentes características de las poblaciones de estudio y a la consideración de distintos MRO. Asimismo, señalan que, pese a las presunciones iniciales, una menor edad al momento de la menopausia y el antecedente familiar de OP se asociaron con la falta de respuesta al tratamiento en términos de DMO en el análisis multivariado. Si bien ensayan como hipótesis la presencia de alteraciones en la calidad o la microarquitectura ósea, consideran la necesidad de una mayor investigación.

Conclusiones

Los expertos afirman que cerca de la cuarta parte de las pacientes que participaron del estudio FACT no respondieron al tratamiento con bisfosfonatos durante 2 años. En este contexto, el principal factor predictivo de la ausencia de respuesta, definida por cambios en la DMO, fue una menor reducción del recambio óseo en los primeros 3 meses de la terapia. Entre otros factores asociados menos significativamente con la falta de respuesta terapéutica se mencionan la DMO inicial a nivel del trocánter, el antecedente familiar de OP y la edad de comienzo de la menopausia. Futuras investigaciones podrán incluir el análisis genómico para identificar las pacientes sin respuesta terapéutica. Las enfermas tratadas semanalmente con bisfosfonatos en las cuales no se observa incremento de la DMO o descenso de los MRO requieren un control apropiado, debido al mayor riesgo de fracturas. Por lo tanto, un mayor conocimiento de la relación entre la DMO, los MRO y el riesgo de fracturas resulta esencial para el tratamiento de las pacientes con OP.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102684

3 - Redefinición de la Osteoporosis

Nordin B

Royal Adelaide Hospital, Adelaida, Australia

[Redefining Osteoporosis]

Calcified Tissue International 83(6):365-367, Dic 2008

Revisión critica sobre la definición actual de osteoporosis, con especial énfasis en su imprecisión y limitaciones.

La definición actual de osteoporosis, publicada por un consenso de expertos en 1993 y luego confirmada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la de una enfermedad sistémica del esqueleto que se caracteriza por la presencia de baja masa ósea y alteración de la microarquitectura del hueso con el consecuente aumento de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad a las fracturas. Sin embargo, según el autor, esta definición carece de precisión, no se centra en la enfermedad en sí sino en sus posibles consecuencias y no permite identificar las características que diferencian a esta entidad de otras.

Años después de ser publicada, esta definición fue catalogada por la OMS como una descripción, pero aun esto último es considerado erróneo por el autor por diversos motivos:

En primer lugar, si bien la osteoporosis es generalmente sistémica puede estar localizada, por ejemplo, en un miembro inmovilizado. En segundo término, no todas las personas con «baja masa ósea» padecen osteoporosis. Tercero, el deterioro de la microarquitectura no refleja un cambio específico de la enfermedad. Y, por último, el aumento de la fragilidad y la susceptibilidad al riesgo de fractura son una consecuencia de la enfermedad.

El autor destaca que la definición atribuida a Albright y Reifenstein, que señala que la osteoporosis constituye la disminución de la densidad aparente del hueso como órgano, sería la más exacta, pero a esta definición de mediados del siglo XX no se la encuentra publicada como tal.

Se ha demostrado que la relación entre el peso y el volumen del hueso disminuye con la edad, más en las mujeres que en los hombres y en las personas caucásicas que en las afroamericanas.

Para cuantificar la osteoporosis se midió la relación volumen óseo/volumen total en biopsias de cresta ilíaca. En ese caso se debería definir rango normal de «hueso en el hueso».

El autor propone considerar el diagnóstico de osteoporosis cuando la densidad mineral ósea (DMO) de una región estudiada es menor de 2.0 desvíos estándar (DE) de la DMO de una persona joven del mismo sexo, a diferencia de los lineamientos de la OMS que estipulan que el diagnóstico de esta enfermedad se establece cuando la DMO es menor de 2.5 DE de la correspondiente a una persona joven de igual sexo. La OMS define asimismo «osteoporosis establecida» cuando además de ese criterio existe una fractura secundaria a fragilidad por la osteoporosis. De esta definición se deduce que el método para realizar el diagnóstico es la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) y que la región a evaluar debería ser la cadera.

Sin embargo, el autor sugiere que estos criterios diagnósticos no son precisos ya que según esta definición sólo el 15% de las fracturas no vertebrales se podrían atribuir a la osteoporosis, aun cuando en la actualidad en muchos casos se utiliza la presencia de esta complicación como criterio para diagnosticar osteoporosis si se tiene en cuenta lo publicado por Lindsay y col. en 2000, acerca de que una fractura vertebral prevalente incrementa en 5 veces el riesgo de padecer futuras fracturas vertebrales.

Existe una alta correlación entre la DMO de diferentes sitios dentro de un mismo individuo y aunque todos ellos son más o menos predictivos de alguna fractura futura, un paciente puede ser diagnosticado de osteoporosis en un sitio y en otro presentar una DMO normal. La combinación que surge de la medición en varias regiones incrementa significativamente la predicción del riesgo de fractura.

El autor recuerda que la DEXA mide la densidad de un área y no la densidad volumétrica, lo que hace que las personas altas tengan mayores posibilidades de presentar una mayor DMO regional y las de inferior estatura, una menor DMO regional, generándose así errores diagnósticos. Actualmente no se utilizan algoritmos para corregir los resultados obtenidos en la DEXA según estos parámetros. Por este motivo, se debilita el valor diagnóstico de la DMO convencional.

Destaca también que el diagnóstico de fractura vertebral tampoco es preciso y en ocasiones se aplica a alteraciones radiográficas leves que no reunirían los criterios de la *International Society for Clinical Densitometry*.

Las fracturas vertebrales osteoporóticas pueden ser asociadas a osteopenia o a una DMO periférica normal, posiblemente porque el hueso trabecular de la columna tiene un recambio más rápido que el hueso cortical periférico. La presencia de fracturas vertebrales podría tener más peso que la de fracturas periféricas en la selección del tratamiento a establecer.

Asimismo, el autor resalta la utilidad de los marcadores bioquímicos para la evaluación del metabolismo óseo, pues tienen la ventaja de revelar otros factores de riesgo independientes de fracturas.

Con las definiciones que se utilizan en la actualidad es probable que haya un número importante de pacientes con osteoporosis sin diagnosticar y, al mismo tiempo, sujetos con ese diagnóstico que reciben tratamiento pero que en realidad no presentan la enfermedad.

Por lo tanto, es imperativo mejorar la definición y el diagnóstico de la enfermedad no sólo para detectar los casos que requieren ser tratados sino también para seleccionar el tratamiento adecuado.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106342

4 - Densidad Mineral Osea, Osteoporosis y Fracturas Osteoporóticas: Estudio de Asociación a Escala Genómica

Richards J, Rivadeneira F, Spector T y colaboradores

King's College London, Londres, Reino Unido; Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos

[Bone Mineral Density, Osteoporosis, and Osteoporotic Fractures: A Genome-Wide Association Study]

Lancet 371(9623):1505-1512, May 2008

Relación de tres polimorfismos de una única base nucleotídica con la densidad mineral ósea y el riesgo de osteoporosis y de fracturas secundarias a esta enfermedad.

La genética influye sobre la densidad mineral ósea (DMO) y, por lo tanto, también sobre la osteoporosis. La DMO es un rasgo de herencia poligénica y hasta el momento sólo se han identificado algunos genes candidatos para la osteoporosis.

En los últimos años se han producido avances tecnológicos que permiten que en los estudios de asociación a escala genómica se analicen un gran número de genes. El objetivo de los autores fue, con un estudio de estas características, identificar los *loci* genéticos que influyen sobre la DMO.

Métodos

En este estudio de asociación a escala genómica se incluyeron 8 557 participantes de raza blanca descendientes de europeos, de por lo menos 18 años. En la primera etapa, y para la detección de genes, se evaluó una cohorte perteneciente al estudio Twins UK conformada por personas del Reino Unido. Las cohortes de replicación estaban constituidas por hombres y mujeres que habían sido incluidos en el estudio Rotterdam –población mixta de holandeses ancianos sin relación familiar entre sí y no seleccionados–, una población de mujeres británicas pertenecientes al estudio Chingford y la cohorte de replicación del estudio Twins UK.

Los sujetos que habían recibido tratamiento con bisfosfonatos o corticoides fueron excluidos del estudio.

A todos los participantes se les midió la DMO de la columna lumbar y del cuello femoral con absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Dado que en el estudio Twins UK la DMO se había medido en diversas ocasiones, para esta investigación se utilizó la última determinación.

La osteoporosis se definió como el puntaje T menor de -2.5 desvíos estándar (DE) en cualquiera de las dos regiones estudiadas. Las fracturas se catalogaron como secundarias a la osteoporosis cuando se producían ante traumatismos de bajo impacto y en las regiones características de este tipo de fracturas. Se excluyeron del análisis los informes de fracturas que no estaban acompañados por la confirmación radiológica o clínica (a través de notas del médico o de la institución donde se había realizado el diagnóstico).

Se evaluó la presencia de tres series de polimorfismos de una única base nucleotídica (SNP) en el genotipo de las muestras de la cohorte inicial del estudio Twins UK. Luego se valoró la presencia de 314 075 SNP en la cohorte del estudio Rotterdam, en las cohortes de replicación del estudio Twins UK y en la población del Chingford. Los métodos utilizados para evaluar la presencia de los SNP en las diferentes cohortes fueron distintos, aunque todos eran validados y cumplían los criterios de control de calidad.

Los autores intentaron reducir al máximo los sesgos que pudieran ocasionar confusión debido a las características de la población, sesgos de identidad (excluyeron del análisis a los sujetos que no tenían ascendencia europea) y aplicaron técnicas de control genómico. La DMO se ajustó según la edad.

La replicación se llevó a cabo en dos estadios, en el primero se realizó un estudio pangenómico para seleccionar los SNP identificados en la primera cohorte del Twins UK. La selección se realizó en función del valor de p y de los desequilibrios de ligamiento. Luego, los SNP que tenían una probabilidad de falsos positivos menor de 0.5 y los que presentaban desequilibrios de ligamiento cercanos a los SNP seleccionados y cuyo valor de p era ≤ 0.001 se analizaron en una muestra de 1 586 mujeres de la cohorte del estudio Rotterdam. Se identificaron 39 SNP relacionados con la columna lumbar y 60 con el cuello femoral que cumplían estos criterios.

En la segunda etapa de la replicación se consideró por lo menos un SNP de cada *locus* con un valor de $p < 0.5$. Seis SNP cumplían con estos criterios: rs2445803, rs3736228, rs6469792, rs6469804, rs11099284 y rs4355801, y fueron analizados para evaluar su asociación con la DMO en las cohortes de los estudios Rotterdam, Chingford y la de replicación del Twins UK.

Los autores aclaran que definieron el valor de p en función del número de pruebas que se requieren para los análisis pangenómicos, para las de replicación y también para los estudios funcionales. El efecto del tamaño se calculó únicamente en las cohortes de replicación.

El valor de p para la asociación entre el número de alelos de riesgo y la DMO se obtuvo a partir de una prueba de tendencia no paramétrica y el valor de p para la relación entre los alelos de riesgo y la DMO se calculó con una prueba de t de Student a dos colas.

El análisis de la DMO se obtuvo tanto de hombres como de mujeres y el criterio utilizado fue el puntaje Z. Cuando los datos se ajustaron según la edad de los participantes, no se observaron modificaciones en la relación entre los SNP replicados y el diagnóstico de osteoporosis.

Los autores realizaron estudios para evaluar si en líneas celulares linfoblásticas los alelos de riesgo asociados con la baja DMO influían sobre la transcripción o la expresión de los genes cercanos.

Resultados

En los estudios pangenómicos se identificaron dos SNP, el rs4355801 en el cromosoma 8 cerca del gen de la osteoprotegerina y el rs3736228 en el cromosoma 11 en el gen LRP5 de la proteína relacionada con el receptor de la lipoproteína de baja densidad, con asociación con la DMO o con el riesgo de fractura secundaria a la osteoporosis. Numerosos SNP localizados en el gen LRP5 o próximos a él presentaron una asociación fuerte con la DMO de la columna lumbar. Entre ellos, el rs3736228 fue el de mayor influencia sobre la DMO dado que cada alelo T de riesgo se asoció con la reducción de la DMO de 0.13 DE en las cohortes de replicación. El 28% de los participantes presentaba este alelo de riesgo. La presencia del alelo T en el SNP rs3736228 se asoció con baja DMO del cuello femoral. La varianza de la DMO de la columna lumbar secundaria a la varianza de los alelos en el rs3736228 fue del 0.6%, mientras que la del cuello femoral, del 0.2%.

El alelo de riesgo localizado en el SNP rs3736228 también se asoció con el aumento del riesgo de fractura por osteoporosis *(odds ratio* [OR] 1.3, IC 95% 1.09-1.52) y con un riesgo mayor de la enfermedad (OR 1.33, IC 95% 1.08-1.63) en ambas cohortes en que se evaluó la incidencia de esta complicación. Este riesgo persistió, aunque más atenuado, luego de ajustar los resultados según la DMO. Los autores aclaran que como en las líneas celulares de

linfoblastos no se expresa el LRP5, no pudieron evaluar la relación entre este SNP y la expresión del LRP5.

Los SNP rs4355801, rs6469792 y rs6469804, próximos al gen de la osteoprotegerina, también influirían sobre la DMO y se observó una significación pangenómica en la asociación del primero con la DMO de la columna lumbar y el cuello femoral. La asociación de los otros dos SNP fue más débil y además se observó que numerosos otros SNP localizados dentro o próximos a este gen se asocian con la DMO. El 79% de los pacientes presentaba el alelo de riesgo A correspondiente al rs4355801 y cada copia de este alelo se asoció con la disminución de la DMO de la columna lumbar de 0.9 DE en las cohortes de replicación. La varianza de la DMO explicada por la varianza de los alelos localizados en este SNP fue de 0.4%, tanto en la columna lumbar como en el cuello femoral. Estos resultados fueron confirmados con el estudio de las células linfoblásticas, en que la región que se asoció con más fuerza con la DMO también fue la que influía con mayor potencia sobre la expresión del gen de la osteoprotegerina. Asimismo, la presencia del alelos G en el rs4355801, que se asoció con una DMO más elevada, es la que más influiría sobre la expresión del gen de la osteoprotegerina.

En las cohortes de replicación se observó que el alelo A localizado en el rs4355801 se asociaba con un aumento del riesgo de osteoporosis, aunque no se demostró relación con el riesgo de fractura.

El 22% de la población era homocigota o heterocigota para los alelos del LRP5 y del gen de la osteoprotegerina, y la presencia de ambos alelos se asoció con la disminución de 1.8 DE de la DMO de la columna lumbar y de 0.1 DE en el cuello femoral. La presencia de ambos alelos de riesgo se relacionó con un riesgo mayor de osteoporosis en las cohortes de replicación (OR 1.5, IC 95% 1.2-2) y también con un aumento del riesgo de fractura (OR 1.33, IC 95% 1.08-1.63). El mayor riesgo de fractura persistió luego de ajustar los resultados en función de la DMO.

Los autores refieren que también se identificaron señales localizadas en otras regiones que no presentaron significación genómica, como el alelo C que localizado en el SNP rs11099284 se asoció con la disminución de la DMO de la columna lumbar y cuando estaba localizado en el rs 2445803, con la disminución de la DMO en el cuello femoral. Postulan que es probable que estos *loci* también influyan sobre la DMO, aunque esto no fue demostrado en el presente ensayo clínico.

Los autores analizaron por separado la cohorte de 784 hombres del estudio Rotterdam y observaron que el efecto de los alelos de riesgo en rs3736228 y en rs4355801 era similar al descrito anteriormente.

Discusión

En este estudio se identificaron variantes genéticas que estarían relacionadas con una mayor predisposición tanto a la osteoporosis como a la aparición de fracturas. El riesgo de esta complicación en las personas que presentaban los dos alelos de riesgo era independiente del efecto de esos alelos sobre la DMO.

Asimismo, los autores encontraron que las variables de riesgo localizadas en los genes de la osteoprotegerina y en el LRP5 eran frecuentes en las poblaciones estudiadas, aunque aclaran que la influencia de los SNP considerados puede explicar sólo parcialmente la variabilidad de la DMO y que es poco probable que las variantes genéticas únicas, aunque frecuentes, sean la única causa de la disminución de la DMO.

Resaltan que el riesgo atribuido a la presencia de ambos alelos es comparable o mayor que el atribuible a los factores de riesgo clínicos conocidos (el índice de masa corporal bajo, el tratamiento con corticoides, el antecedente familiar de fracturas, el tabaquismo, el alcoholismo y la artritis reumatoidea), excepto la baja DMO y el antecedente de fracturas. Además, la presencia de los dos alelos de riesgo sería mucho más frecuente que el tratamiento con corticoides, ya que se encontró en el 22% de la población.

Actualmente es posible evaluar la presencia de estos alelos de riesgo con alta precisión y este estudio se puede realizar aun antes de la aparición de las complicaciones de la osteoporosis. Los investigadores postulan que en el futuro es posible que además de evaluar el riesgo clínico se utilicen marcadores genéticos para evaluar el riesgo de cada paciente en particular de presentar fracturas.

El hallazgo del SNP rs4355801, localizado cerca del gen de la osteoprotegerina, se asocia con la DMO, el riesgo de osteoporosis y de fracturas secundarias a esta enfermedad, lo que implica que la osteoprotegerina es un determinante genético de la DMO y de la osteoporosis. El denosumab es un anticuerpo monoclonal que tiene un efecto similar al de la osteoprotegerina, que previene la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas y que está siendo estudiado en la actualidad. La determinación de variantes genéticas que reducen la DMO y la expresión de la osteoprotegerina podrían ser de utilidad para identificar a las personas que responderían mejor a los fármacos que aumentan la concentración de osteoprotegerina.

El SNP en el gen LRP5 se asoció con una disminución de la DMO y también con un aumento de riesgo de osteoporosis y de fracturas, independientemente de su efecto sobre la DMO. El LRP5 influiría sobre la masa ósea al actuar sobre la regulación de la señalización del Wnt.

Los autores destacan entre las fortalezas del presente estudio, la fuerte asociación estadística entre los SNP analizados y la DMO, la osteoporosis y el riesgo de fracturas, la inclusión de cohortes numerosas y provenientes de distintos países y la utilización de diferentes métodos de genotipificación. Aclaran que si bien utilizaron células de estirpe linfoblástica en lugar de osteoblástica, los linfocitos son los productores principales de osteoprotegerina. Resaltan también que la varianza de la DMO explicada por la varianza de los dos alelos de riesgo identificados es baja, al igual que lo observado en otros estudios de asociación a escala genómica, lo que indicaría que existen otros *loci* que influyen, aunque en menor grado, sobre la DMO.

Concluyen que se deberían realizar otros estudios para profundizar el conocimiento sobre los alelos de riesgo identificados en el presente ensayo clínico ya que, en el futuro, la identificación de SNP que influyen sobre la DMO y el riesgo de osteoporosis y fracturas podría, junto con la evaluación de los factores de riesgo clínico, permitir identificar mejor a los individuos con mayor riesgo de fracturas.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/107977

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

5 - Efecto de los Niveles de Estradiol Endógeno Sobre la Resorción Osea y la Densidad Mineral Osea en Mujeres Posmenopáusicas Sanas: Estudio Prospectivo

Mastaglia S, Bagur A, Royer M, Yankelevich D, Sayegh F, Oliveri B

Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina

[Effect of Endogenous Estradiol Levels on Bone Resorption and Bone Mineral Density in Healthy Postmenopausal Women: A Prospective Study]

Climacteric 12(1):49-58, Feb 2009

Análisis de la relación entre la concentración plasmática de estradiol endógeno y el metabolismo óseo en mujeres en diferentes etapas de la posmenopausia.

La osteoporosis causa aumento de la fragilidad ósea e incremento del riesgo de fractura. Se ha demostrado que el déficit de estrógenos es un factor de gran influencia sobre la aparición de la osteoporosis posmenopáusica.

La pérdida de la masa ósea luego de la menopausia se produciría en dos etapas: una primera fase que se prolonga de seis a diez años, en que el descenso sería más acelerado –con una tasa de pérdida de 3% por año–, se produciría fundamentalmente en el hueso trabecular y estaría determinada por el déficit de estrógenos, y una segunda etapa que persistiría por el resto de la vida en que la pérdida ocurriría a una tasa del 0.5% por año y que dependería de diferentes factores relacionados con la edad como el hiperparatiroidismo secundario, la carencia de vitamina D, la disminución de la actividad de la 1alfa-hidroxilasa renal, el aporte insuficiente de calcio y la alteración de la actividad de los osteoblastos.

En algunos estudios se ha determinado que el estradiol endógeno, aun en baja concentración, tendría un efecto protector sobre la pérdida de masa ósea en las mujeres de más de 65 años. En un ensayo clínico se observó que las mujeres con una concentración de esta hormona por debajo de los 5 pg/ml presentaban una pérdida de masa ósea en la cadera ocho veces superior que las que tenían niveles mayores o iguales a 10 pg/ml, y en otro estudio se registró una relación inversa entre la concentración plasmática de estradiol endógeno y el riesgo de fracturas vertebrales o de la cadera, ya que en las mujeres con una concentración plasmática de la hormona inferior a 5 pg/ml, el riesgo de fracturas era mayor. Además se demostró que la concentración de estradiol endógeno superior a 10 pg/ml se asocia con una densidad mineral ósea (DMO) mas elevada tanto en las mujeres mayores de 65 años como en las menores.

La concentración de testosterona también estaría correlacionada positivamente con la DMO tanto de la cadera, la columna lumbar como del esqueleto total.

Sin embargo, no se ha estudiado hasta el momento la relación entre la concentración plasmática del estradiol y el metabolismo óseo a largo plazo en las mujeres posmenopáusicas.

Métodos

Los autores incluyeron 50 mujeres sanas de entre 55 y 75 años que habían sido derivadas al centro donde se realizó el estudio para la evaluación del metabolismo óseo. Se excluyeron las que tenían antecedentes de enfermedades que pudieran afectar el hueso y las que habían recibido fármacos que pudiesen alterar el metabolismo óseo. La edad promedio de las participantes fue de 67 años.

Para el análisis, la cohorte se evaluó en su totalidad y también dividida en grupos según la edad (mayores de 65 años y menores) y la concentración plasmática de estradiol medida al inicio del estudio (mayor o igual a 10 pg/ml o menor de 10 pg/ml).

Se midió la DMO de la columna lumbar, del fémur y del esqueleto total con absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) y se analizó la concentración plasmática de estradiol, testosterona, de fosfatasa alcalina ósea –como marcador de formación ósea– y la concentración plasmática de *crosslaps* (CTX) como marcador de resorción ósea. Además se midió la concentración plasmática de calcio y de fósforo, la calciuria y la creatinina en orina de 24 horas.

Se utilizó la prueba de Wilcoxon para la comparación de los valores obtenidos al inicio del estudio y a los 24 meses en cada grupo y las pruebas de Pearson y de Spearman para establecer la correlación entre la concentración del estradiol endógeno, la DMO y los marcadores de remodelado óseo.

Resultados

A los 24 meses las mujeres habían perdido 1 cm de altura y 2 kg de peso, aunque no se observaron diferencias en cuanto al índice de masa corporal. Además, al final del estudio se registró un descenso de la DMO del cuello femoral de aproximadamente el 2%, mientras que la DMO de las otras regiones evaluadas no se modificó. La concentración plasmática de estradiol descendió 34% y el valor promedio a los 24 meses fue de 7.2 pg/ml. Asimismo, se constató un descenso del nivel de CTX del 21% mientras que el valor de la fosfatasa alcalina ósea se mantuvo estable.

La concentración de testosterona se midió únicamente en 25 mujeres, tanto al inicio del estudio como a los 24 meses, y la concentración plasmática de esta hormona se redujo en 42%. En este grupo, la DMO se mantuvo estable en todas las regiones evaluadas, el descenso del CTX fue del 17%, no se observaron cambios en el nivel de la fosfatasa alcalina ósea y la concentración plasmática de estradiol bajó 37%. El descenso del estradiol en este grupo fue similar al que se observó en toda la cohorte.

Cuando se analizaron los grupos según la edad se observó un descenso del 2% de la DMO del cuello femoral en las mujeres de 65 años o menos mientras que la DMO de las mayores de 65 se mantuvo estable hasta el final del seguimiento. En el primer grupo, no se demostraron cambios del nivel de los marcadores de resorción y de formación ósea aunque el descenso de la concentración de estradiol fue significativo (promedio de 11.3 pg/ml al inicio del estudio y 7.5 pg/ml a los 24 meses). En las mujeres mayores de 65 años, el descenso de estradiol fue similar, de un promedio de 10.7 pg/ml al inicio del estudio a un promedio de 6.8 pg/ml al final. Sin embargo, la concentración plasmática de CTX en este último grupo se redujo un 29%, mientras que no se observaron cambios respecto de la concentración de la fosfatasa alcalina ósea.

Las mujeres que al comienzo del estudio tenían una concentración de estradiol mayor o igual a 10 pg/ml presentaron valores estables de DMO, aunque la concentración de la hormona descendió 42% y el CTX 21%. En tanto, las que presentaban una concentración plasmática inicial de estradiol menor de 10 pg/ml tuvieron un descenso de la DMO del cuello femoral del 2%, una disminución del 19% de la concentración plasmática de estradiol y no se observaron variaciones en la concentración de los marcadores de remodelado óseo.

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Si bien los autores no realizaron un análisis separado de las mujeres a las que se les había medido la testosterona plasmática debido a lo pequeño de la cohorte, no encontraron relación entre la concentración plasmática de estradiol y la de testosterona con los parámetros del metabolismo óseo estudiados.

Discusión

En esta cohorte de 50 mujeres posmenopáusicas que recibieron seguimiento a lo largo de 24 meses se observó un descenso promedio de la concentración plasmática de estradiol de aproximadamente 34% (de 11 a 7 pg/ml). En las mujeres que tenían valores de estradiol plasmático de 7 pg/ml, después de 24 meses no se observaron modificaciones en la DMO de columna lumbar, fémur completo y esqueleto total y se evidenció un descenso de los marcadores de la resorción ósea. Esta última fue insuficiente para evitar la pérdida de hueso cortical en cuello femoral, donde se observó una reducción del 2% de la DMO. Los autores postulan que los valores de estradiol plasmático entre 7 pg/ml y 10 pg/ml tendrían un efecto protector de la pérdida de masa ósea.

Explican que analizaron por separado a las mujeres según la concentración plasmática de estradiol al inicio del estudio con el objetivo de evaluar mejor el efecto de los niveles plasmáticos de esta hormona sobre el remodelado óseo. Las mujeres que inicialmente tenían valores de estradiol mayores o iguales a 10 pg/ml, a pesar de que presentaron una reducción de la concentración plasmática de la hormona del 42% y alcanzaron una concentración promedio de alrededor de 9 pg/ml al final del período de seguimiento, no mostraron cambios en la DMO, mientras que las que al comienzo del estudio tenían valores de estradiol menores de 10 pg/ml presentaron un descenso de la DMO del cuello femoral luego de 24 meses. Postulan que en las primeras, la mayor exposición a los estrógenos habría disminuido la tasa de remodelado óseo y por ello las habría protegido de la pérdida de la masa ósea.

Asimismo, para evaluar lo que ocurre en las diferentes etapas luego de la menopausia dividieron la cohorte en mujeres mayores de 65 años y de dicha edad o menos. Si bien el patrón de descenso de la concentración plasmática de estradiol fue similar en los dos grupos a lo largo de los dos años de seguimiento –se constató un descenso del 33% en las de 65 años o menos y del 36% en las mayores de 65–, estas últimas presentaron una disminución menor de la DMO. Esto implicaría que en la menopausia más tardía, valores más bajos de estradiol podrían tener un mayor efecto protector de la pérdida de masa ósea.

Se ha descrito que las mujeres mayores de 65 años con valores de estradiol plasmático superiores a 10 pg/ml tienen mayor DMO que las que presentan una concentración de la hormona inferior y que las mujeres de esta edad que presentan niveles de estradiol entre 5 pg/ml y 10 pg/ml tienen menor riesgo de fractura de cadera que aquellas con valores menores de 5 pg/ml. En otro estudio en que mujeres mayores de 60 años recibían dosis ultrabajas de estradiol por vía transdérmica se observó un aumento de la concentración plasmática de la hormona por encima de los 5 pg/ml asociado con una disminución del remodelado óseo y el aumento de la DMO, y estos cambios fueron de mayor magnitud en las mujeres que presentaban concentraciones plasmáticas iniciales de estradiol más bajas.

Las mujeres más jóvenes de este estudio presentaron un descenso de la DMO del cuello femoral que no ocurrió en las mayores y, según los autores, esto podría deberse a que la concentración plasmática de estradiol de 7 pg/ml sería suficiente para disminuir la resorción ósea en una etapa más tardía de la posmenopausia pero insuficiente en la etapa más temprana.

Los investigadores aclaran que cuando se analiza la DMO de la columna lumbar se deben evaluar también otros factores relacionados con la edad, como la presencia de artrosis de columna o calcificación de la aorta, que pueden alterar las mediciones, y que estos factores, que no fueron contemplados en este estudio, pueden haber interferido con los resultados obtenidos.

La concentración plasmática de testosterona se redujo alrededor del 58% durante los dos años de seguimiento y la población en la que se evaluó este parámetro mostró un descenso de los niveles plasmáticos de estradiol similar al resto de la cohorte. Si bien en ese grupo la DMO se mantuvo estable, se observó una tendencia a la disminución de la DMO del cuello femoral, que en esta investigación no resultó significativa, aunque ello podría atribuirse a lo limitado de la muestra.

Aunque los andrógenos tendrían un efecto anabólico sobre el hueso, los datos acerca del efecto de estas hormonas sobre el esqueleto en las mujeres posmenopáusicas son contradictorios.

El pequeño tamaño de la muestra analizada y la ausencia de información acerca de otros factores que influyen en el metabolismo óseo en los ancianos, como la concentración de vitamina D y de parathormona, constituyen las principales limitaciones a la hora de analizar los datos de este ensayo clínico.

Los autores concluyen que una concentración plasmática de estradiol de 7 pg/ml sería suficiente para evitar la reducción de la DMO, especialmente en las mujeres mayores de 65 años, y postulan que el adecuado valor plasmático de esta hormona para ejercer un efecto protector sobre el remodelado óseo podría ser diferente para cada mujer.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103382

6 - Niveles Globales de Vitamina D en Relación con la Edad, el Sexo, la Pigmentación Cutánea y la Latitud: Análisis de Metarregresión Ecológico

Hagenau T, Vest R, Vestergaard P y colaboradores

Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca

[Global Vitamin D Levels in Relation to Age, Gender, Skin Pigmentation and Latitude: an Ecologic Meta-Regression Analysis]

Osteoporosis International 20(1):133-140, Ene 2009

Gran parte de la vitamina D es producida en la piel ante la exposición a la radiación UVB, por lo que el tiempo de exposición a la luz solar influiría en su síntesis y concentración plasmática.

El organismo obtiene la vitamina D a partir de la absorción intestinal y fundamentalmente de su síntesis en la piel cuando ésta se expone a la luz UVB. La absorción intestinal depende del aporte de la vitamina en alimentos y complementos, mientras que la exposición solar, la vestimenta, la utilización de protectores solares, la edad y la pigmentación de la piel condicionan la producción cutánea. La exposición a la luz UVB, a su vez, depende de la latitud y la altitud del lugar geográfico donde se encuentra el individuo –disminuye del ecuador a los polos– y de otros factores como la contaminación ambiental y la nubosidad.

En aquellas regiones en que la exposición a la luz UVB es menor, la prevalencia de algunas entidades como las neoplasias, la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoidea, la diabetes tipo 1 y la osteoporosis es mayor que la observada en regiones más cercanas al ecuador, y se ha postulado que la insuficiencia de vitamina D podría estar relacionada con la patogenia y la evolución de estas enfermedades.

En este estudio se analizó la relación entre la concentración plasmática de la 25-hidroxivitamina D –25(OH)D–, la coloración de la piel, la edad y el sexo de los individuos y la latitud en la que se encuentran.

Métodos

Para este trabajo se realizó una búsqueda en PubMed, Embase y la Web of Science para localizar los estudios publicados entre 1970 y 2004 que habían evaluado la concentración plasmática de vitamina D en diversas poblaciones. Los autores encontraron 5 855 artículos de los cuales se seleccionaron aquellos que contenían información original acerca de mediciones de la vitamina, proveniente de estudios cruzados realizados en habitantes de distintas regiones del mundo. Se excluyeron los artículos que analizaban a inmigrantes y a los que trataban sobre enfermedades relacionadas con el déficit de la vitamina D, como la osteoporosis o la osteomalacia, y los que incluían a personas institucionalizadas, aunque en los estudios de estas características que contaban con un grupo control se analizaron los datos de este último.

El criterio de valoración principal fue la concentración de 25(OH)D y se obtuvo información acerca del sexo, la edad, la pigmentación de la piel de los participantes (caucásicos y no caucásicos), la latitud en la que habitaban (si este dato no estaba incluido en el estudio, la latitud de la ciudad en que se había llevado a cabo el ensayo clínico) y el método que se había utilizado para determinar la concentración plasmática de la vitamina D. Los autores aclaran que no pudieron obtener información completa de todos los estudios y que en el análisis se intentó evitar la repetición de datos, aunque no pueden aseverar que esto no haya sucedido.

Resultados

Se incluyeron 394 ensayos clínicos que cumplían con los criterios preestablecidos, con un total de 33 266 participantes.

La concentración plasmática promedio de 25(OH)D fue de 54 nmol/l. Se observó que las mujeres tendían a presentar una concentración levemente mayor que los individuos de sexo masculino, 56 ± 1.6 nmol/l y 50 ± 2.6 nmol/l, respectivamente ($p = 0.05$). Los participantes mayores de 15 años tenían niveles plasmáticos más elevados que los de 15 años o menos y los mayores de 75 años presentaban una concentración plasmática de 25(OH)D menor que los individuos de entre 65 y 75 años.

Los sujetos caucásicos presentaban una concentración de vitamina D en promedio 21.2 ± 5.1 nmol/l mayor que los no caucásicos (68 ± 3.2 nmol/l y 47 ± 4 nmol/l respectivamente, $p < 0.01$). El 4.2% de los participantes presentaban una concentración mayor de 100 nmol/l y el 19.6%, un valor promedio de vitamina D por encima de 75 nmol/l.

Si bien no se hallaron diferencias en cuanto a los niveles promedio de la vitamina en relación con la latitud, existía una variación importante entre los diversos estudios en lo que se refiere a los valores de la vitamina. Tampoco se observaron diferencias significativas cuando estos valores se ajustaron por la edad y el sexo de los participantes, aunque sí se registró una tendencia en relación con la latitud –la concentración plasmática de la vitamina disminuía a medida que la latitud aumentaba. El ajuste de los datos según el grupo étnico no modificó los resultados y aunque la concentración de vitamina D variaba en relación con la edad, no se observó asociación con la latitud en ningún grupo etario.

Los sujetos caucásicos presentaron valores de 25(OH)D superiores a los no caucásicos y esta diferencia fue más notable a menores latitudes. Se advirtió una tendencia hacia una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la concentración de la vitamina con la latitud entre individuos caucásicos y no caucásicos (0.69 ± 0.3 nmol/l y 0.03 ± 0.39 nmol/l por grado, respectivamente).

Cuando se analizaron los estudios según el continente en que se habían realizado tampoco se encontró relación entre la concentración de la vitamina y la latitud. Sólo en América latina, donde el número de ensayos clínicos fue limitado, se observó una asociación significativa entre estas dos variables.

Ni el método utilizado para la medición de la vitamina D ni el año de publicación de los estudios se asociaron con diferencias en los resultados obtenidos, aun cuando los datos se ajustaron según el sexo, la edad y el grupo étnico. Tampoco se encontró relación con la estación del año en que se había efectuado el ensayo clínico, aunque este dato no estaba incluido en todos los estudios.

Discusión

A diferencia de los resultados de un estudio transversal (de intervención sobre osteoporosis) en que se analizaron 7 564 mujeres posmenopáusicas de 25 países de los cinco continentes, los más altos niveles de 25(OH)D se encontraron en el norte de Europa y el sudeste de Asia y los más bajos en América latina y el sur de Europa. Los investigadores explican que cuando analizaron el subgrupo de estudios provenientes de Europa, encontraron una asociación entre la latitud y la concentración de la vitamina, pero que no fue significativa. En otro ensayo clínico en que se analizó la concentración de vitamina D en 824 ancianos de once países europeos también se identificó una relación significativa entre la latitud y el nivel de la vitamina, que fue menor en los individuos del sur de Europa.

Los distintos resultados entre estos estudios y el presente metanálisis podrían deberse a las diferencias entre las poblaciones evaluadas, ya que los participantes de investigaciones para el análisis del tratamiento de la osteoporosis y los incluidos en estudios de nutrición, como el segundo mencionado, podrían tener características distintas de la población general.

En los ancianos, los valores de vitamina D en el invierno, momento de menor exposición al sol y de menor producción de la vitamina, aumentaban con la latitud y esto estaría asociado con diferencias entre países en los hábitos de alimentación, indicación de complementos o políticas de fortificación de alimentos. En otros estudios se han comprobado niveles elevados de la vitamina D en individuos jóvenes, ancianos institucionalizados y ambulatorios de los EE.UU. y Escandinavia en los meses invernales, probablemente relacionados con un aporte mayor de vitamina en la dieta y en complementos.

En cambio, en una investigación francesa en que se analizó la concentración de vitamina D en la población urbana de once ciudades de diferentes latitudes se observó una relación inversa entre la latitud y el valor plasmático de la vitamina, mientras que el promedio de horas de exposición al sol tuvo relación directa con la concentración de la vitamina D. Esto indicaría que en una población más homogénea, la influencia de la latitud sobre los niveles plasmáticos de la vitamina D sería más evidente.

En este estudió se registró una disminución significativa de la concentración de vitamina D con la latitud en los sujetos

caucásicos, no así en los no caucásicos; esta diferencia podría deberse a que la piel más clara sería más adaptable a los cambios en la exposición a los rayos UVB. La variación de la concentración de la 25(OH)D en relación con la latitud podría explicar las diferencias en la presentación y evolución de algunas enfermedades oncológicas en distintas regiones geográficas.

En el presente estudio también se observó una concentración más baja de vitamina D en niños y adolescentes que en individuos mayores y superior en las mujeres respecto de los hombres. Los autores postulan que esta variación estaría relacionada con la masa grasa, ya que se ha observado que los individuos obesos presentan concentraciones más bajas de vitamina D. La menor concentración observada en los individuos mayores de 75 años ya se ha descrito en otros trabajos y se debería a la menor producción de vitamina D relacionada con la edad, causa de hiperparatiroidismo secundario en estos sujetos y que no se modificaría con el aumento del aporte de la vitamina.

La pigmentación de la piel es un rasgo determinado genéticamente, multifactorial y que depende de la cantidad y de la actividad de proteínas que participan de la síntesis de melanina. Los individuos con piel más oscura que habitan en latitudes donde la exposición al sol es menor tendrían una concentración de vitamina D más baja que aquellos con piel más clara, aunque según los resultados de este estudio, la síntesis de vitamina D estaría adaptada a la exposición a la radiación UVB y los sujetos caucásicos tendrían una concentración más adecuada aun a menores latitudes.

Sin embargo, los autores destacan que otros factores como los hábitos, la vestimenta, la dieta, el consumo de suplementos de vitamina D, la altitud, la contaminación ambiental además de la coloración de la piel y la adaptación genética influirían sobre la concentración plasmática de la vitamina.

Sólo el 4.2% de la población estudiada presentaba valores de 25(OH)D mayores de 100 nmol/l (32 ng/ml) y el 19.6%, superiores a 75 nmol/l (24 ng/ml). Se señala que una concentración plasmática inferior a 50 nmol/l (16 ng/ml) se considera insuficiente y aquella por debajo de 25 nmol/l (8 ng/ml), deficiente.

Entre las limitaciones del estudio se menciona que, en muchos casos, la latitud se estableció en función de la localización del centro en que se había realizado el ensayo clínico o de la latitud promedio si el estudio se había efectuado en áreas geográficas más extensas. Asimismo, los investigadores desconocían el aporte de vitamina D, ya fuera en los alimentos o complementos, la altitud o la estación del año en que se habían llevado a cabo las investigaciones, todos factores que podrían influir sobre los resultados. Además, el número de estudios provenientes de regiones más cercanas al ecuador fue limitado, aunque se supone que si hubiera aparecido una asociación marcada entre la latitud y la concentración plasmática de vitamina D, ésta se hubiera evidenciado en el análisis. Por último, los autores mencionan que en la mayoría de los estudios la incorporación de participantes no se había realizado al azar y, por lo tanto, podrían no reflejar fielmente a la población general.

Según los resultados de este análisis, la concentración plasmática global de vitamina D se relacionaría con la edad, el sexo y la pigmentación de la piel, y no se observó una relación global con la latitud, aunque este último factor influiría en los individuos caucásicos. Destacan los autores que la mayoría de los sujetos incluidos en esta investigación presentaban valores insuficientes de vitamina D.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104610

7 - Asistencia Gestionada de la Osteoporosis en Pacientes con Fracturas de Cadera

Majumdar S, Lier D, Morrish D y colaboradores

University of Alberta, Edmonton, Canadá

[Osteoporosis Case Manager for Patients with Hip Fractures]

Archives of Internal Medicine 169(1):25-31, Ene 2009

Los modelos de asistencia gestionada se vinculan con una menor incidencia de fracturas por osteoporosis, un incremento en la expectativa de vida y una importante reducción en los costos.

La osteoporosis es una enfermedad de elevada prevalencia que se asocia con altos costos para el sistema de salud. La fractura de cadera representa la complicación más crítica de la osteoporosis, ya que los enfermos que sobreviven al episodio presentan una mortalidad del 20% al 30% durante los siguientes 12 meses, se incrementa 2 a 3 veces el riesgo de futuras fracturas en los siguientes 5 a 10 años y del 5% al 10% la incidencia de otra fractura de cadera dentro del año siguiente. El tratamiento con bisfosfonatos, como el alendronato o el risedronato, se relaciona con una reducción del 40% al 60% en el riesgo de nuevas fracturas por osteoporosis. Del mismo modo, la administración intravenosa de zoledronato se asocia incluso con una disminución de la tasa de mortalidad por todas las causas en los pacientes con fractura de cadera. Sin embargo, los índices de tratamiento apropiado para la osteoporosis se estiman en un 10% a 20% después de un episodio de fractura de cadera.

Si bien las estrategias de asistencia gestionada (EAG) parecen efectivas y se han asociado con una mayor calidad en la atención de estos pacientes, la utilidad de la intervención y su relación con el esfuerzo y el costo de su implementación son motivo de debate. En este contexto, los autores se propusieron la realización de un estudio aleatorizado para el análisis formal de los costos en salud en un grupo de individuos con osteoporosis y fractura de cadera.

Pacientes y métodos

Se obtuvieron los datos de un estudio poblacional efectuado por los expertos en 2007, con participantes procedentes de 3 hospitales canadienses. En dicho ensayo se habían seleccionado sujetos de 50 años o mayores y se habían considerado como criterios de exclusión la residencia en un hogar de ancianos, el rechazo a la participación y el tratamiento previo con bisfosfonatos.

Los enfermos se habían dividido de modo aleatorio para recibir el seguimiento convencional o bien una EAG (n = 110 para ambas cohortes). El criterio de valoración primario del estudio fue el comienzo del tratamiento con bisfosfonatos dentro de los 6 meses del episodio. Entre los criterios secundarios se consideraron la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) y el cumplimiento de las normativas vigentes para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis.

En esta oportunidad, los autores formularon la hipótesis de la rentabilidad de la EAG en comparación con el seguimiento convencional. Para su evaluación, elaboraron

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

un modelo de análisis de decisiones con procesos de Markov, con el objetivo de simular una cohorte de pacientes similar a la de los participantes. En este modelo se proyectó el seguimiento en función de la expectativa de vida prevista, con una extrapolación desde los 74 años hasta la edad de 100 años o el momento del fallecimiento. Con estos datos, se analizó la rentabilidad por medio del estudio incremental de la efectividad (basada en los años de vida ajustados a la calidad) y de los costos (desde la perspectiva de un prestador de servicios de salud).

La aplicación del modelo de decisiones de Markov permitió la identificación de 3 procesos posibles: pacientes con niveles bajos de DMO que recibirían tratamiento para la osteoporosis (M1), sujetos con DMO disminuida que no serían tratados (M2), e individuos con DMO normal que no eran elegibles para el tratamiento de la osteoporosis (M3). De este modo, los investigadores aclaran que los modelos M1 y M3 representaban el cumplimiento de las normativas propuestas para el grupo poblacional de estudio.

Entre las variables incluidas en el análisis se destacan: la tasa de fracturas, obtenida de estudios de cohortes canadienses con un gran número de participantes; la reducción del riesgo de fracturas como corolario de la administración de alendronato, en función de los resultados de diversas revisiones sistemáticas; los costos, tanto del tratamiento para la osteoporosis como de las consecuencias de las fracturas de cadera, columna o muñeca; los índices de mortalidad, obtenidos de los registros publicados, y la calidad de vida relacionada con la salud.

Todos los datos reunidos se procesaron mediante pruebas específicas en el contexto de una distribución gamma, con un intervalo de valores posibles para las unidades de costo que oscilaba entre cero e infinito.

Resultados

La población de estudio estaba conformada por pacientes de edad avanzada, con una mediana de edad de 74 años. El 65% (142) eran mujeres y el 96% (210) de los participantes eran de raza blanca. Se destaca que en el 35% (77) de los enfermos se detectaron al menos 4 comorbilidades. Asimismo, el 22% de los 120 individuos en los cuales se había determinado previamente la DMO presentaban valores normales de este parámetro en la cadera o bien a nivel de la columna.

De acuerdo con los autores, la aplicación de una EAG se asoció con una tasa de tratamiento adecuado de la osteoporosis del 51% dentro de un período de 6 meses, en comparación con un 22% de los pacientes que efectuaron los controles convencionales *(odds ratio* = 4.7). Del mismo modo, en los 80 participantes que comenzaron un nuevo tratamiento para la osteoporosis, se observó una continuidad terapéutica del 85% después del primer año, con una tasa de adhesión superior al 80%.

En función del modelo de análisis de rentabilidad, los expertos conjeturan que la EAG se vincula con una menor incidencia de nuevas fracturas en relación con el seguimiento convencional. Se estima que la EAG puede prevenir 4 episodios de fracturas de cadera en particular y 6 eventos de fracturas en general por cada 100 individuos. Del mismo modo, se verificó un leve incremento en la expectativa de vida ajustada por la calidad. Además, se observó un menor costo proyectado para el resto de la vida en los casos de aplicación de la EAG, con un ahorro incremental estimado en 2 576 dólares canadienses por cada paciente. En un análisis directo del impacto financiero, los expertos señalan que un programa formal de EAG puede alcanzar un umbral de equilibrio a los 2 años, mientras que se obtiene un nivel de costo acumulativo menor al del tratamiento convencional después de 3 años. En este contexto, los autores señalan que, incluso a pesar de un incremento proyectado del 500% en el costo del alendronato, podrían existir beneficios desde la perspectiva de un prestador de servicios de salud. El factor con mayor influencia sobre la rentabilidad parece ser la capacidad del programa de intervención para el acceso a las pruebas de determinación de la DMO, ya que la reducción a la mitad de la proporción de sujetos con una medición de este parámetro se asoció con un ahorro de 544 dólares canadienses por cada enfermo considerado.

Discusión y conclusiones

En un ensayo previo de su autoría, los expertos habían verificado que las EAG podían asociarse con una mayor adhesión a las normativas de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis, en relación con los controles convencionales. En base a esos resultados se propusieron un análisis económico formal, en el cual sostienen que los modelos de EAG se vinculan con una mayor rentabilidad. De esta manera, estiman que por cada 100 pacientes controlados con este modelo pueden prevenirse 6 fracturas totales, incrementarse en 4 años la expectativa de vida ajustada a la calidad y obtenerse el ahorro de cerca de 260 000 dólares canadienses para el sistema de salud.

En este sentido, los investigadores destacan que aun ante diferentes adaptaciones del modelo sometidas a un análisis de sensibilidad probabilística, la EAG se asoció con una mayor rentabilidad en comparación con el control convencional. En consecuencia, consideran que debe implementarse toda intervención sobre la calidad de atención de los pacientes que sobreviven después de una fractura de cadera.

No obstante, reconocen en este análisis algunas limitaciones metodológicas, entre las cuales destacan el pequeño número de pacientes (n = 220) y el seguimiento de sólo 12 meses. Por otra parte, admiten que un tercio de los sujetos involucrados eran varones, mientras que la mayor parte de la literatura de referencia utilizada en el análisis correspondía a datos sobre mujeres posmenopáusicas. Además, advierten sobre las dificultades en la generalización de la información obtenida, ya que se excluyeron de la población de estudio individuos vulnerables, como los residentes en hogares para ancianos.

Sin embargo, remarcan que la EAG sería un recurso pragmático y de bajo costo que parece mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis. En este contexto, concluyen que la implementación de este recurso puede vincularse con una menor incidencia de fracturas asociadas con la osteoporosis, con un incremento en la expectativa de vida y una reducción importante de los costos.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102682

8 - Efectos de la Terapia Antirresortiva Previa sobre la Respuesta de la Densidad Mineral Osea luego de Dos Años de Tratamiento con Teriparatida en Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis

Boonen S, Marin F, McCloskey E

Universitaire Ziekenhuizen, Leuven, Bélgica; University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido

[Effects of Previous Antiresorptive Therapy on the Bone Mineral Density Response to Two Years of Teriparatide Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
93(3):852-860, Mar 2008

La teriparatida genera efectos positivos sobre la densidad mineral ósea y los marcadores de formación ósea independientemente de los tratamientos antirresortivos previos y su duración.

Uno de los agentes indicados para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica es la teriparatida (TPT) u hormona paratiroidea (PTH) recombinante humana 1-34. Sus efectos anabólicos se deben a la estimulación preferencial de los osteoblastos en relación con los osteoclastos y se manifiestan por un aumento de la masa esquelética, de los marcadores de formación y resorción ósea, de la resistencia del hueso y la mejora de su estructura. Debido a que varias normativas recomiendan el uso de TPT en el tratamiento de la osteoporosis grave establecida como fármaco de segunda línea, seguramente muchos pacientes habrán recibido agentes antirresortivos por largo tiempo antes de iniciar esta terapéutica. A raíz de esto, surge el interrogante de si la respuesta a la TPT en estos casos es similar a la de los enfermos sin tratamientos anteriores. Estudios preclínicos realizados en ratas ooforectomizadas indican que los efectos no se modifican en dichas circunstancias. En estudios clínicos, el uso secuencial de TPT luego de terapias prolongadas con alendronato diario (ALN) o raloxifeno estimula el remodelamiento óseo; no obstante, el uso previo del ALN evita una respuesta temprana de la densidad mineral ósea (DMO). En otros trabajos se señaló que el uso conjunto de TPT y ALN reducía la capacidad de la primera de estimular la formación ósea.

A partir de los datos del *European Study of Forsteo* (EUROFORS), los autores de este artículo analizaron los efectos del tratamiento con TPT durante 2 años sobre la DMO y los marcadores de formación ósea en mujeres con osteoporosis establecida tratadas previamente con agentes antirresortivos por al menos 1 año.

Sujetos y métodos

El EUROFORS fue un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado del que participaron 865 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida, que fue diseñado para evaluar distintos tratamientos secuenciales con TPT a lo largo de 2 años; se llevó a cabo en 95 centros de 10 países europeos. El análisis presentado se basa en los datos de 245 pacientes tratadas con TPT durante 12 a 24 meses, que habían recibido previamente un tratamiento antirresortivo por al menos 12 meses. Las participantes tenían 55 años o más y al menos 2 años de menopausia. Debían ser pacientes ambulatorias, sin enfermedades graves crónicamente limitantes distintas de la osteoporosis, con niveles normales de calcio sérico, fosfatasa alcalina y PTH, y una DMO de columna lumbar (L1-L4), cuello femoral o cadera total con un puntaje T menor de -2.5. Al menos 2 vértebras debían estar libres de artefactos, fracturas u otras alteraciones. Las pacientes debían presentar al menos una fractura por fragilidad documentada, vertebral o no vertebral, dentro de los 3 años anteriores al ingreso al estudio. Otros criterios de inclusión comprendían el antecedente referido por la participante de un tratamiento previo con ALN, risedronato (RIS) o etidronato (ETI) por más de 1 año con menos de 3 meses de uso de cualquier otro bisfosfonato, o el empleo de un no bisfosfonato (calcitonina, raloxifeno, terapia con estrógenos solos [TE] o con progestágenos [TEP] y metabolitos de la vitamina D) por más de 12 meses con menos de 3 meses de bisfosfonatos. Los criterios de exclusión fueron la presencia de otras enfermedades que afectasen el metabolismo óseo, antecedentes de terapia radiante que involucrara al esqueleto, tumores óseos o metástasis, nefrourolitiasis en los últimos 2 años, cáncer de mama u otra neoplasia dependiente de estrógenos en cualquier momento u otras neoplasias en los últimos 5 años y trastornos de la función tiroidea, hepática o renal. Las 245 participantes recibieron 20 µg/d de TPT y suplementos diarios de 500 mg de calcio elemental y 400 a 800 UI de vitamina D por hasta 2 años. Las visitas con posterioridad al inicio del tratamiento tuvieron lugar en los meses 1, 6, 12, 18 y 24. La falta de adhesión terapéutica se definió como la omisión de más del 30% de la medicación indicada en 2 visitas consecutivas.

Las características demográficas de las pacientes, sus antecedentes médicos y medicaciones previas se registraron al ingreso. La DMO de columna lumbar y de cadera se evaluó por absorciometría dual de rayos X al inicio y a los 6, 12, 18 y 24 meses. Se obtuvieron radiografías de columna lumbar de frente y perfil para asegurar la presencia de al menos 2 vértebras lumbares evaluables (L2-L4). Se tomaron muestras séricas al inicio, al mes y a los 6 meses del tratamiento con TPT para la determinación de los niveles de los marcadores bioquímicos de formación ósea como propéptidos del colágeno tipo 1 N-terminal (P1NP), fosfatasa alcalina ósea (FAO) y fosfatasa alcalina total (FAT). Los niveles de calcio sérico, albúmina y FAT se determinaron antes de la inyección de TPT durante las visitas correspondientes a los meses 6, 12, 18 y 24. El calcio sérico se corrigió por la albúmina sérica de acuerdo con la siguiente fórmula: calcio sérico corregido = calcio sérico total + [(40-albúmina sérica) x 0.02]. Los análisis de sangre químicos, hematológicos y de orina se realizaron al inicio y a los 24 meses. La hipercalcemia se definió como un nivel de calcio sérico corregido por encima del límite superior normal.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el cambio en la DMO luego de 24 meses de tratamiento con TPT en función del tratamiento antirresortivo recibido previamente.

Los eventos adversos se identificaron como relacionados con la TPT si surgían luego de su iniciación o empeoraban durante el tratamiento.

Resultados

De las 865 participantes del EUROFORS que iniciaron tratamiento con TPT, 659 habían sido tratadas anteriormente con antirresortivos y 377 por al menos 12 meses; de las últimas, 318 (83.6%) completaron el primer año de TPT y 245 fueron aleatorizadas para continuar durante un segundo año. Estas últimas constituyeron la población de este análisis. Las participantes fueron divididas en grupos de acuerdo con el tratamiento antirresortivo previo: ALN (n = 107), RIS (n = 59), ETI (n = 30) y no bisfosfonato (no-BF) (n = 49).

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

En total, 228 (93.1%) mujeres completaron el segundo año de TPT. El 96.5% utilizó al menos el 70% de la cantidad prevista del fármaco.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la edad, el índice de masa corporal (IMC), ni la DMO de columna lumbar o cadera. El tiempo transcurrido desde la menopausia fue menor entre las mujeres tratadas con no-BF, seguramente reflejo del uso de los tratamientos con TE/TEP. Los niveles de los marcadores bioquímicos de formación ósea difirieron significativamente entre los grupos, como era de esperar dado el efecto supresor por parte de los antirresortivos; los más bajos se observaron en los grupos de ALN o RIS y los más altos en el de ETI. La mayoría de las mujeres tratadas previamente con ALN, RIS o no-BF comenzaron la terapia con TPT dentro del mes posterior a interrumpir el antirresortivo, y la mayor parte de las que recibieron ETI, luego del mes de suspendido.

La DMO de columna aumentó significativamente en todos los grupos a los 24 meses, entre 0.062 ± 0.004 g/cm^2 (9.3%) en el grupo de ALN y 0.089 ± 0.009 g/cm^2 (13.3%) en el de ETI. Las variaciones en la DMO de columna lumbar fueron similares en cada visita en las participantes tratadas con ALN, RIS y no-BF; en las que recibieron previamente ETI, el incremento fue superior en todas las mediciones respecto de las de los grupos de ALN y RIS, y a los 18 y 24 meses en relación con las tratadas con no-BF.

Aunque hubo diferencias en el patrón de cambios tempranos de la DMO de cadera total entre los distintos grupos, éstos no alcanzaron significación estadística en ningún momento. La disminución a los 6 meses fue no significativa en el grupo de ETI ($p = 0.32$) y de no-BF ($p = 0.71$), y significativa en el de ALN ($p = 0.004$) y de RIS ($p = 0.003$). A los 24 meses este parámetro se había incrementado sustancialmente respecto del inicio en todos los grupos, sin diferencias significativas entre ellos.

La DMO del cuello femoral descendió en todos los grupos a los 6 meses, alcanzando una variación significativa sólo en el grupo de ALN ($p < 0.001$). A los 18 y 24 meses, la DMO se había incrementado sustancialmente en todos los grupos respecto de la medición basal, salvo en el grupo de ALN, en el que la variación a los 18 meses no resultó significativa ($p = 0.06$).

La menor DMO basal, los niveles más elevados de P1NP y la mayor edad se asociaron con mayores aumentos de la DMO. El tipo de tratamiento antirresortivo previo se relacionó con los cambios en la DMO de columna pero no de la cadera; los mayores aumentos se observaron en el grupo tratado con ETI. El aumento de la DMO no se asoció con la duración del tratamiento previo, con el tiempo transcurrido desde su interrupción, ni con el IMC inicial o sus variaciones.

Al mes de tratamiento con TPT se registró un aumento significativo de los niveles de P1NP y FAO en todos los grupos, el cual fue menor en las mujeres tratadas con ALN. Los niveles de FAT también se elevaron de manera significativa en todos los grupos salvo en el de ETI.

A los 6 meses, los niveles de P1NP eran significativamente mayores en el grupo de RIS respecto del de ALN y del de no-BF. En el caso de la FAO se observó una tendencia similar, registrándose los menores niveles en el grupo de ALN.

Los factores que se asociaron con las mayores modificaciones de P1NP y FAO fueron el tratamiento previo (RIS) y el tiempo transcurrido entre su suspensión y el inicio de la TPT (con cada semana de demora se registró un 0.9% adicional de aumento de P1NP y 0.4% de FAT).

Respecto de los eventos adversos, presentaron hipercalcemia 15 mujeres (6.1%): 7 (6.5%) en el grupo de ALN, 5 (8.5%) en el de RIS y 3 (6.1%) en el de no-BF. La incidencia de hipercalcemia no difirió significativamente entre los grupos. En 5 pacientes (2%) se detectó hipercolesterolemia.

Discusión

Los resultados acerca de los cambios de la DMO y los marcadores de formación ósea hallados en el EUROFORS indican que la TPT produce efectos positivos sobre la masa ósea en mujeres con osteoporosis establecida, más allá de la exposición previa a otros tratamientos antirresortivos, de su duración y del tiempo transcurrido desde su interrupción. Todos los grupos estudiados mostraron aumentos de la DMO de columna lumbar, de mayor magnitud en el de ETI (por su menor poder antirresortivo).

A los 6 meses de tratamiento con TPT hubo un descenso en la DMO del cuello femoral y de la cadera total en el grupo de ALN, y en el de RIS en la cadera total. Esto resultó transitorio, observándose a los 18 y 24 meses un incremento sustancial respecto del inicio, sin diferencias entre los grupos.

Estudios previos que compararon la administración de TPT durante 3 meses alternando con 3 meses de ALN mostraron resultados similares a nivel de la columna lumbar que aquellos con pacientes tratados anteriormente con ALN y que recibieron TPT en forma continua durante 15 meses. Esto indica que la TPT estimula la formación ósea y aumenta la DMO en presencia de ALN por períodos prolongados y continuos. En otro estudio se mostró que el uso previo de ALN mitigaba el efecto temprano de la TPT sobre la formación ósea en comparación con los sujetos tratados previamente con raloxifeno.

Las pacientes vírgenes de tratamiento del EUROFORS mostraron aumentos mayores de DMO que las que recibieron antirresortivos (13.5% en columna lumbar, 3.9% en cadera total y 4.6% en cuello femoral), y similares a los de las mujeres tratadas con ETI. El incremento aparentemente menor de los niveles de P1NP en las pacientes no tratadas previamente (252% frente a 600%) se debe al remodelamiento óseo muy reducido que presentaban las mujeres que recibieron terapias antirresortivas. El incremento de los valores absolutos de los marcadores óseos fue similar, independientemente del tratamiento previo.

En diversos trabajos se ha demostrado que las variaciones de la DMO inducidas por la TPT son más marcada en áreas con hueso cortical. Esto es por la aposición perióstica de matriz ósea joven simultáneamente con la resorción endóstica de la matriz envejecida. En los pacientes tratados previamente con potentes bisfosfonatos nitrogenados, la resorción del hueso muy mineralizado genera un descenso inicial de la DMO de cadera que luego se revierte a medida que se produce la mineralización del hueso nuevo. Por esto es que la DMO debería evaluarse a los 18 o 24 meses de tratamiento con TPT.

Luego de 1 mes con TPT se observaron aumentos significativos de los marcadores de formación ósea, P1NP y FAO, en todos los grupos, lo que indica que el fármaco estimula la actividad osteoblástica en mujeres con osteoporosis grave luego del uso de antirresortivos. En el caso de ALN, estos niveles fueron menores que en los demás grupos al mes de tratamiento. En el grupo RIS fueron más elevados a los 6 meses; se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. La influencia del tiempo transcurrido entre la suspensión del tratamiento previo y el inicio de la TPT sobre el aumento de estos marcadores a los 6 meses no se relacionó con los cambios de la DMO, por lo que sus consecuencias clínicas quizás no sean relevantes.

En cuanto a los eventos adversos, se observó hipercalcemia en el 6.1% de las participantes, sin diferencias sustanciales entre los grupos, y su aparición no obligó a la suspensión del tratamiento.

Como limitaciones los autores reconocen el carácter abierto del EUROFORS y la falta de un grupo control en el primer año de tratamiento; aunque ni la DMO ni los marcadores bioquímicos deberían haberse afectado por la falta de ciego. También la falta de aleatorización de las terapias previas y la heterogeneidad de su duración; sin embargo, según los autores, esto refleja con más fidelidad el escenario real de la práctica clínica. En tercer lugar, no se determinaron los niveles de los marcadores de resorción ósea, lo que dificultó reconocer el efecto de los tratamientos previos. Por último, señalan la falta de poder estadístico para analizar la asociación entre las fracturas y los cambios en la DMO y los niveles de los marcadores óseos; pero los resultados del reciente *Fracture Prevention Trial* demuestran que la reducción del riesgo relativo de fracturas observado con TPT es independiente del grado de remodelamiento óseo previo.

Los autores concluyen que si bien la TPT logró incrementos mayores en la DMO y en los marcadores de formación ósea en pacientes sin terapias antirresortivas previas, es una opción efectiva en mujeres con osteoporosis grave luego de un tratamiento con antirresortivos, incluso ALN y RIS por largo tiempo.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102681

9 - Contribución de los Factores Genéticos Dependientes del Sexo al Riesgo de Osteoporosis

Karasik D, Ferrari S

Hebrew SeniorLife/IFAR and Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Contribution of Gender-Specific Genetic Factors to Osteoporosis Risk]

Annals of Human Genetics 72(5):696-714, Sep 2008

Análisis de la contribución de factores genéticos específicos de cada sexo a las diferencias entre hombres y mujeres respecto de la frecuencia de aparición de osteoporosis.

Existen diferencias entre hombres y mujeres respecto de la frecuencia de aparición de muchas enfermedades y esto no sólo sería consecuencia de la influencia de las hormonas sexuales y de los hábitos, sino también de la relación compleja entre los factores genéticos y los ambientales. En los últimos años se ha demostrado que constantemente se producen variaciones en el genoma, entre ellas los polimorfismos de un único nucleótido (PUN), las inversiones, traslocaciones y las variantes en el número de copias.

En distintos estudios se ha postulado que habría factores genéticos dependientes del sexo que causan una mayor susceptibilidad a las enfermedades.

Con respecto a la osteoporosis (OP), por diversas causas no se ha podido establecer la asociación entre ligamientos cromosómicos o alelos y la enfermedad.

El objetivo de este estudio fue demostrar la relación entre los factores ambientales y los genéticos relacionados con el sexo que contribuyen a la susceptibilidad a esta enfermedad, focalizándose en la relación entre el genotipo y el sexo.

Diferencias entre los sexos respecto de la OP

La OP es una enfermedad que se presenta en aproximadamente el 30% de los individuos del sexo femenino y el 12% de los del sexo masculino. El 50% de las mujeres y el 25% de los hombres presentarán una fractura por fragilidad al envejecer. Las primeras, además, tienen más riesgo de presentar fracturas por estrés en la juventud. La fragilidad ósea es consecuencia de la baja masa mineral, de alteraciones microestructurales del esqueleto o de ambas.

La medición de la densidad mineral ósea (DMO) con absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) es el estudio que se utiliza con mayor frecuencia para predecir el riesgo de fractura. Sin embargo, existen diferencias entre hombres y mujeres tanto en el desarrollo del esqueleto como en las modificaciones que se producen con la edad. Estas diferencias se pueden medir a nivel de la fortaleza de los huesos, la respuesta biomecánica, la masa mineral, el remodelamiento óseo y la microarquitectura de las trabéculas.

Aunque las diferencias en cuanto al tamaño del esqueleto y la masa ósea entre hombres y mujeres podrían explicar la mayor susceptibilidad de estas últimas a las fracturas por fragilidad, el pico de DMO volumétrica no difiere entre los sexos.

Tanto hombres como mujeres muestran un descenso de la DMO y cambios en la microarquitectura del hueso asociados con el envejecimiento, pero la disminución del espesor cortical y del número de trabéculas y el aumento del espacio entre las trabéculas son más importantes en las últimas. Asimismo, la aposición de hueso también sería menor en las mujeres.

Por estos motivos, la mayor predisposición a la OP y a las fracturas que presentan las mujeres se podría explicar por variaciones en los genes que determinan la estructura y la mineralización del hueso, relacionados con la resistencia ósea.

Diferencias en relación con la masa y el tamaño óseo

Las características distintivas del esqueleto de los hombres y de las mujeres son el resultado de variaciones cualitativas y cuantitativas del remodelamiento óseo, pero los mecanismos reguladores son semejantes. Los estrógenos tendrían un papel en ambos sexos en el logro del pico de masa ósea y en la disminución de la DMO relacionada con el envejecimiento, y los andrógenos también influirían sobre la masa ósea tanto en hombres como en mujeres. Por lo tanto, es lógico analizar la relación entre los genes que influyen sobre los estrógenos, los andrógenos, sus receptores y la aromatasa y el riesgo de OP.

Se ha demostrado que la respuesta de los condrocitos, osteoblastos, mioblastos y otras células a los estrógenos y a la testosterona difieren en hombres y en mujeres.

Si bien existen diferencias en cuanto a las determinantes fenotípicas de la fortaleza muscular entre ambos sexos, aún se desconoce si esto se debe a que los genes son distintos, o si hay variaciones en la expresión y la penetrancia de los mismos genes moduladas por factores dependientes del sexo, como la exposición a ciertas hormonas, la actividad física y la fuerza muscular.

Heredabilidad de la DMO según el sexo

En los estudios en que se identificaron los genes asociados con la OP se utilizó la medición de la DMO para demostrar la existencia de la enfermedad. Pero la susceptibilidad a las

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

fracturas depende de numerosos factores, entre ellos las caídas o el volumen de los tejidos blandos. Si bien existe una base genética para esta susceptibilidad, en la actualidad el dato que permite predecir mejor el riesgo de fractura es la DMO, aunque el riesgo heredado de fractura es independiente de ella. Se han identificado genes que contribuyen a la variación de la DMO pero que no siempre se relacionan con el riesgo de fractura.

Se han encontrado diferencias entre los dos sexos respecto de la heredabilidad de la DMO que estarían relacionadas tanto con la genética como con el medio. En la mayoría de los estudios se ha demostrado que existen variaciones relacionadas con el sexo en el porcentaje de varianza explicado por la suma de efectos genéticos. Por ejemplo, la heredabilidad de la DMO del cuello femoral es de aproximadamente el 47% en los hombres y de alrededor del 72% en las mujeres, mientras que la de la DMO de la columna lumbar ronda el 72% en los primeros y el 55% en las últimas. Algunas de estas diferencias se podrían explicar por la incapacidad de atribuirle cierta influencia a variables ambientales, particularmente en los hombres. Cuando se analizó la influencia de diferentes factores como la edad, el índice de masa corporal, la talla, el tratamiento con estrógenos en las mujeres, el consumo de alcohol, cafeína, calcio, vitamina D, el tabaquismo y la actividad física se observó que la variación del porcentaje explicada por las diferentes variables era mayor en las mujeres que en los hombres. Esto implica que se deben considerar en conjunto los factores ambientales y genéticos para explicar las diferencias que se observan entre los sexos.

Cuando en el análisis se elimina la mayor cantidad de variables posible, la variabilidad del rasgo se reduce y aumenta la relación señal-ruido. Por ello, se deben utilizar modelos en que los resultados se ajusten a las variables comunes y diferentes de los dos sexos para detectar las diferencias en la herencia de los rasgos que afectan al esqueleto.

Análisis de ligamiento para la DMO

En los análisis de ligamiento se detectaron genes de variación continua (GVC) específicos de cada sexo. En el cromosoma 10q21 se encontraría un *locus* relacionado con la DMO en los hombres o el 4q25 relacionado con la DMO del cuello femoral en ambos sexos –aunque se halló en los hombres menores de 50 años y en las mujeres mayores de 50 años–; el 15q, asociado con la DMO del cuello femoral en mujeres jóvenes y otros relacionados con la geometría ósea del fémur. Sin embargo, algunos de estos resultados no se han podido reproducir en una investigación en la que se identificaron otros GVC que no habían sido descritos anteriormente.

El tamaño de las muestras de los estudios, al igual que la baja densidad de marcadores genómicos, es la principal causa de las diferencias de los resultados. Actualmente se están llevando a cabo estudios de asociación genómica amplia en que se utilizan marcadores polimorfos de alta densidad por lo que la posibilidad de identificar determinantes de riesgo de OP característicos de cada sexo aumenta, aunque también lo hace el riesgo de resultados falsos positivos.

Estudios con animales

La realización de estudios con animales permite limitar el efecto de las variables ambientales sobre los resultados. En estos trabajos se observaron diferencias respecto de la herencia, en relación con el sexo. En un estudio con ratones se identificaron nueve *loci* relacionados con el pico de masa ósea en los machos y siete en las hembras, dos de los cuales estaban presentes en los animales de ambos sexos.

Se demostró la existencia de genes específicos para cada sexo que regulan la estructura macroscópica y microscópica del esqueleto. Estos resultados indicarían que existen diferencias entre ambos sexos en cuanto a la herencia y a la influencia de los GVC.

Influencia de los genes candidatos sobre el fenotipo óseo

Los genes candidatos para la OP más estudiados son el del receptor de la vitamina D *(VDR),* los receptores de estrógenos alfa y beta *(ESR1 y ESR2),* la cadena 1 del colágeno alfa 1 *(COL1A1),* el factor transformador del crecimiento beta *(TGFbeta),* la interleuquina 6 *(IL-6),* la metiltetrahidrofolato reductasa *(MTHFR)* y la proteína 5 relacionada con el receptor LDL (*LRP5*). Los autores resaltan que en la mayoría de los estudios en que se analizaron estos genes se incluyeron sólo mujeres.

En un metanálisis en que se evaluó la relación entre los genotipos del *ESR1* y la DMO se concluyó que las mujeres homocigotas para el *XbaI* (rs9340799) genotipo XX tenían una DMO más elevada tanto en la columna lumbar como en el cuello femoral que las que presentaban el genotipo xx. Estas diferencias eran hasta 5 veces más importantes en las mujeres premenopáusicas que en las posmenopáusicas. Sin embargo, las diferencias en cuanto al riesgo de fractura eran mayores que las diferencias de la DMO *(odds ratio* [OR] 0.66, IC 95% 0.47-0.93) en las mujeres XX que en las xx. En otro estudio también se verificó la relación entre estos polimorfismos y el riesgo de fractura, aunque no con la DMO. Por lo tanto, las variantes genéticas del *ESR1* influirían sobre los cambios de la estructura del hueso relacionados con la edad.

En estudios de tamaño medio se observó la relación del gen *ESR1* con la DMO en niños y adolescentes de ambos sexos y que la relación con el sexo y con la ingesta de calcio no era significativa. Los polimorfismos *PvuII/XbaI* también se asociarían con la DMO en niños y niñas y tanto los genes *ESR1* y *VDR* influirían sobre la DMO y el contenido mineral de los huesos. La relación del *ESR1* con el riesgo de OP en los hombres no se ha demostrado.

Son pocos los estudios en los que se analizó la influencia de los polimorfismos del gen beta del receptor de estrógenos sobre la DMO y el riesgo de fractura. En un trabajo se observó que en una población de mujeres holandesas posmenopáusicas un haplotipo del *ESR2* solo o en interacción con variantes genéticas del *ESR1* y del *IGF1* influiría sobre el riesgo de fracturas vertebrales, mientras que en una población de mujeres españolas posmenopáusicas las interacciones entre el *ESR1*, *ESR2* y el *NRIP1* se asociarían con la presencia de OP. Los autores, a su vez, demostraron la relación de la secuencia repetida CA del gen *ESR1* con la DMO del cuello femoral. Los hombres homocigotas para un número más bajo de repeticiones CA presentaban mayor DMO. Asimismo, dos PUN, el rs1256031 y el rs1256059, con un fuerte desequilibrio de ligamiento entre ellos pero no con la secuencia CA se relacionarían con la DMO del cuello femoral en hombres y no en mujeres. Por lo tanto, postulan que las variaciones del *ESR2* tendrían una influencia importante en el riesgo de OP en los hombres, aunque consideran que la fuerza de esta asociación depende de la concentración de hormonas en ambos sexos.

La reducción de la concentración de estrógenos luego de la menopausia se asocia con la liberación de citoquinas proinflamatorias, entre ellas la IL-6, que promueven la diferenciación de los osteoclastos y, por lo tanto, la resorción ósea.

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

En varios estudios se ha descrito la relación entre el *locus* del gen de la IL-6 (7p21) y la DMO en mujeres posmenopáusicas aunque no en aquellas jóvenes y sanas. Asimismo, en otros ensayos clínicos se demostró la asociación entre polimorfismos del gen promotor de la IL-6 y los marcadores de resorción ósea y la DMO corporal total y de la columna lumbar en mujeres posmenopáusicas. En ninguno de estos estudios ni en el que analizó una cohorte del estudio Framingham se encontró asociación de variaciones de este gen en hombres o en mujeres premenopáusicas. Los autores sugieren que la influencia de las variantes genéticas de este gen dependería de la concentración de estrógenos y proponen realizar estudios para analizar su efecto en hombres ancianos, incluyendo la medición de la concentración de estrógenos y testosterona en el análisis.

Las variantes genéticas del *LRP5* se asocian con el síndrome de OP y seudoglioma –mutaciones que determinarían la disminución de la función– o con el incremento de la DMO y con fenotipos de osteoesclerosis –mutaciones asociadas con el incremento de la función. En un estudio se ha demostrado la asociación de polimorfismos en el exón 9 V 667M y el 18 del gen *LRP5* con una aumento del riesgo de OP en hombres de edad mediana, con la masa ósea y el tamaño de la columna lumbar en hombres adultos y con variaciones de estos dos parámetros en varones prepuberales mientras que en las mujeres no se han descrito variaciones relacionadas con este gen. En otro trabajo se observó que la influencia de este gen se relacionaría con la realización de actividad física. Sin embargo, en un metanálisis posterior no se verificó que dos polimorfismos, el rs3736228 y el rs4988321, tuvieran influencia diferente en función del sexo y ambos se asociaron con un aumento del riesgo de fracturas.

Aún no se ha demostrado fehacientemente que los genes candidatos de la OP tengan diferente influencia en función del sexo, por lo que los autores postulan que los genes específicos de cada sexo podrían estar localizados en los cromosomas sexuales.

Asimismo, dado que enfermedades causadas por alteraciones del gen X, como el síndrome de Klinefelter y el de Turner se asocian con déficit de hormonas esteroides por disgenesia de las gónadas, una baja DMO y aumento del riesgo de fracturas, se puede especular que estas alteraciones se deberían a las características del sellado genómico *(imprinting)* del cromosoma X.

Aunque se ha demostrado que algunos genes del cromosoma X se relacionarían con el espesor de la cortical, el área y el ancho del fémur y que estas características se podrían asociar con diferencias entre hombres y mujeres, aún no se han realizado estudios genómicos para su valoración.

Discusión

Hasta el momento no se ha dilucidado el papel de los distintos factores genéticos que influyen sobre la fragilidad ósea de hombres y mujeres pero, dado el menor riesgo de fractura de los fenotipos masculinos, su conocimiento permitiría desarrollar estrategias para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la OP.

En los estudios genómicos se ha demostrado que algunos genes se asocian con un mayor riesgo de presentar diversas enfermedades. Si bien estos factores genéticos no determinan la aparición de una enfermedad, aumentan la susceptibilidad a los factores ambientales que contribuirán a su presentación. La presencia de un polimorfismo determinado no implica que todas las personas que lo tienen padecerán la enfermedad y cuando el riesgo está relacionado con el sexo diversos factores genéticos, epigenéticos, ambientales y vinculados con el estilo de vida pueden compensar la susceptibilidad secundaria a la presencia de ese gen.

Los autores consideran que es necesario realizar análisis para evaluar la influencia del sexo sobre las variaciones genéticas en forma más sistemática. Entre las limitaciones de los estudios en que se realizan estos análisis se encuentran el poder estadístico y la selección adecuada del fenotipo. Asimismo, destacan que las diferentes distribuciones de un rasgo en los dos sexos no implican que existan diferencias en la heredabilidad, ligamiento o variaciones genéticas que lo determinen.

Conclusiones

En la actualidad, la investigación en genética se suele limitar a la identificación de un único factor causal de una enfermedad, pero los trastornos complejos suelen ser consecuencia de las interacciones entre la genética y los factores ambientales, que deberían ser incluidas en el análisis. La identificación de los genes que pueden ser modificados por factores ambientales es imprescindible para desarrollar estrategias eficaces para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de estas enfermedades.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102674

10 - Desarrollo de una Herramienta para la Evaluación de la Ingesta de Calcio y de Vitamina D en la Práctica Clínica

Severo M, Lopes C, Lucas R, Barros H

University of Porto Medical School, Porto, Portugal

[Development of a Tool for the Assessment of Calcium and Vitamin D Intakes in Clinical Settings]

Osteoporosis International 20(2):231-237, Feb 2009

Se describe el método con el que se creó una herramienta para evaluar la ingesta de calcio y vitamina D, de fácil y rápida aplicación, y por lo tanto útil en la práctica cotidiana.

La osteoporosis es la causa principal de fracturas en las personas de mediana edad. En un estudio portugués se informó que la prevalencia de osteoporosis en mujeres mayores de 20 años era del 10.1%, en tanto que según otra investigación sería del 2% en los hombres. El riesgo de fracturas en las personas de raza blanca mayores de 50 años es de alrededor del 40% en el sexo femenino y del 13% en los varones.

Asimismo, se ha demostrado que la ingesta de cantidades adecuadas de calcio y de vitamina D se asocia con una reducción del riesgo de fracturas.

En las directrices del *European Scientific Committee on Food* se recomienda la ingesta diaria de 700 mg de calcio y 5 µg de vitamina D en los adultos, aunque en los sujetos mayores de 65 años, la cantidad recomendada de esta última es de 10 µg por día. En tanto, en los EE.UU. se considera que la ingesta adecuada de calcio es de 1 000 a 1 200 mg diarios y la de vitamina D, en los individuos con mayor riesgo de carencia como los ancianos, los de pieles más oscuras y quienes tienen menor exposición al sol, de 25 µg por día.

En los estudios epidemiológicos para evaluar la ingesta de nutrientes se suelen utilizar cuestionarios en los cuales se analiza la frecuencia del consumo de determinados alimentos; sin embargo, debido a su extensión, no resultan adecuados en la práctica diaria. Con el objetivo de facilitar esta tarea, se han desarrollado y validado versiones abreviadas de los cuestionarios para evaluar la ingesta de calcio y vitamina D en el consultorio.

Para determinar el consumo de un nutriente específico, en primer lugar se debe identificar los alimentos que lo contienen en mayor proporción y luego evaluar la frecuencia y la cantidad ingerida. Finalmente, con modelos de regresión lineal se estima la ingesta de ese nutriente. También se pueden utilizar otros métodos estadísticos para la estimación del aporte de nutrientes.

El objetivo de los autores de este estudio fue desarrollar una herramienta sencilla y rápida para evaluar la ingesta de calcio y de vitamina D en la consulta ambulatoria y además evaluar si otras características de los individuos influyen sobre la ingesta.

Participantes y métodos

Para este estudio se seleccionaron aleatoriamente personas mayores de 18 años no institucionalizadas que habitaban en Porto, Portugal. En primera instancia se seleccionó al azar un hogar, se identificaron los residentes permanentes y se seleccionó uno de ellos en forma aleatoria. Los autores estimaron que la tasa de participación sería de alrededor del 70%. Los individuos que aceptaron participar del estudio fueron citados a la institución donde se llevaba a cabo el ensayo clínico y allí se les realizó una entrevista y un examen físico.

Con un interrogatorio estructurado se obtuvieron los datos sociodemográficos, los antecedentes personales y familiares y las características de comportamiento. Se evaluó la dieta con un cuestionario semicuantitativo acerca de la frecuencia de consumo de alimentos, adaptado y validado a la población portuguesa. Con este cuestionario se evaluó el consumo de 86 alimentos y bebidas durante los 12 meses anteriores al inicio del estudio. Existían nueve respuestas posibles en relación con la frecuencia de la ingesta. Además, se les solicitó a los participantes que agregaran los alimentos que no estaban incluidos en la lista proporcionada por los investigadores. También evaluaron las porciones de los alimentos, utilizando como referencia fotos de una porción pequeña, una mediana y otra grande. Se calculó la ingesta de nutrientes como el producto de la frecuencia de consumo de cada alimento por el contenido del nutriente (en g) de cada porción. Para calcular los valores nutricionales de las comidas típicas se utilizaron las tablas portuguesas de composición de alimentos. El contenido de nutrientes de los alimentos se estimó luego de que éstos hubieran sido cocinados o procesados.

Se seleccionaron 2 448 individuos, de los cuales 56 fueron excluidos por presentar un puntaje menor de 24 en el *Mini Mental State Examination*, 6 por incapacidad para responder el cuestionario y 12 porque no aceptaron participar. La población a estudiar quedó compuesta por 2 414 participantes, de los cuales el 61.7% eran mujeres; la media de edad fue de 52.4 años y el promedio de años de escolaridad de 8.7.

Para el desarrollo de la herramienta para la evaluación del consumo de calcio y vitamina D, en primer lugar los autores describieron la distribución de la ingesta de estos nutrientes. En segunda instancia, y a partir de las respuestas al cuestionario de consumo de alimentos, identificaron las bebidas y los alimentos que contribuían en mayor proporción al aporte de calcio y vitamina D.

Además evaluaron la relación del sexo, la edad y el índice de masa corporal (IMC) con la ingesta de los diferentes alimentos, para determinar si serían útiles para predecir su consumo.

Se estudiaron cinco modelos estadísticos diferentes y se seleccionó el que predecía mejor el consumo de calcio y vitamina D. Luego de esta selección se analizó la influencia de la edad, el sexo y el IMC sobre la ingesta de los alimentos que no habían sido incluidos en el modelo seleccionado. Se estimó el *likelihood ratio* para evaluar el efecto de los factores no relacionados con la dieta en la predicción del consumo de los nutrientes y se comparó este resultado con un modelo en que no se habían incluido estos factores. Luego se evaluó la coherencia entre la predicción del modelo seleccionado y la del cuestionario del consumo de alimentos.

Resultados

Se observó una distribución gamma tanto con la ingesta de calcio como con la de vitamina D. La mediana de la ingesta del mineral fue de 871.5 mg diarios y las mujeres y los individuos más jóvenes con IMC más bajo fueron los que presentaron un consumo mayor. La ingesta promedio de vitamina D fue de 3.1 µg/día y en los ancianos se observó que el consumo era más bajo.

Los alimentos que contribuyeron en mayor proporción al aporte de calcio fueron la leche parcialmente descremada con el 27%, los quesos con el 11.5%, el yogur con el 9.6% y la leche descremada con el 8.9%. Los pescados grasos fueron los que aportaron el porcentaje más elevado de vitamina D (38.6%), seguidos por los pescados enlatados (9.1%), los pescados blancos (7.4%), los huevos (4.9%), las carnes rojas (4.9%) y el bacalao (4.7%).

Los modelos para predecir la ingesta se desarrollaron con la inclusión de los alimentos que habían demostrado contribuir en mayor proporción al aporte de los nutrientes estudiados y la edad de los participantes, el sexo y el IMC, como indicadores indirectos del aporte de calcio y vitamina D proveniente de otros alimentos y bebidas.

La leche (entera, descremada y parcialmente descremada), el yogur y el queso fueron los alimentos considerados en los modelos para predecir la ingesta de calcio. El promedio del error de predicción en tercilos de aporte para diez subconjuntos fue del 17.1% para el modelo lineal general, del 25.7% cuando se utilizaron árboles de regresión logística, del 17.1% cuando se emplearon modelos de regresión polinómica, del 22.9% cuando se utilizaron modelos de árboles de clasificación y del 18.3% cuando se usaron redes neuronales artificiales. Se comparó la distribución del error de predicción del modelo lineal general con los otros modelos y se observaron diferencias significativas con los árboles de regresión logística, los árboles de clasificación y las redes neuronales, mientras que no se registraron diferencias cuando se lo comparó con los resultados del análisis de regresión polinómica.

Los alimentos incluidos para la predicción de la ingesta de vitamina D fueron los pescados grasos, los enlatados, los pescados blancos, los huevos, las carnes rojas y el bacalao. El promedio del error de predicción en tercilos de ingesta para diez subconjuntos fue del 18.4% cuando se aplicó el modelo de regresión general, 25.3% cuando se utilizaron árboles de regresión logística, 18.1% cuando se realizó el análisis de regresión polinómica, del 22.1% para los árboles de clasificación y del 20.4% cuando se utilizaron redes neuronales artificiales. También se observaron diferencias significativas entre los resultados obtenidos con los árboles de regresión, los de clasificación, las redes neuronales y el

modelo de regresión general, mientras que no se registraron diferencias con los resultados de la regresión polinómica.

Finalmente, los autores seleccionaron el modelo de regresión lineal general con una distribución gamma. Se observó que los hombres recibían un aporte mayor de ambos nutrientes a partir de alimentos no incluidos en el modelo de predicción en comparación con las mujeres, y que los individuos más jóvenes y con un IMC más bajo incorporaban con mayor frecuencia la vitamina D a partir de alimentos y bebidas diferentes de los incluidos en el modelo seleccionado. Cuando se comparó el modelo de predicción que incluía los factores no relacionados con la dieta con el modelo compuesto únicamente por los alimentos se observaron diferencias significativas.

Los autores clasificaron en dos categorías el cuestionario de consumo de alimentos y el modelo de predicción seleccionado en función de la ingesta referida por la población y las compararon. El 89% de los participantes habían sido adecuadamente clasificados respecto de la ingesta de calcio, con un valor de kappa de 0.75 (IC 95% 0.72-0.78), y 94% de los sujetos se habían clasificado correctamente con respecto a la ingesta de vitamina D, con un valor de kappa de 0.83 (IC 95% 0.8-0.86). En un gráfico Bland-Altman se observó que la diferencia promedio entre el cuestionario de consumo de alimentos y el modelo de predicción seleccionado respecto del aporte de calcio era 0.0, con límites de concordancia del 95% para el consumo entre -220.7 y 220.8 mg/día y -1 y 1 µg/día para la vitamina D.

Con estos resultados, los autores diseñaron y desarrollaron un programa informático y una regla de cálculo circular para estimar la ingesta de calcio y de vitamina D. El programa se dividió en dos partes, una en que se incorporan los datos del individuo (sexo, talla, peso, edad) y otra en la que se elige la frecuencia del consumo de los alimentos seleccionados: leche, quesos, yogur, pescados grasos, pescados enlatados, pescados blancos, huevos y carnes rojas. Con esta información el programa calcula el aporte de los nutrientes.

La regla de cálculo circular, en la que se deben incorporar los mismos datos, también se dividió en dos secciones, una para medir el aporte de calcio y otra para medir el aporte de vitamina D.

Discusión

Los autores identificaron a través de una encuesta realizada en la población general los alimentos de los cuales los individuos obtienen la mayor proporción de calcio y de vitamina D, que son la leche, el queso y el yogur para el primero y los pescados, los huevos y las carnes rojas para la última. Estos alimentos fueron incluidos en la herramienta desarrollada para estimar en el consultorio el consumo de los dos nutrientes.

Según los resultados de este estudio los hombres presentan un consumo mayor de calcio, mientras que la ingesta de vitamina D es menor en las personas más añosas y en las que tienen un IMC más elevado. Estos hallazgos implican que se puede estimar la ingesta de estos nutrientes a partir de indicadores indirectos que no incluyen alimentos, como la edad, el sexo y el IMC.

El modelo lineal general y el de regresión polinómica son los que se asocian con un menor error de predicción, pero el primero, además, permite predecir la cantidad de la ingesta, en tanto que el segundo posibilita sólo el análisis cualitativo. Los modelos de regresión son útiles para estimar la ingesta de un nutriente cuando su distribución es normal o cuando se aplica a una población grande. Cuando la distribución del nutriente no es normal (distribución gamma) o cuando la muestra es pequeña, la estimación no resulta tan precisa.

La utilización de un programa informático y de la regla de cálculo circular permite optimizar el tiempo para el cálculo del aporte de calcio y vitamina D.

Se debe considerar que el exceso de calcio y vitamina D puede ser perjudicial y por lo tanto, el empleo de las herramientas creadas a partir de los datos obtenidos en este estudio sería útil para determinar qué pacientes requieren complementos. Sin embargo, se debe considerar que la mayor parte de la vitamina D se obtiene a partir de la exposición solar, factor que no está incluido en el modelo de predicción.

Los autores aclaran que los alimentos de los cuales se obtiene la mayor proporción de estos nutrientes pueden variar en las distintas poblaciones y esto limitaría la utilidad del modelo de predicción, aunque mencionan que la población incluida en el estudio fue heterogénea. Sin embargo, destacan que el cálculo de la ingesta de calcio y vitamina D a partir del modelo de predicción seleccionado fue comparable al proveniente del cuestionario de consumo de alimentos de 86 ítem. Por lo tanto concluyen que la regla de cálculo circular y el programa creado a partir de este modelo serían de utilidad para evaluar el consumo de ambos nutrientes en la consulta y constituirían herramientas de ayuda en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/107976

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Novedades seleccionadas

11 - Fundamentos para Determinar la Suspensión o No del Tratamiento Antirresortivo

Seeman E

Osteoporosis International 20(2):187-195, Feb 2009

Es sabido que las fracturas se asocian con aumento de la mortalidad, la morbilidad y el gasto en salud, que los pacientes con alto riesgo de fractura deben recibir tratamiento antirresortivo y que en la actualidad existen múltiples fármacos disponibles que permiten la reducción del riesgo de fractura en individuos con osteoporosis. Sin embargo, aún se desconoce el tiempo que debe durar el tratamiento antirresortivo.

Existen tres interrogantes. ¿La eficacia antifractura se mantiene con la terapia prolongada? ¿Es peligrosa esta última? Al suspenderse la terapia, ¿reaparece la fragilidad ósea?

El envejecimiento se asocia con un balance negativo en el remodelamiento óseo y con una tasa de resorción que supera a la de formación ósea. El resultado de este proceso es la pérdida neta de tejido óseo mineralizado y el aumento de la fragilidad. Suprimir el remodelamiento es el factor más importante para reducir la progresión de la fragilidad ósea. Los fármacos antirresortivos reducen la tasa de formación de unidades multicelulares básicas (UMB) encargadas del remodelamiento óseo.

La densidad mineral ósea (DMO) alcanzada con el tratamiento depende de la tasa de remodelamiento óseo anterior a su inicio y del grado de supresión de este proceso logrado por el fármaco. Si la tasa de remodelamiento óseo es muy alta y el fármaco lo suprime completamente, mayor será el incremento de la DMO. Por este motivo, la variación de este último parámetro no es un predictor confiable de la reducción del riesgo de fractura.

El aumento de la masa ósea mineralizada no es un efecto anabólico de los bisfosfonatos. Los fármacos antirresortivos inhiben la formación de nuevas UMB y, por lo tanto, la mineralización secundaria del hueso aumenta. Este proceso de mineralización secundaria, resultado de la inhibición prolongada del remodelamiento óseo, causa el aumento de la DMO, pero se desconoce si este efecto es beneficioso o deletéreo en relación con la resistencia del hueso.

Existen diferencias en cuanto a la potencia de inhibición de la resorción ósea entre las drogas disponibles. El alendronato y el risedronato serían más potentes que el raloxifeno y el primero, a su vez, tendría más potencia que el risedronato. El denosumab suprimiría el remodelamiento en forma más rápida, potente y con corta vida media y el ácido zoledrónico tendría un efecto rápido y prolongado.

Pero no es sólo la potencia lo que diferencia a los fármacos, sino también el grado de inhibición del remodelamiento alcanzado. Cuando la inhibición es incompleta persiste la formación de UMB, con su efecto deletéreo sobre el hueso y, aunque la resorción sería más lenta, aún se produciría el afinamiento de las trabéculas, del hueso endocortical y la porosidad intracortical, comprometiendo la fortaleza ósea. Pero, por otro lado, el remodelamiento residual permitiría la eliminación de la matriz ósea dañada y con ello favorecería una mejor composición del hueso. El efecto de estos diferentes procesos se desconoce en la actualidad, pero el autor sugiere que la fragilidad aumentaría lentamente a pesar de que el tratamiento fuese positivo, porque éste reduce el volumen de hueso reabsorbido e incrementa el de hueso formado, esto sería una ventaja para una droga que incrementa el remodelamiento óseo.

Hay pocas evidencias de que los bisfosfonatos reduzcan la magnitud del balance negativo del metabolismo óseo, mientras que existen algunas para la terapia estrogénica. Si el balance del remodelamiento óseo fuese restaurado, el escaso remodelamiento no produciría daño estructural.

En los estudios que analizaron la eficacia de los fármacos antirresortivos no se evaluó si la tasa de fracturas de los pacientes que recibieron el tratamiento activo durante dos o tres años era superior o inferior a la correspondiente al primer año de terapia. El autor explica que debido a la baja tasa de fracturas que se registra en estos estudios es probable que no tengan la potencia estadística suficiente como para demostrar esas diferencias y sugiere que esta información se podría obtener del análisis de la estructura del hueso, realizado por histomorfometría, por tomografía computarizada cuantitativa, o en estudios con animales.

Aunque no se ha medido esta variable formalmente, se considera que durante el primer año de tratamiento antirresortivo el riesgo de fractura disminuye aproximadamente un 60% a 70%, mientras que la reducción luego de tres o cuatro años de tratamiento es de alrededor del 30% al 50%. Sin embargo, no se puede saber si este resultado es producto del efecto de los fármacos o de la pérdida de los pacientes de mayor riesgo en el seguimiento individual. En general, en los estudios, luego del primer año de tratamiento se excluyen los pacientes del grupo placebo que presentaron fracturas y, por lo tanto, el grupo control se reduce a una población más sana, con la que es menos probable que aparezcan diferencias significativas.

Sin embargo, se ha demostrado que el ranelato de estroncio se asocia con una disminución del riesgo de fractura luego de 5 años de tratamiento, y se han observado resultados similares con el risedronato luego de 6 o 7 años y con el alendronato luego de 10 años de terapia; aunque la interpretación de los resultados es dificultosa, debido a que muchos pacientes asignados a recibir el tratamiento activo abandonaron los estudios. Se han observado dificultades comparables en las investigaciones que analizaron el efecto del tratamiento con calcio, en las cuales la tasa de abandono alcanzó casi el 50%.

El efecto de la falta de adhesión no es fácil de interpretar, ya que si los sujetos que abandonan el estudio pertenecen al grupo control, la diferencia a favor del tratamiento puede ser superior. En cambio, la falta de adhesión al tratamiento activo se puede asociar con una mayor incidencia de fracturas en este grupo y, por lo tanto, con una menor eficacia de la terapia antirresortiva. Por ello, cuando la tasa de abandono es elevada o el seguimiento de los pacientes asignados al grupo control no es continuo y prolongado o existe falta de cumplimiento con los tratamientos, la posibilidad de obtener conclusiones válidas es limitada.

Según el autor, en la actualidad es imposible saber si la disminución del riesgo de fractura se mantiene luego de 5 años de tratamiento antirresortivo. Los fármacos podrían estabilizar o revertir parcialmente la progresión de la fragilidad del hueso al inicio del tratamiento, pero este proceso continuaría luego, aunque más lentamente. De esta forma, el riesgo de fractura de los pacientes tratados aumentaría después del primer año de terapia, pero a una velocidad menor que en los sujetos que no reciben el tratamiento. Solamente en un estudio se demostró que el

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

empleo de parathormona se asocia con una disminución del riesgo relativo de fractura luego de 14 a 21 meses de tratamiento, aunque estos resultados se deberían a un aumento no significativo de la incidencia de fracturas en el grupo placebo.

La inhibición del remodelamiento óseo que se produce durante el primer año de tratamiento se asocia tanto con la remoción del hueso dañado como con cambios de la matriz extracelular que pueden predisponer a la acumulación del daño al reducir la capacidad de deformación, aumentar la rigidez del hueso y, por lo tanto, propiciar la aparición y progresión de lesiones óseas.

En estudios con animales se ha observado que el tratamiento con bisfosfonatos se asocia con el aumento de lesiones microscópicas y esto, a su vez, se relaciona con el grado de inhibición del remodelamiento óseo. Pero aunque se ha demostrado una disminución de la capacidad del hueso para absorber energía sin lesionarse, no se alterarían otras características relacionadas con la resistencia ósea. Esto último sería consecuencia de las características estructurales del hueso formado y no se ha comprobado en estudios en seres humanos.

Se ha informado que el tratamiento con bisfosfonatos se asocia con una alteración en la reparación de las fracturas, la aparición de osteonecrosis de la mandíbula y de osteopetrosis, pero su frecuencia es sumamente baja y se desconoce si existen factores inherentes al paciente vinculados con la presencia de estas complicaciones.

Concluye el autor que no hay evidencia de una eficacia antifractura durante 5 a 10 años de tratamiento. Y hay pocos datos acerca de que la terapia prolongada incremente el riesgo de fractura. La cuestión final es entonces si se produciría daño al suspender el tratamiento.

Luego de la suspensión del tratamiento antirresortivo las UMB reaparecen sobre el hueso endocortical, intracortical y trabecular, y esto se asocia con el afinamiento de la cortical del hueso, el aumento de la porosidad, el afinamiento de las trabéculas y la pérdida de la conectividad. Se ha demostrado que el remodelamiento se presenta más rápidamente luego de la suspensión de los estrógenos y del raloxifeno que tras la interrupción de los bisfosfonatos; también, que con alendronato aparece más lentamente que con risedronato. El grado de la tasa de remodelamiento luego de la suspensión del tratamiento antirresortivo depende del fármaco que se ha utilizado, y es probable que esté determinado por la tasa de remodelamiento anterior al inicio de la terapia.El efecto persistente de los bisfosfonatos luego de su suspensión podría ser secundario a la liberación de la droga depositada en la matriz y el efecto más sostenido en el tiempo del alendronato se debería a su mayor afinidad por el mineral de la matriz ósea y a otras propiedades que lo diferencian de los restantes bisfosfonatos. El denosumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la formación y la activación de los osteoclastos, produce una inhibición rápida del remodelamiento luego de su administración pero, una vez suspendido, la tasa de remodelamiento se incrementa rápidamente y la DMO disminuye en forma marcada. Por este motivo, la adhesión terapéutica es esencial, particularmente en los pacientes que antes del inicio del tratamiento presentaban una tasa de remodelamiento elevada.

Si la tasa de remodelamiento anterior al inicio del tratamiento fue baja, es probable que una vez interrumpido aumente, pero ligeramente, por lo tanto en estos pacientes el riesgo de fractura sería bajo. Por el contrario si el remodelamiento fue alto antes del tratamiento, al suspenderlo es probable que resurjan las características anteriores y reaparezcan las fracturas por fragilidad. No hay evidencias que permitan afirmar que la suspensión de la terapia se asocia con un aumento de la tasa de fracturas.

En el estudio FIT que analizó el efecto de la suspensión del empleo de alendronato en dosis de 5 o 10 mg diarios luego de 5 años de tratamiento se observó que las pacientes presentaban aumento del remodelamiento óseo, descenso de la DMO y una mayor incidencia de fracturas vertebrales diagnosticadas clínicamente, aunque no en otras regiones. La conclusión de ese estudio fue que luego de 5 años de tratamiento el alendronato tiene un efecto sostenido que resulta en la disminución del riesgo de fracturas.Por lo tanto se podría suspender la terapia, pero en algunas mujeres con alto riesgo de fractura sería aconsejable continuarla. El autor señala que el trabajo presentó fallas metodológicas y que los resultados obtenidos no permiten concluir que la prolongación del tratamiento por más de 5 años se asocie con beneficios.

Se ha comprobado que el abandono de la terapia luego de uno o dos años de recibir bisfosfonatos se asocia con un riesgo mayor de fractura de cadera y de otras fracturas secundarias a la osteoporosis. Aunque no se ha demostrado fehacientemente, otros autores postulan que la adhesión al tratamiento por un tiempo prolongado se relacionaría con una menor tasa de remodelamiento, luego de la suspensión de la medicación.

No existe información que permita determinar la eficacia de la prolongación del tratamiento antirresortivo por más de 5 años porque no hay estudios que se hayan extendido más de ese tiempo.

Además, los fármacos que inhiben el remodelamiento con menor intensidad se asociarían con la progresión de la fragilidad ósea en tanto que aquellos que lo hacen con mayor intensidad provocarían alteraciones de la matriz extracelular, relacionadas con la acumulación del daño óseo.

La suspensión de la terapia antirresortiva se asocia con la reaparición del remodelamiento y su magnitud depende del fármaco utilizado y de la tasa de remodelamiento anterior al inicio del tratamiento. El incumplimiento terapéutico, particularmente en los tres primeros años, se vincula a un incremento del riesgo de fractura.

El autor sugiere que para determinar si la suspensión de la terapia antirresortiva resulta adecuada se deben evaluar las motivaciones, el riesgo de fractura del paciente y considerar tanto el fármaco utilizado como la duración que lleva el tratamiento. Asimismo, la medición de marcadores de remodelamiento, la DMO y otras características estructurales del hueso pueden ser de utilidad para tomar la decisión. Aunque la evidencia disponible es limitada, es probable que la suspensión de la terapia antirresortiva se asocie con efectos deletéreos y es por eso que se recomienda en la mayoría de los pacientes continuar el tratamiento.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104957

12 - Intervención para Optimizar la Evaluación y el Tratamiento de la Osteoporosis luego de una Fractura Reciente de Muñeca

Majumdar S, Johnson J, Rowe B

Canadian Medical Association Journal 178(5):569-575, Feb 2008

La osteoporosis es una enfermedad crónica muy prevalente en los sujetos mayores de 50 años, en quienes afecta al menos al 25% de las mujeres y al 12% de los hombres. Las fracturas, complicaciones de esta entidad, implican un

elevado gasto en salud, y si no se optimizan las estrategias para su prevención, su incidencia y su costo económico aumentarán sustancialmente en los próximos años. El diagnóstico adecuado, la evaluación de la densidad mineral ósea y el tratamiento de la enfermedad en los pacientes que ya han presentado una fractura es la intervención más eficaz para la prevención de futuras fracturas.

La fractura sintomática de muñeca es una de las más frecuentes en las personas con osteoporosis y es un factor de riesgo para nuevas fracturas. Además, se suele presentar entre 10 y 20 años antes de las fracturas osteoporóticas de cadera y vertebrales, que suelen asociarse con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, menos del 10% al 20% de las personas que han sufrido una fractura de muñeca son evaluadas entre los 6 y los 12 meses posteriores para determinar si presentan osteoporosis y requieren tratamiento.

Los autores mencionan que realizaron un ensayo clínico no aleatorizado para evaluar la eficacia de un conjunto de intervenciones para optimizar el tratamiento de esta enfermedad en personas que habían presentado una fractura de muñeca. Estas incluían la información a los pacientes, los recordatorios a los médicos de atención primaria y directrices para tratar la osteoporosis. Del estudio habían participado 102 pacientes y la tasa de tratamiento en el grupo en que se había realizado la intervención ascendió al 40 %, mientras que en el grupo control se limitó al 10%. Para confirmar la validez interna y externa de tales intervenciones los autores realizaron un estudio controlado y aleatorizado.

El trabajo fue llevado a cabo en la ciudad de Alberta, Canadá, en dos centros de emergencias y dos grandes clínicas especializadas en fracturas de la región. Se incluyeron pacientes de 50 años o mayores que presentaban una fractura distal del antebrazo. Fueron excluidos quienes recibían tratamiento con bisfosfonatos, los pacientes institucionalizados, los que habitaban en otra región sanitaria y los que por cualquier motivo no podían o no deseaban firmar el consentimiento informado.

Los pacientes fueron divididos al azar en dos grupos, uno que recibiría la intervención (GI) y otro asignado a los cuidados habituales (grupo control [GC]). Si bien los sujetos sabían que estaban participando de un estudio para mejorar la calidad de la atención a los pacientes con osteoporosis, los médicos desconocían este hecho.

A los pacientes que firmaron el consentimiento se les entregó un folleto con datos acerca de la osteoporosis: la descripción de la enfermedad, los factores de riesgo (con énfasis en el riesgo posterior a una fractura), el método de diagnóstico, los posibles tratamientos, el seguimiento adecuado y también una opción para que se contactaran por vía telefónica o por mail para obtener mayor información. Además, se les dieron instrucciones para el cuidado del yeso. A los pacientes del GC se les envió por mail una copia del folleto informativo, junto con la sugerencia de hablar al respecto con sus médicos. Además, a estos últimos se les notificó que sus pacientes habían presentado una fractura. Los investigadores luego recibieron información acerca de las consultas de seguimiento.

A los médicos y a los pacientes del GI se les enviaron tres mensajes. El primero informaba a ambos que el paciente tenía alto riesgo de padecer osteoporosis y que se le debía realizar un estudio para evaluar la densidad mineral ósea (DMO). En el segundo, se les notificaba sobre el riesgo de presentar otra fractura si no recibían el tratamiento adecuado y en el tercero se les informaba que el tratamiento con bisfosfonatos se asocia con una disminución del 50% del riesgo de presentar otra fractura, aunque se explicaba que existen contraindicaciones para este tratamiento y que en estos casos existen otras alternativas.

La intervención implicaba tres componentes: en primer lugar, una comunicación telefónica con los pacientes, en que se les brindaba la misma información que la descrita en los mensajes anteriores. Este llamado lo realizaba una enfermera entrenada especialmente que además respondía a las preguntas y enfatizaba la importancia de que el paciente contactara a su médico. El segundo componente fue el envío de un fax o mail al médico en que se le informaba que el paciente había presentado una fractura de muñeca y que tenía riesgo de padecer osteoporosis. En tercer lugar, se les enviaba a los médicos un resumen de las recomendaciones para el tratamiento de la osteoporosis, avalado por normativas de medicina basada en la evidencia y opiniones de médicos considerados líderes en el área. El costo del trabajo de la enfermera, que requería aproximadamente 10 minutos, fue de $ 9.64 por cada paciente.

El criterio de valoración primario de este estudio fue el comienzo del tratamiento para la osteoporosis dentro de los 6 meses de producida la fractura. Este dato se obtuvo por referencia de los pacientes y se confirmó con los registros de venta de fármacos de las farmacias locales. La concordancia fue del 100%.

Los criterios secundarios fueron la medición de la DMO y de calidad obtenida con las directrices de tratamiento. Se consideró que el tratamiento era adecuado si ante el diagnóstico de osteopenia (puntaje T de -1.0 a -2.5 desvíos estándar [DE]) o de osteoporosis (puntaje T -2.5 DE o peor) en algún sitio del esqueleto se iniciaba el tratamiento con bisfosfonatos. Este criterio fue incluido debido a que el 30% de los pacientes pueden tener masa ósea normal y no ser elegibles para ser tratados con estos fármacos.

Además, al inicio del estudio y luego de seis meses se evaluó el estado de salud general (con el *Medical Outcome Study Short Form-12)*, la calidad de vida, la funcionalidad luego de la fractura de muñeca (mediante el *Upper Limb Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Instrument)*, los conocimientos de los pacientes sobre la enfermedad y su satisfacción con los cuidados recibidos.

El análisis se realizó según la intención de tratar.

Se pesquisaron 795 sujetos y se incluyeron 272, 135 asignados al GC y 137 al GI. Dos tercios de los pacientes provenían de las clínicas especializadas en fracturas.

La edad promedio de los participantes fue de 60 años (55-68), 77% eran mujeres y 48% tenían antecedentes de haber presentado otra fractura luego de los 40 años a causa de una caída. El 26% de los pacientes tenía el antecedente de al menos una caída en el año anterior. Ambos grupos eran comparables aunque fue más probable que los pacientes del GI informaran úlcera gástrica, osteoartritis y tabaquismo actual. Estos pacientes también refirieron un mayor consumo de calcio y de vitamina D. Para el análisis los resultados se ajustaron según estas 5 variables.

Seis meses después de la fractura, el 22% (30/137) de los pacientes del GI y el 7% (10/135) de los del GC recibían tratamiento con bisfosfonatos (riesgo relativo [RR] ajustado por las variables antes mencionadas de 2.6, intervalo de confianza [IC] del 95% 1.3-5.1, $p = 0.008$) y al 80% (32/40) de los sujetos tratados se les había indicado alendronato. De los 40 pacientes que habían recibido la indicación del tratamiento, 2 lo abandonaron antes de los 6 meses. Al final del estudio, el 66% (91/137) de los integrantes del GI y el 43% (58/135) de los del GC recibían calcio y vitamina D (RR ajustado 1.5, IC 95% 1.2-1.9, $p < 0.001$).

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Al 52% (71/137) de los pacientes del GI y al 18% (24/135) de los del GC se les había realizado una densitometría ósea luego de 6 meses de la complicación (RR ajustado 2.8%, IC 95% 1.9-4.2, p < 0.001). De estos sujetos, el 28% tenía una DMO normal, el 52% presentaba osteopenia y el 20%, osteoporosis.

Luego de 6 meses, 23 pacientes, 12 de los cuales pertenecían al GI, habían abandonado el estudio; el 38% de los integrantes del GI y el 11% del GC habían recibido el tratamiento adecuado para la osteoporosis (RR ajustado 3.4, IC 95% 1.8-5.3, p < 0.001). En ambos grupos se observó que fue menos frecuente que los varones recibieran tratamiento, pero esta diferencia entre hombres y mujeres resultó más marcada en el GC.

El 72% de los pacientes habían realizado una consulta a su médico de atención primaria en los 6 meses posteriores a la fractura (78% de los del GI y 65% de los del GC).

Al final del estudio no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al estado general de salud informado por los pacientes, la funcionalidad luego de la fractura, la calidad de vida, el conocimiento sobre la osteoporosis y la satisfacción con los cuidados recibidos.

En este estudio se demostró que la intervención se asoció con el mejor abordaje y tratamiento de los pacientes que habían presentado una fractura de muñeca. El número de sujetos que fueron evaluados adecuadamente y que recibieron tratamiento para la osteopenia y la osteoporosis fue superior en el GI respecto del GC. La intervención se asoció con un incremento absoluto del 27% de la indicación del tratamiento recomendado.

Sin embargo, los autores resaltan que aun en el GI el 62% de los pacientes no habían sido evaluados adecuadamente ni habían recibido ningún tratamiento luego de 6 meses de la fractura. Además, destacan que los hombres presentan mayor riesgo de no ser evaluados y de no recibir el tratamiento recomendado. La tasa de tratamiento adecuado en los varones fue del 15% en el GI y del 3% en el GC. La causa principal de esta diferencia en cuanto a la indicación del tratamiento en los hombres sería el concepto, tanto de los médicos como de los pacientes, de que la osteoporosis es una enfermedad propia de las mujeres, particularmente de las ancianas.

En este estudio se observó una tasa de tratamiento más baja que en la investigación previa de los autores para evaluar la eficacia de esta misma intervención y esto se pudo deber a sesgos del primer estudio, a la presencia de factores de confusión o simplemente al azar. Sin embargo, el efecto de la intervención sobre el tratamiento de la osteoporosis fue equivalente en ambos trabajos.

Los autores mencionan que en un solo estudio aleatorizado de tres realizados para evaluar la eficacia de distintas intervenciones para optimizar el abordaje de la osteoporosis en pacientes con antecedentes de fracturas se han demostrado beneficios. En dicho trabajo del que habían participado 311 mujeres ancianas, las intervenciones que resultaron eficaces fueron los recordatorios a los médicos, que incluían recomendaciones para la práctica clínica y que figuraban en la historia clínica informatizada, asociados o no al envío de información a los pacientes.

Los investigadores aclaran que la duración de este estudio de sólo 6 meses resulta breve para evaluar el cumplimiento de las recomendaciones respecto de una enfermedad que suele requerir un tratamiento de 5 a 10 años. Por este motivo realizarán el seguimiento de estas dos cohortes. Asimismo, explican que en este estudio no se pudo analizar la eficacia de cada uno de los componentes por separado, pero consideran que esta intervención en su totalidad debería formar parte del cuidado habitual de los pacientes. Además, consideran que es necesario realizar más estudios para analizar los factores que influyen sobre la calidad de la atención de los enfermos.

La estrategia utilizada en este estudio, de bajo costo, se asocia con una mejor atención de los sujetos con antecedentes de fractura, pero aún se deben optimizar los métodos para que la evaluación y el tratamiento de estos pacientes sean los adecuados.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102654

13 - Novedades en las Normativas de Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoporosis

Bukhari M

Rheumatology (Oxford) Ene 2009

La osteoporosis (OP) es una enfermedad con un alto impacto en la salud pública, atribuido a los costos asociados con las fracturas y al envejecimiento de la población.

Si bien existen normativas publicadas por distintas sociedades científicas, como las correspondientes al *National Institute for Healthcare and Clinical Excellence* (NICE), estos documentos no se han actualizado con herramientas como la FRAX, propuesta por la OMS. Del mismo modo, no incluyen al ácido zoledrónico entre los tratamientos más recientes y no brindan información acerca de ciertos subgrupos poblacionales, como los sujetos de ambos sexos que reciben corticoides, los varones con OP o las mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura con un puntaje T por encima de -2.5.

Un grupo de consenso denominado *National Osteoporosis Guideline groups* (NOGG) en representación de diferentes entidades tales como la *Bone Research Society, British Geriatrics Society, British Orthopaedic Association, British Society of Rheumatology, National Osteoporosis Society, Osteoporosis 2000, Osteoporosis Dorset, Primary Care Rheumatology Society* y la *Society for Endocrinology* publicaron una serie de normativas en octubre de 2008, con el objetivo de ofrecer un marco de referencia para la creación de protocolos locales. De acuerdo con el autor, en estas propuestas se sugieren lineamientos para enfermos de ambos sexos, en relación con la prevención y el tratamiento de la OP, con la inclusión de información para médicos y pacientes.

El experto recuerda que el riesgo de fracturas se duplica por cada unidad de disminución del desvío estándar de la densidad mineral ósea (DMO). Pese a que la OP se diagnostica ante la presencia de un puntaje T < -2.5 en el cuello femoral o en la cadera, se ha considerado la medición de la DMO sólo a nivel del cuello del fémur, dado que la capacidad de predecir el riesgo de fracturas no parece aumentar con la determinación en múltiples áreas del esqueleto. Si es imposible determinar la DMO de cadera o en mujeres jóvenes posmenopáusicas y hombres en quienes la columna no es medible podría utilizarse otro sitio de medición.

No se recomendó el uso de otras técnicas para la determinación de la DMO, como la tomografía computarizada cuantitativa y las mediciones periféricas. Si bien se sugiere su utilización para definir el riesgo de fractura, se desconoce la implicancia de estos métodos para la población general. Podría utilizarse como medida de

prepesquisa en áreas en las cuales resulta dificultoso acceder a la medición de la DMO de cadera.

Asimismo, se recomienda la utilización de la DMO de la columna para evaluar la respuesta al tratamiento, mientras que podría usarse la DMO de la cadera para la identificación de casos. No obstante, los expertos reconocen que esta distinción puede ser causa de confusión.

Por otra parte, la DMO de cadera en gente mayor podría informar sobre el riesgo de fractura, aunque se necesitan otros factores que se vinculan de manera independiente con una mayor probabilidad de dicho riesgo. Entre estos factores de riesgo, independientemente de la edad, se destacan el bajo índice de masa corporal, el antecedente de fracturas por fragilidad, los antecedentes familiares de OP, el uso de glucocorticoides, el alcoholismo, tabaquismo, y la presencia de artritis reumatoidea. El consumo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de fractura de manera dependiente de la dosis. Asimismo, se reconoce la existencia de otros factores de riesgo que actúan mediante la reducción de la DMO o la falta de respuesta al tratamiento, que no son mencionados aquí.

En otro orden, se recomienda la utilización de la herramienta FRAX, diseñada por la OMS, la cual permite determinar el riesgo de fracturas en un plazo de 10 años. El autor advierte que una de las limitaciones de esta herramienta es la imposibilidad de valorar la gravedad acumulativa de cada factor de riesgo. No obstante, afirma que los algoritmos FRAX, disponibles de modo gratuito en Internet, permiten identificar a los pacientes en quienes puede ofrecerse una terapia. De la misma manera, en este modelo se recomienda el cálculo de la DMO en los enfermos en los cuales se observa una puntuación comprendida entre los umbrales mínimo y máximo de riesgo de fracturas.

En relación con la prevención, sólo se ha demostrado la eficacia del ejercicio y los suplementos de calcio y vitamina D, los cuales incrementan la DMO. Entre otras estrategias con un menor nivel de efectividad se citan el abandono del hábito de fumar y un mayor consumo de calcio con la dieta, mientras que entre las recomendaciones de expertos se mencionan la reducción del consumo de alcohol y los programas de prevención de las caídas. En estas normativas no se propone la implementación de las estrategias poblacionales, dado que su eficacia no ha sido corroborada. Por otra parte, en los ancianos residentes en instituciones geriátricas se sugiere el suplemento de calcio y vitamina D, así como un mayor incremento de la ingesta de proteínas especialmente luego de una fractura de cadera.

En otro orden, el experto destaca que, en los pacientes de alto riesgo, las normativas no establecen diferencias entre la prevención y el tratamiento. En este contexto, los medicamentos se clasifican según prevengan las fracturas vertebrales, no vertebrales o de cadera. El alendronato, el risedronato, el ácido zoledrónico y la terapia de reemplazo hormonal muestran eficacia en la reducción de los tres tipos de fractura, mientras que el ranelato de estroncio, la teriparatida y el ibandronato se asocian con la prevención y el tratamiento de las fracturas vertebrales y no vertebrales.

Asimismo, en las recomendaciones se mencionan las diferencias entre los diversos bisfosfonatos en relación con el umbral mínimo de la función renal apropiado para su administración y con el volumen de agua necesario para la deglución de los comprimidos. Otros tratamientos incluidos el etidronato, la calcitonina, el calcitriol y la terapia de reemplazo hormonal no fueron recomendados como de primera elección debido a insuficientes pruebas en el caso de los tres primeros y desfavorable relación riesgo/beneficio para la última. En las mujeres que no toleran los bisfosfonatos puede indicarse la terapia con ranelato de estroncio o raloxifeno, mientras que se prefiere el uso de teriparatida en las enfermas con formas más graves de OP. En los varones, sólo se encuentra aprobada la utilización de alendronato, risedronato y teriparatida.

Si bien no se dispone de normativas concretas destinadas a la identificación de casos individuales, en las recomendaciones se sugirió la necesidad de una mayor investigación. De todos modos, se propuso la detección de casos en función del riesgo de fracturas por fragilidad y de los factores de riesgo. Para los varones y mujeres de más de 50 años se consideraron como variables asociadas con una mayor probabilidad de fracturas: la edad; el sexo; un índice de masa corporal ≤ 19 kg/m^2; antecedentes de fracturas previas por fragilidad particularmente de cadera, muñeca y columna; fracturas vertebrales; antecedentes familiares directos de fractura de cadera; uso de glucocorticoides por más de 3 meses; tabaquismo; ingesta de más de 3 U/día de bebidas alcohólicas; causas secundarias de OP (artritis reumatoidea, hipogonadismo no tratado en hombres y mujeres, inmovilidad prolongada, trasplante de órganos, diabetes tipo 1, hipertiroidismo, enfermedades gastrointestinales, enfermedad hepática crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

En las recomendaciones se propone que la verificación e inspección de las normativas locales debe formar parte del control de calidad. Asimismo, señalan que el aprendizaje acerca del diagnóstico y tratamiento de la OP debería incluirse en el programa de la carrera de medicina. Por otro lado, manifiestan que las autoridades sanitarias deben reconocer a la OP como un problema relevante de salud pública y señalar la importancia de la identificación de los factores de riesgo y las fracturas evitables a nivel local. Destacan especialmente que estas autoridades deben incluir a los programas de prevención de la OP en el marco de la evaluación de la calidad.

El autor asegura que estas normativas procedentes de distintas sociedades científicas brindan un marco para el diagnóstico y tratamiento actualizados de la OP. En este contexto, considera que la inclusión de parámetros de calidad puede permitir que la OP ocupe un lugar destacado entre los profesionales de la salud y el público general.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102683

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Contacto Directo

con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC *cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.*
Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC *supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.*

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

C.P. ..... Localidad ..... País ..... Teléfono .....

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

. . . .

Firma Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD Nº	Título	Dirección
1	La Respuesta a las Dosis de Ibandronato…	• Dr. A. Sebba. 34684, Palm Harbor, Florida, EE.UU.
2	Predicción de los Cambios en la Densidad…	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
3	Redefinición de la Osteoporosis	• Dr. B. Nordin. Royal Adelaide Hospital, Endocrine and Metabolic Unit, 5000, Adelaida, Australia
4	Densidad Mineral Osea, Osteoporosis…	• Dr. T. Spector. St Thomas' Hospital, Twin Research and Genetic Epidemiology Unit, SE1 7EH, Londres, Reino Unido
5	Efecto de los Niveles de Estradiol…	• Dr. S. Mastaglia. Sección Osteopatías Médicas, 1120, CABA, Buenos Aires, Argentina
6	Niveles Globales de Vitamina D…	• Dr. T. Hagenau. Aarhus University Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism C, Aarhus, Dinamarca
7	Asistencia Gestionada de la Osteoporosis...	• Dr. S. Majumdar. Institute of Health Economics and Department of Medicine, University of Alberta, AB T6G 2B7, Edmonton, Alberta, Canadá
8	Efectos de la Terapia Antirresortiva…	• Dr. S. Boonen. Leuven University Center for Metabolic Bone Diseases and Division of Geriatric Medicine, Universitaire Ziekenhuizen, K. U. Leuven, B-3000, Leuven, Bélgica
9	Contribución de los Factores Genéticos…	• Dr D. Karasik. Hebrew SeniorLife/IFAR and Harvard Medical School, MA 02131 Boston, Massachusetts, EE.UU.
10	Desarrollo de una Herramienta para…	• Dr. M. Severo. University of Porto Medical School, Department of Hygiene and Epidemiology, 4200-319, Porto, Portugal
11	Fundamentos para Determinar la…	• Dr. E. Seeman. University of Melbourne, Austin Health, Department of Endocrinology, Melbourne, Australia
12	Intervención para Optimizar la…	• Dr. S. Majumdar. Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá
13	Novedades en las Normativas de…	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD Nº	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	En algunos estudios sobre el efecto de los bisfosfonatos no se logró una reducción en la tasa de fracturas por:	A) La presencia de metabolizadores rápidos y lentos de la droga. B) Diferencias en la biodisponibilidad alcanzada. C) La existencia de un umbral mínimo de variación de la densidad mineral ósea. D) Ninguna de las anteriores es correcta.
2	Señale los factores predictores de respuesta terapéutica en las pacientes con osteoporosis que reciben un bisfosfonato de administración semanal:	A) Los cambios en los marcadores de recambio óseo. B) La edad de inicio de la menopausia. C) El antecedente familiar de osteoporosis. D) Todas son correctas.
3	¿Cuáles de los siguientes son los criterios de la OMS para la definición de osteoporosis?	A) Densidad mineral ósea (DMO) menor de 2 desvíos estándar (DE) de la de una persona de igual sexo y edad. B) DMO menor de 2.5 DE de la de una persona joven de igual sexo. C) Presencia de 2 o más fracturas vertebrales por aplastamiento. D) Presencia de por lo menos una fractura vertebral o de la cadera.
4	¿Cuáles son los SNP que estarían asociados con un mayor riesgo de osteoporosis?	A) El rs49988563. B) El rs3736228. C) El rs4355801. D) B y C son correctas.
5	¿Cuál de las siguientes respuestas es correcta respecto de la masa ósea en la posmenopausia?	A) Existiría una primera etapa de pérdida más lenta y una segunda en que la disminución de la masa ósea es más rápida. B) La concentración plasmática de estradiol mayor de 10 pg/ml se asociaría con una menor disminución de la masa ósea. C) La concentración de estradiol mayor de 10 pg/ml se asocia con un mayor riesgo de fracturas vertebrales. D) La concentración de estradiol menor de 10 pg/ml se asocia con el aumento de los marcadores de formación ósea.
6	¿Cuál de los siguientes factores influye sobre la concentración plasmática de vitamina D?	A) La contaminación ambiental. B) La obesidad. C) La exposición al sol. D) Todas son correctas.
7	¿Qué ventajas parecen asociarse con la implementación de modelos de asistencia gestionada en los sujetos con fracturas de cadera por osteoporosis?	A) Un incremento en la expectativa de vida. B) Una reducción en los costos para el sistema de salud. C) Una menor incidencia de fracturas asociadas con osteoporosis. D) Todas son correctas.
8	¿En qué sitios se observa una respuesta de mayor magnitud con el uso de teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica?	A) En el hueso cortical. B) En el hueso trabecular. C) No hay diferencias en los sitios de acción. D) Depende de los tratamientos previos.
9	¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en cuanto a la influencia de la genética sobre la aparición de enfermedades complejas?	A) No existen diferencias entre los sexos en cuanto a la frecuencia de aparición de las enfermedades. B) La interacción de factores ambientales y genéticos determina la susceptibilidad a las enfermedades. C) Las enfermedades complejas suelen ser causadas por variaciones únicas del genoma. D) Todas son correctas.
10	¿Cuál de las siguientes es la principal fuente de vitamina D?	A) Los pescados. B) Los huevos. C) La exposición solar. D) Las carnes rojas.

Respuestas Correctas

TD Nº	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Existencia de un umbral mínimo de variación de la densidad mineral ósea.	Existirá un umbral mínimo de cambio en la densidad mineral ósea para que este beneficio se refleje en una menor tasa de fracturas. Este umbral, a su vez, podría variar en función del bisfosfonato elegido.	C
2	Todas son correctas.	El principal factor predictor de la ausencia de respuesta terapéutica es la menor reducción del recambio óseo en los primeros 3 meses de la terapia. Entre otros factores asociados se mencionan la densidad mineral ósea inicial a nivel del trocánter, el antecedente familiar de osteoporosis y la edad de comienzo de la menopausia.	D
3	DMO menor de 2.5 DE de la de una persona joven de igual sexo.	Los criterios de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis son la DMO menor de 2.5 DE de la de una persona joven de igual sexo y se define como «osteoporosis establecida» cuando además existen fracturas características de la enfermedad.	B
4	B y C son correctas.	Los SNP rs4355801 y rs3736228 se asociarían con la disminución de la densidad mineral ósea, con el aumento del riesgo de osteoporosis y de fracturas.	D
5	La concentración plasmática de estradiol ≥ 10 pg/ml se asociará con una menor disminución de la masa ósea.	Las mujeres posmenopáusicas que presentan una concentración de estradiol mayor o igual a 10 pg/ml presentan menor pérdida de masa ósea y menor riesgo de fractura que las que tienen concentraciones menores de 5 pg/ml.	B
6	Todas son correctas.	Los hábitos, la vestimenta, la dieta, los complementos de vitamina, la actitud, la contaminación, la coloración de la piel, la adaptación genética y la masa grasa influyen sobre la concentración plasmática de vitamina D.	D
7	Todas son correctas.	La implementación de este recurso parece relacionarse con una menor incidencia de fracturas asociadas con la osteoporosis, con un incremento en la expectativa de vida y una reducción en los costos.	D
8	En el hueso trabecular.	El efecto de la teriparatida es más llamativo en las áreas con mayor cantidad de hueso cortical; esto se relaciona con aspectos de su mecanismo de acción.	B
9	La interacción de factores ambientales y genéticos determina la susceptibilidad a las enfermedades.	Los factores genéticos no determinan la aparición de una enfermedad sino que aumentan la susceptibilidad a los factores ambientales que contribuirán a su presentación.	B
10	La exposición solar.	Si bien todos los alimentos mencionados contienen vitamina D y aquellos a partir de los cuales la obtiene la mayor proporción de este nutriente, la exposición al sol es el principal mecanismo de obtención de vitamina D por parte del organismo.	C