

# Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 15, Número 4, Octubre 2011

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

### Artículos distinguidos

- A - La Escala Bone-Specific Physical Activity Questionnaire (BPAQ): Información sobre Confiabilidad y Valores Preliminares para Hombres y Mujeres a lo Largo de la Vida**  
Benjamin Weeks, SIIC..... 2

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

- 1 - El Modelo Unitario sobre Deficiencia de Estrógeno y la Patogénesis de la Osteoporosis: ¿Es Necesaria una Revisión?**  
Khosla S, Melton III L, Riggs B  
Journal of Bone and Mineral Research 26(3):441-451, Mar 2011..... 8
- 2 - Minirevisión: ¿Existe un Papel de la Vitamina D en la Salud Extraesquelética?**  
Christakos S, Deluca H  
Endocrinology 152(8):2930-2936, Ago 2011..... 9
- 3 - Osteoporosis: El Presente y el Futuro**  
Rachner T, Khosla S, Hofbauer L  
Lancet 377(9773):1276-1287, Abr 2011..... 11
- 4 - Reparación Osea en el Hueso Osteoporótico: Osteoporosis Posmenopáusica e Inducida por Corticoides**  
Cortet B  
Osteoporosis International 22(6):2007-2010, Jun 2011..... 13
- 5 - Vitamina D e Hiperparatiroidismo en la Obesidad**  
Grethen E, McClintock R, Peacock M y col.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 96(5):1320-1326, May 2011..... 14
- 6 - Índice de Masa Corporal y Actividad Física con Relación a la Incidencia de Fracturas de Cadera en Mujeres Posmenopáusicas**  
Armstrong M, Spencer E, Beral V y col.  
Journal of Bone and Mineral Research 26(6):1330-1338 Jun 2011..... 16
- 7 - Cáncer de Mama y Densidad Mineral Osea: El Marburg Breast Cancer and Osteoporosis Trial (MABOT II)**  
Kalder M, Jäger C, Hadji P y col.  
Climacteric 14(3):352-361, Jun 2011..... 17
- 8 - Seguridad y Eficacia del Inhibidor de la Catepsina K ONO-5334 en la Osteoporosis de la Posmenopausia: el Estudio OCEAN**  
Eastell R, Nagase S, Deacon S y col.  
Journal of Bone and Mineral Research 26(6):1303-1312, Jun 2011..... 19

### Novedades seleccionadas

- 9 - Recomendaciones acerca de la administración de Vitamina D**  
Heaney R, Holick M  
Journal of Bone and Mineral Research 26(3):455-457, Mar 2011..... 21
- 10 - La Práctica de Gimnasia Recreativa Incrementa el Contenido Mineral Oseo en Niños de 4 a 10 Años**  
Erlanson M, Kontulainen S, Baxter Jones A y col.  
Journal of Bone and Mineral Research 26(6):1313-1320, Jun 2011..... 21
- 11 - Revisan las Aplicaciones de los Bisfosfonatos en Ortopedia**  
Wilkinson J, Little D  
Bone 49(1):95-102, Jul 2011..... 22
- 12 - Eficacia de un Programa de Prevención Secundaria de Fracturas por Osteoporosis**  
Ojeda-Bruno S, Naranjo A, Rodríguez-Lozano C y col.  
Osteoporosis International 22(6):1821-1828, Jun 2011..... 23

Más Novedades seleccionadas..... 23-25  
Contacto Directo..... 27  
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas..... 28

### Conexiones Temáticas

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

| Especialidades                    | Artículos, números          |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| Anatomía Patológica.....          | 4, 14                       |
| Atención Primaria.....            | A, 5, 6, 12, 15             |
| Bioquímica.....                   | 2, 5, 8                     |
| Diagnóstico por Imágenes.....     | 7, 15                       |
| Diagnóstico por Laboratorio.....  | 5                           |
| Educación Médica.....             | 11                          |
| Endocrinología y Metabolismo..... | A, 2-6, 10                  |
| Epidemiología.....                | 1, 6, 13                    |
| Farmacología.....                 | 1, 3, 8, 11                 |
| Geriatría.....                    | 3, 6, 8, 12, 15             |
| Kinesiología.....                 | 10                          |
| Medicina Deportiva.....           | A, 6                        |
| Medicina Familiar.....            | A, 3, 5-11, 13, 15          |
| Medicina Farmacéutica.....        | 8                           |
| Medicina Interna.....             | A, 2, 3, 5, 6, 11, 15       |
| Nefrología y Medio Interno.....   | 14                          |
| Nutrición.....                    | 5, 6, 9                     |
| Obstetricia y Ginecología.....    | 3, 4, 6, 8                  |
| Oncología.....                    | 2, 7                        |
| Ortopedia y Traumatología.....    | A, 1, 3, 4, 6, 8, 11-13, 15 |
| Pediatría.....                    | 10                          |
| Reumatología.....                 | 1, 3, 4, 8, 11, 12, 15      |
| Salud Pública.....                | 6, 7, 9, 10, 13             |



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)  
Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Díez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure<sup>†</sup>, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palermo, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, 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 Zuffardi.

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 N° 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 (SIIC). Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de SIIC.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

 Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

# Osteoporosis y Osteopatías Médicas

[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://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.

### 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 Ciências  
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  
Revista 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.siicalud.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 Escala *Bone-Specific Physical Activity Questionnaire* (BPAQ): Información sobre Confiabilidad y Valores Preliminares para Hombres y Mujeres a lo Largo de la Vida



**Benjamín Weeks**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Lecturer, Physiotherapy and Exercise Science, Griffith Health Institute, Griffith University, Gold Coast, Australia

**Página del autor:** [www.siicalud.com/dato/dat053/11805000a.htm](http://www.siicalud.com/dato/dat053/11805000a.htm)



+ Artículo completo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

#### Abstract

*The Bone-specific Physical Activity Questionnaire (BPAQ) was designed to expressly capture historical osteogenic physical activity. Algorithms were developed to score questionnaire responses to account for specific physical activity parameters known to enhance bone adaptation. Those scores were weighted according to the age and duration of participation to recognise age-specific differences in skeletal responsiveness to mechanical loading. A free web-based calculator was developed to simplify data processing and generate past, current and total BPAQ scores. We have previously shown that scores from the BPAQ are capable of predicting variance in bone mass measures for healthy young adults, where other common measures of physical activity do not. Recently our group has determined mean BPAQ scores of men and women across the lifespan and examined BPAQ measurement reliability. In the current paper, we report those developments. Specifically, we present inter- and intra-tester reliability data and mean BPAQ values for men and women in 10-year age brackets from 5-83 years of age.*

#### Resumen

La escala *Bone-specific Physical Activity Questionnaire* (BPAQ) fue diseñada expresamente para rastrear la actividad física osteogénica llevada a cabo en el pasado. Se elaboraron algoritmos que otorgan un puntaje a las respuestas del cuestionario a fin de registrar los parámetros específicos de actividad física que generan la adaptación ósea. Dichos puntajes fueron considerados de acuerdo con la edad y la duración de la participación con el objetivo de identificar las diferencias específicas según la edad en la respuesta esquelética a la carga mecánica. Se creó un calculador informático de libre acceso para simplificar el procesamiento de información y generar puntajes de actividad previa, actual y total. Con anterioridad, demostramos que los puntajes de la escala BPAQ son capaces de predecir la varianza en parámetros de masa ósea de adultos jóvenes sanos, donde otras herramientas convencionales de medición de la actividad física no logran hacerlo. Recientemente, nuestro grupo determinó puntajes promedio de la escala BPAQ para hombres y mujeres a lo largo de la vida y evaluó la confiabilidad de sus mediciones. En el presente artículo, informamos estos hallazgos. Específicamente, presentamos la información sobre la confiabilidad interoperador e intraoperador y los valores promedio del cuestionario para hombres y mujeres en grupos etarios divididos cada 10 años desde los 5 hasta los 83 años.

#### Introducción

Los métodos tradicionales de cuantificación de la actividad física no distinguen aquellas actividades que específicamente generan carga e influyen sobre el esqueleto. Los métodos que se utilizan habitualmente para medir la actividad física, tales como cuestionarios, diarios o podómetros, típicamente cuantifican parámetros como distancia, duración y gasto de energía estimado, los cuales tienen una importancia significativa para el adecuado funcionamiento de los sistemas respiratorio y cardiovascular, pero que presentan menor relevancia para el sistema óseo. De hecho, se sabe que, en comparación con parámetros como la magnitud y el ritmo de la carga, el número de ciclos y la duración de ésta contribuyen

poco al estímulo mecánico que genera la adaptación ósea. Por lo tanto, las mediciones estándar de la actividad física no son útiles para la investigación sobre el sistema esquelético. Por ejemplo, cuando se aplican ejercicios para mejorar la masa ósea, los cambios óseos asociados con la actividad física que no se deben al ejercicio en sí mismo deben tenerse en cuenta, al menos a los fines estadísticos. Por esta razón, creamos un método simple, aunque exhaustivo, que registra la actividad física llevada a cabo en el pasado, y un método para analizar la información que se basa en parámetros de carga mecánica relevantes a nivel óseo, en lugar de basarse en parámetros que influyen a nivel cardiovascular o metabólico.

Dado que la edad de exposición del esqueleto influye sobre el grado y tipo de respuesta adaptativa a la carga mecánica, la escala *Bone-Specific Physical Activity Questionnaire* (BPAQ) fue diseñada para registrar la actividad física a lo largo de la vida.

Participaron en la investigación: Rebecca Hirsch, Dane Moran, Belinda Beck, Griffith University, Gold Coast, Australia

Asimismo, el refrán “úselo o tírelo” puede aplicarse en este caso, ya que los cambios esqueléticos adaptativos en respuesta a la actividad física se pierden si la actividad cesa. Por esta razón, es importante que la escala BPAQ pueda ser analizada de tal forma de tener en cuenta tanto la carga actual como la carga experimentada en el pasado.

El cuestionario comprende una hoja A4 de doble faz.<sup>1</sup> En uno de los lados de la hoja hay un cuadro; en la primera columna el sujeto debe colocar todos los deportes y actividad física de los cuales haya participado alguna vez (por al menos la mayor parte de un año o una temporada deportiva). Las restantes columnas del cuadro se dividen por edad desde 1 hasta 90 años. El sujeto debe tildar cada columna que coincide con la edad (o edades) en la cual se desempeñó en cada una de las actividades mencionadas. Las respuestas se utilizan para calcular el puntaje de actividad física previa de la escala BPAQ. Del otro lado de la hoja el sujeto debe colocar las actividades de las cuales ha participado en forma regular (es decir, la mayor parte del año o el equivalente a una temporada) en los últimos 12 meses, además de indicar el promedio de frecuencia en que realizó la actividad en veces por semana. Estas respuestas son utilizadas para calcular el puntaje de actividad física actual de la escala BPAQ.

Una vez que se explica el procedimiento, los adultos por lo general completan el cuestionario en forma independiente, con un investigador a su disposición para brindarles asistencia en caso de ser necesario. En el caso de los niños, se pide a los padres que les ayuden a completar el formulario. Dependiendo del nivel de actividad física previa, completar el cuestionario puede llevar alrededor de 5 minutos. Los puntajes de la escala BPAQ se generan entonces a partir de un calculador especialmente diseñado para aplicar algoritmos a la información en bruto y medir cada puntaje de actividad física según la intensidad de la carga, los años de participación y la edad. La intensidad de la carga de cada actividad se determina a partir de la medición del pico de fuerzas de reacción del suelo y de la tasa de carga (publicado previamente).<sup>1</sup> Los puntajes de actividad previa y actual se generan en forma independiente y el puntaje total a lo largo de la vida se calcula como el promedio de ambos.

Hemos demostrado que la escala BPAQ es capaz de predecir la varianza en la medición de la masa ósea derivada de la absorciometría de rayos X de energía dual en una cohorte de adultos jóvenes sanos (XR-800, Norland Medical Systems Inc., Cooper Surgical, Estados Unidos).<sup>1</sup> Específicamente, encontramos que los puntajes de actividad actual predicen la varianza de la densidad mineral ósea (DMO) en el cuello femoral, columna lumbar y cuerpo entero en los hombres, mientras que los puntajes de actividad previa predicen la varianza de la atenuación ultrasónica de banda ancha (AUB) del calcáneo en las mujeres (QUS-2, Quidel, Mountain View, EE.UU.). En dicha cohorte, ninguna otra herramienta que mide actividad física (incluyendo cuestionarios y podómetros) fue capaz de predecir la varianza de los parámetros de medición ósea.

A nuestro entender, sólo existe una herramienta de medición específica para el hueso que cuantifica la actividad física, y es la escala *Bone Loading History Questionnaire* (BLHQ).<sup>2</sup> Este cuestionario fue diseñado para tener en cuenta las cargas ejercidas sobre la columna y la cadera durante la actividad física en etapas específicas de la vida (por ejemplo, durante la escuela secundaria, en la adultez temprana, etc.). Sin embargo, el BLHQ utiliza factores de carga estimada

(en oposición a las que derivan empíricamente de las fuerzas de reacción del suelo) y, aunque en el informe original se describe una correlación entre el puntaje del BLHQ y la DMO del cuello femoral, éste no fue capaz de predecir la varianza en los parámetros de fuerza ósea de nuestra cohorte.<sup>1</sup>

Para aquellos investigadores de todo el mundo que se ocupan de estudiar la carga generada por el ejercicio a nivel óseo, la escala BPAQ ha generado un interés considerable debido a que otorga una nueva relevancia al esqueleto. La principal limitación del instrumento original, es decir la falta de medios que faciliten el cálculo de los puntajes a partir de las respuestas del cuestionario, ha sido superada recientemente mediante la creación de un calculador informático. La falta de información sobre su confiabilidad constituye otra limitación que está próxima a ser superada, y es la meta de este artículo dar a conocer los datos referentes a este tema. Además, presentamos los promedios preliminares de la escala BPAQ y las desviaciones estándar para hombres y mujeres australianos a lo largo de la vida.

## Métodos

### Aprobación y consentimiento

El Comité Ético de Investigación de la Universidad Griffith aprobó la recolección de información. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada voluntario de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

### Puntajes de la escala BPAQ a lo largo de la vida

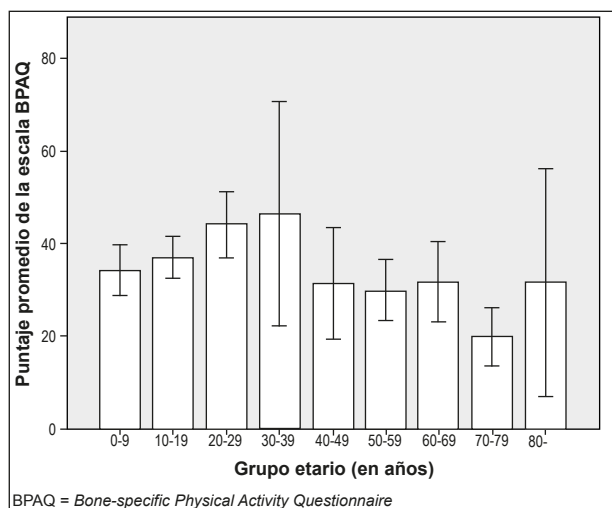
Se obtuvieron las respuestas de la escala BPAQ pertenecientes a 463 personas (202 hombres y 261 mujeres), con un amplio intervalo de edad (de 5 a 83 años). Presentamos los puntajes promedio de dicha escala ( $\pm$  DE), incluyendo los componentes de actividad actual, previa y total, agrupados en categorías que se dividen cada 10 años. Se realizó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) mediante el uso de *PASW Statistics 17.0 (Polar Engineering and Consulting, Chicago, IL, EE.UU.)* con el fin de examinar las diferencias en los valores de la escala por sexo y grupo etario.

### Confiabilidad de la escala BPAQ

Para determinar la confiabilidad de las mediciones, se llevaron a cabo análisis repetidos sobre las respuestas de la escala BPAQ de 268 personas (intervalo de edad de 5 a 17 años). Con el fin de determinar la confiabilidad intraoperador, un mismo investigador realizó un análisis repetido de todas las respuestas de la escala diez semanas después del análisis inicial. Un segundo investigador independiente analizó las mismas 268 respuestas para evaluar la confiabilidad interoperador. La confiabilidad fue determinada calculando los coeficientes de correlación dentro de cada categoría para los puntajes intraoperador e interoperador y se la clasificó de acuerdo con la escala descrita por Rosner<sup>3</sup> (es decir, reproducibilidad escasa, de 0 a 0.40; reproducibilidad moderada a buena, 0.40 a 0.75, y reproducibilidad excelente, de 0.75 a 1).

### Calculador de la escala BPAQ

Con el fin de facilitar el análisis de las respuestas, diseñamos un calculador informático, que utiliza el software LabVIEW (National Instruments, Texas, EE.UU.). El calculador de la escala BPAQ es un programa de computadora autónomo, compatible con PC, que se encuentra disponible para su descarga de Internet en <http://www.fithdysign.com/BPAQ/>. En la página web se encuentran unas sencillas instrucciones



**Figura 1.** Puntajes de actividad total promedio ( $\pm$  95% IC) de la escala BPAQ para todos los sujetos en cada grupo etario de 10 años ( $n = 463$ ).

para poder descargar el programa, además del cuestionario y el software calculador. El procesamiento de la información se lleva a cabo desde el panel frontal del programa mediante el despliegue de una serie de menús. Una guía paso a paso se encuentra en la pantalla principal y tiene por objetivo orientar a los nuevos usuarios. El ingreso de datos al calculador es un procedimiento sencillo que requiere primero la selección de la edad de la persona, seguido de la selección de cada actividad que aparece en el formulario del cuestionario, incluyendo la frecuencia correspondiente o el número de años. Una vez ingresadas todas las actividades, se ejecuta el programa y aparecen todos los puntajes, tanto los de la actividad actual como los de la actividad previa y los puntajes totales.

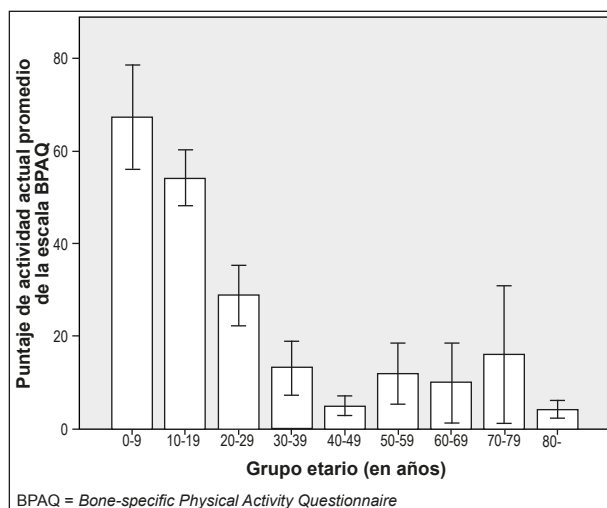
La escala BPAQ incluye numerosos deportes y actividad física diversa. Sin embargo, con el fin de incluir la gran cantidad de actividades que se practican en todo el mundo, hemos agregado tres categorías para "otros" donde se pueden colocar actividades de alto, moderado o bajo impacto. A estas categorías se les ha asignado un índice de carga efectiva de 0.40, 13.62 y 55.00 que refleja las fuerzas de reacción del suelo de otras actividades comunes que cuentan con fuerzas de reacción del suelo similares, como es el caso de caminar, jugar al fútbol y aeróbicos de alto impacto, respectivamente.

**Tabla 1.** Valores promedio (DE) para la escala BPAQ a lo largo de la vida ( $n = 463$ ).

| Categoría por edad | Puntaje de la escala BPAQ (Promedio $\pm$ DE) |                  |                 |
|--------------------|---|------------------|-----------------|
|                    | Total de la muestra                           | Hombres          | Mujeres         |
| 0 a 9 años         | 34.2 $\pm$ 25.7                               | 26.4 $\pm$ 18.5* | 42.6 $\pm$ 29.7 |
| 10 a 19 años       | 37.0 $\pm$ 29.6                               | 32.1 $\pm$ 20.0* | 42.6 $\pm$ 37.2 |
| 20 a 29 años       | 44.1 $\pm$ 32.0                               | 34.4 $\pm$ 15.2* | 52.2 $\pm$ 39.5 |
| 30 a 39 años       | 46.5 $\pm$ 36.1                               | 53.2 $\pm$ 29.8  | 41.0 $\pm$ 42.6 |
| 40 a 49 años       | 31.4 $\pm$ 28.2                               | 40.1 $\pm$ 26.7  | 23.4 $\pm$ 28.3 |
| 50 a 59 años       | 29.9 $\pm$ 20.2                               | 47.2 $\pm$ 22.4* | 24.6 $\pm$ 16.5 |
| 60 a 69 años       | 31.7 $\pm$ 23.4                               | 35.0 $\pm$ 28.3  | 31.1 $\pm$ 22.9 |
| 70 a 79 años       | 19.9 $\pm$ 10.8                               | 38.0 $\pm$ 0.0   | 18.5 $\pm$ 9.8  |
| 80 años o más      | 31.5 $\pm$ 32.0                               | 72.1 $\pm$ 0.0   | 26.4 $\pm$ 30.1 |

BPAQ = Bone-specific Physical Activity Questionnaire

\*diferencia significativa con respecto al puntaje de las mujeres ( $p < 0.05$ ).



**Figura 2.** Puntajes de actividad actual promedio ( $\pm$  95% IC) de la escala BPAQ para todos los sujetos en cada grupo etario de 10 años ( $n = 463$ ).

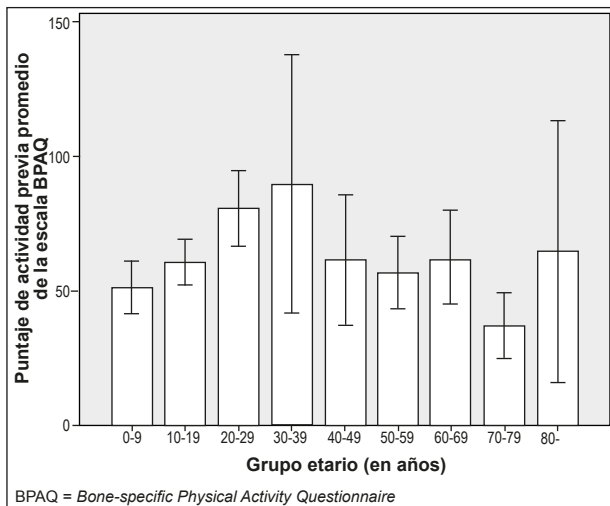
## Resultados

### Puntajes de la escala BPAQ a lo largo de la vida

Los puntajes promedio de la escala BPAQ para toda la cohorte fueron de  $10 \pm 10.5$ ,  $62.5 \pm 53.8$  y  $36.1 \pm 28.4$  para los puntajes de actividad actual, previa y total, respectivamente. No se hallaron diferencias en el puntaje de actividad total entre hombres ( $33.2 \pm 20.5$ ) y mujeres ( $38.3 \pm 33.2$ ). Si bien no hubo diferencias en los puntajes de actividad actual entre hombres ( $10.1 \pm 9.0$ ) y mujeres ( $10.0 \pm 11.6$ ), los puntajes de actividad previa resultaron significativamente mayores en las mujeres ( $67.0 \pm 62.0$ ) que en los hombres ( $56.7 \pm 40.7$ ) ( $p = 0.04$ ).

Los puntajes totales de la escala BPAQ mostraron un incremento gradual durante las primeras cuatro décadas, seguido de una declinación gradual. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los puntajes de actividad total entre los diferentes grupos etarios divididos cada 10 años (Tabla 1) (Figura 1). La disparidad aparente más importante en cuanto a puntajes de actividad total fue observada entre el grupo de los 20 a 29 años ( $44.1 \pm 32.0$ ) y el de los 70 a 79 años ( $19.9 \pm 10.8$ ) ( $p = 0.08$ ). Por otra parte, al analizar los puntajes de actividad actual y los de actividad previa surgieron varias diferencias significativas entre los grupos etarios (Figuras 2 y 3). Para la actividad física actual (12 meses anteriores), los grupos de entre 0 y 9 años y de entre 10 y 19 años obtuvieron puntajes significativamente mayores que el resto de los grupos etarios ( $p < 0.05$ ). Aunque el puntaje de actividad previa fue mayor para el grupo de 30 a 39 años ( $89.8 \pm 71.5$ ), sólo el de 0 a 9 años ( $51.6 \pm 43.9$ ) y el de 20 a 29 años ( $81.0 \pm 62.0$ ) difirieron en forma significativa ( $p = 0.02$ ).

Cuando se compararon los puntajes de actividad total de hombres y mujeres en cada uno de los grupos divididos cada 10 años surgieron algunas diferencias relacionadas con el sexo (Figura 4). En las primeras tres décadas de la vida se observó una tendencia a registrar puntajes más altos en las mujeres que en los hombres; la tendencia inversa fue hallada para las restantes décadas. Por lo tanto, las mujeres obtuvieron puntajes significativamente más altos que los hombres en los grupos de 0 a 9 años, de 10 a 19 años y de 20 a 29 años ( $42.6 \pm 29.7$  vs.  $26.4 \pm 18.5$ ;  $42.5 \pm 37.2$  vs.  $32.1 \pm 20.0$ , y  $52.2 \pm 39.5$  vs.  $34.4 \pm 15.2$ , respectivamente) ( $p < 0.05$ ).



**Figura 3.** Puntajes de actividad previa promedio (± 95% IC) de la escala BPAQ para todos los sujetos en cada grupo etario de 10 años (n = 463).

Por su parte, los hombres del grupo de los 50 a los 59 años obtuvieron un puntaje de actividad total más alto que las mujeres de la misma edad ( $47.2 \pm 22.4$  vs.  $24.6 \pm 16.5$ ;  $p = 0.02$ ).

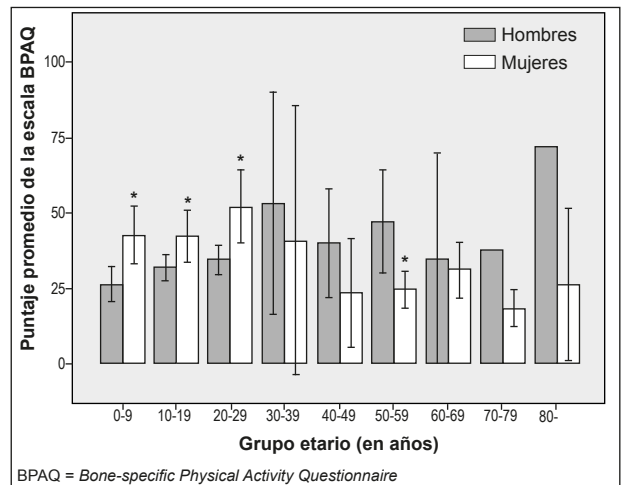
### Confiabilidad de la escala BPAQ

La confiabilidad resultó ser excelente (es decir, mayor de 0.75 de Rosner),<sup>3</sup> tanto para la configuración intraoperador como para la interoperador. El coeficiente de correlación intraclass (ICC) para la confiabilidad intraoperador fue de 0.93, 0.97 y 0.97 para los puntajes de actividad actual, previa y total, respectivamente. Por su parte, el ICC para la confiabilidad interoperador fue de 0.86, 0.93 y 0.92 para los puntajes de actividad actual, previa y total, respectivamente.

### Discusión

Desde la publicación del manuscrito original de la escala BPAQ, que describía su habilidad única para predecir los parámetros de fuerza ósea, hemos hecho algunos progresos que incrementan la utilidad del instrumento, dado que hemos evaluado su confiabilidad y determinado los valores de referencia, además de brindar la posibilidad de acceder libremente al calculador en línea. La meta del presente artículo fue presentar esta información y otros adelantos llevados a cabo sobre la escala BPAQ. Hemos encontrado que los puntajes de actividad total del cuestionario no varían en forma evidente a lo largo de la vida, aunque existen distintas tendencias para los componentes de actividad actual y previa. Los puntajes de actividad actual tienden a ser mayores en los primeros años, caen rápidamente en la mitad de la vida y se mantienen de ahí en adelante. Por el contrario, los puntajes de actividad previa tienden a incrementarse paulatinamente hacia la mitad de la vida, antes de caer en forma gradual en las personas mayores. Observamos puntajes más altos en mujeres que en hombres durante los primeros años de vida, aunque se ha encontrado lo opuesto para los últimos años. También hallamos que la confiabilidad del instrumento resultó ser excelente, tanto intraoperador como interoperador.

El hecho de que los puntajes de la escala BPAQ sean similares a lo largo de la vida puede estar reflejando el tipo de algoritmos utilizados para puntuar las respuestas. Los puntajes de actividad total se calculan como el promedio de los



**Figura 4.** Comparación de los puntajes de actividad total promedio (± 95% IC) de la escala BPAQ de hombres y mujeres en cada grupo etario de 10 años (n = 463).

puntajes de actividad actual y previa, por lo que las grandes discrepancias entre el pasado más remoto y la actividad física reciente quedan neutralizadas. En consecuencia, los puntajes de actividad actual y los de actividad previa distinguen mejor las diferencias de edad y sexo. No es sorprendente que previamente hayamos encontrado que los puntajes de actividad actual y previa también predicen mejor la varianza de los parámetros de fuerza ósea que los puntajes totales.<sup>1</sup>

La observación de que los puntajes de actividad actual son mayores durante la infancia y adultez temprana que durante el resto de la adultez sugiere que la participación en actividades con consecuencias positivas sobre el hueso disminuye con la edad. Este patrón va en paralelo con el incremento generalizado de la conducta sedentaria a lo largo de la vida; la disminución más notoria en la actividad física se produce hacia el final de la segunda década. Los puntajes correspondientes a la actividad previa de nuestra cohorte fueron más altos hacia el final de la cuarta década. El cálculo de la actividad previa es aditivo, por lo que es esperable hallar un aumento gradual del puntaje luego de la segunda década. El hecho de que los puntajes de actividad previa caigan posteriormente sugiere que, al menos en términos de carga mecánica, la actividad física de las generaciones mayores compromete cargas menores aplicadas a índices de menor velocidad. Sin embargo, es posible que el hecho de tener que recordar actividades desarrolladas hace tiempo pueda dar como resultado una menor actividad previa que la que realmente se llevó a cabo en el caso de las personas mayores. Además, nuestros datos parecen reflejar una diferencia generacional en cuanto a la actividad física osteogénica previa. Es decir que, dada la naturaleza aditiva del puntaje correspondiente a la actividad previa, podría ser razonable esperar que estos puntajes vayan incrementándose a lo largo de la vida. Esto sugiere que las generaciones anteriores no han desarrollado actividad física específica para el hueso al mismo nivel que lo hacen las generaciones jóvenes en la actualidad y, dado el conocimiento actual sobre los beneficios del ejercicio, esta podría continuar incrementándose a lo largo de sus vidas. Por lo tanto, es posible que los valores de referencia para los grupos etarios de mayor edad se incrementen en el curso de las siguientes dos o tres generaciones.

Fue inesperada la diferencia entre los sexos observada en los

puntajes de la escala BPAQ a diferentes edades. Inicialmente, no quedó claro por qué las niñas y las mujeres jóvenes tenían puntajes mayores que los niños y los hombres jóvenes, particularmente cuando la relación se invirtió en los años siguientes. Un análisis más exhaustivo de la información reveló que varios de los deportes de alto impacto, como gimnasia, ballet y aeróbicos, eran informados más frecuentemente por las mujeres que por los varones. Como la carga de estímulo efectivo asignada a estas actividades es considerablemente mayor que la de otros deportes, su inclusión pudo haber incrementado notablemente los puntajes promedio para los grupos de mujeres. La observación de que los hombres en el presente estudio participan en más actividades con efectos positivos sobre el hueso que las mujeres en los años de mayor edad concuerda con los resultados de un amplio estudio sobre actividad física de EE.UU. (n = 43 732). Este estudio encontró que los hombres son físicamente más activos que las mujeres en los últimos años de la vida y que llevan a cabo una mayor proporción de actividad física enérgica.<sup>5</sup>

La excelente confiabilidad intraoperador e interoperador de la escala BPAQ y sus componentes ( $r = 0.86-0.97$ ) es muy favorable si se la compara con otros cuestionarios que se utilizan para medir actividad física, como es el caso del cuestionario internacional de actividad física ( $r = 0.46-0.96$ ),<sup>6</sup> el cuestionario de actividad física total a lo largo de la vida

( $r = 0.72-0.87$ ),<sup>7</sup> el cuestionario de actividad física Epic-Norfolk ( $r = 0.73$ )<sup>8</sup> y el estudio Kaiser de actividad física ( $r = 0.79-0.91$ ).<sup>9</sup>

Recientemente, hemos utilizado de la escala BPAQ para medir la participación de la actividad física con efecto específico a nivel óseo en numerosos estudios intervencionistas y observacionales en un amplio intervalo de edad y de actividad.<sup>10-15</sup> Hasta la fecha, el sitio *web* de la escala BPAQ ha recibido 800 visitas de investigadores de todo el mundo que han comenzado a adoptar el instrumento. Nuestra propia recolección de datos se encuentra en progreso e incluye la determinación final de los valores de referencia para todas las edades y para ambos sexos, y su validación al compararlos con otros parámetros adicionales de fuerza ósea obtenidos con la más reciente tecnología, como es el caso de la tomografía computarizada cuantitativa periférica.

En conclusión, los datos de referencia preliminares de la escala BPAQ para hombres y mujeres a lo largo de la vida sugieren que la actividad física total significativa a nivel óseo tiende a incrementarse hacia la edad media de la vida y luego disminuye. La mayor parte de la actividad se lleva a cabo durante los primeros años, y los hombres acumulan niveles más altos a lo largo de sus vidas. La escala BPAQ también ha demostrado tener una excelente confiabilidad intraoperador e interoperador.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Recepción: 15/12/2010 - Aprobación: 25/7/2011

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011

## Bibliografía

- Weeks BK, Beck BR. The BPAQ: A bone-specific physical activity assessment instrument. *Osteoporosis International* 19(11):1567-77, 2008.
- Dolan SH, Williams DP, Ainsworth BE, Shaw JM. Development and reproducibility of the bone loading history questionnaire. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 38(6):1121-31, 2006.
- Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. Belmont, CA: Duxbury Press, 2005.
- Sallis JF. Age-related decline in physical activity: a synthesis of human and animal studies. *Med Sci Sports Exerc* 32(9):1598-600, 2000.
- Caspersen CJ, Pereira MA, Curran KM. Changes in physical activity patterns in the United States, by sex and cross-sectional age. *Med Sci Sports Exerc* 32(9):1601-9, 2000.
- Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 35(8):1381-95, 2003.
- Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. The lifetime total physical activity questionnaire: development and reliability. *Med Sci Sports Exerc* 30(2):266-74, 1998.
- Wareham NJ, Jakes RW, Rennie KL, Mitchell J, Hennings S, Day NE. Validity and repeatability of the EPIC-Norfolk Physical Activity Questionnaire. *Int J Epidemiol* 31(1):168-74, 2002.
- Ainsworth BE, Sternfeld B, Richardson MT, Jackson K. Evaluation of the kaiser physical activity survey in women. *Med Sci Sports Exerc* 32(7):1327-38, 2000.
- Beck BR, Norling T. Eight months of twice-weekly low versus high intensity whole body vibration may reduce risk for postmenopausal hip fracture. *Am J Phys Med Rehabil* 89:997-1009, 2010.
- Weeks BK, Beck BR. Broadband ultrasound of the calcaneus is related to physical activity in young adult Caucasian men and women. *Gazzetta Medica Italiana* 2010 (in press).
- Weeks BK, Beck BR. The ability of different methods of physical activity measurement to predict indices of bone strength. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 39(5):S64, 2007.
- Weeks BK, Beck BR. Eight months of regular in-school jumping improves indices of bone strength in adolescent boys and girls: Results of the POWER PE study. *Journal of Bone and Mineral Research* 23(7):1002-11, 2008.
- Weeks BK, Beck BR. Prediction of Dominant Skeletal Mass with Different Tests of Lower Limb Dominance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 40(5):S93, 2008.
- Weeks BK, Beck BR. The relationship between physical activity and bone during adolescence differs according to sex and biological maturity. *J Osteoporos* 2010:546-593, 2010.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de  
Trabajos Distinguidos  
Osteoporosis y  
Osteopatías Médicas



Ingresa a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://www.trabajosdistinguidos.com)

Actualícese en castellano,  
con artículos originales  
e informes seleccionados por expertos  
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# 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 - El Modelo Unitario sobre Deficiencia de Estrógeno y la Patogénesis de la Osteoporosis: ¿Es Necesaria una Revisión?

Khosla S, Melton III L, Riggs B

Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

[The Unitary Model for Estrogen Deficiency and the Pathogenesis of Osteoporosis: Is a Revision Needed?]

Journal of Bone and Mineral Research 26(3):441-451, Mar 2011

*Podría afirmarse que tanto la deficiencia de estrógenos como los procesos de envejecimiento propios del tejido óseo, se relacionan y potencian sus efectos perjudiciales. Ambos mecanismos patogénicos deberán ser tenidos en cuenta para lograr un progreso en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.*

En 1998 se impuso el concepto de modelo unitario de la patología de la osteoporosis (OP) involutiva, en reemplazo de la clasificación propuesta en 1983 de OP tipo 1 y OP tipo 2. El factor clave para la toma de esta decisión fue la identificación del déficit estrogénico como causante del proceso de pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas, tanto en el período agudo como en las fases tardías; así como en el proceso continuo de pérdida de masa ósea característico en los varones ancianos.

La fase de deterioro agudo en las mujeres se observa durante los primeros 3 a 5 años de la etapa posmenopáusica. En este proceso se produce una pérdida de masa ósea de hueso trabecular como consecuencia de la alteración de la función hormonal sobre las células del tejido óseo. Durante el período siguiente, en el que se observa una pérdida lenta de masa ósea, tanto a nivel trabecular como cortical, se produce un estado de hiperparatiroidismo, secundario a la alteración de la función estrogénica, debido a la pérdida de la homeostasis del calcio extraesquelético, con un exceso de eliminación del mineral y una necesidad de incrementar su ingesta.

Entre los hombres ancianos se ha podido identificar una declinación de los niveles estrogénicos con el paso de los años. Este déficit se relaciona con la pérdida continua de masa ósea, observada frecuentemente en este grupo de individuos. Por lo tanto, se concluye que, en ambos sexos, la deficiencia estrogénica causa un incremento en la resorción ósea y una alteración en los mecanismos compensatorios de formación de tejido óseo.

Esta teoría abarcó los conocimientos reunidos hasta ese momento; sin embargo, en los últimos 12 años se han efectuado otros descubrimientos que favorecieron la comprensión de los mecanismos subyacentes en el proceso de pérdida de masa ósea observada durante el envejecimiento.

Una de las innovaciones fue la utilización de técnicas de imágenes más avanzadas, las cuales permitieron distinguir distintos patrones de déficit óseo a nivel trabecular y cortical. También se ha avanzado en el conocimiento de la función estrogénica y su interacción con el proceso de envejecimiento propio del tejido óseo. Hoy se cuestiona el modelo vigente de patología de la OP. Los últimos análisis sugieren un cambio de eje en la teoría de los mecanismos causales de esta afección, prestando mayor atención a las características propias del hueso según la edad de los individuos. Aparentemente, ciertos mecanismos, entre ellos el estrés oxidativo, influyen más en la pérdida de masa ósea a lo largo de la vida, lo cual puede agravarse por alteraciones hormonales. En este estudio se realiza una revisión de los descubrimientos que fueron cambiando la perspectiva del modelo unitario de patogénesis.

#### Patrones de pérdida de masa ósea según la edad, identificados con técnicas de imágenes

Si bien la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) es una herramienta valiosa en la práctica clínica, este estudio no permite distinguir entre hueso trabecular y cortical, con lo cual no es posible diferenciar los procesos propios de cada región ósea. En un estudio realizando con tomografía computarizada cuantitativa se analizaron las características de diferentes huesos, comparando las alteraciones propias del envejecimiento con las causadas por déficit de estrógenos. Se observó que la región cortical del hueso se mantenía estable hasta la mitad de la vida, tanto en hombres como en mujeres. A partir de ese momento, se notó una progresiva disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en ambos sexos. Probablemente se deba en parte a los cambios hormonales propios de la menopausia entre las mujeres y, en menor grado, a la disminución del nivel estrogénico entre los hombres.

Por el contrario, en la región trabecular de los huesos se observó un deterioro más temprano en ambos sexos, durante una etapa en la que la función hormonal continúa siendo normal. Por lo tanto, la influencia que ejerce la función estrogénica sobre la calidad ósea parece ser central en cuanto al estado del hueso cortical; sin embargo, no es tan importante al considerar la región trabecular del hueso. Como el hueso cortical abarca el 80% del tejido óseo de un adulto, es comprensible que éste sea determinante para la resistencia de los huesos, y por lo tanto su deficiencia se asocia con la mayor incidencia de fracturas patológicas. Es así como a partir de la menopausia, la incidencia de fracturas se incrementa notoriamente.

#### Investigaciones en varones

Existe evidencia científica que comprueba que la declinación de la biodisponibilidad de estrógenos supone una contribución significativa para la pérdida de masa ósea relacionada con la edad. Este factor también es importante entre los hombres. Este mecanismo se observó en sujetos con hipofunción gonadal, los cuales reciben tratamiento de reemplazo con testosterona o con estrógenos. En estos casos se comprobó la importancia de los estrógenos en la regulación de la resorción



Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

y la neoformación ósea en varones adultos. También se ha podido determinar un umbral de estrógenos para el mantenimiento de la calidad ósea en los hombres, a diferencia de lo hallado en las mujeres, en quienes se demostraron amplias diferencias, en parte por la dificultad de definir la relación entre los niveles séricos de estradiol y el metabolismo óseo.

Existen estudios que evaluaron el efecto de la aplicación de raloxifeno, un modulador selectivo de receptores de estrógenos, en hombres. Se encontró que aquellos sujetos que cuentan con valores séricos de estradiol por debajo de lo normal (menos de 25 pg/ml), tienden a presentar una disminución en los biomarcadores de resorción ósea; mientras que los individuos con valores de estradiol por encima del valor mencionado presentan una reacción opuesta a la administración de raloxifeno, es decir un incremento en la resorción ósea.

También se comprobó que la pérdida de masa ósea y las fracturas se incrementan en los sujetos con valores de estradiol sérico por debajo de 20 pg/ml a 25 pg/ml.

Al comparar el nivel de estradiol con imágenes de tomografía computarizada cuantitativa se encontró que la carga hormonal se refleja en el estado del hueso cortical, no así en el hueso trabecular. Por lo tanto, se puede suponer que la pérdida de hueso trabecular es menos sensible a los cambios ocurridos a nivel hormonal y, por ende, se manifiesta en forma constante a lo largo de toda la vida.

### Cambios en el tejido óseo causados por la edad

Existen importantes cambios propios en las células del tejido óseo que contribuyen al deterioro de su calidad y que, además, son independientes del estado hormonal. Estos cambios son importantes en relación con la edad. En una investigación realizada con ratas, se encontró que el envejecimiento se asocia con un incremento de marcadores de estrés oxidativo en células osteoblásticas. Estos descubrimientos sugieren que el estrés oxidativo, el cual aumenta con la edad y se acentúa ante alteraciones hormonales, es un factor esencial en el proceso de deficiencia de formación de tejido óseo que se observa con el envejecimiento.

### Hiperparatiroidismo secundario

Según lo establecido previamente, se cree que la fase tardía de disminución de masa ósea en individuos mayores se debe al incremento del nivel de hormona paratiroidea (PTH), tanto en hombres como en mujeres. El incremento de PTH se debe, en parte, a la pérdida del efecto del estrógeno en la regulación de la homeostasis del calcio extraesquelético. Específicamente, el estrógeno favorece la absorción renal e intestinal de calcio, mientras que la deficiencia crónica de esta hormona lleva a un balance negativo de los niveles de calcio, y por lo tanto, a un incremento en el nivel de la PTH. Si bien la presencia de hiperparatiroidismo secundario relacionado con el envejecimiento contribuye a la pérdida de masa ósea, es probable que el efecto del déficit estrogénico que impacta directamente sobre el tejido óseo sea más determinante.

También se debe considerar que la deficiencia de vitamina D propia del envejecimiento contribuye a la aparición de hiperparatiroidismo secundario.

### Otros factores que contribuyen a la pérdida de masa ósea

Mientras que la pérdida de masa ósea observada durante la menopausia es considerada principalmente en el contexto de la deficiencia de estrógeno, también se han verificado otros cambios hormonales que podrían contribuir al desarrollo de este proceso. El hecho de que se haya comprobado la

presencia de déficit de masa ósea en momentos previos a la alteración del nivel de estradiol propio de la menopausia condujo a la hipótesis de la influencia causada por defectos de la fase lútea y la reducción del nivel de progesterona. También es probable que la alteración del nivel de andrógenos característico de la fase inicial de la menopausia contribuya a la alteración de la calidad ósea.

### Conclusión

La teoría que sostiene que la pérdida de masa ósea asociada con cambios por envejecimiento independientemente del estado hormonal es adecuada para el proceso observado en el hueso trabecular. Efectivamente, se ha comprobado que en las mujeres la deficiencia de hueso trabecular comienza en un período de la vida previo a los cambios hormonales de la menopausia. Sin embargo, el hueso cortical responde en forma clara a las alteraciones del estado estrogénico en ambos sexos. Cabe desatar que éste es el responsable en mayor medida de la fortaleza ósea y, por ende, la prevención del riesgo de fracturas depende de su integridad. También se ha comprobado que el hiperparatiroidismo secundario contribuye al incremento en la resorción ósea relacionada con la edad.

Podría afirmarse que tanto la deficiencia de estrógenos como los procesos de envejecimiento propios del tejido óseo se relacionan y potencian sus efectos perjudiciales. Ambos mecanismos patogénicos deberán ser tenidos en cuenta para lograr un progreso en la prevención y el tratamiento de la OP.

 Información adicional en [www.sicssalud.com/dato/resiic.php/121819](http://www.sicssalud.com/dato/resiic.php/121819)

## 2 - Minirevisión: ¿Existe un Papel de la Vitamina D en la Salud Extraesquelética?

*Christakos S, Deluca H*

New Jersey Medical School, Newark, EE.UU.; University of Wisconsin-Madison, Madison, EE.UU.

[Minireview: Vitamin D: Is There a Role in Extraskelletal Health?]

*Endocrinology* 152(8):2930-2936, Ago 2011

*Se describen los principales conocimientos actuales que vinculan a la actividad de la vitamina D y sus receptores específicos en la fisiología y la patogenia de procesos oncológicos e inmunológicos, entre otras potenciales acciones.*

Por décadas se ha reconocido la importancia de la vitamina D en el tratamiento del raquitismo. En la actualidad existe un interés sobre el papel de la vitamina D en la piel, el sistema inmune y la prevención y tratamiento del cáncer. En esta revisión, los autores presentan una síntesis del mecanismo de acción de la vitamina D y de su potencial acción sobre la salud no esquelética.

### Vitamina D y homeostasis del calcio

La vitamina D se asocia con el desarrollo y el mantenimiento del hueso, por un lado, y con la preservación de la homeostasis del calcio y el fósforo, por el otro. Se ha confirmado la relación causal entre la deficiencia de vitamina D y la pérdida de masa ósea, con un mayor riesgo de fracturas.

La síntesis de vitamina D se lleva a cabo en la piel por efecto de la radiación ultravioleta sobre el 7-dehidro-colesterol. En consecuencia, este proceso depende de la intensidad de la exposición solar, la cual se vincula con la estación del año y

la latitud. Si bien puede incorporarse vitamina D con la dieta, sólo unos pocos alimentos (lácteos fortificados, aceite de pescado) contienen cantidades apreciables de este producto. La forma activa de esta hormona es la 1,25-dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), producida después de 2 procesos de hidroxilación, el primero de los cuales ocurre en el hígado (25 hidroxilación), que es la mayor forma circulante. La segunda hidroxilación se verifica por acción de la alfa-1-hidroxilasa en el túbulo renal proximal.

La actividad de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, como se describe para otras hormonas esteroides, es mediada por un receptor nuclear (VDR). La unión entre la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y el VDR da lugar a la conformación de un heterodímero con el receptor X de retinoides. Este complejo, en conjunto con proteínas de coregulación, interactúa con elementos de respuesta en la región promotora de ciertos genes, con modulación de su transcripción. En ratones genomodificados con deficiencia de VDR se describe raquitismo, osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario. Cuando estos roedores se alimentan con una dieta rica en calcio, fósforo y lactosa, se verifica normalización de la calcemia y de los niveles de parathormona (PTH). Por lo tanto, se postula que una de las principales complicaciones de la falta de actividad de los VDR es la reducción de la absorción intestinal de calcio y fósforo, la cual es una causa destacada de alteraciones en la mineralización ósea. En este contexto, se presume que la principal función de la vitamina D en la homeostasis mineral es el incremento de la absorción intestinal de fósforo y calcio. En contextos en los cuales no es posible preservar niveles normales de calcemia mediante la absorción en el tubo digestivo, el aumento de la PTH desencadena la síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; ambas hormonas se asocian con la movilización de calcio a partir del tejido óseo y con mayor reabsorción de este mineral en el túbulo renal distal.

### Efectos extraesqueléticos de la vitamina D

A partir del descubrimiento de la presencia del VDR en tejidos como el páncreas, la piel, la placenta, el cerebro y los linfocitos T activados, se han postulado posibles efectos extraesqueléticos de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Asimismo, se ha reconocido la existencia de estos receptores en células neoplásicas mamarias, prostáticas y colónicas. Se señala que la incubación de estas células en presencia de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> se relacionó con inhibición de la proliferación celular. Asimismo, la exposición a la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> de células leucémicas que expresan VDR se asoció con su diferenciación a macrófagos normales.

Por otra parte, se ha reconocido la expresión de la enzima 1-alfa-hidroxilasa en la placenta y los macrófagos. En este contexto, los autores manifiestan que la hipercalcemia y la hipercalcúria que caracterizan a los pacientes con sarcoidosis constituyen un ejemplo de la relevancia *in vivo* de la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa presente en los macrófagos. En otro orden, esta enzima se expresa tanto en los trofoblastos fetales como en las células de la decidua materna desde las primeras etapas de la gestación. Se ha informado que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> actúa en forma autocrina o paracrina como un regulador de la inmunidad de la interfase materno-fetal mediante la reducción de la síntesis de citoquinas por parte de los linfocitos *natural killer* de la decidua. Esta actividad inmunosupresora podría favorecer la invasión del trofoblasto con ausencia de respuesta inmunitaria materna, para asegurar así una implantación

exitosa. En cambio, se desconoce la función de la 1-alfa-hidroxilasa placentaria en la actualidad.

### El VDR en otros tejidos

En experiencias con roedores con dieta baja en calcio y vitamina D, se ha demostrado un incremento significativo de la incidencia de tumores mamarios después de la exposición a di-metil-benza-antraceno (DMBA), en comparación con los ejemplares que recibían una dieta con adecuado aporte de estos nutrientes. Asimismo, la incidencia de lesiones mamarias preneoplásicas y la aparición de tumores con receptores estrogénicos negativos tras la exposición al DMBA fue más elevada en los roedores que no expresan VDR en comparación con ratones normales. De este modo, la ablación del VDR puede aumentar la sensibilidad a la tumorigénesis.

Estos resultados y las conclusiones de otros ensayos permiten suponer un efecto inhibitorio tumoral de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Sin embargo, el papel de la vitamina D o sus análogos para la terapia del cáncer es aún incierto. La mayor parte de los estudios disponibles se realizaron en sujetos con cáncer prostático o en pacientes con tumores en estadios avanzados y sin respuesta a la terapia convencional. Los autores consideran que la realización de futuros ensayos de diseño adecuado y con gran cantidad de pacientes permitiría definir la utilidad de estos productos como agentes antitumorales, por supuesto en combinación con quimioterapia tradicional y en enfermedad temprana.

Por otra parte, la exposición de los queratinocitos a la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> se vincula con una acentuada reducción en la proliferación y aumento en la diferenciación celular. En consecuencia, se presume que esta sustancia o sus análogos podrían constituir una opción para el tratamiento de la psoriasis.

En otro orden, se destaca que los roedores con deficiencia de VDR y de 1-alfa-hidroxilasa se caracterizan por hipertensión arterial e hipertrofia cardíaca secundarias al incremento de los niveles de renina. En este contexto, se cree que la vitamina D se asocia con efectos benéficos sobre el sistema cardiovascular, en concordancia con los resultados de estudios epidemiológicos. De todos modos, se advierte que no se dispone aún de ensayos de intervención a gran escala para confirmar los efectos de la vitamina D en términos de la salud cardiovascular.

En relación con el sistema inmune, se verifica que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inhibe la proliferación y la activación de los linfocitos, así como la inhibición de la diferenciación y la supervivencia de las células dendríticas. Estas alteraciones se asocian con menor producción de interleuquina [IL] 12 y mayor secreción de IL-10. La IL-17, involucrada en la patogénesis de diversas afecciones autoinmunes, es inhibida por la acción de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Mientras que estos datos reunidos *in vitro* permiten señalar a la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> como un modulador del sistema inmune, la información reunida en modelos *in vivo* demuestra que esta molécula presenta efectos protectores contra diferentes enfermedades autoinmunes inducidas (tiroiditis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal). Entre estas afecciones, sobresale la encefalomielitis murina, considerada un modelo similar a la esclerosis múltiple de los seres humanos. La inhibición de la encefalomielitis murina por acción de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> parece depender de los niveles de IL-10 y se asocia con la reducción de la IL-12 y la IL-17. Asimismo, en modelos de experimentación con roedores genomodificados se demostró que la actividad de los VDR es una condición necesaria para lograr los efectos supresores de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en animales con encefalomielitis murina.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

En relación con la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal, se reconoce la participación, al menos parcial, de la producción excesiva de IL-17 e interferón gamma. La mayor gravedad de esta afección en los ratones con déficit de VDR se ha atribuido con un mayor número de linfocitos T secretores de IL-17 e interferón gamma. Además, tanto la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  como sus análogos pueden evitar la aparición de diabetes de causa autoinmune en ratones no obesos, así como reducir la progresión de la enfermedad después de su instalación. Se postula que la vitamina D podría ejercer, en consecuencia, efectos protectores sobre la enfermedad inflamatoria intestinal y la diabetes *in vivo*. No obstante, se advierte que se desconocen en la actualidad los posibles beneficios relacionados con el uso de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  o sus análogos en los seres humanos con afecciones de origen autoinmune.

En otro orden, de acuerdo con los datos de estudios recientes, se menciona que la vitamina D podría actuar como un modulador de la inmunidad innata. La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  parece inducir la expresión de la catelicidina (un péptido con acción antimicrobiana), incluso con efectos sobre *Mycobacterium tuberculosis*.

### Conclusiones

En función de los resultados de esta revisión, los expertos indican que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  se relaciona con diferentes efectos biológicos extraesqueléticos. Estas respuestas incluyen la inhibición de la progresión del cáncer, acciones sobre el sistema cardiovascular y la piel e inhibición de determinados procesos autoinmunes. Si bien se reconocen muchas diferencias acentuadas entre los modelos experimentales con animales y las enfermedades en los seres humanos, se destaca que muchos genes se comportan de manera similar en ambos contextos. Si bien se requieren estudios clínicos a gran escala, se concluye que los efectos beneficiosos de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  podrían extenderse más allá de sus acciones sobre el hueso.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/124040](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/124040)

## 3 - Osteoporosis: El Presente y el Futuro

Rachner T, Khosla S, Hofbauer L

Dresden Technical University Medical Centre, Dresden, Alemania; Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

[*Osteoporosis: Now and the Future*]

Lancet 377(9773):1276-1287, Abr 2011

*El mayor conocimiento de la biología celular del hueso ha permitido la creación de nuevos agentes para el tratamiento de la osteoporosis y la posibilidad de terapias más individualizadas.*

La osteoporosis (OP) se caracteriza por el deterioro de la masa, la resistencia y la microarquitectura óseas que aumenta el riesgo de fracturas por fragilidad. La densidad mineral ósea (DMO) puede evaluarse mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y se define por un puntaje  $T > -2.5$  desviaciones estándar del promedio de un adulto joven. Alrededor del 40% de las mujeres posmenopáusicas padecen OP, y este número se elevará en el futuro. Las fracturas más frecuentes ocurren en columna, cadera o muñeca, y sus consecuencias comprenden un deterioro de la calidad de vida (inmovilidad, internaciones prolongadas,

enfermedad tromboembólica o neumonía) y un incremento de la mortalidad del 20% en los 12 meses posteriores. De allí la importancia de la detección precoz de la OP. Los factores de riesgo comprenden edad avanzada, índice de masa corporal bajo, fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, uso de corticoides y tabaquismo. Nuevas herramientas como el FRAX, contemplan los factores de riesgo clínicos y los datos de DMO por DXA para predecir el riesgo individual de fracturas por OP a 10 años.

Las limitaciones de la DXA comprenden el no permitir la evaluación de la geometría ósea y la no distinción entre hueso cortical y trabecular. Nuevas técnicas como la tomografía computarizada periférica de alta resolución permiten superar estas limitaciones.

### Tratamientos actuales

Además de recomendarse modificaciones del estilo de vida (abandono del tabaquismo, reducción de la ingesta de alcohol y aumento de la actividad física), se sugiere el uso de suplementos de vitamina D (VD) y calcio. La concentración óptima de 25-hidroxitamina D es  $\geq 30$  ng/ml, lo que suele requerir  $\geq 800$  UI/día de VD. Existe cierta preocupación por la relación entre el consumo de suplementos de calcio y las enfermedades cardiovasculares (CV), pero los datos no son concluyentes. Sin embargo, la *American Society for Bone and Mineral Research* recomienda el uso de calcio combinado con VD y preferentemente incrementar las fuentes alimentarias de dicho elemento.

Existen dos tipos de tratamientos para la OP: antirresortivos, que disminuyen la resorción ósea, y anabólicos, que estimulan la formación. Entre los primeros, los bisfosfonatos (BF) tienen gran afinidad por el hueso y su uso ha demostrado ser seguro luego de muchos años. Pueden administrarse por vía oral o intravenosa, su costo es accesible y están indicados en distintos tipos de OP (posmenopáusica, masculina, inducida por corticoides) y en la enfermedad de Paget. Otras opciones son el raloxifeno, el ranelato de estroncio y recientemente el denosumab. Entre los fármacos anabólicos se dispone de la parathormona (PTH 1-84) o su fragmento N-terminal (teriparatida [PTH 1-34]); se administra por vía subcutánea y se están elaborando formas transdérmicas de aplicación.

A pesar de su eficacia, estos fármacos presentan limitaciones y efectos colaterales que afectan la adhesión al tratamiento.

### Nuevos descubrimientos en la biología ósea

A nivel celular, se ha avanzado mucho en la comprensión de la interacción entre las principales células óseas, osteoblastos y osteoclastos, y diversas moléculas encargadas de regular el proceso de remodelación ósea. A continuación, se resumen los avances más significativos en este terreno.

#### Osteoclastos y resorción ósea

Los osteoclastos se originan en las células progenitoras hematopoyéticas y están relacionados con los monocitos y macrófagos. Su diferenciación en osteoclastos multinucleados activos depende del ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa\text{B}$  (RANKL), miembro de la familia del factor de necrosis tumoral, y del factor estimulante de colonias macrófágicas. El RANKL se expresa ampliamente en los osteoblastos, las células estromales de la médula ósea y los linfocitos T y B, y activan al receptor (RANK) expresado en los osteoclastos, lo que deriva en su diferenciación, proliferación, multinucleación, activación y supervivencia. Todo esto resulta en la resorción del hueso. La osteoprotegerina es un antagonista natural del RANKL. La expresión del RANKL aumenta en la menopausia y con la supresión hormonal

(por ej.: hombres en tratamiento por cáncer de próstata o mujeres tratadas por cáncer de mama con receptores positivos para estrógenos), trastornos óseos inmunitarios o malignos, enfermedad periodontal, mieloma múltiple y metástasis osteolíticas.

La quinasa src se expresa en los osteoclastos y regula múltiples caminos de la actividad de estas células. Los osteoclastos se adhieren al hueso y generan una zona de sellado en la superficie ósea. La catepsina K es una proteínasa del osteoclasto maduro que degrada el colágeno. El hueso de mala calidad es donde se acumulan las microfracturas, es removido y aparece una cavidad lacunar. La falta de catepsina K produce picnodisostosis.

### Osteoblastos y formación de hueso

Los osteoblastos derivan de las células progenitoras mesenquimatosas. La diferenciación de los osteoblastos se ve favorecida por la VD y pulsos intermitentes de PTH (inyecciones diarias de teriparatida). La formación ósea puede suprimirse por corticoides exógenos. La VD, el calcio y el fosfato favorecen la mineralización de la matriz.

El receptor sensor de calcio (CaR) de las glándulas paratiroides controla la secreción de PTH para mantener la normocalcemia. La hipocalcemia estimula al CaR y la liberación de PTH, y viceversa. Los fármacos que imitan altas concentraciones de calcio se denominan calcimiméticos (calcimet) y los que imitan concentraciones bajas, calciolíticos (MK-5442).

Los CaR se expresan en osteoblastos y osteoclastos aunque su papel fisiológico no está totalmente comprendido y podría mediar los efectos de medicamentos tales como el ranelato de estroncio.

A nivel molecular, la activación de la vía canónica del Wnt/beta-catenina es fundamental para la diferenciación de los osteoblastos, y es interferida por inhibidores de Wnt (Dkk-1 y esclerostina).

### Osteocitos

Los osteocitos constituyen > 90% de las células del hueso y se encuentran distribuidos en la matriz mineralizada. Son osteoblastos terminalmente diferenciados con similitudes morfológicas con las células nerviosas. Sus procesos dendríticos forman una red sensorial por la que detectan y comunican estrés mecánico dentro del hueso; también expresan factores que regulan el metabolismo del fósforo y participan en la mineralización de la matriz y producen esclerostina, un inhibidor de la vía de señalización del Wnt.

### Nuevos blancos terapéuticos en osteoporosis

#### Agentes antirresortivos

**Denosumab.** Este agente es un anticuerpo humano monoclonal dirigido al RANKL, con gran afinidad y especificidad y de dosificación semestral, recientemente aprobado para el tratamiento de la OP en Europa, y para OP y metástasis óseas en Estados Unidos.

En los estudios su uso se asoció con aumentos de la DMO de columna (entre 3% y 6.7%), mientras que las mujeres que recibieron placebo mostraron descensos del 0.8%. En la cadera total estas cifras fueron del 1.9% al 3.6% y -0.6%, respectivamente. El esquema terapéutico más eficaz fue de 60 mg subcutáneos cada 6 meses. Se observó un efecto sostenido en la columna lumbar, la cadera total y el tercio distal del radio. La tolerancia fue buena y los eventos adversos

no fueron más frecuentes que con placebo. La interrupción del tratamiento se asoció con un rápido aumento en los marcadores de remodelación ósea por encima de los valores iniciales. Luego, los niveles de CTX retornaron casi al valor basal y después de 24 meses las concentraciones fueron similares a las del grupo placebo. La histomorfometría ósea demostró una ausencia de osteoclastos en más del 50% de los tratados con denosumab. Tanto la remodelación como la formación ósea se redujeron con denosumab; se requiere de seguimientos más prolongados para determinar los efectos clínicos de esta supresión. El rápido incremento de los marcadores de remodelación ósea observado a los 6 meses de interrumpido el denosumab implica la importancia de alguna forma de la reiteración semestral de la dosis y, en caso de suspensión, la necesidad de utilizar otro agente terapéutico.

En el principal estudio aleatorizado y controlado con placebo de fase III (FREEDOM), con 60 mg subcutáneos cada 6 meses, que evaluó la eficacia para reducir fracturas en 7 868 mujeres con OP posmenopáusica, de las cuales 24% tenían fracturas vertebrales previas, el denosumab, a los 3 años, redujo la frecuencia de fracturas vertebrales radiológicas en un 68%, de cadera en un 40% y no vertebrales en un 20%. No hubo diferencias en relación con eventos CV, cáncer o infecciones. Sí hubo mayor incidencia de eccema (3%) y celulitis (incluso erisipela; 0.3%) que con placebo (1.7% y < 0.1%, respectivamente). Sólo se detectó un caso de osteonecrosis de mandíbula luego de una exodoncia; esta complicación ya fue descrita con los BF, con una frecuencia de 1 en 100 000 a 1 en 10 000.

Dos estudios aleatorizados y controlados de fase III evaluaron los efectos de denosumab en pacientes con OP secundaria a ablación hormonal: mujeres tratadas con inhibidores de la aromataza por cáncer de mama y hombres sometidos a terapia antiandrogénica por cáncer de próstata. En el primer caso, hubo un aumento de la DMO de columna del 5.5% respecto de quienes recibieron placebo, más allá de la duración del tratamiento antihormonal; no se evaluó la reducción en la frecuencia de fracturas. En el segundo, el aumento de la DMO de columna fue del 6.7%, en la cadera total del 4.8% y en el tercio distal del radio del 5.5%, y se redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 62% a los 36 meses. En cuanto a eventos adversos se detectó la aparición de cataratas con más frecuencia en los tratados con denosumab que con placebo (4% a 7% y 1% a 2%, respectivamente).

Los datos disponibles hasta el momento indican que la eficacia del denosumab sería comparable con la del ácido zoledrónico. Las diferencias entre el denosumab y los BF incluyen la reversibilidad del primero, que no es incorporado en el mineral óseo, la falta de eventos adversos gastrointestinales, la comodidad posológica de dos dosis anuales subcutáneas y la posibilidad de su potencial uso en la insuficiencia renal, aunque en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o en hemodiálisis crónica hay mayor riesgo de hipocalcemia. Debe indicarse un control odontológico en los pacientes para minimizar el riesgo de osteonecrosis de mandíbula, en caso de presentar factores de riesgo adicionales como el uso de corticoides sistémicos, radiación local o enfermedades dentales, y evitarse procedimientos invasivos a este nivel durante el tratamiento.

**Odanacatib.** Se trata de un inhibidor de la catepsina K, proteasa que participa activamente en la resorción ósea, actualmente en etapas avanzadas de investigación. La inhibición de la catepsina K suprime la función de los osteoclastos, pero no su viabilidad ni su interacción con los osteoblastos, y así se mantiene la formación ósea y se suprime la resorción. Se administra por vía oral en forma diaria. Un estudio de fase II analizó los efectos del odanacatib en



Información adicional en [www.siicisalud.com](http://www.siicisalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

mujeres con OP posmenopáusica, y luego de 24 meses se vio un aumento en la DMO de columna lumbar del 5.7% y en cadera total del 4.1% respecto de placebo. Actualmente se está llevando a cabo un estudio de fase III con 16 000 mujeres con OP posmenopáusica para evaluar sus efectos sobre las fracturas, así como uno de fase II con otro inhibidor de la catepsina K (ONO-5334).

**Saracatinib.** Se trata de un inhibidor de la quinasa src. Un estudio de fase I con voluntarios sanos demostró una reducción dependiente de la dosis de los niveles de CTX del 88% y en los urinarios de NTX del 67% luego de 25 días. Las concentraciones de los marcadores de formación fueron similares a los que recibieron placebo. Hubo más frecuencia de erupciones papulares (30% y 6% con placebo) y disminución de la consistencia de la materia fecal (24% y 0%). Actualmente se está evaluando en estudios de fase II en osteosarcoma y metástasis óseas, pero no en OP.

**Otras terapias antirresortivas.** Otras estrategias antirresortivas bajo investigación son el uso del péptido similar al glucagón tipo 2, la inhibición de Atp6v0d2, una subunidad de V-ATPasa necesaria para la acidificación y gradientes de voltaje de los canales de cloro.

#### Agentes anabólicos

Estos promueven la formación de hueso, lo que logra un aumento de la masa y fortaleza óseas más rápido. Actualmente están aprobados PTH 1-34 y PTH 1-84 (este último no en Estados Unidos).

**Fármacos calciolíticos.** Son antagonistas del CaS, por lo que provocan secreciones pulsátiles de PTH; se administran por vía oral, pero su índice terapéutico es estrecho. Su uso se basa en el concepto de que un pulso elevado y corto de PTH determina un efecto anabólico sobre el hueso. Al estudiarlos, muchos antagonistas terminaron provocando una secreción sostenida de PTH (hiperparatiroidismo). Un agente más reciente que parece tener un perfil farmacológico más favorable es el MK-5442, actualmente evaluado en estudios de fase II en mujeres con OP posmenopáusica.

#### Inhibidores de los antagonistas de Wnt y tratamientos con anticuerpos

La acumulación nuclear de beta-catenina dependiente de Wnt es el principal impulsor de la diferenciación osteoblástica y la formación ósea, por lo que sus inhibidores endógenos, esclerostina y Dkk-1, son potenciales blancos terapéuticos en investigación para aumentar la masa ósea.

**Anticuerpos anti-esclerostina.** Un estudio de fase I demostró que una sola dosis subcutánea de anticuerpos anti-esclerostina (3 mg/kg) era bien tolerada y aumentaba los niveles de marcadores de formación ósea del 60% al 100% a los 21 días. Un estudio de fase II comparará su eficacia con alendronato y teriparatida.

**Anticuerpos anti Dkkopf-1 (BHQ-880).** La neutralización de Dkk-1 se limita actualmente a estudios preclínicos. El bloqueo de Dkk-1 derivó en menor pérdida ósea en un modelo de artritis reumatoidea, y en uno de mieloma múltiple previno la aparición de lesiones líticas e incrementó la formación ósea. No se investigó su efecto en la OP. Se destaca que el aumento en la señalización de Wnt se asoció con cánceres como el colorrectal y el hepatocelular.

#### Conclusiones

Los tratamientos antirresortivos actuales son eficaces pero presentan efectos colaterales que podrían limitar su uso o la adhesión al tratamiento. Muchos de los nuevos agentes conllevan una posología más cómoda que podría superar esta última limitación. Por otro lado, los BF y el denosumab pueden suprimir tanto la resorción como la formación ósea, lo que

contribuiría a la aparición de la osteonecrosis de mandíbula, aunque esto es motivo de debate. El odanacatib y, en parte, el saracatinib actúan preferentemente sobre la actividad de los osteoclastos sin afectar su viabilidad. Falta determinar sus posibles ventajas respecto de antirresortivos tradicionales. Hacen falta agentes anabólicos accesibles y económicos para la OP grave, la pérdida excesiva de masa ósea y la mala cicatrización ósea; los fármacos calciolíticos y los inhibidores de Wnt son opciones promisorias.

La variedad de nuevos agentes surgida del mayor conocimiento de la biología celular del hueso permite facilitar tratamientos más individualizados para la OP y otras osteopatías.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/124002](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/124002)

## 4 - Reparación Ósea en el Hueso Osteoporótico: Osteoporosis Posmenopáusica e Inducida por Corticoides

Cortet B

Université Lille 2, Lille, Francia

[Bone Repair in Osteoporotic Bone: Postmenopausal and Cortisone-Induced Osteoporosis]

Osteoporosis International 22(6):2007-2010, Jun 2011

*Si bien los datos científicos disponibles son escasos, a partir de modelos con animales y de información obtenida de análisis retrospectivos en seres humanos se verifica que la osteoporosis posmenopáusica o inducida por corticoides se relaciona con una menor reparación ósea y con probables alteraciones de la arquitectura y la biomecánica del hueso.*

Si bien la osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por una mayor fragilidad ósea, se postula en general que no se correlaciona con demoras en el proceso de consolidación de las fracturas secundarias a esta afección. No obstante, se dispone de pocos datos científicos, en especial para los seres humanos, dado que la mayor parte de los estudios se fundamentan en modelos de experimentación con animales. En estos ensayos, el protocolo más elegido consiste en el análisis de ratas ooforectomizadas, pero este modelo guarda diferencias en relación con los procesos que ocurren en la mujer posmenopáusica.

Entre los factores que se relacionan con los mecanismos de reparación ósea después de una fractura se destaca la participación de la respuesta inflamatoria, con invasión de la membrana basal con migración y proliferación de células endoteliales. Intervienen además factores de crecimiento, a partir de la migración celular y de la matriz extracelular.

#### Experiencias con animales en osteoporosis posmenopáusica

La mayor parte de los protocolos han sido efectuados con ratas ooforectomizadas en las cuales se indujo una fractura mediante osteotomía del segmento medial del fémur. En un ensayo con 60 ejemplares de 7 meses de edad, se dividió a los animales de modo aleatorio en 2 cohortes, ya sea para la práctica de ooforectomía asociada con una dieta baja en calcio, por un lado, o bien para realizar una cirugía sin ooforectomía, por el otro. Después de 6 semanas de la intervención, no se reconocieron cambios radiológicos, histológicos o biomecánicos entre los 2 grupos de ratas. Sin embargo, después de 12 semanas del procedimiento

quirúrgico, se advirtió que los roedores ooforectomizados se caracterizaban por una menor densidad mineral ósea en el área de la fractura, así como por cambios histológicos compatibles con osteoporosis.

En una experiencia similar en la cual no se efectuó una restricción en el aporte de calcio, se verificaron cambios biomecánicos en los roedores con ooforectomía que fueron sacrificados a las 12 semanas de la cirugía. Asimismo, se identificaron cambios biomecánicos en ambos grupos hacia las 24 semanas del procedimiento, con mayor magnitud en los animales ooforectomizados. Sin embargo, en otros estudios de diseño similar, se verificaron resultados contradictorios, sin diferencias significativas entre los parámetros biomecánicos o el callo de consolidación ósea en las fracturas para ambos grupos de roedores.

Cuando se optó por modelos ovinos, se indujeron fracturas tibiales en lugar de las femorales. En estos casos, se describió un retraso de 2 semanas en el incremento de la calidad de rigidez en el callo de consolidación en las ovejas con osteoporosis. Del mismo modo, la rigidez de torsión fue un 33% menor en la tibia sometida a osteotomía en comparación con la tibia contralateral. Además, los datos obtenidos *ex vivo* permitieron reconocer una reducción del 20% en la calidad de rigidez en los ejemplares ooforectomizados.

En otro orden, en ensayos con ratas, se observa que los animales ooforectomizados presentaban una disminución en la expresión del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) en las zonas cercanas al hueso trabecular del territorio de la fractura inducida. En cambio, no se observaron diferencias en la expresión de otras moléculas, como el factor de crecimiento derivado de los fibroblastos o la proteína morfogénica ósea tipo 2 (BMP-2). No obstante, en otros modelos similares se reconoció un incremento de la BMP-2 y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). En estos trabajos, se describió un retraso en el proceso de osificación del cartílago en los ejemplares con ooforectomía, mientras que se reconoció un mayor recuento de osteoclastos en el hueso trabecular, los cuales se encontraban agrupados de modo irregular. Se señala que, en un ensayo con 96 ratas ooforectomizadas con fracturas femorales inducidas, se identificaron cambios en la microarquitectura ósea en términos de la reducción del 20% en el callo óseo y total, así como en los parámetros de neoformación ósea. En coincidencia, la conectividad en el área de la fractura fue un 46% menor que la descrita en el grupo control, en asociación con la reducción de diferentes parámetros biomecánicos.

#### Datos de seres humanos

En un estudio en el que se incluyó información sobre 66 pacientes con fracturas femorales que requirieron enclavado endomedular, se cuantificaron el cociente del canal óseo (CCC: proporción entre el diámetro del endostio y el diámetro externo) y el índice de Singh. Los valores por encima de 0.49 y por debajo de 4 puntos se consideran, respectivamente, marcadores de osteoporosis. En el subgrupo conformado por sujetos mayores de 65 años, el nivel de CCC resultó siempre superior a 0.5, mientras que el índice de Singh se situó por debajo de 4 puntos. En los restantes participantes, con una edad de 18 a 40 años, el CCC fue siempre menor de 0.48 y el índice de Singh alcanzó 5 o 6 puntos. Además de las diferencias significativas en la media de edad de ambos subgrupos, se verificaron también diferencias de significación estadística en la proporción de varones, la cual resultó superior entre los individuos más jóvenes, y en el retraso en la consolidación, que fue más frecuente en los sujetos mayores. No obstante, el investigador advierte que se trató de un análisis retrospectivo con posibilidad de sesgos estadísticos, por lo cual no puede confirmarse si las diferencias observadas

son atribuibles a la edad o el sexo. No se dispone de estudios comparativos entre pacientes jóvenes o mayores o bien entre sujetos con osteoporosis o sin ella; asimismo, el autor admite que un protocolo de esas características sería de compleja implementación.


#### Osteoporosis inducida por corticoides

En un ensayo en el cual se incluyeron 18 conejos con fracturas cubitales inducidas por osteotomía, se administró ya sea prednisona o placebo durante un período de 6 semanas. La tasa de consolidación ósea exitosa fue del 15% en los ejemplares tratados con corticoides y se estimó en 81% entre los conejos que recibieron placebo ( $p < 0.001$ ). De la misma forma, se identificaron diferencias significativas en el tamaño del callo óseo de la fractura, el cual fue más reducido en los animales medicados con corticoides. Se destaca que la rigidez y la energía resultaron significativamente más reducidas en los conejos que recibieron prednisona.

Si bien se dispone de pocos estudios de estas características, se admite que, sobre la base de los efectos tóxicos de los corticoides sobre el hueso, parece probable la existencia de un retraso en la consolidación de las fracturas en el contexto de la osteoporosis inducida por estos fármacos.

#### Conclusiones

A pesar de que se dispone de pocos datos científicos, de acuerdo con la información disponible la osteoporosis se asocia con un retardo en la consolidación de las fracturas en modelos con animales. Los reducidos datos en seres humanos resultan similares. En relación con la osteoporosis inducida por corticoides, se verificó una lentificación del proceso de consolidación que coincide con los efectos tóxicos de estos fármacos sobre el hueso.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/124032](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/124032)

## 5 - Vitamina D e Hiperparatiroidismo en la Obesidad

*Grethen E, McClintock R, Peacock M y colaboradores*

Indiana University School of Medicine, Indianapolis, EE.UU.

*[Vitamin D and Hyperparathyroidism in Obesity]*

**Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**

96(5):1320-1326, May 2011

---

*Si bien en las mujeres obesas se describe una disminución de los niveles de 25-hidroxi-vitamina D con aumento acompañante de los parámetros de recambio óseo y la concentración de parathormona, estas alteraciones parecen vincularse con la obesidad en sí misma.*

---

La obesidad se considera un problema de salud pública de prevalencia creciente en las naciones industrializadas. La obesidad se asocia con una mayor probabilidad de otras afecciones como diabetes tipo 2, hipertensión, hipercolesterolemia, artrosis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), apnea del sueño e insuficiencia renal crónica.

Por otra parte, se define como deficiencia de vitamina D a los niveles plasmáticos de 25-hidroxi-vitamina D (25[OH]D) persistentemente menores de 10 ng/ml. Esta alteración se vincula con malabsorción de calcio, hiperparatiroidismo secundario y osteomalacia en los adultos o raquitismo en los

niños. Asimismo, se denomina insuficiencia de vitamina D a los niveles comprendidos entre 10 y 30 ng/ml. Esta anomalía se ha relacionado con la patogénesis de la resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares e hipertensión, entre otros. En el presente análisis, se presentan los resultados de un estudio con sujetos obesos con deficiencia o insuficiencia de vitamina D y su relación con comorbilidades vinculadas con la obesidad.

### Pacientes y métodos

Se incluyeron 48 mujeres obesas de raza blanca que consultaron a un centro de cirugía bariátrica. La mayoría de las pacientes eran premenopáusicas y con ciclos menstruales regulares. Se completó una evaluación de parámetros antropométricos, hormonales y bioquímicos posteriores al procedimiento quirúrgico, que consistió en una gastrectomía en Y de Roux con un remanente gástrico de una onza de capacidad. Las variables analizadas incluyeron la talla, el peso, el índice de masa corporal (IMC), la 25(OH)D, la 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), la parathormona (PTH), la fosfatasa alcalina ósea (FAO), la insulina, los telopéptidos N-terminales del colágeno tipo 1 (NTX), la calcemia, la fosfatemia y la glucemia.

Los datos correspondientes a la presencia de comorbilidades vinculadas con la obesidad se obtuvieron de las historias clínicas preoperatorias. Se consideraron entre estas afecciones a la diabetes, la hipertensión, la hipercolesterolemia, la artrosis, la apnea del sueño y la ERGE.

Se seleccionó como cohorte de control a 50 mujeres premenopáusicas sanas elegidas de modo aleatorio entre las donantes de sangre de otro centro de salud durante el mismo período. La información de ambos grupos se emparejó sobre la base de la edad, la raza, el año y la estación del año (verano o invierno).

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas, con aplicación de modelos de regresión múltiple.

### Resultados

Todas las pacientes sometidas a cirugía bariátrica se caracterizaban por un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, mientras que 14 de las 50 participantes del grupo control excedían ese umbral. No se reconocieron diferencias en la edad y la talla entre ambas cohortes de mujeres.

De acuerdo con los autores, las concentraciones de 25(OH)D fueron significativamente menores en las pacientes sometidas a cirugía bariátrica ( $p < 0.0001$ ). Como contrapartida, los niveles de PTH, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, FAO, NTX, fosfatemia y creatininemia resultaron significativamente más elevados que los descritos en el grupo control. Se señala que la calcemia fue similar en ambas cohortes. Cuando se excluyó un valor extremo aislado de PTH en el grupo de pacientes con cirugía bariátrica, se verificó que el calcio sérico resultaba significativamente más elevado en esa cohorte ( $p = 0.042$ ).

Cuando los controles se estratificaron en función de la estación del año, se comprobó que los niveles de 25(OH)D eran significativamente más elevados que los descritos en invierno en el grupo control ( $p = 0.01$ ) y no difería de los informados en la cohorte de mujeres con cirugía bariátrica ( $p = 0.46$ ). No se reconocieron otras variables significativamente diferentes en función de la estación del año para ambos grupos. Estos resultados no se modificaron con la exclusión del caso de valor inusualmente elevado de PTH del modelo de análisis.

Por otra parte, la aplicación de una prueba de Pearson permitió identificar para la totalidad del grupo de estudio ( $n = 98$ ) una correlación negativa entre la concentración de 25(OH)D y los niveles de PTH, creatinina y FAO, así como con la edad y el peso. Además, la PTH se correlacionó

negativamente con la 25(OH)D, pero positivamente con el peso y la creatininemia. Si bien en el grupo control se reconoció una tendencia a correlaciones similares, no se advirtieron niveles de significación estadística para estas asociaciones. Cuando se aplicaron modelos de regresión múltiple, los investigadores verificaron que, para la totalidad de la cohorte de estudio, la edad y el peso fueron variables predictivas significativas de los niveles de 25(OH)D. Se señala que el peso fue el único parámetro predictivo de los niveles de PTH en este modelo de análisis ( $p = 0.03$ ), mientras que tanto el peso corporal como los niveles de 25(OH)D fueron variables predictivas de la concentración de 1,25(OH)<sub>2</sub>D ( $p = 0.03$  para ambas asociaciones). Asimismo, tanto el peso como la 1,25(OH)<sub>2</sub>D se consideraron parámetros predictivos de la FAO.

En relación con las comorbilidades descritas entre las pacientes con cirugía bariátrica, se reconoció que sólo las participantes con artrosis presentaban un nivel de 25(OH)D significativamente menor que aquellas que no sufrían esta afección ( $p = 0.03$ ), si bien se caracterizaban también por una mayor edad ( $p = 0.002$ ).

### Discusión

De acuerdo con los autores, los niveles de 25(OH)D fueron menores en las mujeres de raza blanca que se consideraban candidatas a un tratamiento para la obesidad mediante cirugía bariátrica, en comparación con mujeres sanas de un grupo control. Estos resultados coinciden con los descritos en estudios previos, según los cuales los niveles de esta vitamina son menores en las pacientes obesas y se caracterizan por una correlación inversa con la masa grasa. Asimismo, en la presente casuística se comprobó una asociación negativa entre las concentraciones de 25(OH)D y PTH, en el contexto de la inducción de insuficiencia de vitamina D cuando los niveles descienden por debajo de 30 ng/ml, con aparición de hiperparatiroidismo secundario. De todos modos, no pudo definirse una relación causal entre esta variable por medio del modelo estadístico de regresión lineal múltiple, ya que el peso corporal se asociaba tanto con el descenso de los niveles de 25(OH)D como con el incremento de los de PTH. Esta independencia entre las concentraciones de ambas hormonas en las pacientes obesas ha sido descrita previamente en otros estudios. De esta manera, se postula que ambas alteraciones bioquímicas constituyen un efecto directo de la obesidad por sí misma y la existencia de la relación inversa entre la PTH y la 25(OH)D no podría considerarse un indicador de deficiencia de vitamina D en las pacientes obesas.

No se conoce la patogenia de los bajos niveles de 25(OH)D en la obesidad. Se presume el secuestro de la vitamina D en el tejido adiposo, con menor biodisponibilidad para su metabolismo en 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Otra hipótesis consiste en una tendencia a la menor exposición solar, la cual parece avalarse por la ausencia de variación estacional para los niveles circulantes de esta vitamina. Entre las razones que explicarían esta alteración en estas pacientes se mencionan la menor superficie de exposición cutánea al sol por razones estéticas y la menor realización de actividad física en espacios abiertos, dada la inmovilidad motivada en el mayor peso corporal y la presencia de artrosis.

En relación con el incremento de la PTH, se ha postulado una relación causal con la obesidad, en función de datos de estudios previos. Esta asociación podría atribuirse a los efectos directos de las adipoquinas sobre la secreción de PTH. Por otra parte, los marcadores de formación y de resorción ósea se encontraban elevados en las pacientes candidatas a cirugía



+ Información adicional en [www.siiisalud.com](http://www.siiisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

bariátrica. Se presume la existencia de un efecto directo de las adipoquinas sobre la formación ósea, dado que el incremento de la FAO podía atribuirse al peso corporal en el modelo de análisis estadístico aplicado.

En otro orden, las participantes del grupo de cirugía bariátrica presentaban un aumento de la creatinina plasmática. Se vincula a la obesidad con insuficiencia renal por mecanismos que incluyen la hiperfiltración, la hipertensión arterial, la diabetes y la fibrosis glomerular. Si bien la insuficiencia renal crónica puede provocar hiperparatiroidismo secundario, en el presente análisis el incremento de la creatinemia no se asoció con el aumento de los niveles de PTH o la reducción de la concentración de 25(OH)D.

En conclusión, los autores aseguran que la PTH se incrementa en las pacientes obesas y, si bien los niveles de 25(OH)D se reducen, la elevación de la PTH se atribuye al propio aumento ponderal. De la misma forma, el mayor recambio óseo descrito en estas mujeres parece atribuible a la obesidad en sí misma. En este contexto, se advierte que la definición actual de insuficiencia de la vitamina D es por lo menos problemática y puede inducir confusión para su interpretación clínica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/124080](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/124080)

## 6 - Índice de Masa Corporal y Actividad Física con Relación a la Incidencia de Fracturas de Cadera en Mujeres Posmenopáusicas

Armstrong M, Spencer E, Beral V y colaboradores

University of Oxford, Oxford, Reino Unido

[*Body Mass Index and Physical Activity in Relation to the Incidence of Hip Fracture in Postmenopausal Women*]

**Journal of Bone and Mineral Research** 26(6):1330-1338, Jun 2011

*En una cohorte grande de mujeres posmenopáusicas, el índice de masa corporal y la actividad física tuvieron efectos independientes sobre el riesgo de fracturas de cadera.*

Las fracturas de cadera constituyen un problema importante desde el punto de vista de la salud pública y su riesgo aumenta con la inactividad física. En estudios previos se observó una disminución en el riesgo de fracturas de cadera, osteoporosis, obesidad y caídas en las personas que realizan actividad física regular. El efecto protector de la actividad física sobre las fracturas de cadera se atribuye al incremento en la fuerza del hueso que puede atenuar la disminución en la densidad mineral ósea (DMO) que se produce con la edad, a la vez que puede evitar las caídas al mejorar el equilibrio, la coordinación y la fuerza muscular. Si bien la obesidad protege contra las fracturas de cadera, se asocia con otras condiciones de riesgo. El efecto protector de la obesidad se atribuye al incremento en la DMO debido al aumento crónico en la tensión en los huesos, a la mayor producción de estrógenos mediante las reservas de tejido adiposo y al menor impacto de las caídas asociado por la amortiguación del tejido adiposo subcutáneo gluteofemoral. Las mujeres tienen una

mayor incidencia de fracturas de cadera que los hombres, la cual es superior en las posmenopáusicas con respecto a las premenopáusicas. El objetivo de este estudio fue describir los efectos separados y combinados del índice de masa corporal (IMC) y la actividad física sobre la incidencia de fracturas de cadera en las mujeres posmenopáusicas en una cohorte grande del Reino Unido.

### Materiales y métodos

Los datos se obtuvieron de las mujeres participantes del *Million Women Study*, un estudio de cohorte prospectivo diseñado para analizar los efectos de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y otros factores de riesgo sobre diversas enfermedades. Al inicio de esa investigación (1996-2001), las participantes completaron un cuestionario sobre los datos antropométricos, la actividad física y otros factores, entre ellos la TRH, que se repitieron cada 3 años. A cada participante se le asignó un número de identificación del *National Health Service* (NHS) que permitió obtener información sobre las internaciones, los registros oncológicos, los fallecimientos y las emigraciones. Para el presente análisis se definieron las fracturas de cadera como la primera internación por una fractura de cuello femoral como diagnóstico principal. Las mujeres se clasificaron según el IMC.


Se utilizó el modelo de regresión proporcional de Cox para estimar el riesgo relativo (RR), con los intervalos de confianza del 95% (IC), de la incidencia de fracturas de cadera según el IMC y la frecuencia de actividad física. Todos los análisis fueron ajustados. Se aplicó un cociente de probabilidad para determinar si hubo una interacción entre el IMC y la actividad física con el riesgo de fracturas de cadera, así como entre el IMC y la TRH y la actividad física y la TRH con el riesgo de fracturas de cadera.

### Resultados

En total, 925 345 mujeres posmenopáusicas fueron seguidas por un promedio de 6.2 años cada una, de las cuales 2 582 fueron internadas por una fractura de cadera. De las fracturas de cadera, 2 091 fueron de cuello de fémur, 409 peritrocantéreas y 82, subtrocantéreas. Las tasas de incidencia de fracturas de cadera para las mujeres de entre 50 y 54 años, 55 y 64 años y 65 y 74 años fueron de 0.8, 1.7 y 4.4 por 1 000 en 5 años, respectivamente. El riesgo acumulado de internación debido a una primera fractura de cadera entre los 50 y los 74 años fue de 13 por 1 000 mujeres.

En comparación con la población total del estudio, las mujeres internadas por una fractura de cadera tuvieron en promedio mayor edad, eran más altas y más delgadas, presentaron un menor IMC, mayor probabilidad de ser fumadoras y de no utilizar TRH. Un mayor nivel de actividad física al inicio se asoció con una disminución del IMC, un mayor número de horas de caminata, mayores niveles de gasto calórico y menos caídas durante el último año. Un mayor IMC al inicio se relacionó con menor actividad física, menos horas de caminata y menos gasto calórico y mayor porcentaje de caídas durante el último año. Entre las mujeres con una fractura de cadera, el 36% informó al menos una caída en el último año en comparación con el 28% de aquellas que no presentaron una fractura.

El RR de fractura de cadera fue superior en las mujeres delgadas. En comparación con las obesas, para las mujeres con un IMC normal (20 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>), el RR de una fractura de cadera fue de 2.55 (IC 2.22–2.94) y para aquellas con sobrepeso (IMC entre 25 y 29.9 kg/m<sup>2</sup>), el RR fue de 1.71 (IC 1.47–1.97). La disminución en el riesgo de fracturas de cadera por cada incremento en 5 unidades en el IMC en las participantes con IMC normal y sobrepeso fue del 57% (RR por 5 kg/m<sup>2</sup> = 0.43, IC 0.38–0.49), significativamente

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

superior con respecto a la disminución del 37% en el riesgo por cada 5 unidades de incremento en el IMC entre las mujeres con sobrepeso y obesas (RR por 5 kg/m<sup>2</sup> = 0.63, IC 0.56-0.71;  $p < 0.001$ ).

Las mujeres con actividad física extenuante o con cualquier nivel de actividad física regular tuvieron un riesgo inferior de fracturas de cadera, mientras que el mayor riesgo se observó en aquellas que informaron un nivel de actividad física nulo o casi nulo con respecto a aquellas que realizaban alguna actividad por lo menos 1 vez por semana. El ejercicio extenuante, en comparación con el que no lo es, se asoció con una reducción del 32% en el riesgo de fractura de cadera (RR = 0.68, IC 0.62–0.73); la disminución fue similar cuando se comparó la realización de cualquier tipo de actividad física con respecto a ninguna (RR = 0.68, IC 0.62–0.75).

El mayor RR de fractura de cadera se encontró en las mujeres inactivas con un IMC inferior a 20 kg/m<sup>2</sup>. Las mujeres activas, independientemente del nivel de actividad, tuvieron el menor riesgo de fractura de cadera en comparación con las sedentarias en cada categoría de IMC. Las diferencias en el riesgo con el incremento en los niveles de actividad física no fueron tan claras y no hubo una interacción estadísticamente significativa entre el IMC y la actividad física extenuante o cualquier nivel de actividad física. Tampoco hubo interacciones significativas entre el uso de TRH y la actividad física extenuante o cualquier nivel de actividad física.

En cuanto al subtipo de fracturas, la relación inversa entre el IMC y el riesgo de fracturas fue superior para las fracturas del cuello de fémur con respecto a las peritrocantéreas. Hubo pocas fracturas subtrocanterias como para realizar un análisis.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de este estudio con una cohorte grande de participantes posmenopáusicas, cercana al millón, y un seguimiento promedio de 6.2 años por mujer demuestran que, a pesar de la relación inversa entre el IMC y la actividad física, cada uno fue un factor de riesgo independiente de fracturas de cadera. El riesgo de fracturas de cadera disminuyó con el aumento del IMC, mientras que fue superior en las mujeres sedentarias. Al respecto, aquellas que informaron la realización tanto de ejercicios extenuantes como de cualquier tipo de actividad física presentaron una disminución del 30% en el riesgo de fracturas de cadera en comparación con aquellas cuyo nivel de actividad física fue nulo o casi nulo. El menor IMC se asoció con mayores efectos adversos entre las mujeres delgadas o con peso normal en comparación con aquellas con sobrepeso u obesidad. Las participantes activas tuvieron un riesgo inferior de fracturas de cadera con respecto a las sedentarias, en cualquier categoría de IMC.

La edad tuvo un impacto significativo sobre la incidencia de fracturas de cadera, con tasas aproximadamente 7 veces superiores en las mujeres de entre 70 y 74 años en comparación con aquellas de entre 50 y 54 años. El riesgo acumulado para una primera internación por fractura de cadera entre los 55 y los 74 años fue de 12 por 1 000. En un estudio previo realizado en el Reino Unido con datos de un censo poblacional, la cifra fue muy superior, del 29 por 1 000 entre los 55 y 74 años. Se desconocen las razones de estas diferencias.

Los resultados de la presente investigación confirman los hallazgos previos sobre que las mujeres con sobrepeso y obesidad tienen un menor riesgo de fracturas de cadera. También, ha sido documentado previamente el efecto protector de la actividad física sobre las fracturas de cadera. El mayor depósito mineral óseo se produce durante las primeras dos a tres décadas de la vida, pero las tasas de su pérdida a

lo largo de la vida puede enlentecerse mediante la actividad física que soporta peso. También, al igual que lo descrito previamente, la actividad física se asoció con una menor probabilidad de caídas.

El hecho de que el incremento en el IMC y la actividad física tengan efectos independientes sobre el riesgo de fracturas parece contradictorio debido a que ambos mostraron una asociación inversa con el riesgo. No se encontró una interacción significativa entre el IMC y la actividad física con relación al riesgo de fracturas de cadera.

La principal limitación de esta investigación es la falta de medición de la DMO, que puede modificar los efectos protectores del incremento del IMC.

En conclusión, tanto el incremento en el IMC como la actividad física reducen la incidencia de fracturas de cadera. Sus efectos sobre el riesgo de este tipo de fracturas en las mujeres posmenopáusicas fueron independientes entre sí.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/123991](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/123991)

## 7 - **Cáncer de Mama y Densidad Mineral Ósea: El Marburg Breast Cancer and Osteoporosis Trial (MABOT II)**

Kalder M, Jäger C, Hadji P y colaboradores

Philipps-University of Marburg, Marburg, Alemania

[Breast Cancer and Bone Mineral Density: The Marburg Breast Cancer and Osteoporosis Trial (MABOT II)]

Climacteric 14(3):352-361, Jun 2011

---

*Se observó un mayor valor de densidad mineral ósea en las mujeres posmenopáusicas al momento del diagnóstico del cáncer de mama. Estos valores se mantuvieron, independientemente del método de medición utilizado (absorciometría de rayos X de energía dual o ultrasonografía cuantitativa), o del sitio de evaluación.*

---

El cáncer de mama, al igual que la osteoporosis, son entidades que impactan en la calidad de vida de las mujeres, especialmente en aquellas que se encuentran en la posmenopausia. La incidencia de cáncer de mama se encuentra en aumento, lo que afecta la expectativa de vida de las pacientes. Se estima que cada año, a nivel mundial, son diagnosticados más de un millón de casos, mientras que 410 000 pacientes fallecen. Existen varios factores de riesgo reconocidos, entre ellos: antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer grado, obesidad, tabaquismo, menarca precoz, menopausia tardía, terapia de reemplazo hormonal y exposición prolongada a estrógenos. Sin embargo, muchos de los factores anteriores ejercen una función protectora ante la osteoporosis. El riesgo de una mujer de 60 años de padecer una fractura vertebral es del 18%, mientras que el riesgo de padecer fracturas osteoporóticas durante el resto de su vida, es del 65%. Debido a las elevadas tasas que presentan ambas entidades, resulta esencial la profundización de los conocimientos acerca de la posible interacción entre éstas, así como la posible asociación existente en relación con la morbilidad y la mortalidad.

Se ha registrado una serie de investigaciones llevadas a cabo recientemente, en las cuales se demuestra una asociación entre la presencia de valores elevados de densidad mineral ósea (DMO) y la incidencia de cáncer de mama. Además, se observó que en el momento de realizado el

diagnóstico de cáncer de mama, las pacientes contaban con valores de DMO por encima de lo registrado en mujeres sanas. También existen estudios en los que no se verificó esta asociación, aunque son mucho menos.

Sumado a esto, se ha demostrado una reducción del riesgo de cáncer de mama del 52% en aquellas mujeres que presentan fracturas vertebrales secundarias a osteoporosis. En un análisis prospectivo que incluyó 90 000 mujeres posmenopáusicas con antecedentes de cáncer de mama, se detectó un incremento del 31% en el riesgo de fracturas. Se estima que las mujeres que sobreviven a cáncer de mama presentan un riesgo de fracturas 4 a 5 veces mayor en relación con sujetos sanos. Este incremento se explica, en parte, por la acción deletérea de la quimioterapia, así como por el tratamiento hormonal utilizado en el cáncer de mama. La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) es la técnica de elección para medir la DMO, con el fin de detectar a personas con osteoporosis y alto riesgo de fracturas. Sin embargo, esta herramienta no se encuentra disponible en muchas instituciones de Europa. Otra modalidad diagnóstica que puede emplearse con el mismo objetivo es la ultrasonometría cuantitativa (QUS). Existen estudios que demostraron que esta última técnica es igual de confiable que la DXA, en relación con la posibilidad de detectar un incremento en el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Además, la QUS provee información predictiva, independientemente de la valoración de la DMO. Se ha encontrado que las variables obtenidas por QUS se ven influenciadas por la presencia de amenorrea prolongada, menopausia y el uso de terapia de reemplazo hormonal.

Esta investigación se realizó con la finalidad de analizar la asociación entre la presencia de cáncer de mama y la masa ósea en una muestra amplia. Se tuvo en cuenta la influencia del estado menopáusico, las características propias del cáncer de mama y el efecto de la exposición a estrógenos en relación con los resultados de DMO obtenidos por DXA y QUS, comparando a mujeres afectadas con cáncer de mama y mujeres sanas. También se analizó la posible asociación entre valores de DMO elevados y el grado de riesgo de cáncer de mama.

## Métodos

El diseño del estudio fue de casos y controles, retrospectivo, e incluyó 1 422 mujeres, de las cuales 1 184 eran posmenopáusicas. Se llevó a cabo una medición de la DMO mediante DXA y QUS. Entre las participantes, 541 presentaban cáncer de mama (122 premenopáusicas y 419 posmenopáusicas). Además, se realizó un análisis de riesgo de acuerdo con los resultados obtenidos por la clasificación por cuartiles efectuada mediante los estudios aplicados.

## Resultados

Los resultados de DMO obtenidos por DXA revelaron que los valores entre las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama eran significativamente mayores, incluso luego de homogeneizar los grupos de comparación. Sin embargo, no hubo diferencias entre las mujeres premenopáusicas. Las mediciones con QUS mostraron valores más elevados entre las mujeres con cáncer de mama, tanto entre las participantes premenopáusicas como en las posmenopáusicas. Además, se concluyó que ni la edad de la menarca, ni la duración del uso de terapia hormonal o la exposición endógena a estrógenos

influyeron en las diferencias observadas. En relación con los factores de riesgo oncológicos específicos, sólo la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama se asoció con los resultados de la DMO. En el análisis multivariado de los valores obtenidos por densitometría, sólo se observó una diferencia significativa en el puntaje Z de cuello femoral en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama que se encontraban en el cuarto cuartil, así como en las mujeres posmenopáusicas de los cuartiles tercero y cuarto, en relación con el grupo control.

Con respecto a los valores observados mediante QUS, se registraron diferencias significativas entre los grupos de los cuartiles tercero y cuarto en comparación con los del primer cuartil.

## Discusión y conclusiones

Este estudio es el primero en investigar la relación entre la DMO y el riesgo de cáncer de mama, tanto en mujeres premenopáusicas como en posmenopáusicas. Los datos obtenidos mediante DXA mostraron valores más elevados en las participantes posmenopáusicas con cáncer de mama, con diferencias estadísticamente significativas. Algo similar ocurrió con los resultados de la DMO obtenidos mediante QUS. Sin embargo, entre las mujeres premenopáusicas sólo se verificaron diferencias entre las mujeres con cáncer de mama y el grupo control mediante la evaluación con QUS, aunque hubo una tendencia no estadísticamente significativa con DXA. Tal vez este fenómeno se explique por la menor cantidad de mujeres premenopáusicas que participaron. Cabe destacar que la DXA es el método diagnóstico de elección en la actualidad y, en asociación con ciertos parámetros clínicos, permite determinar el riesgo de fracturas. La QUS es una técnica alternativa que presenta la ventaja de no causar irradiación a los pacientes. También permite la valoración de la estructura y las propiedades biomecánicas del hueso. Ambos métodos predicen en forma independiente del riesgo de fracturas. En este trabajo, ambas herramientas de evaluación tuvieron una eficacia similar.

El cáncer de mama y la osteoporosis son dos entidades que requieren una máxima atención por parte de los organismos de salud pública, ya que provocan un importante perjuicio en la calidad de vida de las mujeres. Algunos autores han sugerido que los estrógenos serían el nexo entre ambas patologías. Estas hormonas ejercen una influencia directa sobre las células mamarias y sobre la regulación del metabolismo óseo. La masa ósea es considerada un biomarcador de la exposición acumulada de estrógeno, ya que se estima que el 75% de la pérdida de masa ósea posmenopáusica se debe al déficit de la función estrogénica. Según las publicaciones recientes de la *Women's Health Initiative*, el valor de DMO puede ser utilizado como un factor para predecir el riesgo de cáncer de mama. Varias investigaciones anteriores han detectado una relación entre el valor de DMO y la incidencia de cáncer de mama. En uno de ellos se observó un riesgo de cáncer de mama 16% menor entre aquellas mujeres que contaban con antecedente de fractura de cadera. En otro estudio se encontró una disminución del riesgo de cáncer de mama del 46% entre las mujeres con antecedente de fractura de muñeca. Sin embargo, en la mayoría de estos trabajos no se tuvieron en cuenta ciertas variables de confusión, entre ellas: aplicación de quimioterapia, edad e índice de masa corporal. En un estudio destinado a comprobar la asociación entre el valor de DMO y la incidencia de cáncer de mama, se concluyó que el riesgo se incrementaba en relación con el aumento de DMO por DXA, analizada por cuartiles. Estos resultados se corresponden con lo observado en la presente investigación.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

En conclusión, se demostró una mayor DMO en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama. Los valores se mantuvieron, independientemente de la utilización de DXA o QUS o de la localización de la evaluación.



Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/124081

## 8 - Seguridad y Eficacia del Inhibidor de la Catepsina K ONO-5334 en la Osteoporosis de la Posmenopausia: el Estudio OCEAN

Eastell R, Nagase S, Deacon S y colaboradores

University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido; Ono Pharma UK, Ltd, Londres, Reino Unido

[Safety and Efficacy of the Cathepsin K Inhibitor ONO-5334 in Postmenopausal Osteoporosis: The OCEAN Study]

Journal of Bone and Mineral Research 26(6):1303-1312, Jun 2011

*El fármaco ONO-5334, un inhibidor de la catepsina K, se vinculó con un incremento progresivo y significativo de la densidad mineral ósea de la columna lumbar, la cabeza femoral y la cadera de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, sin repercusiones deletéreas sobre los biomarcadores de formación ósea.*

Las fracturas asociadas con osteoporosis se vinculan con grandes repercusiones en términos de la salud pública. Entre los tratamientos más eficaces y difundidos para esta enfermedad se mencionan los bisfosfonatos. Si bien se ha demostrado su utilidad en la reducción del 40% al 70% en el riesgo de fracturas vertebrales, su eficacia para disminuir el riesgo de fracturas no vertebrales parece significativamente menor que la del placebo. En un metanálisis se ha destacado que la magnitud de la reducción de riesgo de las fracturas no vertebrales con bisfosfonatos es del 20%. Además, se ha advertido que la reducción prolongada del recambio óseo podría asociarse con complicaciones como las fracturas atípicas del fémur.

En este contexto, se ha propuesto un abordaje de la osteoporosis mediante la inhibición de la actividad de los osteoclastos sin modificaciones en el recuento de estas células. Entre las enzimas reconocidas como potenciales objetivos terapéuticos para la terapia de la osteoporosis se menciona a la catepsina K. Esta cisteinoproteínasa es un componente fundamental del proceso de resorción ósea y se expresa en los osteoclastos para la degradación de la matriz orgánica del tejido óseo. Los péptidos originados en el metabolismo del colágeno inducido por la catepsina K, como los telopéptidos C-terminal (CTX-1) y N-terminal (NTX-1) del colágeno tipo 1, se emplean como biomarcadores de la resorción ósea y de la eficacia de los tratamientos de las enfermedades óseas metabólicas.

Si bien no se dispone de inhibidores de la catepsina K de uso comercial, algunos de estos productos (balicatib, relacatib, odanacatib) podrían aplicarse en la terapia de la osteoporosis o de las metástasis óseas. El ONO-5334 es un inhibidor sintético de la catepsina K de bajo peso molecular, con efecto potente y selectivo en modelos de laboratorio. Sobre la base de estos datos, se presentan los resultados del estudio OCEAN (ONO-5334 *cathepsin K inhibitor European Study*), cuyo objetivo esencial consistió en comparar los cambios en la densidad mineral ósea (DMO) asociados con el uso de este fármaco.

## Pacientes y métodos

En el estudio OCEAN participaron mujeres posmenopáusicas de 55 a 75 años con diagnóstico de osteoporosis, definida por un puntaje T < -2.5 en fémur o en la columna lumbar. Asimismo, se integraron mujeres con osteopenia (puntaje T comprendido entre -1 y -2.5) en quienes se diagnosticó una fractura por fragilidad ósea. Se excluyó a las pacientes con un puntaje T inferior a -3.5 dado que no se considera aceptable la inclusión de estas mujeres en ensayos controlados con placebo.

Este estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos consistió en una primera fase de evaluación de 2 a 6 semanas y una segunda etapa de 12 meses de tratamiento. Se dividió a las participantes en 5 cohortes: un grupo placebo, un grupo de control activo que recibió 70 mg semanales de alendronato y 3 grupos de tratamiento en los cuales se indicó ONO-5334 en dosis de 50 mg 2 veces al día, 100 mg en una toma diaria o 300 mg en una dosis única diaria. Estas diferentes dosificaciones se fundamentaron en los resultados de estudios de fase I, así como en la posibilidad de comparar distintos esquemas terapéuticos y demostrar la potencial relación entre la dosis y la respuesta. La distribución aleatoria se estratificó en función del centro de origen, el diagnóstico y los niveles urinarios de CTX-1.

En todas las participantes se administró además un suplemento diario de calcio y vitamina D. La DMO se determinó mediante absorciometría de rayos X de energía dual del fémur y la columna lumbar al comienzo del estudio y en los meses 3, 6 y 12. Se efectuaron además controles séricos y urinarios de los diferentes biomarcadores del metabolismo óseo en lapsos predefinidos, incluidos el propéptido intacto N-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP), la fosfatasa alcalina ósea, el telopéptido C-terminal cruzado del colágeno tipo 1 (1-CTP), la isoforma 5b de la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRACP-5b) y la desoxipiridolina urinaria libre (FDPD).

Se definió como criterio principal de valoración de eficacia a la media de la DMO de la columna lumbar, en función del porcentaje de cambio desde el valor inicial en relación con el determinado en el mes 12. Se aplicaron modelos de ajuste estadístico para el procesamiento de los datos de las pacientes que interrumpieron el tratamiento de forma anticipada. Los valores de DMO del cuello femoral y del fémur total se consideraron criterios secundarios relevantes de valoración y se evaluaron de un modo similar.

## Resultados

Un total de 285 mujeres, todas ellas de raza blanca, fueron distribuidas de modo aleatorio. Alrededor del 19.3% de las integrantes de cada grupo interrumpieron en forma anticipada el tratamiento, con una mayor prevalencia entre las que recibieron 2 dosis diarias de 50 mg de ONO-5334 y una menor proporción entre las mujeres tratadas con alendronato. El motivo más frecuente de suspensión de la terapia fueron los efectos adversos. No se reconocieron diferencias relevantes en las características iniciales y demográficas entre las 5 cohortes de evaluación, así como en las tasa de cumplimiento terapéutico.

De acuerdo con los investigadores, se demostró un incremento significativo de la DMO de la columna lumbar para todas las dosis de ONO-5334, estimada en  $3.7\% \pm 0.5\%$ ,  $3.1\% \pm 0.48\%$  y  $5.1\% \pm 0.49\%$  para los esquemas de 50 mg en 2 tomas diarias, 100 mg en una dosis diaria y 300 mg en una toma diaria, en ese orden. En comparación, el alendronato y el placebo se asociaron con un aumento del  $5.2\% \pm 0.48\%$  y  $0.6\% \pm 0.48\%$ , respectivamente. Se agrega que el uso de 300 mg de ONO-5334 provocó un mayor efecto que los restantes esquemas de dosificación de

este medicamento. Asimismo, la administración de 300 mg diarios de ONO-5334 en una única toma diaria se correlacionó con un incremento significativo de la DMO de cuello femoral y fémur total en comparación con el placebo. Se menciona que, para todas las áreas esqueléticas evaluadas, se describió un aumento progresivo de la DMO durante el período de estudio, tanto para todas las dosis de ONO-5334 como para el alendronato en comparación con el uso de placebo.

En otro orden, el alendronato y las 3 dosis empleadas de ONO-5334 se vincularon con la reducción significativa de los niveles urinarios de NTX-1 y de las concentraciones plasmáticas y urinarias de CTX-1 durante los 12 meses. El comienzo de este efecto para el alendronato fue más tardío, pero resultó similar al de todas las dosis de ONO-5334 hacia el tercer mes de tratamiento. Si bien los diferentes esquemas de terapia con ONO-5334 provocaron una reducción significativa del CTX-1 sérico, la dosis más elevada provocó un mayor efecto que las restantes durante todo el período de análisis.

Por otra parte, las pacientes tratadas con alendronato se caracterizaron por la supresión significativa de los niveles de FDPD, mientras que el uso de ONO-5334 se vinculó por un incremento de la concentración de este biomarcador. Como contrapartida, el alendronato y el placebo no se asociaron con cambios en el nivel de 1-CTP, el cual se incrementó en forma comparable y significativa con todas las dosis de ONO-5334.

Los investigadores recuerdan que sólo 1 paciente falleció durante el protocolo, como consecuencia de un mieloma múltiple no atribuido a la terapia con 50 mg de ONO-5334 en 2 tomas diarias. Entre las mujeres que recibieron ONO-5334, las reacciones adversas más frecuentes fueron la dispepsia y la hipertensión arterial, mientras que la epigastralgia se consideró el efecto adverso de mayor prevalencia en las pacientes que emplearon alendronato. No se reconocieron correlaciones temporales o asociadas con la dosis para los efectos adversos del ONO-5334.

## Discusión y conclusiones

Los autores afirman que la terapia con las 3 dosis evaluadas de ONO-5334 se asoció con un aumento significativo de la DMO de la columna lumbar después de 12 meses de tratamiento en comparación con el placebo. Asimismo, el uso de 50 mg en 2 tomas diarias o de 300 mg en una única dosis al día se relacionó con un aumento significativo de la DMO de todas las regiones estudiadas del esqueleto (columna lumbar, cuello femoral y fémur total). El incremento en la DMO atribuido al uso de 300 mg diarios fue superior al de la administración de una toma diaria de 100 mg, por lo cual se postula la existencia de una relación entre la dosis y la respuesta. Dado que los efectos sobre la DMO de la indicación de 2 dosis diarias de 50 mg fueron superiores a los del uso de una única dosis de 100 mg/día, se especula que una formulación de liberación prolongada podría provocar mayores niveles plasmáticos, lo que resultaría apropiado para reducir la dosis diaria total de ONO-5334.

El alendronato fue elegido como tratamiento activo de comparación. Si bien el presente análisis no fue diseñado como un estudio de no inferioridad, este protocolo constituyó la primera oportunidad para verificar la comparabilidad de esta estrategia con la de un inhibidor de la catepsina K.

Dada la relación entre la dosis de ONO-5334 y la respuesta en términos de la DMO, se propone la futura evaluación del uso de mayores dosis en una toma diaria o de formulaciones de liberación prolongada para su comparación con el alendronato.

Se reconoce que tanto el alendronato como ONO-5334 redujeron de modo significativo los niveles de los biomarcadores de resorción ósea. En este sentido, los niveles urinarios de CTX-1 resultaron más sensibles a la actividad de ONO-5334 en comparación con los restantes parámetros. Además, este medicamento se vinculó con un incremento de las concentraciones de FDPD y 1-CTP. Por otra parte, ONO-5334 provocó un incremento de fosfatasa alcalina ósea y P1NP dependiente de la dosis administrada. Se describe en consecuencia una supresión eficaz de los biomarcadores más relevantes de resorción ósea con ausencia de repercusiones sobre los parámetros de formación. Dado que ONO-5334 inhibe la acción de la catepsina K de los osteoclastos sin atenuar la actividad de estas células, parece no afectarse de forma relevante la regulación del recambio óseo entre osteoclastos y osteoblastos. El mantenimiento de la función celular de los osteoblastos a largo plazo podría resultar importante durante el tratamiento prolongado para preservar la calidad del tejido óseo. De todos modos, se advierte que esta hipótesis sólo podrá demostrarse en estudios de observación o en protocolos prospectivos de intervención de duración prolongada.

En consecuencia, los investigadores concluyen que ONO-5334 se vinculó con un incremento progresivo y significativo de la DMO de la columna lumbar, del cuello femoral y del fémur total de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, en comparación con el placebo. Sus efectos sobre los marcadores de resorción ósea permiten reconocer un mecanismo de acción diferente al de otros tratamientos como el alendronato, que incluyen una acción escasa o nula sobre los marcadores de formación ósea y TRACP-5b.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123988](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123988)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

## Novedades seleccionadas

### 9 - Recomendaciones acerca de la Administración de Vitamina D

Heaney R, Holick M

*Journal of Bone and Mineral Research* 26(3):455-457, Mar 2011

Las recomendaciones del Instituto de Medicina estadounidense acerca de la implementación de suplementos de vitamina D resultaron ser contradictorias, tanto en su lógica como en su basamento científico.

Durante los últimos tiempos, la venta de suplementos de vitamina D se ha incrementado en un 100% por año. Sin embargo, siguiendo las recomendaciones impartidas por el Instituto de Medicina acerca de los requerimientos de calcio y vitamina D sobre el Registro de Aportes Dietarios, varios médicos han optado por disminuir la indicación de estas sustancias a sus pacientes. Este cambio de opinión por parte de las autoridades de salud pública fue difundido explícitamente en varios medios de comunicación. Si bien quizás una pequeña proporción de consumidores estén cubiertos de acuerdo con sus necesidades, es probable que esta medida resulte perjudicial si se considera el total de la población.

Los autores de este trabajo participaron en la creación de los registros del Instituto de Salud acerca de las recomendaciones dietarias de calcio y vitamina D, en 1997. Ese documento fue uno de los primeros en llevar a cabo una guía de normativas basadas en la evidencia científica disponible. Es por esto que se trata de profesionales con una acabada experiencia en este tipo de procesos, y también con amplios conocimientos acerca del uso de suplementos dietarios. En esta ocasión, realizaron un análisis de la situación actual y exponen las razones sobre las cuales se fundamenta su opinión crítica.

El informe del Instituto de Medicina aclaró que las recomendaciones publicadas se basan principalmente en la ingesta necesaria de vitamina D para asegurar la salud del sistema óseo, ya que no existe evidencia suficiente como para justificar otros beneficios. Se consideró que un nivel sérico de vitamina D de 20 ng/ml era suficiente para garantizar calidad ósea. Sobre la base de esta condición, se informó que la gran mayoría de los habitantes de los EE.UU. cuentan con valores de concentración de vitamina D por encima de lo requerido, y por lo tanto, no era necesario indicar la administración de suplementos dietarios. Los autores entienden que esta teoría falla tanto en su lógica como en el análisis científico. Por ejemplo, si no hay suficiente conocimiento acerca de los beneficios no esqueléticos que aportan los suplementos, no se puede afirmar que la mayoría de los individuos no requieren su aplicación. Otra falla de estas recomendaciones es el hecho de considerar un nivel necesario de vitamina D de 20 ng/ml, cuando existen estudios que sugieren una base de 30 ng/ml para asegurar la calidad de los huesos. Algunos de estos trabajos se basan en el análisis de riesgo de fracturas en diferentes subgrupos de individuos, mientras que otros implican investigaciones histopatológicas de sujetos con osteoporosis y su relación con los aportes dietarios de vitamina D.

También ocurre que las recomendaciones del Instituto de Medicina son contradictorias con lo observado por varios médicos en su práctica diaria.

Asimismo, existe cierta controversia acerca de cuál es el límite superior de ingesta de vitamina D. Si bien la evidencia científica comprobó que niveles de ingesta de 10 000 UI/día probablemente sean seguros, las últimas normativas recomiendan no superar las 4 000 UI/día. A su vez, debería considerarse la evolución de la fisiología humana, que de

acuerdo con el grado de exposición solar, la ingesta en épocas remotas habrá sido de 4 000 UI/día, con niveles séricos de 25(OH)vitamina D de 40 a 80 ng/ml. Esto tal vez no signifique que este último es el valor necesario en la actualidad, pero se podría inferir que un nivel mínimo tan bajo como el propuesto podría ser insuficiente para la prevención de la alteración de la calidad ósea.

El informe publicado por el Instituto de Medicina acerca de la indicación de suplementos dietarios de vitamina D presenta varias incongruencias y contradicciones. Es probable que se realicen otras publicaciones externas a este organismo con la finalidad de efectuar una republicación acerca de este tema. Hasta entonces, el público debería tomar las recomendaciones actuales con ciertas reservas.



+ Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/121822](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/121822)

### 10 - La Práctica de Gimnasia Recreativa Incrementa el Contenido Mineral Óseo en Niños de 4 a 10 Años

Erlandson M, Kontulainen S, Baxter Jones A y colaboradores

*Journal of Bone and Mineral Research* 26(6):1313-1320, Jun 2011

Los niños que practican gimnasia recreativa y precompetitiva tienen un contenido mineral óseo (CMO) mayor que los que no la practican. Este hallazgo es importante ya que la gimnasia recreativa puede implementarse fácilmente en programas escolares de educación física y no requiere un gran nivel de entrenamiento.

Varios estudios llevados a cabo sobre gimnastas adolescentes de sexo femenino de alta competición han demostrado que éstas tienen una mayor densidad mineral ósea por área (aDMO) y un mayor CMO que otras poblaciones atléticas y no atléticas. Sin embargo, poco se sabe de sus propiedades óseas durante la niñez temprana.

Por otra parte, la gimnasia competitiva es un deporte de alto nivel cuya participación está limitada a aquellos individuos que cuentan con cierta habilidad. Por el contrario, la gimnasia recreativa es accesible para la mayoría de los niños, no requiere un alto nivel de entrenamiento y puede comenzar a practicarse a temprana edad.

Pocos estudios se han ocupado de investigar el efecto que genera la gimnasia recreativa y precompetitiva sobre las propiedades minerales óseas de niños y niñas. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar si las diferencias previamente informadas en el esqueleto de gimnastas adolescentes de sexo femenino de alta competición también se encuentran en niños y niñas que practican o han practicado gimnasia recreativa.

El estudio incluyó a 163 niños de 4, 5 y 6 años, a quienes se examinó anualmente durante un lapso de 4 años. Se identificaron tres grupos: un grupo de gimnastas, que practicaban 45 minutos o más de gimnasia por semana antes del comienzo del estudio y continuaron practicándola a lo



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

largo de éste; ex-gimnastas, que habían practicado gimnasia previamente por al menos 4 meses; y no gimnastas, que participaban de actividades deportivas recreativas distintas de la gimnasia (por ejemplo: natación, fútbol, básquet, etc.). Se tomaron las medidas antropométricas de cada participante y se evaluó el nivel de actividad física con un cuestionario validado a tal efecto, así como la ingesta dietaria de cada uno. Por último, se examinó la composición corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). Específicamente, se midió a nivel corporal total (CT), columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF).

Según los resultados del estudio, luego del ajuste por edad, peso, talla y sexo, al cuarto año de seguimiento el grupo de los gimnastas obtuvo un CMO 3% más alto a nivel CT y 7% más alto a nivel del CF en comparación con el de los no gimnastas. No se hallaron diferencias en cuanto a la CL, ni tampoco entre el grupo de no gimnastas y el de ex-gimnastas para los diferentes parámetros óseos.

A diferencia de los resultados finales, al comparar los resultados luego del primer año de seguimiento no se observaron diferencias entre los grupos en ningún parámetro óseo, lo cual sugiere que el estímulo generado por la práctica de gimnasia recreativa requiere una mayor duración para hacerse notorio. Por otra parte, no se encontraron diferencias en la mineralización ósea por área entre los grupos, lo que sugiere que los participantes presentaban un área adecuada a su tamaño; por lo tanto, este tipo de gimnasia parece no afectar la composición ósea por área pero sí la mineralización dentro del área. Asimismo, el mayor CMO a nivel CT y del CF del grupo de los gimnastas coincide, aunque en menor magnitud, con los hallazgos informados previamente para gimnastas de alta competición. La menor magnitud en la respuesta es esperable ya que la aDMO ha demostrado ser mayor en gimnastas cuanto mayor es la exposición al estímulo, por lo que se sugiere una relación dosis-respuesta entre la carga y la masa ósea. Por último, los autores mencionan que, a diferencia de lo descrito en estudios previos, en éste se observó un mayor CMO a nivel CT y del CF, pero no en la CL. Esto puede deberse a la menor edad de los gimnastas de esta cohorte o a un menor nivel de carga experimentado a ese nivel con este tipo de gimnasia.

En conclusión, la práctica de gimnasia recreativa genera un CMO más alto a nivel CT y del CF en comparación con otros deportes. Esta actividad puede implementarse en programas educativos en las escuelas, por lo que muchos niños podrían beneficiarse de su potencial efecto preventivo sobre la osteoporosis. De todos modos, aún se necesitan ensayos controlados que respalden estos hallazgos.



+ Información adicional en  
[www.siiicsalud.com/dato/insiiic.php/123989](http://www.siiicsalud.com/dato/insiiic.php/123989)

## 11 - Revisan las Aplicaciones de los Bisfosfonatos en Ortopedia

*Wilkinson J, Little D*

**Bone** 49(1):95-102, Jul 2011

Los autores de este artículo describen los conocimientos actuales acerca de la utilización de los bisfosfonatos (BF) para el tratamiento y la prevención de los efectos adversos relacionados con la alteración de la homeostasis ósea, y evalúan las posibles aplicaciones de estos fármacos a futuro.

La osteonecrosis (ON) es un trastorno que implica tejido óseo muerto en forma localizada. Esto genera dolor y colapso

de los huesos, lo cual produce deformidades óseas y pérdida funcional. Las formas más graves de ON se observan en las zonas adyacentes a las articulaciones. El cuello femoral es una de las regiones más afectadas, y puede generar artrosis incapacitante. Los estudios existentes que utilizaron modelos en animales de ON han demostrado que los BF reducen la deformidad ósea a nivel del cuello femoral, retrasan la resorción del hueso necrótico (lo cual proporcionaliza más tiempo para que se produzca la revascularización antes de la deformidad ósea) y conserva el número normal de trabéculas óseas, aunque no mejora la tasa de neoformación de hueso. Por otra parte, en los últimos estudios en seres humanos adultos con ON, se observó que los BF reducen la necesidad de cirugías precoces, la frecuencia del colapso del cuello femoral y la incidencia de dolor.

La pérdida de hueso periprotésico y las alteraciones en la neoformación ósea causan graves problemas cuando se realiza una artroplastia total de cadera. Las prótesis no cementadas necesitan una proliferación del tejido óseo alrededor de la unión de la prótesis con el hueso, con el fin de que el implante sea duradero. La pérdida de masa ósea puede producir fracturas periprotésicas o el aflojamiento de la prótesis. Los expertos sugieren que el uso de BF en el posoperatorio inmediato puede suprimir la resorción osteoclástica y ayudar a conservar la arquitectura ósea mientras se produce la neoformación de hueso. Algunos estudios que apoyan esta teoría han comprobado que un tratamiento preventivo con BF aumenta la fortaleza mecánica de la interfaz implante-hueso, el porcentaje de masa ósea que se forma rodeando la prótesis y la densidad mineral ósea periprotésica. La administración sistémica no se asocia con resultados tan prometedores. Por otra parte, si bien estos datos alientan al uso de los BF en estas circunstancias, los expertos señalan que no necesariamente se relacionan con la migración protésica, y que en este campo los resultados son controvertidos. La combinación de agentes antirresortivos y anabólicos en las dosis adecuadas podría ser una buena herramienta para mejorar el remodelado óseo.

La pérdida de masa ósea luego de una artroplastia total de cadera puede ocurrir en los primeros años posquirúrgicos (como respuesta a las modificaciones del área de tensión), o más adelante (por un proceso inflamatorio que produce resorción ósea en la interfaz prótesis-hueso). Si bien los BF han demostrado reducir la resorción osteoclástica, hasta el momento no se utilizan para la profilaxis luego de un implante protésico, ya que faltan datos certeros que aseguren que producen beneficios clínicamente reconocibles. Dos de los principales factores que enturbian los beneficios radican en que el desprendimiento protésico es un evento de baja incidencia, y en que el lapso desde que se realiza el implante hasta que la prótesis se afloja suele ser muy prolongado. Probablemente sea por ello que existen pocos datos al respecto.

Es común que se empleen técnicas de injerto alogénico para reconstruir defectos estructurales o para reemplazar el volumen óseo perdido. El éxito de estos métodos requiere que la formación ósea, en torno del andamiaje del injerto ocurra antes de la resorción del injerto. Los BF podrían constituir un instrumento útil para inhibir la resorción del injerto durante el proceso de su incorporación. No obstante, los BF en dosis elevadas pueden llegar a alterar la neoformación ósea, por lo cual es preciso adecuar las dosis farmacológicas óptimas para lograr el efecto deseado. En este sentido, se necesitan más estudios en seres humanos.

Hasta el momento, las aplicaciones más prometedoras de los BF se relacionan con la prevención del colapso óseo producido por la ON y con la mejora de la fijación de los implantes protésicos. Es de suma importancia estudiar la

interacción entre drogas antirresortivas y agentes anabólicos para descubrir nuevas aplicaciones en el campo de la ortopedia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/124007](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/124007)

## 12 - Eficacia de un Programa de Prevención Secundaria de Fracturas por Osteoporosis

Ojeda-Bruno S, Naranjo A, Rodríguez-Lozano C y colaboradores

**Osteoporosis International** 22(6):1821-1828, Jun 2011

La tasa de continuidad del tratamiento con bisfosfonatos puede alcanzar el 71% a largo plazo y se asocia significativamente con la asistencia a los controles clínicos periódicos.

Los pacientes con fracturas por fragilidad se caracterizan por un mayor riesgo de nuevas fracturas. Las fracturas de muñeca representan eventos centinela en la historia natural de la osteoporosis. Asimismo, se estima que el 19% de los pacientes con fracturas vertebrales presentarán una nueva fractura durante los 12 meses siguientes.

En este contexto, se destaca que el tratamiento de los sujetos con fracturas osteoporóticas es rentable en términos de prevención de nuevos eventos. No obstante, se reconoce que muchos individuos con osteoporosis no reciben el tratamiento adecuado, mientras que las tasas de complacencia y adherencia a la terapia con bisfosfonatos y otros medicamentos antirresortivos no son óptimas.

Así, los autores describen los resultados de un estudio prospectivo efectuado en Gran Canaria (España), en el cual se evaluó el impacto de un programa de prevención secundaria de las fracturas por osteoporosis. Participaron aquellos pacientes de más de 50 años con antecedentes de una fractura por fragilidad que habían sido asistidos en un período de 2 años en el servicio de emergencia del hospital. Por medio de llamados telefónicos se planificaron visitas médicas de control a los 4 y a los 12 meses. Después de una media de 4 años se completó una nueva encuesta telefónica para evaluar la complacencia con el tratamiento. El 55.6% de los enfermos asistidos (n = 380) aceptaron participar.

Según manifiestan los investigadores, el 17.9% de los integrantes de la cohorte inicial del estudio recibían bisfosfonatos antes del evento. La cantidad de casos de osteoporosis, osteopenia o mediciones normales de la densidad mineral ósea mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) se estimó en 135, 184 y 61 pacientes respectivamente. De acuerdo con los datos obtenidos, se había indicado un tratamiento médico para la osteoporosis en el 90% de los pacientes, en los que el alendronato fue el fármaco más prescrito (76%). Se destaca que el 71.1% de los pacientes que iniciaron la terapia con bisfosfonatos continuaban el tratamiento después de una media de 4 años de seguimiento. Si bien la mayor parte de las características de los enfermos que cumplían con el tratamiento y aquellos que no lo hacían se consideraron similares, una proporción significativamente mayor de pacientes que continuaban la terapia concurrían con regularidad a los controles programados (*odds ratio* = 3.33; 95% intervalo de confianza 2.99-3.67).

La reducción del riesgo de futuras fracturas por fragilidad en pacientes con antecedentes de fracturas requiere de diferentes estrategias, entre las que se citan la estimación de la densidad mineral ósea, la evaluación de causas secundarias, la disminución de la probabilidad de caídas

los programas para optimizar la adhesión al tratamiento. Pese a la disponibilidad de métodos diagnósticos y terapias eficaces, se reconocen deficiencias en el abordaje de los individuos con osteoporosis. Entre otras variables asociadas con este déficit, se mencionan las dificultades de accesibilidad a los estudios de DXA, los costos de los tratamientos en los sistemas no públicos de salud y la intervención de diferentes especialistas. Asimismo, la menor adhesión a los bisfosfonatos se ha vinculado con la edad avanzada, las comorbilidades, los eventos adversos, las complicaciones prácticas para su administración y la necesidad de terapia prolongada, entre otros.

En el presente estudio, la eficacia del programa en el reclutamiento de pacientes con antecedentes de fracturas por fragilidad mediante controles telefónicos fue del 55%. La utilización de bisfosfonatos se incrementó del 17% señalado antes del primer control hasta un 76% al finalizar el programa en el grupo de pacientes que asistieron a las visitas en el hospital. Asimismo, la persistencia del tratamiento se estimó en 71% durante una media de 4 años de seguimiento, en la que la concurrencia a los controles médicos programados fue la única variable vinculada con la adhesión a esta estrategia terapéutica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/124076](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/124076)

## 13 - Valor del Índice de Masa Corporal y Riesgo de Fracturas en Hombres Ancianos


Nielson C, Marshall L, Orwoll E y colaboradores

**Journal of Bone and Mineral Research** 26(3):496-502, Mar 2011

Las fracturas secundarias a osteoporosis entre los varones son un problema de especial interés para la salud pública en todo el mundo. La identificación de factores de riesgo es esencial para la prevención de estos eventos. De acuerdo con lo observado en estudios prospectivos, se determinó que un bajo nivel de densidad mineral ósea (DMO) en la cadera es un factor de riesgo independiente para la incidencia de fracturas. Sin embargo, no se ha podido concluir que otros factores óseos podrían tener influencia entre los hombres de mayor edad.

La participación de la DMO en el riesgo de fracturas es sumamente interesante, ya que el 30% de la población de los EE.UU. está conformada por personas mayores de 60 años que presentan obesidad. Si bien se ha comprobado que el bajo peso incrementa el riesgo de fracturas en comparación con el peso normal, aún no se ha investigado la influencia que representa la obesidad.

Aunque se ha establecido que el incremento de adiposidad es contraproducente para el metabolismo óseo, aún no se sabe cuál es la consecuencia del tamaño y la composición corporal en relación con el riesgo de fracturas. A su vez, los datos obtenidos en estudios que analizaron la influencia de la adiposidad y el índice de masa corporal (IMC), aportan resultados contradictorios. Las conclusiones difieren de acuerdo con la localización de la fractura, e incluso, mientras algunos estudios encontraron mayor riesgo asociado con el sobrepeso, otros no verificaron relación significativa. Incluso

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

algunos sugieren que el bajo peso resultó ser la condición más riesgosa. Una investigación realizada recientemente demostró que la posibilidad de padecer fractura de muñeca y de cadera fue 2 veces mayor entre aquellos sujetos que presentaban una mayor circunferencia de cintura, en comparación con quienes presentaban los valores más bajos. Este hallazgo resalta la importancia de la distribución del tejido graso en relación con el riesgo de fracturas. En una población de mujeres posmenopáusicas que padecieron fracturas por traumatismo leve, se detectó una prevalencia de obesidad del 27%; no obstante, la mayoría contaban con valores de DMO dentro de lo normal.

El esclarecimiento de la relación entre la adiposidad y el riesgo de fracturas es un requisito fundamental para la implementación de las medidas de prevención correspondientes. Este trabajo es un estudio de cohorte realizado para determinar los factores de riesgo de fracturas en hombres mayores de 65 años, con la finalidad de determinar la posible asociación entre el IMC y el riesgo de fracturas, ajustando los valores de DMO y otros factores de confusión. Se utilizaron los datos pertenecientes a una muestra de 5 995 individuos, varones, mayores de 65 años. Entre las mediciones se incluyeron: peso, altura, antecedentes médicos, hábitos de vida, estado físico y DMO de la cadera obtenida por absorciometría de rayos X.

Se observó que el valor promedio del IMC fue de 27 kg/m<sup>2</sup>, resultado similar a los encontrados en otros estudios. El 72% de los individuos presentaron sobrepeso u obesidad, mientras que sólo 6 sujetos contaban con bajo peso. Entre los primeros, 29 sujetos presentaron un IMC mayor de 40 kg/m<sup>2</sup>, y por lo tanto fueron excluidos del análisis. Los participantes que se encontraban en las categorías de mayor IMC presentaron peor estado físico, contaban con mayor cantidad de antecedentes médicos y requerían mayor medicación, en comparación con los sujetos que se encontraban en las categorías de menor IMC. No obstante, los individuos del primer grupo eran más jóvenes. También se verificó diferencia en relación con la presencia de antecedentes de caídas, que fue superior entre los sujetos con mayor IMC. La correlación entre la DMO de cadera y el IMC fue moderada ( $r = 0.35$ ), cada categoría según el nivel de IMC contó con un amplio espectro de valores de DMO.

A los 7 años de seguimiento se registraron 634 fracturas no vertebrales, de las cuales 126 fueron fracturas de cadera. La tasa de incidencia fue de 16.1 eventos por 1 000 sujetos por año, y 3.1 eventos por 1 000 sujetos por año, respectivamente. El 68% de las fracturas no vertebrales y el 62% de las fracturas de cadera se produjeron en individuos con sobrepeso u obesidad. En el análisis ajustado por las variables edad y raza, el sobrepeso se asoció con un riesgo de fracturas 19% menor en comparación con valores de IMC normales. Sin embargo, al realizar ajustes de acuerdo con el valor de DMO de la cadera, se encontró un riesgo de fracturas 29% mayor entre los sujetos obesos. Las variables de antecedentes médicos, utilización de medicación y antecedentes de caídas no resultaron significativas.

En este estudio en el que se incluyó una cohorte de hombres mayores de 65 años, de los cuales el 72% presentaban sobrepeso, se observó que el 62% de las fracturas de cadera se produjeron en individuos con valores de IMC por encima de lo normal. Luego de ajustar el análisis por los valores de DMO, se determinó que la obesidad se asocia con un incremento en el riesgo de fracturas. Sin embargo, existen factores de confusión, entre ellos el nivel de estado físico. La presencia de antecedentes de caídas no demostró relación con la incidencia de fracturas de cadera, a diferencia de lo sugerido en otras investigaciones en las que se establecía una probable relación entre obesidad, caídas y riesgo de fracturas.

De acuerdo con lo observado, resultaría beneficiosa la toma de medidas preventivas en la población de sujetos con sobrepeso, sobre todo si se realiza una mejor detección de aquellos individuos que presentan mayor riesgo. También deberían investigarse los mecanismos subyacentes que determinan la influencia de la obesidad en el incremento de la incidencia de fracturas. La muestra de este estudio es representativa de la población de los EE.UU., con un alto porcentaje de sobrepeso entre hombres mayores, y pocos casos de peso inferior a lo normal. Los sujetos incluidos presentaron un valor promedio de IMC (27.4 kg/m<sup>2</sup>) superior al registrado en estudios anteriores, lo cual no se contradice con los datos que sugieren un incremento de riesgo de fracturas en personas con IMC por debajo de lo normal. Sin embargo, cabe destacar que en los EE.UU., la proporción de hombres ancianos con bajo peso es escasa, mientras que más de la mitad de estos individuos presentan sobrepeso. Por lo tanto, las medidas de salud pública destinadas a prevenir la incidencia de fracturas deberían ir acompañadas de medidas preventivas para la obesidad.

La DMO se correlaciona moderadamente con el IMC, y la DMO es considerada como uno de los principales factores asociados con el riesgo de fracturas en sujetos con bajo peso. A su vez, se sugiere que un mayor nivel de DMO en sujetos de peso elevado disminuye el riesgo de fracturas. Cabe destacar que varios sujetos con sobrepeso presentan bajo nivel de DMO, por lo tanto la fortaleza de los huesos es independiente del peso total, así como de la proporción de tejido graso. Algunos autores sostienen que el incremento de tejido graso se asocia con una disminución de la DMO, incluso la acumulación de grasa visceral parece influir negativamente en el estado del sistema óseo. Otros estudios hallaron que el incremento de grasa corporal se asocia con un menor nivel de estado físico y con una mayor incidencia de caídas. Sin embargo, hay autores que sostienen que la grasa corporal protege a los huesos de la cadera en mujeres que sufren caídas, disminuyendo el impacto sobre el hueso. En los hombres, aparentemente, el tejido blando no cumple un papel protector ante una caída, con lo cual habría que considerar las diferencias de sexo.

En los hombres obesos es común la presencia de disfunción del eje hipotálamo-hipofisario, incluyendo un déficit androgénico; a su vez, el incremento del IMC se acompaña frecuentemente de bajos niveles de vitamina D. Todos estos factores se relacionan con la incidencia de fracturas patológicas; sin embargo, este tipo de cuadro se presentó en muy pocos de los individuos incluidos en este estudio. No obstante, se debería continuar investigando estas posibles asociaciones en el campo de la neuroendocrinología. La muestra de este estudio incluyó un 90% de individuos blancos, no hispanos, con lo cual los datos obtenidos no pueden generalizarse a toda la población.

En esta cohorte de hombres ancianos, con un gran porcentaje de individuos con sobrepeso, se encontró que hubo una mayor incidencia de fracturas entre aquellos sujetos que contaban con valores de IMC más elevados. Además, se comprobó que la obesidad fue un importante factor influyente en el riesgo de fracturas, incluyendo las fracturas de cadera, considerando sujetos con niveles similares de DMO. La combinación de sobrepeso y fractura de cadera afecta determinantemente la capacidad física, causando, en muchos casos, discapacidad e internación. La relación entre la obesidad, la DMO y la capacidad física es de especial interés para la salud pública de los EE.UU., ya que la cantidad de ancianos con sobrepeso tiende a incrementarse.

## 14 - Describen Diferencias Demográficas e Histológicas con Repercusiones Terapéuticas entre los Pacientes con Osteodistrofia Renal

Malluche H, Mawad H, Faugere M

*Journal of Bone and Mineral Research* 26(6):1368-1376, Jun 2011

Se postula la necesidad de incluir ciertas variables demográficas y propias del hueso para definir el tratamiento más adecuado de los pacientes con osteodistrofia renal.

Esta enfermedad es una complicación frecuente de los pacientes con insuficiencia renal crónica [IRC], presente casi en la totalidad de los individuos con una tasa de filtrado glomerular por debajo de 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (IRC en estadio 5). Sin embargo, los hallazgos histológicos pueden ser heterogéneos e incluyen signos de afecciones como el hiperparatiroidismo, la enfermedad ósea adinámica, la osteomalacia y la osteodistrofia urémica mixta. Se ha propuesto una nueva clasificación fundamentada en las potenciales repercusiones terapéuticas, en la cual se discriminan las alteraciones en el recambio óseo (mayor riesgo de anomalías en el metabolismo mineral y de fracturas), la mineralización (incremento del riesgo de dolor, fracturas, o ambos) y el equilibrio y volumen del hueso.

En el presente análisis se llevó a cabo una revisión de los parámetros de la histomorfometría de 630 biopsias óseas de sujetos con IRC en estadio 5 con la aplicación de este sistema de clasificación. De acuerdo con los expertos, se reconocieron diferencias relacionadas con la raza, ya que, mientras que los pacientes de raza negra se caracterizaban por un recambio óseo normal o elevado, en los sujetos de raza blanca se identificó un predominio de disminución en esta variable (68% y 62%, en orden respectivo). En los sujetos de raza blanca, tanto la edad como el nivel de parathormona y el contenido de calcio en la solución de diálisis se asociaban significativamente con este menor recambio óseo, pero no se identificaron variables con correlación significativa con este parámetro en los enfermos de raza negra.

En términos de la mineralización, sólo en el 3% de los pacientes se observaron alteraciones con incremento de las áreas de hueso osteoide y ausencia de depósitos de aluminio o hierro reconocibles en las tinciones específicas. Del mismo modo, la proporción de hueso esponjoso se consideró elevada en los dos tercios de los participantes de raza negra; por el contrario, la distribución de sujetos de raza blanca con hueso esponjoso disminuido, normal o aumentado fue homogénea. En relación con el hueso cortical, se advirtió que el espesor era normal en el 75% de los pacientes de raza negra, si bien estaba reducido en alrededor de la mitad de los individuos de raza blanca ( $p < 0.001$ ). Según confirman los autores, la porosidad de la capa cortical ósea podía considerarse normal en el 50% de los enfermos de raza blanca, pero se encontraba incrementada en los tres cuartos de los pacientes de raza negra.

Sobre la base de estos datos, los investigadores destacan que, si bien en la actualidad la terapia de la osteodistrofia renal se enfoca en la supresión del aumento del recambio óseo (hiperparatiroidismo secundario), parece existir una necesidad de considerar en las estrategias terapéuticas a los individuos con reducción del recambio óseo (enfermedad ósea adinámica). Estos pacientes se caracterizan por anomalías del metabolismo del calcio y con un mayor riesgo de calcificaciones vasculares.

Por otra parte, se destaca que, a diferencia de lo expresado en otros ensayos, en esta casuística se verificó una elevada

prevalencia de participantes con reducción del volumen del hueso esponjoso. En oposición a lo que se describe en los huesos largos, el hueso esponjoso constituye la mayor parte del tejido óseo vertebral, por lo cual estos pacientes podrían caracterizarse por una mayor predisposición a las fracturas vertebrales por aplastamiento. Como contrapartida, los individuos con incremento de la porosidad de la cortical ósea podrían presentar un incremento del riesgo de fracturas de cadera. Se ha descrito una asociación inversa y exponencial entre la porosidad del hueso cortical y su fortaleza mecánica.

Por lo tanto, se propone la inclusión de las diferencias étnicas, el nivel de recambio óseo, la mineralización, el volumen y la arquitectura óseos como parámetros para el ajuste del enfoque terapéutico de la osteodistrofia renal.



Información adicional en  
[www.sicisalud.com/dato/insiic.php/12399](http://www.sicisalud.com/dato/insiic.php/12399)

## 15 - Demuestran la Relación entre la Microarquitectura Osea y las Fracturas por Fragilidad en los Varones

Szulc P, Boutroy S, Chapurlat R y colaboradores

*Journal of Bone and Mineral Research* 26(6):1358-1367, Jun 2011

Las fracturas por osteoporosis en los varones constituyen un problema de salud pública atribuido a los costos y las tasas de morbimortalidad. Sin embargo, la determinación de la densidad mineral ósea por áreas (DMO-A) mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) no resulta una variable predictiva adecuada para estimar el riesgo de fracturas. Asimismo, la aplicación de ecografía cuantitativa o la medición de los parámetros clásicos de recambio óseo no incrementan ese valor predictivo.

Se destaca que la tomografía computarizada cuantitativa (TCC) puede evaluar por separado el hueso trabecular y el hueso cortical. En los varones, el antecedente de fracturas se asocia con una menor densidad mineral ósea volumétrica (DMO-V) trabecular y cortical, definida por TCC periférica. Asimismo, el contenido mineral del hueso cortical determinado con esta técnica permite estimar la incidencia de fracturas periféricas, incluso después del ajuste estadístico por la DMO-A en el cuello femoral.

En este contexto, se advierte que la evaluación de la microarquitectura ósea (MIC) permitiría mejorar la estimación del riesgo de fracturas periféricas en los varones, ya que la fortaleza ósea depende de la MIC cortical y trabecular. No obstante, la evaluación por histomorfometría del tejido óseo se ve limitada como consecuencia de la necesidad de efectuar biopsias invasivas. En cambio, en estudios clínicos, la TCC periférica de alta resolución (TCCPAR) resultó eficaz para la evaluación de la MIC, cuyas alteraciones se han vinculado con deterioro de las propiedades mecánicas. En el presente análisis, se presentan los resultados del ensayo *Structure of Aging Man's Bone* (STRAMBO), en el cual se estudió la asociación entre la MIC y las fracturas por traumatismos mínimos en varones mayores de 50 años.

El estudio STRAMBO consistió en un protocolo prospectivo en el cual participaron 920 varones de al menos 50 años seleccionados de modo aleatorio de la población integrada al sistema de salud de la ciudad de Lyon.

La pesquisa de fracturas vertebrales se efectuó mediante la aplicación del programa informático *Vertebral Fracture Assessment*. Se reconocieron 98 sujetos afectados que se

clasificaron de acuerdo con la magnitud de la lesión (grado 1: 18 casos; grado 2: 60 enfermos; grado 3: 20 sujetos). Para la pesquisa de fracturas periféricas se completaron cuestionarios específicos y se consideraron como lesiones asociadas con fragilidad a las ocurridas después de los 18 de edad y ante un traumatismo leve.

La DMO-V y la MIC se definieron mediante la TCCPAR del radio distal del miembro no dominante y el segmento distal de la tibia derecha. Mediante un algoritmo digital se cuantificaron por separado la DMO-V cortical y trabecular, el espesor de la capa cortical y la fracción trabecular del volumen óseo total, entre otros parámetros. Además, se determinó la DMO-A mediante DXA a nivel de la columna lumbar, la articulación de la cadera y el segmento distal del antebrazo no dominante.

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas.

Los varones con fracturas ocasionadas ante traumatismos leves ( $n = 177$ ) se caracterizaban por una media de edad mayor y una DMO-A más reducida ( $p < 0.001$  para ambas comparaciones) que los sujetos sin fracturas ( $n = 743$ ). A nivel de los segmentos distales del radio y la tibia, casi la totalidad de los parámetros de la MIC diferían entre ambos subgrupos. De todos modos, todas las diferencias determinadas en el radio perdieron su nivel estadístico de significación después del ajuste por la DMO-A. En cambio, algunos parámetros medidos en la tibia se mantuvieron en valores umbrales de significación tras el ajuste por la DMO-A de la articulación de la cadera.

En un modelo de regresión logística ajustado en función de la edad y la talla, casi todos los parámetros de la MIC del radio y la tibia se asociaron significativamente con la presencia de fracturas, aunque los *odds ratio* (OR) perdieron su nivel de significación estadística tras el ajuste por la DMO-A. Del mismo modo, los valores de DMO-V cortical y trabecular, así como del espesor de la cortical, fueron significativamente menores en los individuos con fracturas, pero las asociaciones dejaron de ser significativas tras el ajuste por la DMO-A. Sin embargo, tanto la separación del hueso trabecular como su distribución intraindividual fueron significativamente más elevadas en los individuos con múltiples fracturas, pese al ajuste estadístico por la DMO-A. Estos resultados se confirmaron en un modelo de regresión logística múltiple (OR = 1.50 a 1.82 por cada desviación estándar;  $p < 0.05$ ).

En otro orden, los autores advierten que casi todos los parámetros de la MIC difirieron significativamente entre los individuos con fracturas vertebrales y aquellos sin estas lesiones. Al aplicar un ajuste estadístico por la DMO-A, esta diferencia se mantuvo para los valores del espesor y de la DMO-V cortical en ambas áreas del esqueleto. En un modelo de regresión logística se identificó a la DMO-V cortical como el parámetro con mayor asociación con estas fracturas.

En cambio, en el análisis de los individuos con fracturas de grado 1, ninguna variable difirió en relación con el grupo control. Cuando se analizó a los sujetos con fracturas de grado 2 o 3, se comprobó que todos los parámetros de la MIC de la tibia y el radio se asociaban significativamente con estas lesiones (OR = 1.25 a 1.94,  $p = 0.05$  a  $p < 0.001$ ) en modelos de regresión logística.

En relación con las fracturas periféricas, todos los parámetros de la MIC perdieron su nivel estadístico de asociación con estas lesiones en modelos multivariados, con la excepción de los individuos con fracturas múltiples. En estos

casos, la separación del hueso trabecular y su distribución intraindividual se vincularon con la presencia de múltiples fracturas periféricas.


En los varones añosos, las alteraciones del hueso cortical se asociaron con la presencia de fracturas vertebrales en forma independiente de la DMO-A. Por otra parte, en sujetos con fracturas vertebrales múltiples y graves, estas lesiones se vincularon con alteraciones de la MIC trabecular. La correlación entre la MIC y el antecedente de fracturas periféricas fue menor y perdió el nivel estadístico de significación para la mayor parte de los parámetros después del ajuste por la DMO-A.

Las fracturas vertebrales se consideran un elemento cardinal de la osteoporosis y en muchas ocasiones ocurren en ausencia de traumatismo previo. La MIC se considera un parámetro determinante de la fortaleza de los cuerpos vertebrales. Las alteraciones en la MIC trabecular se han vinculado con estas lesiones en estudios previos, en coincidencia con la presente evaluación efectuada mediante TCCPAR. Se acota que la cortical ósea parece desempeñar un papel relevante en la patogénesis de las fracturas vertebrales en los varones, dado que la densidad cortical se identificó como la variable predictiva más importante de estas lesiones en el modelo de regresión aplicado. Si bien en las mujeres las alteraciones de la cortical ejercen una función menor en la aparición de fracturas vertebrales, se reconocen diferencias en el sustrato morfológico de la pérdida ósea por envejecimiento entre ambos sexos.

Se observó además que los individuos con fracturas periféricas presentaban menores niveles de DMO-V trabecular y cortical, si bien se identificó que sólo los sujetos con múltiples fracturas periféricas presentaban alteraciones significativas de la MIC tras el ajuste por la DMO-A. Se presume que, en la patogénesis de estas lesiones, la forma y la longitud de los huesos podrían resultar parámetros más importantes que la MIC en sí misma.

Se reconoce que la relación entre la MIC y las fracturas variaba en función del número y la magnitud de estas lesiones. Sobre la base de estos datos, se especula que la degradación de la cortical podría constituir la primera manifestación de la reducción de la fortaleza ósea en los varones. En presencia de fracturas de grado 2, se verificó sólo un descenso leve de la DMO-A como consecuencia por la preservación relativa del hueso trabecular, mientras que en las lesiones de grado 3, la disminución más pronunciada de la DMO-A se atribuyó a una disminución paralela del hueso cortical y trabecular.

De esta manera, los autores concluyen que, según la información de este estudio transversal, el deterioro de la MIC constituye un determinante independiente de las fracturas por fragilidad en los varones, que debe confirmarse en ensayos prospectivos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/12393](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/12393)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://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.siic.salud.com/main/geo.htm](http://www.siic.salud.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 N° | Título   | Dirección  |
|-------|--|--|
| A     | La Escala <i>Bone-Specific Physical Activity</i> ... | • Dr. B. Weeks. School of Physiotherapy and Exercise Science, Griffith University, 4222, Gold Coast, Queensland, Australia   |
| 1     | El Modelo Unitario sobre Deficiencia de...           | • Dr. S. Khosla. Endocrine Research Unit, Mayo Clinic, MN 55905, Rochester, Minesota, EE.UU.   |
| 2     | Minirevisión: ¿Existe un Papel de...                 | • Dr. S. Christakos. Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, New Jersey Medical School, NJ 07103, Newark, Nueva Jersey, EE.UU. |
| 3     | Osteoporosis: El Presente y el Futuro                | • Dr. L. C. Hofbauer. Division of Endocrinology, Diabetes, and Bone Diseases, Dresden Technical University Medical Center, D-01307, Dresden, Alemania  |
| 4     | Reparación Osea en el Hueso...                       | • Dr. B. Cortet. Department of Rheumatology and EA 4490, Université Lille 2, 59045, Lille, Francia   |
| 5     | Vitamina D e Hiperparatiroidismo en la...            | • Dr. M. Peacock. Indiana University School of Medicine, IN 46202-5111, Indianápolis, Indiana, EE.UU.  |
| 6     | Índice de Masa Corporal y Actividad Física...        | • Dr. M. E. G. Armstrong. University of Oxford, Cancer Epidemiology Unit, OX3 7LF, Oxford, Reino Unido   |
| 7     | Cáncer de Mama y Densidad Mineral Osea...            | • Dr. M. Kalder. Department of Gynecology, Gynecological Endocrinology and Oncology, Philipps University of Marburg, 35043, Marburg, Alemania  |
| 8     | Seguridad y Eficacia del Inhibidor...                | • Dr. R. Eastell. Centre for Biomedical Research, Northern General Hospital, S5 7AU, Sheffield, South Yorkshire, Reino Unido   |
| 9     | Recomendaciones acerca de la...                      | • Dr. R. P. Heaney. Creighton University, NE 68131, Omaha, Nebraska, EE.UU.  |
| 10    | La Práctica de Gimnasia Recreativa...                | • Dr. A. D. G. Baxter Jones. College of Kinesiology, University of Saskatchewan, S7N 5B2, Saskatoon, Saskatchewan, Canadá  |
| 11    | Revisan las Aplicaciones de los...                   | • Dr. J. M. Wilkinson. Children's Hospital Westmead, NSW 2145, Sheffield, Reino Unido  |
| 12    | Eficacia de un Programa de Prevención...             | • Dr. A. Naranjo. Department of Rheumatology, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, 35010, Las Palmas de Gran Canaria, España   |
| 13    | Valor del Índice de Masa Corporal y Riesgo...        | • Dr. C. M. Nielson. School of Medicine, Oregon Health and Science University, OR 97239-3098, Portland, Oregon, EE.UU.   |
| 14    | Describen Diferencias Demográficas e...              | • Dr. H. H. Malluche. University of Kentucky, Division of Nephrology, Bone and Mineral Metabolism, KY 40536-0084, Lexington, Kentucky, EE.UU.  |
| 15    | Demuestran la Relación entre la...                   | • Dr. P. Szulc. INSERM UMR 1033, Hôpital Edouard Herriot, 69437, Lyon, Francia   |

# 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 N° | Enunciado  | Seleccione sus opciones   |
|-------|--|---|
| 1     | ¿Cuál es el valor umbral del nivel de estrógeno sérico para el mantenimiento de la calidad ósea?   | A) 15 pg/ml.<br>B) 25 pg/ml.<br>C) 45 pg/ml.<br>D) 50 pg/ml.  |
| 2     | ¿Cuáles son los órganos involucrados en el doble proceso de hidroxilación que conduce a la síntesis de la forma activa de la vitamina D? | A) La piel y el riñón.<br>B) El hígado y el riñón.<br>C) La piel y el hígado.<br>D) El proceso es ubicuo y ocurre en todos los órganos y sistemas.            |
| 3     | ¿Cuál es el mecanismo de acción del denosumab, recientemente aprobado para el tratamiento de la osteoporosis?                            | A) Estimula la secreción de parathormona.<br>B) Es un anticuerpo monoclonal contra el RANKL.<br>C) Es un análogo de la vitamina D.<br>D) Ninguna es correcta. |
| 4     | ¿Cuál de estos biomarcadores parecen vincularse con los procesos de consolidación ósea después de una fractura?                          | A) Las interleuquinas antiinflamatorias.<br>B) Las quimioquinas.<br>C) Ciertos factores de crecimiento.<br>D) La plasmína.                                    |
| 5     | ¿A qué se atribuyen los menores niveles circulantes de 25-hidroxi-vitamina D descritos en las pacientes obesas?                          | A) Al hipotiroidismo asociado.<br>B) A la mayor concentración de parathormona.<br>C) A la obesidad en sí misma.<br>D) Todas son correctas.                    |
| 6     | ¿Qué factores se asociaron con una disminución en la incidencia de fracturas de cadera en las mujeres posmenopáusicas?                   | A) El incremento en el índice de masa corporal (IMC).<br>B) La actividad física.<br>C) Ambos.<br>D) Ninguno de ellos.   |
| 7     | ¿Cuál de los siguientes factores de confusión demostró asociación con los valores de densidad mineral ósea (DMO)?                        | A) Edad.<br>B) Antecedentes familiares de cáncer de mama.<br>C) Edad de la menarca.<br>D) Utilización de terapia hormonal.                                    |
| 8     | ¿Cuál de estas enzimas del osteoclasto es un probable objetivo terapéutico para los fármacos contra la osteoporosis?                     | A) La papaína quinasa.<br>B) La catepsina K.<br>C) La osteoprotegerina.<br>D) La fosfatidil-inositol sintasa.   |

## Respuestas Correctas

| TD N° | Respuesta                                    | Fundamento   | Opción |
|-------|--|--|--------|
| 1     | 25 pg/ml.                                    | Según algunos estudios que evalúan el efecto de la aplicación de raloxifeno en hombres, se encontró que aquellos sujetos que cuentan con valores séricos de estradiol por debajo de lo normal (menos de 25 pg/ml), tienden a presentar una disminución en los biomarcadores de resorción ósea, mientras que los individuos con valores de estradiol por encima del valor mencionado presentan una reacción opuesta a la administración de raloxifeno, es decir un incremento en la resorción ósea. | B      |
| 2     | El hígado y el riñón.                        | El proceso de hidroxilación comprende 2 etapas, la primera de las cuales ocurre en el hígado (25 hidroxilación). La segunda hidroxilación se verifica por acción de la alfa-1-hidroxilasa en el túbulo renal proximal.   | B      |
| 3     | Es un anticuerpo monoclonal contra el RANKL. | El denosumab antagoniza el RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B), que participa en la diferenciación y activación de los osteoclastos. Constituye por lo tanto un tratamiento antiresortivo.   | B      |
| 4     | Ciertos factores de crecimiento.             | En este proceso complejo intervienen además ciertos factores de crecimiento, a partir de la migración celular y de la matriz extracelular.   | C      |
| 5     | A la obesidad en sí misma.                   | Si bien en las mujeres obesas se describe una disminución de los niveles de 25-hidroxi-vitamina D con aumento acompañante de los parámetros de recambio óseo y la concentración de parathormona, estas alteraciones parecen vincularse con la obesidad en sí misma.  | C      |
| 6     | Ambos.                                       | Tanto el incremento en el IMC como la actividad física reducen la incidencia de fracturas de cadera.   | C      |
| 7     | Antecedentes familiares de cáncer de mama.   | En una investigación se concluyó que ni la edad de la menarca, ni la duración del uso de terapia hormonal o la exposición endógena a estrógenos influyeron en las diferencias observadas. En relación con los factores de riesgo oncológicos específicos, sólo la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama se asoció con los resultados de DMO.  | B      |
| 8     | La catepsina K.                              | La catepsina K es una cisteinoproteasa fundamental para el proceso de resorción ósea que se expresa en los osteoclastos para la degradación de la matriz orgánica del tejido óseo.   | B      |