

# Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

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

Volumen 17, Número 3, Junio 2015

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 3

## Artículos distinguidos

- A- Valor clínico del puntaje Trabecular Bone Score (TBS) calculado a partir de la absorciometría de rayos X de energía dual de columna**  
*Hans Didier, SIIC* ..... 4

## Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Efectos de los Agonistas y Antagonistas Beta-2 Adrenérgicos sobre el Metabolismo Óseo: Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado**  
*Veldhuis-Vlug AG, Tanck MW, Bisschop PH y col.*  
**Bone** 71:196-200, Feb 2015 ..... 14

- 2 - Incidencia de Efectos Adversos Oculares con Zoledronato por Vía Intravenosa: Análisis Secundario de un Estudio Aleatorizado y Controlado**  
*Patel DV, Bolland M, McGhee CN y col.*  
**Osteoporosis International** 26(2):499-503, Feb 2015 ..... 16

- 3 - La Densidad Mineral Ósea y las Fracturas en las Etapas 3 a 5 de la Enfermedad Renal Crónica: Revisión Sistemática Actualizada y Metanálisis**  
*Bucur RC, Panjwani DD, Jamal SA y col.*  
**Osteoporosis International** 26(2):449-458, Feb 2015 ..... 17

- 4 - El Estado de la Vitamina D y el Síndrome Metabólico en las Personas Mayores: Rotterdam Study**  
*Vitezova A, Zillikens MC, Kieft-de Jong JC y col.*  
**European Journal of Endocrinology** 172(3):327-335, Mar 2015 ..... 19

## Novedades seleccionadas

- 5 - Relación entre el Ejercicio, la Osteocalcina no Carboxilada y la Sensibilidad a la Insulina en Hombres Obesos**  
*Levinger I, Jerums G, Seeman E y col.*  
**Journal of Bone and Mineral Research** 29(12):2571-2576, Dic 2014 ..... 21
- 6 - El Sedentarismo y la Sarcopenia en los Ancianos**  
*Gianoudis J, Bailey CA, Daly RM*  
**Osteoporosis International** 26(2):571-579, Feb 2015 ..... 22
- 7 - Influencia de la Calidad Muscular y la Obesidad en la Funcionalidad de los Miembros Inferiores en Ancianas**  
*Straight CR, Brady AO, Evans EM*  
**Maturitas** 80(1):95-99, Ene 2015 ..... 24

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	A
Atención Primaria	1, 5, 6
Bioquímica	A
Cardiología	4
Diabetología	4
Diagnóstico por Imágenes	3, 7
Endocrinología y Metabolismo	1, 3-5, 7
Farmacología	1, 2
Geriatría	1, 4, 6
Medicina Deportiva	5
Medicina Familiar	5
Medicina Farmacéutica	2
Medicina Interna	4, 5
Nefrología y Medio Interno	3, 7
Nutrición	5, 6
Oftalmología	2
Ortopedia y Traumatología	3, 7
Reumatología	A
Salud Pública	5, 6

GADOR EN

# REUMATOLOGIA OSTEOLOGIA Y ENDOCRINOLOGIA

75  
Gador  
FARMACIAS

**Calcimax**<sup>®</sup>  
citrato de calcio UltraDense

**Calcimax**<sup>®</sup> **Forte**  
citrato de calcio UltraDense

**Calcimax**<sup>®</sup> **D3**  
citrato de calcio UltraDense  
vitamina D3

**Calcimax**<sup>®</sup> **D3 400**  
citrato de calcio UltraDense  
vitamina D3

**CORTIPYREN**<sup>®</sup> **B4-B8**  
MEPREDNISONA

**MARVIL**<sup>®</sup> **70** \*  
ALENDRONATO 70 mg

**MARVIL**<sup>®</sup> **D** \*  
ALENDRONATO 70 MG - VITAMINA D3 2000 UI

**MARVIL**<sup>®</sup> **70** \*  
ALENDRONATO 70 mg  
SOLUCION BEBIBLE

\* Producto de ELISIUM  
comercializado por Gador

**ADROMUX**<sup>®</sup>  
ACIDO IBANDRONICO 150 mg



**Allopurinol GADOR**  
100-300 mg

**Allopurinol Gador**  
300 mg **RETARD**

**Febuxtat**<sup>®</sup>  
FEBUXOSTAT 80 mg

**Alplax**<sup>®</sup>  
Alprazolam

**DANANTIZOL**<sup>®</sup>  
METIMAZOL 5 mg

**DANANTIZOL**<sup>®</sup> **20**  
METIMAZOL 20 mg

**DOLVAN**<sup>®</sup>  
DICLOFENAC

**DOLVAN**<sup>®</sup> **flex**  
DICLOFENAC 50 mg / PRIDINOL 4 mg

**CLINADOL**<sup>®</sup> **FORTE**  
FLURBIPROFENO 100 mg

**CLINADOL**<sup>®</sup> **FORTE AP**  
FLURBIPROFENO 200 mg

Gador   
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>



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,  
Pablo Bazerque, Oscar Bruno, Luis  
A. Colombato (h), Carlos Crespo,  
Jorge Daruich, Eduardo de la Puente,  
Raúl A. De Los Santos, Blanca  
Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique  
Duhart, Roberto Elizalde, Germán  
Falke, Juan Gagliardi, Estela Raquel  
Giménez, María Esther Gómez del  
Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez  
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,  
Roberto Iérmoli, León Jaimovich,  
Miguel A. Larguía, Oscar Levalle,  
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier  
Lottersberger, Néstor P. Marchant,  
Olindo Martino, Jorge Máspero,  
Carlos Mautalén, Marcelo Melero,  
José María Méndez Ribas, José  
Milei, Alberto Monchablón Espinoza,  
Oscar Morelli, Amelia Musacchio  
de Zan, Roberto Nicholson,  
Domingo Palmero, Rodolfo Sergio  
Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo  
Roccatagliata, Gonzalo Rubio,  
Graciela B. Salis, Ariel Sánchez,  
Graciela Scagliotti, Elsa Segura,  
Norberto A. Terragno, Roberto  
Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez,  
Juan Carlos Vergottini, 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,  
por lo que se deslinda a Gador S.A. de  
toda responsabilidad al respecto. Trabajos  
Distinguidos/Trabajos 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

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

### Dirección científica

Dra. Beatriz Oliveri

### Comité de expertos

(en actualización)

Alicia C. Bagur, Cristina Casco, Marta Corteleszi, José Luis Ferretti, Raúl H. Houssay, María Silvia Larroudé, Silvana Gisselle Lichtcajer, José Luis Masur, Carlos Mautalén, María Susana Moggia, Helena H. Salerni, Ariel Sánchez, León A. Schurman, Fernando Silberman (h), Alberto J. Spindler, Beatriz Oliveri, Marta Pastrana, Eduardo Vega, 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  
Kallaway  
Kaohsiung Journal of Medical Sciences  
Lancet  
Maturitas  
Medicina-Buenos Aires  
Medicinal Research Reviews  
New England Journal of Medicine  
Osteoarthritis and Cartilage  
Osteoporosis International  
Palliative Medicine  
Postgraduate Medical Journal  
Promotion & Education  
QJM  
Revista Argentina de Medicina  
Revista Argentina de Osteología  
Revista Brasileira de Medicina  
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical  
Revista de la Asociación Médica Argentina  
Revista de la Facultad de Medicina  
Revista de Medicina Interna  
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo  
Revista Médica de Rosario  
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social  
Rivista Dell'osteoporosi  
Salud(i)Ciencia  
Santo Tomas Journal of Medicine  
São Paulo Medical Journal  
Saudi Medical Journal  
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory  
Investigation  
Sleep Medicine Reviews  
Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Topics in Pain Management  
Trauma  
Tropical Medicine and International Health  
West Indian Medical Journal  
Women & Health

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 - Valor clínico del puntaje *Trabecular Bone Score* (TBS) calculado a partir de la absorciometría de rayos X de energía dual de columna

### *Clinical importance of the Trabecular Bone Score obtained from spine dual-energy X-ray absorptiometry*

Hans Didier

Profesor, Center of Bone Diseases, Bone and Joint Department, Lausanne University Hospital, Lausana, Suiza

Luis del Río, CETIR Centre Medic, Barcelona, España

Bruno Muzzi Camargos, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil

Mário Rui Mascarenhas, Santa Maria University Hospital-CHLN, Lisboa, Portugal

Juan Alfredo Tamayo, Mexican Committee for Prevention of Osteoporosis, México D.F., México

Claudia Gómez Acotto, Universidad Maimónides, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Primera edición, www.siicsalud.com: 12/5/2015

Enviar correspondencia a: Hans Didier,  
Lausanne University Hospital  
Center of Bone Diseases - Bone and Joint  
Department, Av Pierre-Decker, 4, 1011,  
Lausana, Suiza  
didier.hans@ascendys.ch



Especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y referencias  
profesionales de los autores.

### Abstract

*Intrinsically it is accepted that defining osteoporosis on the sole basis of the projected bone mineral density (BMD by DXA) reached its limit. Indeed, the multifactorial aspect of this disease encourages the current definition of osteoporosis to evolve towards a complex risk model based on Clinical Risk Factor (CRF) and BMD. The Trabecular Bone Score (TBS) is a novel grey-level texture measurement that is based on the use of experimental variograms of 2D projection images, and is able to differentiate between two 3-dimensional (3D) micro-architectures that exhibit the same bone density, but different trabecular characteristics. TBS measures the mean rate of local variation of grey levels in 2D projection images. The TBS is obtained after re-analysis of a DXA exam, and can be compared with BMD, since both evaluate the same region of bone. The added value of the TBS in bone mineral densitometry for fracture risk assessment has been documented in cross-sectional, prospective and longitudinal studies. Indeed, TBS has been found: 1) to be lower in post-menopausal women with a past osteoporotic fracture compared with age- and BMD-matched women without fracture; 2) to give an incremental increase in the odds ratio for spine fracture when combined with spine BMD; 3) to be lower in women with (versus without) fractures, irrespective of whether their BMD met the criteria for osteoporosis or osteopenia; 4) to prospectively predict fracture as well as spine BMD; 5) recapture around 1/3 of the miss-classified fracture according to the BMD WHO definition of osteoporosis alone; and 6) to react differently according to the type of bone therapy. The aim of this short review is to report the current clinical studies as well as to position TBS in clinical routine to complement BMD in the light of its current validation.*

**Key words:** osteoporosis, fracture risk, bone mineral density, Trabecular Bone Score, bone quality, micro-architecture, clinical risk factors

### Resumen

Intrínsecamente, se acepta el hecho de que definir a la osteoporosis solamente sobre la base de la densidad mineral ósea proyectada (DMO mediante DXA) ha llegado a su límite. De hecho, el aspecto multifactorial de esta enfermedad hace que la definición actual de osteoporosis evolucione hacia un modelo de riesgo complejo basado en el Factor de Riesgo Clínico (FRC) y la DMO. El puntaje óseo trabecular (TBS, *Trabecular Bone Score*) es una nueva medición de escala de grises que se basa en el uso de variogramas experimentales sobre imágenes en proyección 2D, y que permite diferenciar entre dos microarquitecturas tridimensionales (3D) que presentan la misma densidad ósea pero diferentes características trabeculares. El TBS mide la tasa promedio de variación local en escala de grises sobre imágenes de proyección 2D. Este parámetro se obtiene luego del reanálisis de un examen de DXA, y puede compararse con la DMO dado que ambos evalúan la misma región ósea. El valor agregado del TBS respecto de la densitometría mineral ósea para la evaluación del riesgo de fracturas ha sido documentado en estudios transversales, prospectivos y longitudinales. De hecho, se ha hallado que el TBS: 1) es más bajo en mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa, comparado con mujeres sin fractura pareadas por edad y DMO; 2) brinda un aumento incremental en el *odds ratio* para fractura de columna cuando se combina con la DMO de columna; 3) es más bajo en mujeres con fracturas (comparado con aquellas sin fracturas), independientemente de si su DMO reúne los criterios para osteoporosis u osteopenia; 4) predice fracturas en forma prospectiva, tal como lo hace la DMO; 5) rescata alrededor de 1/3 de las fracturas clasificadas de manera errónea según la definición de DMO de la OMS para osteoporosis aislada; y 6) se comporta de manera diferente de acuerdo con el tipo de terapia ósea implementada. El objetivo de esta breve revisión consiste en brindar información acerca de los ensayos clínicos actuales referentes al TBS, además de posicionar a este parámetro en la práctica clínica como complemento de la DMO en vista de su actual validación.

**Palabras clave:** *Trabecular Bone Score*, absorciometría dual de rayos X, microarquitectura ósea, densidad mineral ósea

## La microarquitectura ósea: el eslabón perdido de la práctica clínica

La Conferencia para el Logro de Consenso de 1993 definió la osteoporosis como “una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente incremento de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad a las fracturas”. La osteoporosis se ha convertido en una preocupación importante para la salud en casi todos los países industrializados,<sup>1-3</sup> con un estimado de hasta nueve millones de nuevas fracturas por osteoporosis cada año.<sup>4</sup> La tasa de mortalidad asociada con las fracturas de cadera y de columna puede exceder el 20%.<sup>5,6</sup> En los Estados Unidos, la enfermedad afecta entre cuatro y seis millones de mujeres posmenopáusicas,<sup>7</sup> de las cuales dos millones sufren fracturas anualmente.<sup>8</sup> Hasta el 10% de las mujeres de alrededor de 50 años ya han experimentado una fractura por osteoporosis.<sup>9</sup> Además, otros investigadores han hallado un riesgo significativo de osteoporosis también en los hombres.<sup>10,11</sup> Asimismo, debido al incremento en la expectativa de vida de hombres y mujeres, se ha proyectado que estas cifras se duplicarán en los próximos 40 o 50 años.<sup>12</sup>

La densidad mineral ósea (DMO), medida mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), ha sido el método de elección para el diagnóstico de osteoporosis en ausencia de fracturas por fragilidad ya establecidas.<sup>13</sup> La DMO es uno de los principales factores determinantes de la fuerza ósea y del riesgo de fracturas;<sup>14</sup> no obstante, existe una superposición considerable (de hasta el 40%) en los valores de DMO entre las personas que sufren fracturas y aquellas que no las presentan.<sup>15</sup> Otros factores que influyen en la fuerza ósea y el riesgo de fracturas son la macrogeometría del hueso cortical, la microarquitectura del hueso trabecular, las microlesiones óseas, la mineralización y el recambio óseo,<sup>16,17</sup> así como factores extraesqueléticos, principalmente, el estado neuromuscular.

En años recientes, se han logrado numerosos avances con respecto a las técnicas de evaluación de la microarquitectura ósea. Entre las técnicas no invasivas, la tomografía computarizada cuantitativa (periférica) (TCCp, TCC, TC de volumen con detectores de panel plano)<sup>18,19</sup> y la resonancia magnética (RM)<sup>20</sup> permiten la medición directa o indirecta de la microarquitectura ósea, y ambas se han beneficiado de los avances significativos derivados de la adquisición de tecnología y del análisis de imágenes. Sin embargo, estas técnicas suelen dejarse de lado en la detección sistemática de rutina y en el manejo clínico de la osteoporosis debido a los costos y a su falta de disponibilidad en muchos lugares. La evaluación histomorfométrica de biopsia de hueso de la cresta ilíaca sigue siendo el método de elección para la evaluación directa de la microarquitectura ósea, pero se trata de una técnica invasiva, que no es directamente tridimensional (3D) y, lo que es más importante, no siempre logra evaluar los sitios más críticos. Por lo tanto, la creación de una técnica novedosa que permita una evaluación clínica eficiente y no invasiva del estado de la microarquitectura ósea constituye un importante desafío.

Las imágenes basadas en técnicas de rayos X bidimensionales (2D), como las radiografías simples, han sido ampliamente investigadas como alternativa práctica para la evaluación indirecta y no invasiva de la microarquitectura ósea. Se han explorado diferentes características de la escala de grises, entre las que se incluyen la dimensión fractal y el análisis de Fourier, entre otros.<sup>21-26</sup>

En los últimos años, la tecnología asociada con la DXA ha avanzado notablemente, tanto a nivel del *hardware*

como del *software*.<sup>27</sup> Las nuevas generaciones de los sistemas de DXA no sólo brindan mediciones precisas y reproducibles de la DMO, sino también la oportunidad de utilizar DXA de alta calidad en lugar de rayos X estándar para confirmar y caracterizar las fracturas vertebrales existentes. De esta manera, los índices de Genant de fracturas vertebrales<sup>28,29</sup> y algunos índices relacionados con la geometría de la cadera,<sup>30,31</sup> pueden ser evaluados en forma directa mediante imágenes de DXA de alta calidad. Más recientemente, una nueva aplicación conocida como análisis de estructura de cadera/fuerza de cadera ha permitido obtener información asociada con la fuerza ósea del fémur proximal.<sup>32,33</sup> Los parámetros de la geometría macroscópica constituyen factores de riesgo independientes de la DMO, y la capacidad de obtenerlos a partir del mismo examen de DXA es una ventaja adicional.

Langton y colaboradores<sup>34</sup> han creado una nueva técnica, conocida como análisis de elementos limitados a las imágenes de rayos X (FEXI), la cual utiliza un modelo de análisis de elementos limitados aplicados a la escala de grises de las imágenes de DXA. Esta técnica permite la evaluación de un nuevo parámetro basado en DXA: la rigidez FEXI. Boehm y colegas<sup>35</sup> introdujeron un algoritmo para evaluar los resultados de la DXA de cadera mediante un procedimiento de análisis de imágenes cuantitativo basado en funcionales de Minkowski. Este nuevo parámetro basado en la DXA considera la distribución mineral ósea en el fémur proximal en lugar de tener en cuenta sólo la densidad mineral, y puede ser útil para mejorar las evaluaciones densitométricas estándar, ya que sirve como factor predictivo del riesgo de fractura de cadera. Es más, el esqueleto saludable de los adultos mantiene su fuerza mediante la distribución del material disponible en respuesta a las fuerzas de carga regionales (remodelamiento), más que a la ganancia de material (modelado), por lo que la distribución del material debería constituir un mejor parámetro indirecto que la ganancia de material.

Claramente, la creación de una nueva técnica para la evaluación clínica eficiente y no invasiva de la microarquitectura ósea sigue siendo un desafío de vital importancia. El *Trabecular Bone Score* (TBS, Puntaje de Hueso Trabecular) es una nueva medición de la escala de grises que se basa en el uso de variogramas experimentales de imágenes en proyección 2D, y que permite diferenciar entre dos microarquitecturas 3D que presenten la misma densidad ósea, pero con diferentes características trabeculares.<sup>36-39</sup>

El objetivo de esta breve revisión es describir los recientes ensayos clínicos que han demostrado que el TBS permite identificar retrospectiva y prospectivamente a aquellos pacientes con riesgo de fracturas, de manera independiente de la DMO; de hecho, la combinación del TBS con la DMO potenciaría la detección del riesgo de fracturas. A partir del nivel de validación actual, sugerimos el uso potencial del TBS en la práctica clínica como complemento de la DMO.

### Puntaje Trabecular Bone Score

La creación del TBS se basa en los siguientes hechos:

- Un paciente sano y físicamente activo tiene un hueso trabecular bien estructurado a nivel vertebral. Esto significa que su estructura trabecular es densa (es decir, alta conectividad, alto número de trabéculas y espacios pequeños entre éstas. Si proyectamos esta estructura en un plano obtendremos una imagen que contiene un gran número de variaciones en el valor de los píxeles, pero con pequeñas amplitudes para estas variaciones.
- Por el contrario, un paciente con osteoporosis tendrá una estructura ósea trabecular alterada en el sitio en estu-

dio. Esto significa que su estructura trabecular es porosa (es decir, baja conectividad, bajo número de trabéculas y amplios espacios entre éstas). Si proyectamos esta estructura en un plano obtendremos una imagen que contiene un número de variaciones bajo en el valor de los píxeles, pero con elevada amplitud para dichas variaciones.

- A pesar de que el principal componente de una evaluación típica de DXA de columna es la masa cortical vertebral, el análisis del TBS brinda una variable independiente sobre el daño presente en la arquitectura ósea, lo que agrega información de utilidad a la evaluación por DXA. En consecuencia, si podemos identificar un método capaz de diferenciar ambos tipos de estructura, obtendremos la forma de describir una estructura 3D a partir de las variaciones existentes en su imagen proyectada.

Una manera de obtener esto es calcular el variograma de la imagen proyectada del hueso trabecular, dado que éste se calcula como la suma de las diferencias de la escala de grises entre el número de píxeles elevado al cuadrado a una distancia determinada. De esta forma, el TBS es una novedosa medición de la escala de grises derivada de la extrapolación de variogramas experimentales de imágenes proyectadas en 2D. Aunque una versión beta del concepto del TBS ya había sido publicada previamente,<sup>36</sup> en estudios más recientes<sup>37-39</sup> se corrigieron inexactitudes del proceso y se logró mejorarlo.

Brevemente, el TBS es un algoritmo de caja negra patentado que utiliza el variograma luego de su transformación logarítmica. El TBS se calcula como la pendiente de la transformación logarítmica de ese variograma. Esta pendiente caracteriza la tasa de variaciones de amplitud de la escala de grises del hueso trabecular. Algunas diferencias de caja negra hacen que el TBS no sea un estimador H (parámetro de Hurst).

El TBS puede aplicarse retrospectivamente a un examen de DXA previo sin necesidad de obtener más imágenes, y puede ser comparado directamente con la DMO, debido a que ambos evalúan la misma región del hueso (en 30 segundos y sin necesidad de exámenes adicionales ni de someter al paciente a más radiación [Software TBS iNisight® - Med-Imaps SA, Francia]).

## Medición

En estudios previos,<sup>36-39</sup> se identificaron correlaciones significativas entre el TBS (evaluado mediante simulación de imágenes de microtomografía computarizada en proyección 2D) y los parámetros estándar 3D de la microarquitectura ósea (evaluados mediante reconstrucciones de microtomografía computarizada de alta resolución) en piezas óseas de vértebras humanas. A 93  $\mu\text{m}$  de resolución por plano, se obtuvieron correlaciones significativas entre el TBS y los parámetros de microarquitectura de Parfitt, tales como la densidad de la conectividad ( $0.856 \leq r \leq 0.862$ ;  $p < 0.001$ ), el número de trabéculas ( $0.805 \leq r \leq 0.810$ ;  $p < 0.001$ ) y el espacio trabecular ( $-0.714 \leq r \leq -0.726$ ;  $p < 0.001$ ), independientemente de la energía de rayos X utilizada para la proyección.<sup>38</sup> Asimismo, al utilizar un análisis de regresión lineal múltiple se halló una correlación significativa entre el TBS y la combinación de dos características 3D de la microarquitectura ósea: la fracción de volumen óseo (BV/TV) y una estimación (dada la resolución) del espesor trabecular (TbTh). Aparentemente, el uso del TBS logra diferenciar con precisión dos muestras 3D que contienen igual cantidad de hueso pero con características trabeculares diferentes, ya sea en el número (TbN), en la estimación del TbTh o en la separación entre las trabéculas (TbSp). Por otra parte, se han estudiado los efectos de la degradación en la resolu-

ción de imagen (de 93 a 1 488  $\mu\text{m}$  de resolución por plano) y del ruido<sup>39</sup> mediante imágenes de microtomografía computarizada. Se obtuvieron correlaciones significativas entre el TBS y los parámetros de microarquitectura 3D, independientemente de la resolución de imagen y hasta cierto nivel. También se obtuvieron correlaciones en la conectividad del canal cortical ( $0.843 \leq r \leq 0.867$ ), el TbN ( $0.764 \leq r \leq 0.805$ ) y la TbSp ( $-0.701 \leq r \leq -0.638$ ), hasta una resolución de 744  $\mu\text{m}$ . Se ha demostrado que es posible estimar el estado de la microarquitectura ósea derivado de imágenes de la DXA utilizando el TBS. De hecho, un abordaje mediante microtomografía computarizada 3D ha sido finalmente validado para la adquisición de imágenes por DXA con similar nivel de correlación.<sup>37</sup> Las correlaciones halladas entre el TBS y los parámetros 3D de la microarquitectura ósea son en su mayoría independientes de cualquier correlación entre el TBS y la DMO.

En resumen, un TBS elevado refleja una microarquitectura fuerte y resistente a las fracturas; un TBS bajo refleja una microarquitectura débil y propensa a las fracturas. Por lo tanto, el TBS no es un parámetro físico, sino más bien un índice del patrón trabecular del hueso evaluado.

## Evaluación del riesgo de fracturas

El valor agregado del TBS en la densitometría mineral ósea para la evaluación del riesgo de fracturas ha sido documentado en varios estudios transversales.<sup>40-44</sup> Efectivamente, se ha observado que el TBS es más bajo en las mujeres posmenopáusicas con una fractura por osteoporosis previa, en comparación con mujeres sin fracturas apareadas por edad y DMO;<sup>40</sup> proporciona un aumento incremental en los *odds ratio* (OR) para fracturas de columna cuando se combina con la DMO de columna, y es más bajo en las mujeres con fracturas (en comparación con aquellas sin fracturas), independientemente de si su DMO reúne criterios para osteoporosis u osteopenia.<sup>41-44</sup>

En el primer estudio multicéntrico,<sup>40</sup> del que participaron 45 mujeres con fracturas graves por osteoporosis y 155 mujeres sin fracturas, apareadas por edad y DMO de columna (considerando todas las zonas de DMO), el TBS total de columna resultó significativamente más bajo entre aquellas pacientes que habían sufrido fracturas que en las que no las habían presentado si se tenían en cuenta: todos los tipos de fracturas combinadas (OR: 1.95; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.31 a 2.89; por disminución de desviación estándar [DE];  $p = 0.0005$ ), y fracturas vertebrales en forma aislada (OR: 2.66; IC 95%: 1.46 a 4.85;  $p = 0.0004$ ). Estos resultados son alentadores respecto del TBS, dado que el efecto discriminador fue independiente de la DMO del sitio apareado, lo que sugiere el valor agregado del TBS por sobre la DMO. El efecto agregado ha sido demostrado, además, por otros estudios.<sup>41-44</sup> En el trabajo de Rabier y colaboradores,<sup>41</sup> 42 mujeres con fracturas vertebrales asociadas con osteoporosis fueron comparadas con 126 mujeres sin fracturas y apareadas por edad (1:3). Todas las participantes tenían una densidad ósea baja (puntaje T  $\leq -1$ ). Los OR de las fracturas vertebrales fueron de 3.20 (IC 95%: 2.01 a 5.08) para cada reducción incremental del TBS; de 1.95 (IC 95%: 1.34 a 2.84) para la DMO, y de 3.62 (IC 95%: 2.32 a 5.65) para TBS y DMO combinados. En un análisis de tipo ROC, el área bajo la curva (ABC) fue significativamente mayor para el TBS que para la DMO (0.746 vs. 0.662,  $p = 0.011$ ). En condiciones de iso-especificidad (61.9%) e isosensibilidad (61.9%) tanto para el TBS como para la DMO, la sensibilidad y especificidad del TBS más la DMO fue del 19.1%, o 16.7% mayor que para cada parámetro por separado.

Entre las pacientes con osteoporosis ( $n = 117$ ; 31 con fracturas), tanto la DMO ( $p = 0.0008$ ) como el TBS ( $p = 0.0001$ ) fueron más bajos en aquellas con fracturas, y ambos OR y ABC ( $p = 0.013$ ) para DMO más TBS fueron mayores que para la DMO aislada (OR: 4.04; IC 95%: 2.35 a 6.92 vs. OR: 2.43; IC 95%: 1.49 a 3.95) y ABC: 0.835 [0.755-0.897] vs. 0.718 [0.627-0.797], respectivamente). Entre las pacientes con osteopenia ( $n = 51$ ; 11 con fracturas), el TBS fue más bajo en las mujeres con fracturas ( $p = 0.0296$ ), mientras que no se halló diferencia para la DMO ( $p = 0.75$ ). En forma similar, el OR fue estadísticamente mayor que 1.00 para el TBS (2.82 [1.27-6.26]), pero no para la DMO (1.12 [0.56-2.22]), tal como fue el ABC ( $p = 0.035$ ), aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas para la especificidad ( $p = 0.357$ ) ni para la sensibilidad ( $p = 0.678$ ).

En otro estudio, Winzenrieth y colegas<sup>42</sup> evaluaron si el TBS, determinado por el análisis de la escala de grises de las imágenes de DXA, puede ser de valor diagnóstico, ya sea solo o combinado con la DMO, en la evaluación del riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteopenia. De un total de 243 mujeres posmenopáusicas de raza blanca, de entre 50 y 80 años, con puntajes T de entre -1.0 y -2.5 en la DMO, identificamos 81 pacientes con fracturas vertebrales asociadas con osteoporosis, y las comparamos con 162 controles sin fracturas y apareadas por edad (1:2). Los principales resultados evaluados fueron la DMO y el TBS. Para la DMO, cada reducción incremental se asoció con un OR: 1.54 [1.17-2.03], y el ABC fue de 0.614 [0.550-0.676]. Para el TBS, los valores correspondientes fueron 2.53 [1.82-3.53] y 0.721 [0.660-0.777]. La diferencia en el ABC entre el TBS y la DMO fue estadísticamente significativa ( $p = 0.020$ ). El OR para TBS más DMO fue de 2.54 [1.86-3.47] y de 0.732 [0.672-0.787] para el ABC.

Asimismo, otro grupo evaluó la capacidad del TBS de columna para diagnosticar fracturas de cadera.<sup>43</sup> El grupo en estudio estaba integrado por 83 pacientes con fractura de cadera (edad:  $69.8 \pm 8.2$  años; índice de masa corporal [IMC]:  $26.2 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup>, puntaje T de cadera:  $-2.4 \pm 0.6$ , 41% con un puntaje T de cadera  $\leq -2.5$ ) y 108 sujetos de control (edad:  $64.9 \pm 9.8$  años, IMC:  $27.2 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup>, puntaje T de cadera:  $-1.2 \pm 1.1$ ). En las mujeres que habían tenido fracturas se hallaron valores de DMO y de TBS de columna significativamente más bajos que en las que no presentaban fracturas ( $p < 0.0001$ ). La DMO y el TBS de columna diagnosticaron las fracturas en forma equivalente (ABC: 0.69 [0.62-0.76]; OR: 2.20 [1.56-3.13] y ABC: 0.67 [0.60-0.73]; OR: 2.05 [1.45-2.89] para DMO de columna y TBS, respectivamente) e independiente. Luego del ajuste por edad, la DMO y el TBS siguieron siendo factores significativos para el diagnóstico de fractura de cuello femoral (OR: 1.94 [1.35-2.79] y 1.71 [1.15-2.55], respectivamente). En un análisis de variables múltiples, utilizando un análisis retrógrado, la DMO y el TBS de columna siguieron siendo cofactores significativos ( $p = 0.001$  y  $p = 0.007$ , respectivamente) para explicar las fracturas de cuello femoral, mientras que la edad, el IMC y el peso fueron excluidos ( $p > 0.1$ ). El modelo de DMO más TBS se asoció con un OR de más del doble (2.39 [1.70-3.37]) para la fractura de cuello femoral.

Finalmente, en un estudio más reciente, Colson y colegas<sup>44</sup> estudiaron la capacidad del TBS de columna para diagnosticar fracturas vertebrales en una población de pacientes con osteopenia según un densitómetro óseo de última generación. Los grupos en estudio estaban compuestos por 29 pacientes con fracturas (edad:  $70.3 \pm 8.4$  años; IMC:  $25.1 \pm 3.9$  kg/m<sup>2</sup>) y 87 sujetos de con-

trol (edad:  $68.5 \pm 6.5$  años; IMC =  $23.3 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup>) apareados por edad ( $p = 0.240$ ). Se halló una correlación débil entre el TBS y la DMO, y entre el TBS y el IMC ( $r = 0.241$  y  $r = -0.305$ , respectivamente;  $p < 0.01$ ). El valor promedio del TBS y del IMC en el grupo control y en el grupo con fracturas fueron significativamente diferentes ( $p = 0.002$ ; delta TBS = 0.070 y  $p = 0.02$ ; delta IMC = 1.7 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente); en cambio, no se hallaron diferencias entre los grupos en la DMO ( $p = 0.490$ ; delta DMO = -0.02 g/cm<sup>2</sup>). El OR para la DE y el ABC fueron 1.98 [1.25-3.12] y 0.68 [0.589-0.765] para el TBS, respectivamente. Luego del ajuste por IMC, el TBS siguió siendo significativo (OR: 1.77 [1.10-2.83]). Por lo tanto, este estudio confirmó el potencial del TBS para discriminar entre individuos sanos y sujetos con fracturas por osteopenia mediante el uso de imágenes obtenidas con un densitómetro óseo de última generación.

Todos estos estudios han demostrado el potencial del TBS para discriminar entre pacientes sanos y aquellos con fracturas por osteoporosis de cadera, de columna o de cualquier sitio esquelético principal, independientemente del nivel de DMO y de la DMO en sí misma.

El aplastamiento vertebral tiene lugar cuando se produce una falla en la estructura cortical de mayor o menor extensión, dependiendo de cuán críticamente alterada se encuentre la porción afectada. No obstante, previo a la falla cortical final, patrones de carga de inactividad regional afectan a toda la sección, y la osteopenia trabecular refleja la reacción ósea a la inactividad regional. Por lo tanto, con la detección temprana del TBS es posible predecir fracturas en cualquier sitio. Además de la capacidad discriminatoria, el valor agregado del TBS en la densitometría mineral ósea para la evaluación del riesgo de fracturas ha sido documentado en estudios prospectivos.<sup>45,46</sup> De hecho, en el estudio de Manitoba,<sup>45</sup> de un total de 29 407 mujeres de 50 años o más, se identificaron fracturas por osteoporosis en 1 668 pacientes (5.7%), entre las que se incluyen 439 (1.5%) de columna y 293 (1.0%) de cadera (seguimiento promedio, 4.7 años). En las mujeres con fracturas graves de cadera y de columna por osteoporosis se identificaron valores de TBS y de DMO de columna significativamente más bajos (total,  $p < 0.0001$ ). El TBS y la DMO de columna fueron igualmente efectivos para predecir fracturas, y la combinación de ambos fue superior a cada parámetro por separado ( $p < 0.0001$ ). Para cada descenso de DS de la DMO total de cadera se halló un incremento del 67% en el riesgo ajustado por edad para cualquier tipo de fractura grave por osteoporosis, *versus* un 47% con la DMO de columna lumbar y un 35% con el TBS de columna lumbar.

El modelo combinado para DMO total de cadera y TBS de columna lumbar mostró una mejoría significativa (76% de incremento en el riesgo ajustado por edad) en la predicción de fracturas en comparación con los modelos basados en la DMO o el TBS aislados ( $p < 0.0001$ ). El mismo patrón fue hallado para modelos que combinan la DMO de columna lumbar con el TBS de columna lumbar, siendo el modelo combinado nuevamente superior a cada uno de los parámetros por separado ( $p < 0.0001$ ). Las pacientes fueron divididas según la categoría de TBS de columna lumbar (terciles) y de DMO de columna lumbar (normal, osteopenia, osteoporosis). Una tendencia constante de que a menor tasa de fracturas mayor TBS, tanto para la DMO total como para niveles específicos de DMO, fue hallada en columna lumbar, cadera total, cuello femoral, y puntaje T mínimo ( $p$  total =  $< 0.05$ ). Para todas las pacientes en conjunto, el OR para fracturas del tercil de TBS más bajo, comparado con el tercil medio,

fue de 1.57 [1.46-1.68] y para el tercil de TBS más bajo, comparado con el más alto, fue de 2.88 [2.74-3.01]. Dentro del subgrupo con osteopenia (definido por puntaje T mínimo o por sitios de DMO individuales), el OR para fracturas del tercil de TBS más bajo, en comparación con el más alto, fue coincidentemente mayor de 2. Los autores concluyeron que el TBS de columna predice fracturas por osteoporosis y brinda información que es independiente de la DMO de columna y de cadera. La combinación del índice de textura trabecular que brinda el TBS y la DMO mejora notablemente la predicción de fracturas en las mujeres posmenopáusicas.

Estos hallazgos han sido confirmados por otro estudio independiente.<sup>46</sup> El objetivo de dicha investigación fue evaluar la capacidad del TBS para predecir nuevas fracturas y mejorar prospectivamente la clasificación de fracturas del estudio OFELY. El TBS fue evaluado en 564 mujeres posmenopáusicas (de  $66 \pm 8$  años) de la cohorte del estudio OFELY, a las cuales se les realizó una DXA de columna entre los años 2000 y 2001. Durante un seguimiento promedio de  $7.8 \pm 1.3$  años, 94 mujeres sufrieron una fractura por fragilidad. Al momento de la DXA basal, las mujeres con nuevas fracturas eran significativamente mayores ( $70 \pm 9$  vs.  $65 \pm 8$  años), y tenían una DMO de columna (puntaje T:  $-1.9 \pm 1.2$  vs.  $-1.3 \pm 1.3$ ;  $p < 0.001$ ) y un TBS de columna ( $-3.1\%$ ;  $p < 0.001$ ) más bajos que las mujeres que no sufrieron nuevas fracturas. La magnitud de la predicción de las fracturas fue similar para la DMO (OR: 1.6 [1.2-2.0]) y para el TBS (OR: 1.7 [1.3-2.1]) de columna. Los autores concluyeron que estos dos parámetros predicen las fracturas en forma equivalente y que la combinación del puntaje T osteopéxico con el TBS más bajo ayudó a definir un subgrupo de pacientes con osteopenia que presentaban un riesgo más elevado de fracturas.

### Clasificación de las fracturas

En ambos estudios prospectivos previos, los autores analizaron el efecto del uso del TBS en relación con la clasificación de la DMO establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En ambos trabajos se informaron mejorías significativas. De hecho, en el estudio de Manitoba<sup>44</sup> se exploró un abordaje secuencial destinado a la reclasificación del riesgo mediante el uso de la DMO, seguido del TBS. De un total de 321 (19%) fracturas graves por osteoporosis en mujeres con DMO de columna lumbar normal, 93 (30%) se produjeron en el tercil de TBS más bajo, y 203 (63%) en los dos terciles más bajos. Además, 635 (38%) fracturas graves por osteoporosis fueron identificadas en pacientes con una DMO de columna lumbar en el intervalo osteopéxico, de los cuales 272 (43%) tenían un TBS en el tercil más bajo y 501 (79%) en los dos terciles más bajos. Sólo 899 de 7 157 (12.6%) mujeres con una DMO de columna lumbar en el intervalo osteoporótico tenían un TBS en el tercil más alto y sólo 51 de 712 (7.2%) de las pacientes que sufrieron fracturas tenían un TBS en el tercil más alto. El TBS hubiera reclasificado correctamente al 43% de los sujetos con fracturas ubicados en el intervalo osteopéxico de la DMO (vs. 30.5% de los sujetos sin fracturas) y al 29% de los ubicados en el intervalo normal de la DMO (vs. 20.2% de los individuos sin fracturas). En total, 365 (38%) de los sujetos con fracturas clasificados erróneamente por la DMO de columna lumbar como no osteoporóticos según la definición de la OMS se encontraban en el tercil de TBS más bajo, lo que sugiere una microarquitectura notablemente alterada.

Al utilizar los puntajes T mínimos de cadera o de columna según la clasificación de la OMS en lugar de los de co-

lumna lumbar aislados se hallaron resultados similares. En el estudio OFELY,<sup>45</sup> al utilizar la clasificación de la OMS, el 38% de las fracturas se produjeron en mujeres con osteoporosis (tasa de fracturas: 29%), el 47% en mujeres con osteopenia (tasa de fracturas: 16%) y el 15% en mujeres con un puntaje T  $> -1$  (tasa de fracturas: 9%). Al clasificar estas poblaciones según los terciles del TBS, se halló que el 47% de las fracturas tuvieron lugar en el tercil más bajo (tasa de fracturas: 23%), y que el 39% de las fracturas que se produjeron en mujeres con osteopenia se encontraban en el tercil de TBS más bajo. Al utilizar un abordaje similar (proceso de clasificación en dos pasos utilizando el puntaje T y el TBS) y seleccionando los sujetos del tercil de TBS más bajo, Del Río y col.,<sup>43</sup> en un estudio de casos y controles que incluyó pacientes con fracturas del cuello femoral y sin ellas y utilizó la evaluación del TBS y de la DMO de columna, reclasificó correctamente al 25% del total de personas con fracturas con un costo del 13% por sobrediagnóstico de los sujetos de control.

Si bien existe una mejora en la clasificación de los individuos con fracturas, ninguno de estos estudios utilizó umbrales óptimos ni brindó información acerca de la sensibilidad o la especificidad. Por lo tanto, se requieren más análisis para poder apreciar efectivamente el nivel de relevancia clínica.

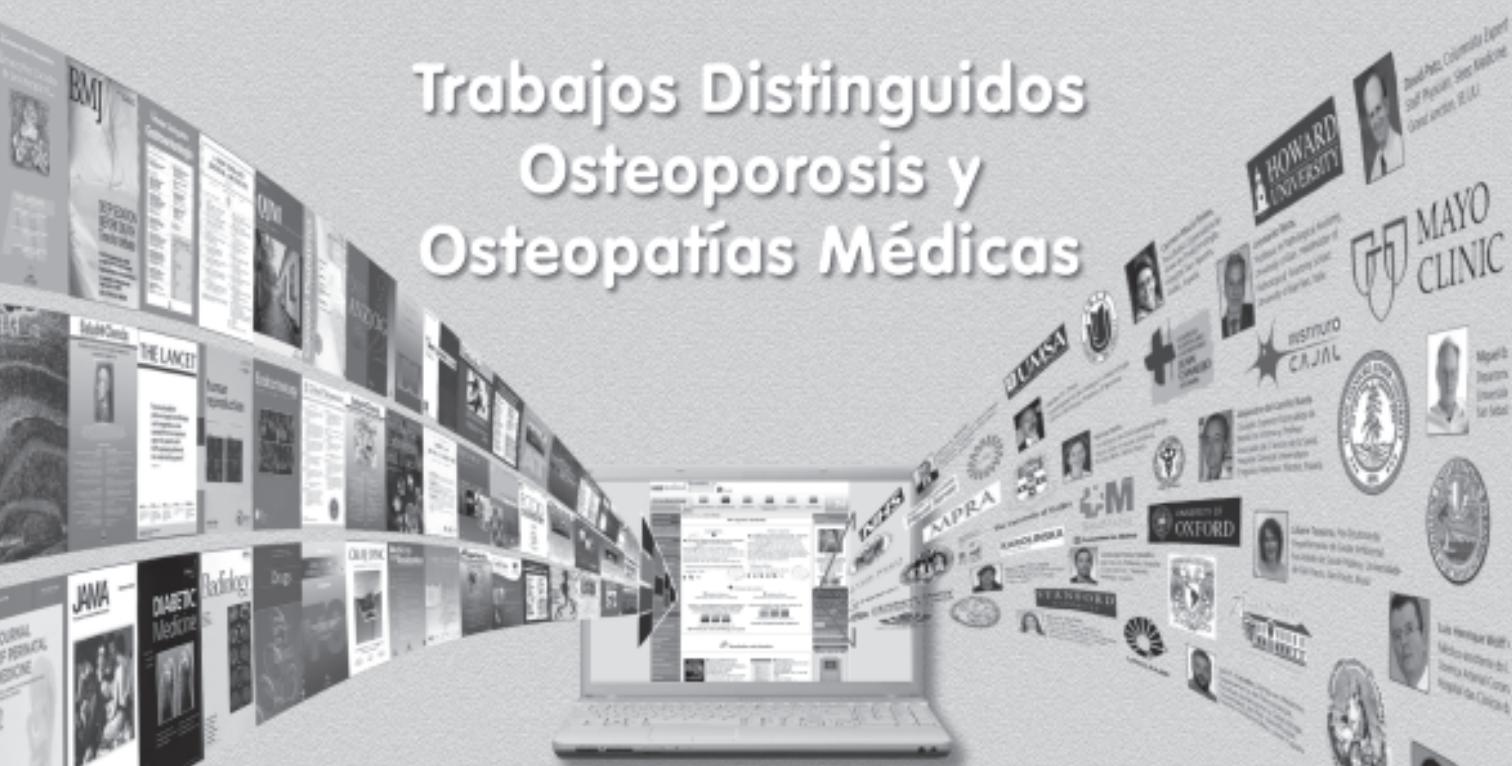
### Tratamiento

Hasta el momento, muy pocos estudios han investigado el efecto del tratamiento sobre el TBS de columna.<sup>47-49</sup> Teóricamente, el parámetro TBS, sobre el que influye el patrón trabecular, también debería verse influido por los tratamientos que tienen efecto sobre la microarquitectura ósea. Desde el punto de vista conceptual, la precisión informada para el TBS<sup>45</sup> es suficiente para monitorizar dicho efecto potencial. De hecho, la reproducibilidad a corto plazo fue del 2.1% para el TBS de columna y del 1.7% para la DMO de columna en 92 individuos con exámenes de DXA de columna repetidos llevados a cabo en un lapso de 28 días, y la pérdida ósea por TBS normal fue de aproximadamente 0.25% por año.<sup>47</sup> En la práctica, Krieg y col.<sup>48</sup> investigaron los efectos de los agentes antirresortivos sobre la microarquitectura ósea mediante el puntaje TBS en mujeres de 50 años o más. Se sabe que los agentes antirresortivos, como los bisfosfonatos, inducen un rápido incremento de la DMO durante el primer año de tratamiento y un mantenimiento parcial de la arquitectura ósea, con fuertes variaciones regionales en diferentes sitios esqueléticos e intraindividuales.

De la base de datos de DMO de la provincia de Manitoba, Canadá, se seleccionaron mujeres mayores de 50 años con exámenes de DXA de columna apareados, tanto a nivel basal como durante el seguimiento, y que no se encontraban recibiendo terapia de reemplazo hormonal (TRH) u otras drogas antirresortivas. Las pacientes fueron divididas en dos subgrupos: aquellas que no recibieron ninguna TRH o droga antirresortiva durante el seguimiento (no usuarias) y las que recibieron drogas antirresortivas, aunque no TRH, durante el seguimiento (usuarias) y con alto cumplimiento terapéutico (tasa de posesión de la medicación mayor del 75%) según la base de datos farmacéutica provincial. Se compararon los efectos del tratamiento antirresortivo sobre el TBS y la DMO en usuarias y no usuarias a nivel basal y durante un período de seguimiento promedio de 3.7 años. Los resultados fueron expresados como cambios en el porcentaje por año. Un total de 1 150 no usuarias y 534 usuarias reunieron los criterios de inclusión. A nivel basal, usuarias y no usuarias tenían una edad promedio de  $62.2 \pm 7.9$

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

vs.  $66.1 \pm 8.0$  años y un IMC promedio de  $26.3 \pm 4.7$  vs.  $24.7 \pm 4.0$   $\text{kg}/\text{m}^2$ , respectivamente. Las drogas antirresortivas que recibieron las usuarias fueron bisfosfonatos (86%), raloxifeno (10%) y calcitonina (4%). Durante el seguimiento, se observaron diferencias significativas en los cambios de DMO y de TBS ( $p < 0.0001$ ). En comparación con el nivel basal, en las no usuarias se observaron reducciones significativas en la DMO y el TBS promedio ( $-0.36 \pm 0.05$  % por año;  $-0.31 \pm 0.06$  % por año) ( $p < 0.001$ ). Un incremento significativo en la DMO promedio fue observado en las usuarias, en comparación con el nivel basal ( $+1.86 \pm 0.14$  % por año,  $p < 0.0018$ ). El TBS de las usuarias también se incrementó, comparado con el nivel basal ( $+0.20 \pm 0.08$  % por año,  $p < 0.001$ ), pero más lentamente que la DMO. En conclusión, los autores observaron un incremento significativo de la DMO de columna y un mantenimiento positivo de la microarquitectura ósea, medido mediante el TBS, con el tratamiento antirresortivo, mientras que el grupo que no recibió tratamiento sufrió pérdida tanto de la densidad como de la microarquitectura ósea.

Otros dos estudios piloto (información aún no publicada; datos internos) informaron el efecto del ranelato de estroncio y de la hormona paratiroidea (PTH) sobre la DMO y el TBS de columna. El primer estudio incluyó 24 mujeres en tratamiento con ranelato de estroncio (no se realizó la corrección del número atómico). Luego de 24 meses de seguimiento, la DMO y el TBS de columna promedio se incrementaron en un 13% y un 5%, respectivamente. No se halló correlación significativa alguna entre DMO y TBS delta, lo que demuestra un efecto independiente del estroncio sobre la DMO y sobre la microarquitectura. El segundo estudio incluyó 24 mujeres en tratamiento con PTH. No obstante, dado que tenemos diferentes períodos de seguimiento, estandarizamos el cambio delta de la DMO y del TBS por año. En promedio, observamos un incremento significativo en la DMO de columna del 5.4% por año, y del 2.2% por año para el TBS de columna. Nuevamente, la correlación entre DMO y TBS delta no fue significativa ( $R^2 = 4\%$ ), lo que sugiere que la PTH actúa en forma diferente sobre la DMO y sobre el TBS.

Maury y col.<sup>49</sup> informaron los resultados de un tratamiento quirúrgico. De hecho, ellos estudiaron la evolución de los parámetros de DMO y TBS en la columna de pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP) antes de la paratiroidectomía (PTX) y un año después de ella. El HPTP es una endocrinopatía muy común que con frecuencia se diagnostica durante la exploración biológica de pacientes con osteoporosis y es considerada como causa frecuente de osteoporosis secundaria. Estos autores informaron un estudio longitudinal del que participaron 29 mujeres posmenopáusicas de raza blanca con diagnóstico de HPTP, con una edad promedio de  $62.1 \pm 10.4$  años y un IMC promedio de  $25.5 \pm 6.5$   $\text{kg}/\text{m}^2$ , y que fueron operadas. Antes de la PTX, en todas las pacientes se midieron los niveles de calcio sérico total y ionizado, fosfato, PTH, telopéptido C del colágeno tipo 1, así como la tasa de reabsorción de calcio y fosfato urinario de 24 horas. La DMO y el TBS fueron evaluados en la columna anteroposterior (AP) (L1-L4) mediante DXA prodigy (GE-Lunar), QDR 4501 (Hologic) y TBS iNsite® (Med-Imaps), en los seis meses previos a la PTX y un año después. En ambas DXA se realizó una calibración cruzada utilizando un modelo personalizado de simulación. Se evaluaron correlaciones (prueba de Spearman) entre DMO y TBS prequirúrgicos y sus diferencias durante el período en estudio, y entre variables biológicas independientes entre sí. Además, se evaluaron las diferencias en los valores prequirúrgicos y posquirúrgicos con la prueba de Wilcoxon para

los datos apareados. Antes de la cirugía, la DMO y el TBS tenían una estrecha correlación ( $p < 0.0001$ ); de hecho, el TBS explicaría el 45% de la DMO. Antes de la PTX, ni la DMO ni el TBS tenían correlación con ninguno de los parámetros biológicos. Luego de la PTX, la DMO y el TBS se incrementaron en un  $4.7 \pm 5.4\%$  y en un  $1.6 \pm 4\%$ , respectivamente, sin existir correlación entre la ganancia de ambos parámetros. El calcio sérico total hallado en el prequirúrgico se correlacionó ( $p = 0.035$ ) con la ganancia de la DMO un año después de la cirugía. No se halló ninguna otra correlación entre los parámetros biológicos prequirúrgicos y los cambios posquirúrgicos de la DMO o del TBS. Este estudio fue el primero en informar cambios en la DMO de columna y en la microarquitectura ósea, evaluados ambos mediante DXA, en mujeres con HPTP y luego de una PTX. En concordancia con información publicada previamente, la DMO de columna se incrementó luego de la PTX, mientras que el TBS tuvo un aumento más leve. Este último resultado coincide con lo que fue publicado cuando las biopsias de cresta iliaca fueron analizadas longitudinalmente luego de la PTX, es decir, un incremento en el TbTh y en el TbSp.

Los resultados generales son alentadores, pero es claro que aún se requiere una evaluación más profunda mediante estudios a doble ciego y controlados con placebo. La ventaja del TBS es que puede ser evaluado retrospectivamente. Por lo tanto, la mayor parte de los ensayos clínicos actuales y pasados pueden ser investigados para demostrar el efecto que tienen sobre el TBS de columna las distintas drogas que afectan el metabolismo óseo.

#### Utilidad en la osteoporosis secundaria

La osteoporosis secundaria puede surgir como resultado de los efectos de una enfermedad subyacente o debido al tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, por uso de corticoides). De hecho, la mayor parte de las veces, la osteoporosis secundaria es el resultado de una combinación de factores de riesgo y enfermedades crónicas, asociados con su tratamiento. El efecto de estos factores de riesgo, tratamientos y enfermedades sobre la densidad ósea suele estar bien documentado; en cambio, los estudios que demuestran dicho efecto sobre la arquitectura ósea son escasos. No obstante, se ha postulado que este efecto sobre la microarquitectura ósea debería ser más importante que sobre la DMO aislada. Por ejemplo, la terapia con glucocorticoides (GC) a largo plazo induce una rápida pérdida ósea e incrementa el riesgo de fracturas de manera independiente de la DMO.<sup>50</sup> Este mecanismo podría estar relacionado con una alteración en la microarquitectura ósea, tal como se describe según los parámetros histomorfométricos.

Colson y col.<sup>51</sup> estudiaron la alteración de la microarquitectura del hueso trabecular en el estudio Mujeres Tratadas con Glucocorticoides en la Práctica Clínica. El TBS y la DMO de columna AP fueron evaluados en 136 mujeres de 45 a 80 años que recibían GC ( $\geq 5$   $\text{mg}/\text{día}$ , por un año o más). Estos autores demostraron que las pacientes tratadas con GC se caracterizaban por una disminución del 4% en el TBS ( $p < 0.0001$ ), en comparación con los valores normales para la edad, mientras que no se observó ningún cambio en la DMO ( $p = 0.49$ ). Resultados similares fueron hallados aun con 5  $\text{mg}/\text{día}$  de GC ( $-3.5\%$  de TBS,  $p = 0.0012$ ).

Esta degradación de la microarquitectura fue confirmada independientemente del nivel de DMO. De hecho, el TBS disminuyó un 5.7% ( $p = 0.0001$ ) en mujeres con osteoporosis (según criterios de la OMS) y un 2.9% ( $p = 0.003$ ) en mujeres con osteopenia. Asimismo, estos

hallazgos fueron aun más notorios al tomar en cuenta el estado y el número de fracturas. Los autores observaron una disminución del 3.4% en el TBS para las pacientes tratadas con GC que no sufrieron fracturas ( $p = 0.0001$ ), del 6.2% ( $p = 0.0007$ ) para las que tuvieron fracturas vertebrales osteoporóticas (FVO) (grado 2 o mayor), del 4.6% ( $p = 0.035$ ) para las que presentaron una fractura osteoporótica (FOP) y del 7.8% ( $p < 0.002$ ) para las que sufrieron dos o más FOP. Además, el OR ajustado por edad para el TBS fue de 1.60 [1.04-2.47] para FOP y de 1.62 [1.02-2.59] para FVO, mientras que no se halló un OR significativo para la DMO (1.47 [0.96-2.26] y 1.56 [0.97-2.51] para FOP y FVO, respectivamente). Los autores concluyeron que las mujeres tratadas con GC presentan un deterioro significativo de la microarquitectura ósea, según lo evaluado por el TBS, el cual se agrava con la presencia, el tipo y el número de fracturas, y es independiente del nivel de DMO. El método del TBS parece constituir una técnica no invasiva adecuada para la evaluación de la microarquitectura vertebral en la práctica clínica de pacientes tratados con GC.

Breban y col.<sup>52</sup> estudiaron la combinación del TBS y la DMO para la detección del riesgo de fracturas vertebrales en una población de pacientes con artritis reumatoidea tratados o no tratados con GC. Del estudio participaron 140 mujeres de  $55.9 \pm 14.0$  años, con AR de  $15.2 \pm 10.2$  años de evolución; 94 se encontraban en tratamiento con corticoides (dosis promedio de  $6.7 \pm 4.7$  mg/día) y 129 con una droga modificadora de la enfermedad. Se evaluaron fracturas vertebrales de T4 a L4 utilizando el *software* de Evaluación de Fracturas Vertebrales del dispositivo de DXA. Los puntajes T promedio de columna y cadera fueron  $-0.9 \pm 1.4$  y  $-1.6 \pm 1.0$  para pacientes tratadas con GC y  $-0.8 \pm 1.5$  y  $-1.5 \pm 1.1$  para las no tratadas con GC. No se observaron diferencias en la DMO entre los grupos, pero el TBS fue  $1.19 \pm 0.11$  y  $1.23 \pm 0.09$  en pacientes tratadas y no tratadas con GC, respectivamente ( $p = 0.03$ ). En la población total, el ABC para la predicción del riesgo de fracturas vertebrales fue más alta en el modelo del TBS (0.736) que en el modelo de la DMO (0.670 para DMO de columna; 0.705 para DMO de cadera; 0.708 para DMO de cuello femoral). Los autores calcularon un umbral de TBS (1.173) que corresponde a la mejor sensibilidad (75%) y especificidad (66%) según las curvas ROC. Entre las pacientes sin osteoporosis ( $n = 97$ ), 13 sufrieron fracturas vertebrales y 8 de ellas tenían un TBS menor de 1.173. Por lo tanto, concluyeron que el TBS brindó información adicional, en comparación con la DMO aislada, en la evaluación del riesgo de fracturas vertebrales en una población de pacientes con artritis reumatoidea, en tratamiento con GC o sin él.

Maury y col.<sup>53</sup> evaluaron los parámetros de DMO y TBS de columna en pacientes con anorexia nerviosa. Llevaron a cabo un estudio transversal del que participaron 73 mujeres jóvenes con anorexia nerviosa, con una edad promedio de  $21.3 \pm 7.1$  años y un IMC de  $15.8 \pm 2.2$  kg/m<sup>2</sup>, y 74 mujeres jóvenes sanas, con una edad promedio de  $21.3 \pm 7.1$  años y un IMC de  $21.6 \pm 2.5$  kg/m<sup>2</sup>. La DMO volumétrica y el TBS fueron evaluados en la columna AP (L1-L4) con DXA *prodigy* (GE-Lunar). Los efectos que la actividad física, el tipo de amenorrea y el tipo de anorexia nerviosa (restrictiva o atracón/purgativa) ejercieron sobre la DMO volumétrica y el TBS fueron evaluados utilizando grupos comparativos. Para las pacientes con anorexia nerviosa, los valores de TBS y las variables clínicas fueron evaluados según la presencia o ausencia de baja DMO, definida con un puntaje  $Z \leq -2$  en la columna lumbar. Se obtuvieron valores de DMO volumétrica, TBS, peso, IMC,

masa grasa y masa magra más bajos en el grupo de pacientes con anorexia nerviosa que en el grupo control. Para el grupo con anorexia nerviosa, la DMO volumétrica y el TBS mostraron una correlación significativa baja ( $p < 0.05$ ) con la gravedad de la anorexia (peso;  $r = 0.27-0.59$ ), mientras que la masa grasa y la masa magra sólo obtuvieron una baja correlación con el TBS ( $r = 0.30$  y  $r = 0.56$ , respectivamente). Los autores también encontraron que las participantes que practicaban actividad física (49%) obtuvieron una DMO volumétrica significativamente más alta ( $p = 0.011$ ), mientras que no se obtuvo una diferencia significativa para el TBS. Además, hallaron que aquellas que sufrían anorexia nerviosa restrictiva (70%) obtuvieron un TBS (peor microarquitectura;  $p = 0.027$ ) y un peso ( $p = 0.026$ ) significativamente más bajos que las que sufrían anorexia nerviosa de tipo atracón/purgativa; en cambio, la DMO volumétrica no mostró diferencias significativas ( $p = 0.91$ ). Finalmente, demostraron que las pacientes con baja DMO (puntaje  $Z \leq -2$ ) tenían valores de TBS, peso y masa magra más bajos que las otras ( $p < 0.05$ ). Estos resultados coinciden con lo hallado en la literatura sobre la DMO volumétrica y las variables clínicas. Los autores concluyeron que el TBS, como parámetro de microarquitectura, puede ser un buen marcador indirecto para ser utilizado en la evaluación de la gravedad y el tipo de anorexia nerviosa, lo que también agrega valor a la DMO volumétrica.

### Osteoartritis de columna

La osteoartritis de columna es una enfermedad frecuente en adultos mayores.<sup>54</sup> En la edad avanzada, la osteoartritis modifica los parámetros de columna, mientras que la cadera se ve mucho menos afectada por estos cambios. Se sabe que la osteoartritis genera un incremento artificial de la DMO en la DXA, el cual es proporcional a su gravedad.<sup>55</sup>

Los efectos de la osteoartritis sobre el TBS fueron evaluados por Winzenrieth y col.<sup>56</sup> en un estudio transversal en el que participaron 390 pacientes de raza blanca. El grupo en estudio estaba compuesto por 141 casos de artrosis (según la definición de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica), presente sólo a nivel de la vértebra L4, con una edad promedio de  $66.0 \pm 8.3$  años y un IMC promedio de  $25.2.8 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup>, y 249 sujetos control sin artrosis, con una edad promedio de  $64.1 \pm 6.9$  años y un IMC promedio de  $24.8 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup>. Los casos fueron clasificados según la gravedad de la artrosis, definida por las diferencias entre L3 y L4 expresadas en la desviación estándar del puntaje T (intervalos de gravedad del puntaje T entre 1 y 3.5). Con el fin de validar los grupos de casos y controles, se llevó a cabo una comparación entre la información de la DMO y del TBS de estos grupos a nivel L1-L3. Además, los valores del TBS de los sujetos control fueron comparados con la información de la normativa francesa del TBS a nivel de L1-L4.<sup>47</sup> La DMO y el TBS fueron evaluados en columna AP (L1-L4) con DXA *prodigy* (GE-Lunar) y TBS *iNsight*® (Med-Imaps). Los autores no hallaron diferencias significativas entre casos y controles para la DMO ni para el TBS a nivel de L1-L3. A nivel de L4, las diferencias entre los casos y los controles para la DMO eran significativamente más altas, con un incremento del 19%, en comparación con los valores del grupo control; en cambio, no se hallaron diferencias significativas para el TBS. Además, se obtuvo una baja, aunque significativa, correlación entre la DMO y la gravedad de la artrosis ( $r = 0.503$ ;  $p < 0.001$ ), mientras que no se obtuvo correlación alguna para el TBS ( $r = -0.067$ ;  $p = 0.426$ ). Este estudio ha demostrado que la osteoartritis y su gra-

vedad no tienen efectos significativos sobre el TBS, mientras que se obtuvo un efecto más importante sobre la DMO. Por lo tanto, el TBS puede ser utilizado para evaluar la microarquitectura ósea aun en presencia de osteoartritis.

### Factores de riesgo clínico

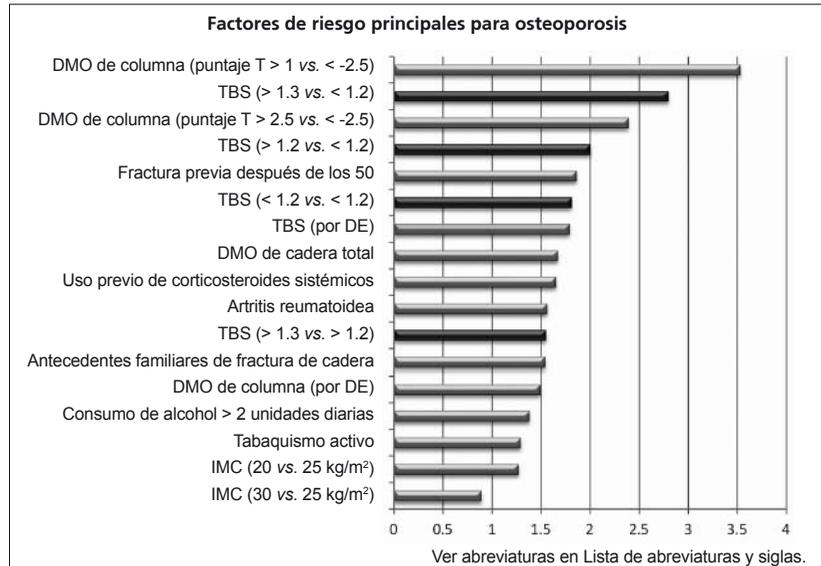
Para constituir realmente un valor agregado, un factor de riesgo clínico (FRC) debe ser parcial o totalmente independiente de la DMO y debe poder predecir fracturas por osteoporosis. Asimismo, idealmente, es deseable que un FRC sea reversible (con tratamiento o sin él) y, en lo posible, cuantificable (por ejemplo, duración y dosis de GC). Hasta el momento, existen varios FRC principales reconocidos; los más importantes son: fractura previa, antecedentes familiares de fractura de cadera, uso sistémico de corticoides en alguna oportunidad, tabaquismo activo, consumo de más de dos unidades de alcohol por día, artritis reumatoidea, caídas múltiples, etcétera.

Muchos de estos factores son indicadores indirectos de la calidad ósea (independientes de la DMO), algunos son reversibles, pero muy pocos son cuantificables (en su mayoría, sí/no).

En los estudios actuales se ha demostrado que el TBS predice las fracturas independientemente de la DMO (en relación con la calidad ósea y el patrón trabecular) e independientemente de los FRC principales; además, es reversible luego de ciertos tratamientos y es cuantificable. Asimismo, en términos de poder predictivo, el TBS es comparable a la mayoría de los FRC principales (Figura 1) y, por lo tanto, puede ser utilizado como uno de ellos.

### Conclusión

El puntaje TBS es un indicador de la calidad y del patrón de la microarquitectura ósea trabecular que no se encontraba disponible previamente en la práctica clínica



**Figura 1.** Riesgo relativo promedio para fracturas osteoporóticas graves por desviación estándar de presencia/ausencia de factores de riesgo clínico principales (de metanálisis). El puntaje TBS obtuvo un valor predictivo similar al de la mayoría de los factores de riesgo clínico principales.

que no genera radiación extra para el paciente. Por lo tanto, el TBS constituye un parámetro promisorio como complemento de la DMO, fácilmente aplicable y de bajo costo para la evaluación del riesgo de fracturas y la identificación de pacientes que potencialmente pudieron haber sido clasificados erróneamente con el uso de la DMO aislada. En este sentido, el método es más exacto para definir el perfil de riesgo individual y, por lo tanto, para seleccionar la solución más adecuada y rentable para nuestros pacientes. Si bien aún se espera que se definan umbrales clínicos óptimos para el TBS y se elaboren pautas y normas oficiales por parte de las sociedades médicas, está comprobado científicamente que el TBS puede ser utilizado como factor de riesgo clínico principal adicional. Como tal, se podrá integrar fácilmente a las pautas médicas actuales. No obstante, las investigaciones que se están llevando a cabo sobre los distintos usos del TBS están en proceso y deberán ser debatidas muy pronto.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicalud.com

**Conflicto de interés:** TBS iN Sight Software es un producto de Med-Maps. Didier Hans es copropietario de la patente del TBS y tiene las correspondientes acciones por propiedad.

#### Lista de abreviaturas y siglas

DMO, densidad mineral ósea; DXA, absorciometría de rayos X de energía dual; TCCp, tomografía computarizada cuantitativa periférica; RM, resonancia magnética; 3D, tridimensional; 2D, bidimensional; FEXI, análisis de elementos limitados a las imágenes de rayos X; TBS, *Trabecular Bone Score*; BV/TV, fracción de volumen óseo; TbTh, espesor trabecular; TbN, número de trabéculas; TbSp, separación entre las trabéculas; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza; ABC, área bajo la curva; IMC, índice de masa corporal; OMS, Organización Mundial de la Salud; TRH, terapia de reemplazo hormonal; PTH, hormona paratiroidea; HPTP, hiperparatiroidismo primario; PTX, paratiroidectomía; AP, anteroposterior; GC, glucocorticoides; FVO, fractura vertebral osteoporótica; FOP, fractura osteoporótica; FRC, factor de riesgo clínico.

#### Cómo citar este artículo

Didier H, del Río L, Muzzi Camargos B, Rui Mascarenhas M, Tamayo JA, Gómez Acotto C. Valor clínico del puntaje *Trabecular Bone Score* (TBS) calculado a partir de la absorciometría de rayos X de energía dual de columna. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 17(3):4-13, Jun 2015.

#### How to cite this article

Didier H, del Río L, Muzzi Camargos B, Rui Mascarenhas M, Tamayo JA, Gómez Acotto C. Clinical importance of the *Trabecular Bone Score* obtained from spine dual-energy X-ray absorptiometry. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 17(3):4-13, Jun 2015.

## Autoevaluación del artículo

La osteoporosis secundaria puede surgir como resultado de los efectos de una enfermedad subyacente o debido al tratamiento de alguna afección.

¿Cuál de las siguientes enfermedades es causa frecuente de osteoporosis secundaria?

- A, Hiperparatiroidismo primario; B, Hipoparatiroidismo primario; C, Hipertiroidismo primario; D, Hipotiroidismo primario; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/125256](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/125256)

### Bibliografía

- Czerwinski E, Badurski JE, Marciniowska-Suchowierska E, Osieleńiac J. Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation. *Ortop Traumatol Rehabil* 9:337-56, 2007.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 19(4):385-97, 2009.
- Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, McClung MR, Papapoulos S, Rizzoli R et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines. *Clin Ther* 21(6):1025-44, 1999.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17:1726-33, 2006.
- Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Mortality following fractures in older women. The Study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med* 156:1521-5, 1996.
- Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA* 285:2736-42, 2001.
- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 12:1761-8, 2009.
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 22:465-75, 2007.
- Davies KM, Stegman MR, Heaney RP, Recker RR. Prevalence and severity of vertebral fracture: The Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporos Int* 6(2):160-5, 2005.
- Leslie WD, Lix LM, Langsetmo L, Berger C, Goltzman D, Hanley DA, Adachi JD, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Construction of a FRAX® model for the assessment of fracture probability in Canada and implications for treatment. *Osteoporos Int*. In press.
- Adler RA. The need for increasing awareness of osteoporosis in men. *Clin Cornerstone* 8(Suppl 3):S7-S13, 2006.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17(12):1726-33, 2006.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843:1-129, 1994.
- Johnell O, Kanis JA, Oden E, Johansson H, De Laet C, Delmas P et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 20(7):1185-94, 2005.
- Hordon LD, Raisi M, Paxton S, Beneton MM, Kanis JA, Aaron JE. Trabecular architecture in women and men of similar bone mass with and without vertebral fracture: Part I. 2-D histology. *Bone* 27(2):271-6, 2000.
- Link TM, Majumdar S. Current diagnostic techniques in the evaluation of bone architecture. *Curr Osteoporos Rep* 2(2):47-52, 2004.
- Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin* 21(7):1049-56, 2005.
- Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology* 47:9-16, 2008.
- Bredella MA, Misra M, Miller KK, Madisch J, Sarwar A, Cheung A, Klibanski A, Gupta R. Distal radius in adolescent girls with anorexia nervosa: trabecular structure analysis with high-resolution flat-panel volume CT. *Radiology* 249(3):938-46, 2008.
- Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. *J Mag Res Imag* 27:854-859, 2008.
- Caligiuri P, Giger ML, Favus MJ, Jia H, Doi K, Dixon LB. Computerized radiographic analysis of osteoporosis: preliminary evaluation. *Radiology* 186:471-474, 1993.
- Samarabandu J, Acharya R, Hausmann E, Allen K. Analysis of bone X-rays using morphological fractals. *Medical Imaging IEEE* 12:466-470, 1993.
- Prouteau S, Ducher G, Nanyan P, Lemineur G, Benhamou L, Courteix D. Fractal analysis of bone texture: a screening tool for stress fracture risk? *Eur J Clin Invest* 34:137-142, 2004.
- Gregory JS, Stewart A, Undrill PE, Reid DM, Aspden RM. Identification of hip fracture patients from radiographs using Fourier analysis of the trabecular structure: a cross-sectional study. *BMC Med Imaging* 4:4, 2004.
- Chappard D, Guggenbuhl P, Legrand E, Basle ME, Audran M. Texture analysis of X-ray radiographs is correlated with bone histomorphometry. *J Bone Miner Res* 23:24-29, 2005.
- Vokes TJ, Giger ML, Chinander MR, Karrison TG, Favus MJ, Dixon LB. Radiographic texture analysis of densitometer-generated calcaneus images differentiates postmenopausal women with and without fractures. *Osteoporos Int* 17:1472-1482, 2006.
- Bonnick SL. Bone densitometry in clinical practice application and interpretation. Second edition. Human Press Inc., Totowa, NJ, 2004.
- Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative approach. *J Bone Miner Res* 8:1137-1148, 1993.
- Dubouef F, Bauer DC, Chapurlat RD, Dintin JM, Delmas P. Assessment of vertebral fracture using densitometric morphometry. *J Clin Densitom* 8:362-368, 2005.
- Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Gluer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 8:1211-1217, 1993.
- Center JR, Nguyen TV, Pocock NA. Femoral neck axis length, height loss and risk of hip fracture in males and females. *Osteoporos Int* 8:75-81, 1998.
- Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, Scott WW, Jr., Rao GU. Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest Radiol* 25(1):6-18, 1990.
- Nakamura T, Turner CH, Yoshikawa T, et al. Do variations in hip geometry explain differences in hip fracture risk between Japanese and white Americans? *J Bone Miner Res* 9(7):1071-1076, 1994.
- Langton CM, Pisharody S, Keyak JH. Comparison of 3D finite element analysis derived stiffness and BMD to determine the failure load of the excised proximal femur. *Med Eng Phys* 31:668-672, 2009.
- Boehm HF, Vogel T, Pantoleon A, Burklein D, Bitterling H, Reiser M. Differentiation between postmenopausal women with and without hip fractures: enhanced evaluation of clinical DXA by topological analysis of the mineral distribution in the scan images. *Osteoporos Int* 18:779-787, 2007.
- Pothuau L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 42:775-87, 2008.
- Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuau L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations between TBS, measured using antero-posterior DXA acquisition, and 3D parameters of bone micro-architecture: an experimental study on human cadavre vertebrae. *J Clin Densitom* 14(3):302-311, 2011.
- Piveteau T, Winzenrieth R, Hans D. Trabecular Bone Score (TBS) the new parameter of 2D texture analysis for the evaluation of 3D bone micro architecture status. *J Clin Densitom* 14(2):169, 2011.
- Winzenrieth R, Piveteau T, Hans D. Assessment of correlations between 3D  $\mu$ CT microarchitecture parameters and TBS: effects of resolution and correlation with TBS DXA measurements. *J Clin Densitom* 14(2):169, 2011.
- Pothuau L, Barthe N, Krieg M-A, Mehsen N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the potential use of Trabecular Bone Score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom* 12(2):170-6, 2009.
- Rabier B, Héraud A, Grand-Lenoir C, Winzenrieth R, Hans D. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of Trabecular Bone Score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone* 46(1):176-81, 2010.
- Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of Trabecular Bone Score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int* 86(2):104-9, 2010.
- Winzenrieth R, Cormier C, Del Rio L, Di Gregorio S. Is bone micro-architecture status at spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. IOF-ECCEO, Valencia, Mars 2011. Osteoporosis International - accepted.
- Colson F, Winzenrieth R. Assessment of osteopenic women microarchitecture with and without osteoporotic fracture by TBS on a new generation bone densitometer. ISCD Annual meeting, Miami, USA, 2011.
- Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone Micro-Architecture Assessed by TBS Predicts Osteoporotic Fractures Independent of Bone Density: The Manitoba Study. *J Bone Miner Res* 26(11):2762-9, 2011.
- Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular Bone Score helps classifying women at risk of fracture: a prospective analysis within the OFELY Study. *J Bone Miner Res Suppl*. ASBMR, Toronto, CA October 2010.
- Dufour R, Héraud A. Lumbar Spine microarchitecture in French women derived from DXA scan: TBS normative data. ISCD Annual meeting, Orlando, USA, 2009.
- Krieg M-A, Goertzen A, Leslie WD, Hans D. Effects of antiresorptive agents on bone micro-architecture assessed by Trabecular Bone Score in women age 50 and older: The Manitoba Prospective Study. *Bone* 48(Suppl. 2):S217, 2011.
- Maury E, Winzenrieth R, Souberbielle JC, Cormier C. BMD and TBS micro architecture parameters assessment at spine in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) before and one year after parathyroidectomy. Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Toronto, Canada; Oct. 15-19, 2010.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 19(6):893-899, 2004.
- Colson F, Rabier B, Vignon E. Trabecular bone microarchitecture alteration in glucocorticoids treated women in clinical routine? A TBS evaluation. Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Denver, USA; Sept. 12-15, 2009. SU0452 (full article submitted).
- Bréban S, Kolta S, Briot K, Ghazi M, Fechtenbaum J, Dougados M, Roux C. Combination of Bone Mineral Density and Trabecular Bone Score for vertebral fracture prediction in secondary osteoporosis. Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Toronto, Canada; Oct. 15-19, 2010. SA0297.
- Maury E, Guignat L, Winzenrieth R, Cormier C. BMD and TBS microarchitecture parameter assessment at spine in patient with anorexia nervosa. Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Denver, USA; 2009. September. MO0017 (full article submitted).
- Kellgren JH, Lawrence JS. Osteoarthritis and disc degeneration in an urban population. *Ann Rheum Dis* 34:379-387, 1975.
- Peel NF, Barrington NA, Blumsohn A, Colwell A, Hannon R, Eastell R. Bone mineral density and bone turnover in spinal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 54:867-71, 1995.
- Winzenrieth R, Dufour R, Popova Y, Hans D. Spine osteo-arthritis has no effect on TBS assessment: A site matched study with BMD. *JCD* 13(1):130-131.

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 SICC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## 1 - Efectos de los Agonistas y Antagonistas Beta-2 Adrenérgicos sobre el Metabolismo Óseo: Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado

Veldhuis-Vlug AG, Tanck MW, Bisschop PH y colaboradores

University of Amsterdam, Amsterdam y otros centros participantes; Países Bajos

[The Effects of Beta-2 Adrenergic Agonist and Antagonist on Human Bone Metabolism: A Randomized Controlled Trial]

Bone 71:196-200, Feb 2015

*A diferencia de lo observado en estudios con ratones modificados genéticamente (ratones knockout), no se demostró que los fármacos agonistas selectivos beta-2 o antagonistas no selectivos de los receptores beta adrenérgicos tengan efectos sobre el metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas.*

En varias investigaciones efectuadas sobre ratones modificados genéticamente (ratones *knockout*) se demostró que el sistema nervioso simpático (SNS) cumple un papel en la regulación del metabolismo óseo de estos animales. La inhibición o estimulación de los receptores beta adrenérgicos (RBA) aumenta o disminuye la masa ósea, respectivamente. Se desconoce si este control del sistema simpático existe también en los seres humanos. Numerosos estudios clínicos han investigado la asociación entre fármacos bloqueadores y el riesgo de fracturas, cuyos resultados son discutibles. Tanto las poblaciones evaluadas como las preparaciones y las dosis de los bloqueantes beta fueron muy variadas, al igual que la presencia de comorbilidades y fármacos adicionales; no obstante, el metanálisis demostró una correlación con la disminución significativa en el riesgo de fracturas, aunque de escasa magnitud. Por otra parte, el efecto de los agonistas de los RBA sobre el hueso ha sido poco evaluado y, generalmente, se hizo en poblaciones con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo cual conlleva la probable utilización concomitante de glucocorticoides. Esto podría influir sobre los resultados observados, por lo cual los autores consideran prioritario que se realicen estudios acerca de los efectos sobre el metabolismo óseo de los agentes bloqueantes y agonistas de los RBA.

Con el objetivo de establecer los efectos de un agonista selectivo de los RBA-2 sobre el metabolismo óseo en mujeres sanas posmenopáusicas, los autores llevaron a cabo este ensayo clínico, controlado y aleatorizado, basado en la hipótesis de que este fármaco incrementaría el recambio óseo, en forma similar a lo observado en roedores. En la investigación se evaluaron los efectos en mujeres que recibían terapia de reemplazo con estrógenos y también los efectos de un antagonista no selectivo de los RBA, en forma similar a lo realizado en estudios previos.

## Material y métodos

Se trató de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, de grupos paralelos y múltiples, efectuado en el Departamento de Endocrinología del Centro Médico Académico de la Universidad de Ámsterdam, Países Bajos, entre mayo de 2010 y septiembre de 2012. Las mujeres fueron asignadas al tratamiento, al azar, por medio de un sistema informático; tanto los investigadores como el personal de laboratorio desconocían dicha distribución. El protocolo de investigación contó con la aprobación ética correspondiente y las participantes brindaron su consentimiento informado por escrito antes de su inclusión en el estudio.

La población abarcó a 32 mujeres posmenopáusicas sanas, cuya última menstruación había tenido lugar entre 12 y 60 meses antes de la incorporación en el protocolo. Se consideraron como criterios de exclusión, la presencia de enfermedades o el uso de fármacos que afecten al metabolismo óseo, al igual que las contraindicaciones para recibir agonistas o antagonistas beta adrenérgicos o terapia con estrógenos. Las participantes fueron asignadas al azar en grupos de a 8, para recibir una de las siguientes alternativas de tratamiento durante 12 semanas: en primer lugar, 2 mg diarios de 17-beta estradiol; en segundo lugar, 2 mg diarios de 17-beta estradiol y 5 mg diarios de terbutalina; en tercer lugar, 80 mg diarios de propranolol de liberación prolongada o, por último, ningún tratamiento.

Al inicio de la investigación se confeccionó una historia clínica completa, con evaluación de talla y peso; además, se efectuaron estudios de densitometría de rayos X de energía dual, electrocardiogramas y extracción de sangre venosa en ayunas, para determinaciones de calcio, fosfato, albúmina, parathormona, 25-hidroxivitamina D, marcadores de recambio óseo, urea y creatinina. Las participantes completaron cuestionarios que evaluaron el cumplimiento y los efectos colaterales de la medicación indicada, a las 4, 8 y 12 semanas del estudio. En esos momentos también se efectuaron extracciones de sangre en ayunas para la determinación de marcadores de recambio óseo.

Los criterios principales de valoración fueron las variaciones, luego de 12 semanas, de las concentraciones séricas del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX), como marcador de resorción ósea, y del marcador de formación propéptido N-terminal del protocógeno tipo I (P1NP). Ambos parámetros se consideran los marcadores internacionales de referencia para evaluar resorción y formación ósea, recomendados por la *International Osteoporosis Foundation* y la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. Además, luego de las 12 semanas se establecieron las concentraciones séricas de osteocalcina, marcador de resorción ósea evaluado en un estudio de intervención previo, utilizado habitualmente en la práctica clínica.

Las determinaciones se efectuaron por medio de técnicas de inmunoensayo y colorimétricas, de acuerdo con el parámetro evaluado. Asimismo, todas las muestras se recolectaron y conservaron siguiendo los mismos procedimientos.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó con SPSS y el paquete estadístico R para Windows; todas las pruebas estadísticas fueron bidireccionales. Se consideró significativo un valor de  $p$  de 0.05. Los efectos de la intervención se evaluaron en todos los puntos temporales, por medio de un modelo de análisis lineal mixto. La comparación entre los grupos de intervención luego de las 12 semanas, el análisis *post hoc* y las correcciones para pruebas múltiples se efectuaron por medio de las pruebas de Tukey. Se utilizó un modelo ANOVA para calcular la potencia estadística y el tamaño de la muestra.

## Resultados

Fueron seleccionadas 38 participantes que reunían los criterios de inclusión; 2 no completaron el estudio por efectos colaterales del tratamiento y otras 4 no recibieron la intervención indicada o no completaron las evaluaciones. Se comprobó un 99% de cumplimiento de la medicación, sin diferencias entre los grupos. No se registraron eventos adversos graves.

Las determinaciones de los marcadores evaluados al comienzo del estudio no mostraron diferencias entre los grupos y estuvieron dentro de los valores normales. De acuerdo con el modelo lineal mixto, los análisis estadísticos mostraron un efecto general significativo del tratamiento y del tiempo, tanto sobre el P1NP ( $p = 0.001$  para ambos) como sobre el CTx ( $p = 0.003$  y  $p = 0.0015$ , respectivamente); por su parte, para la osteocalcina no se comprobaron efectos del tratamiento ni del tiempo.

En los análisis *post hoc* se observó que, en comparación con el grupo control, los marcadores P1NP y CTx disminuyeron en forma significativa en el grupo que recibió 17-beta estradiol ( $p < 0.001$  y  $p = 0.039$ , respectivamente). El tratamiento combinado con terbutalina y 17-beta estradiol redujo significativamente los niveles de P1NP ( $p = 0.039$ ), pero no los de CTx ( $p = 0.242$ ), frente al grupo control; sin embargo, al comparar el grupo de terbutalina y de 17-beta estradiol con el de este último solo, no se observaron diferencias en las cifras de P1NP y CTx. Tampoco hubo discrepancias significativas en estos marcadores al comparar el grupo de propranolol con el grupo control ( $p = 0.709$  para P1NP y  $p = 0.981$  para CTx).

## Discusión

Los resultados del presente estudio indicaron que, luego de 12 semanas de tratamiento con propranolol (beta antagonista no selectivo) o terbutalina (agonista beta-2 selectivo), no se vio afectado el metabolismo óseo, evaluado por las variaciones en las concentraciones séricas de los marcadores de recambio óseo P1NP, CTx y osteocalcina.

Según señalan los autores, no se pueden excluir variaciones de poca magnitud que estén por debajo

de los umbrales establecidos en este trabajo, pero los resultados obtenidos no permiten confirmar que en el hueso del ser humano se produzcan los mismos efectos farmacológicos de la estimulación o inhibición beta adrenérgica observados en roedores.

Con respecto a investigaciones previas, en una de ellas se habían evaluado los efectos del propranolol sobre el metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas y las conclusiones indicaron que el recambio óseo no se vio afectado por este fármaco, en concordancia con lo verificado en el presente estudio. En otros ensayos se evaluaron los efectos de distintas dosis de propranolol sobre el metabolismo óseo en ratas; los resultados mostraron que, con dosis bajas, hubo un incremento en la densidad mineral ósea, que no se observó con las dosis más altas.

Se mencionan otros trabajos que avalan un posible papel del SNS en la regulación del metabolismo óseo y su asociación con la osteoporosis posmenopáusica y el riesgo de fracturas en ancianas. Sin embargo, los autores destacan que, en esta investigación, la manipulación de los RBA no tuvo influencia sobre el recambio óseo. Como explicación plantean la posibilidad de que otros receptores adrenérgicos estén involucrados en el recambio óseo, sobre la base de observaciones efectuadas en estudios con ratones *knockout* para los receptores beta-1/beta-2 y alfa-2a y 2c.

La inclusión de mujeres posmenopáusicas sanas como sujetos de estudio se basó en que esta población se caracteriza por el incremento en la resorción y la formación de hueso, con pérdida neta de masa ósea. La definición del período de estudio, de 12 semanas, se decidió porque la duración del ciclo de remodelación ósea es de aproximadamente 3 meses. Los autores señalan que no observaron efectos ni tendencias hacia un efecto, dentro de ese lapso, en los grupos que recibieron propranolol y los controles, mientras que en los grupos de tratamiento con estrógenos, tanto solos como en combinación con terbutalina, a las 4 semanas las concentraciones de CTx llegaron a una meseta, en tanto que hasta las 12 semanas no se verificó una tendencia hacia un efecto aditivo de la terbutalina. En el caso del marcador P1NP, las concentraciones séricas no llegaron a una meseta, pero hasta las 12 semanas tampoco se observó una tendencia al efecto adicional de la terbutalina, por lo cual consideran que este período de 12 semanas fue adecuado para detectar cambios de relevancia clínica en el recambio óseo.

## Conclusión

Si bien en los roedores el SNS es importante en la regulación del metabolismo óseo, esta característica no se ha podido demostrar en los seres humanos. Los resultados de estudios retrospectivos mostraron una posible influencia del SNS, pero su heterogeneidad funcional y la escasa accesibilidad del tejido óseo dificultan la realización de estudios de intervención



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

prospectivos. En el presente trabajo, el tratamiento con un agonista selectivo beta-2 o un antagonista beta adrenérgico no selectivo no demostró tener efectos sobre el metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas sanas. Por lo tanto, esta intervención no parece ser una estrategia viable para actuar sobre el metabolismo óseo en los seres humanos, concluyen los autores.



Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resic.php/146007

## 2 - Incidencia de Efectos Adversos Oculares con Zoledronato por Vía Intravenosa: Análisis Secundario de un Estudio Aleatorizado y Controlado

Patel DV, Bolland M, McGhee CN y colaboradores

University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda

[Incidence of Ocular Side Effects with Intravenous Zoledronate: Secondary Analysis of A Randomized Controlled Trial]

**Osteoporosis International** 26(2):499-503, Feb 2015

*Los pacientes tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa deben conocer la posibilidad de presentar efectos adversos oculares con el fin de procurar la consulta oportuna con el especialista en oftalmología y evitar secuelas a largo plazo.*

El tratamiento con aminofosfonatos por vía intravenosa es utilizado en pacientes con diferentes cuadros clínicos, como la osteoporosis y la enfermedad de Paget. Si bien en la mayoría de los casos resulta bien tolerado, puede provocar una reacción de fase aguda mediada por la activación de los linfocitos T y la liberación de citoquinas proinflamatorias. Esta reacción se caracteriza por la aparición de fiebre, dolor musculoesquelético, inflamación articular y síntomas gastrointestinales, entre otros. En general, el cuadro se resuelve luego de 3 días de evolución y su gravedad disminuye a medida que avanza el tratamiento.

Hasta el momento, no se cuenta con información concluyente sobre la incidencia de efectos adversos oculares asociados con la infusión de aminobisfosfonatos. Estos cuadros incluyen la uveítis anterior aguda (UAA), la escleritis y la enfermedad inflamatoria orbitaria. Según los resultados de un estudio reciente, el tratamiento con zoledronato por vía intravenosa en mujeres posmenopáusicas con osteopenia se asocia con una incidencia de UAA del 0.8%.

El presente estudio prospectivo se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la incidencia de efectos adversos oculares durante los 3 meses posteriores a la administración de una dosis de zoledronato por vía intravenosa.

### Pacientes y métodos

Los autores analizaron la información obtenida en un estudio clínico controlado, aleatorizado y a doble

ciego, diseñado con el fin de evaluar la eficacia de las infusiones de zoledronato para prevenir las fracturas en mujeres posmenopáusicas sin osteoporosis. La primera infusión fue administrada al inicio del estudio, en tanto que las siguientes se aplicaron luego de 5 años de seguimiento. Las pacientes fueron distribuidas en forma aleatoria para recibir zoledronato o placebo. Los grupos estuvieron integrados por 703 y 351 pacientes, respectivamente.

Todas las participantes recibieron información acerca del riesgo de efectos adversos oculares asociados con el tratamiento. Asimismo, se alertó sobre la importancia de consultar ante la aparición de síntomas como enrojecimiento o dolor ocular, visión borrosa y fotofobia. Los autores del presente estudio evaluaron las complicaciones oculares que tuvieron lugar durante los 3 meses siguientes a la primera infusión. En todos los casos, las pacientes fueron derivadas para ser evaluadas por especialistas en oftalmología. La evaluación incluyó el estudio de los antecedentes clínicos y de la agudeza visual. Además, se analizó la presencia de uveítis mediante biomicroscopia con lámpara de hendidura y la presión intraocular y se realizó un examen de fondo de ojo y una tomografía de coherencia óptica para excluir el edema macular cistoideo.

En presencia de UAA, se efectuaron análisis de sangre. Los parámetros de interés incluyeron el hemograma, la eritrosedimentación, el nivel de proteína C-reactiva, el subtipo de antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27) y la presencia de los anticuerpos antinuclear (ANA), anticitoplasma de neutrófilos citoplasmático y perinuclear (ANCA-p), entre otros.

### Resultados

Los síntomas oculares tuvieron lugar en 14 pacientes, 8 de las cuales presentaron UAA. Entre las pacientes con UAA se detectaron casos de epiescleritis sectorial, hemorragia subconjuntival y blefaritis. La incidencia de UAA y epiescleritis entre las pacientes tratadas con zoledronato fue de 1.1% y 0.1%, respectivamente. En cuanto a las participantes que recibieron placebo, dicha incidencia fue del 0% para ambos cuadros. La UAA tuvo lugar en mujeres con una media de edad de  $56 \pm 3$  años, con un tiempo medio de  $3 \pm 1$  días posteriores a la infusión de zoledronato. En ningún caso se observó el antecedente de UAA. En la mayoría de las pacientes, el ojo comprometido fue el derecho y el cuadro fue leve a moderado. Sólo se detectó un cuadro grave acompañado por sinequia posterior, en tanto que ninguna paciente tuvo edema macular cistoideo. No se observaron cambios de la agudeza visual media luego de la resolución de la UAA.

El tratamiento inicial de las pacientes con UAA consistió en la administración de acetato de prednisolona al 1% en gotas oculares. Además, 3 pacientes recibieron tratamiento complementario con dexametasona al 0.1%. Dicho tratamiento permitió la resolución de los síntomas luego de una semana

de seguimiento. La duración media del tratamiento con corticoides fue de  $26 \pm 10$  días. Con el fin de prevenir o minimizar la aparición de sinequias, todas las pacientes fueron tratadas con ciclopentolato al 1%. No se observaron secuelas a largo plazo luego de un período de seguimiento de hasta 13 meses. Una de las pacientes con UAA presentó anticuerpos ANCA-p, en tanto que otra participante tuvo ANA. Además, 3 mujeres presentaron resultados positivos ante la evaluación del HLA-B27. Por último, una paciente con epiescleritis sectorial fue tratada con diclofenac, con resultados favorables.

### Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar que la administración de zoledronato por vía intravenosa puede provocar efectos adversos oculares de tipo inflamatorio. El cuadro más frecuente fue la UAA. De acuerdo con lo antedicho, es importante que los pacientes conozcan el riesgo de efectos adversos oculares asociado con la administración de zoledronato por vía intravenosa con el fin de procurar la consulta inmediata con el especialista y prevenir secuelas a largo plazo. Es posible que el tiempo transcurrido entre la administración de bisfosfonatos y la aparición de efectos adversos oculares dependa de la vía de administración. En estudios anteriores, la administración por vía oral se asoció con la aparición de cuadros oculares luego de 42 a 45 días, aproximadamente. Dicho intervalo fue cercano a las 72 horas ante la administración de la droga por vía intravenosa. Estos resultados coinciden con lo hallado en el presente estudio.

Hasta el momento no se cuenta con información suficiente sobre el efecto de la repetición del tratamiento con zoledronato en pacientes que presentaron efectos adversos oculares con anterioridad. No obstante, se informaron casos correspondientes a personas con antecedente de UAA provocada por zoledronato que recibieron la droga por segunda vez y no presentaron cuadros oculares. De todos modos, la cantidad de información al respecto no permite obtener conclusiones definitivas. Es posible que los pacientes que presentaron UAA ante la administración de bisfosfonatos puedan recibir nuevamente dichas drogas siempre que se cuente con una evaluación oftalmológica apropiada. En cuanto al resto de los efectos adversos oculares asociados con el tratamiento con bisfosfonatos, la frecuencia fue baja y la información disponible es escasa.

### Conclusión

La incidencia de UAA observada ante la infusión de zoledronato fue del 1.1%. Es importante que los pacientes tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa sean advertidos sobre la posibilidad de efectos adversos oculares con el fin de procurar la consulta oportuna con el especialista en oftalmología y evitar secuelas a largo plazo.

### 3 - La Densidad Mineral Ósea y las Fracturas en las Etapas 3 a 5 de la Enfermedad Renal Crónica: Revisión Sistemática Actualizada y Metanálisis

Bucur RC, Panjwani DD, Jamal SA y colaboradores

Women's College Research Institute, Toronto y otros centros participantes; Canadá

[Low Bone Mineral Density and Fractures in Stages 3-5 CKD: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis]

*Osteoporosis International* 26(2):449-458, Feb 2015

*En los pacientes con enfermedad renal crónica se observa aumento del riesgo de presentar fracturas. En esta investigación se revisó la información científica sobre el valor de la densidad mineral ósea como parte del estudio de esta población.*

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen mayor riesgo de presentar fracturas. Se ha observado que los enfermos en los estadios 3 a 5 tienen al menos el doble de riesgo que las personas sanas. Entre los pacientes sometidos a diálisis, el riesgo de fractura parece aumentar 4 veces, en forma independiente de la edad y el sexo. Además, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con ERC son mayores.

Con el estudio de la densidad mineral ósea (DMO), medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), se evalúa el riesgo de fracturas en hombres y mujeres sanos. Aún no está bien definida la utilidad de la DXA para predecir el riesgo de fracturas en los enfermos con ERC, porque los estudios realizados son pocos, transversales en su mayoría y con un número pequeño de sujetos de estudio. Por otra parte, estos pacientes pueden tener alguna enfermedad metabólica ósea subyacente, como el hiperparatiroidismo o la enfermedad ósea adinámica, que incrementan el riesgo de fracturas de manera independiente.

En las recomendaciones clínicas de los *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2009 se sugirió no realizar la prueba de DMO de rutina a los pacientes con ERC en estadios 3 a 5, con evidencias de ERC y trastorno óseo mineral, debido a que la DMO no resultaría predictiva del riesgo de fracturas como en la población general; tampoco del tipo de osteodistrofia renal.

Por otra parte, los autores realizaron un metanálisis en 2007 para determinar si la DMO por DXA se asocia con fracturas en la ERC. Se incluyeron estudios transversales con enfermos en estadio 5D. Encontraron que la DMO en todos los sitios, excepto en el cuello femoral, fue significativamente menor en los pacientes con ERC en estadio 5D con fracturas; no obstante, el número de sujetos evaluados fue pequeño y los estudios fueron heterogéneos. Después de aquella publicación, se realizaron otros trabajos sobre la relación entre la DXA y las fracturas, tanto en los pacientes en estadio 5D como en prediálisis.

El propósito de este estudio fue, entonces, volver a evaluar la asociación entre la DXA y las fracturas en la etapa 5D de la ERC y determinar si la DXA se asocia con el diagnóstico de fracturas en la ERC en prediálisis.

## Metodología y resultados

Se llevó a cabo un metanálisis y una revisión sistemática de los estudios publicados que informaron sobre la asociación entre la DXA y las fracturas morfológicas vertebrales o fracturas no vertebrales en pacientes con ERC en etapa de prediálisis o de diálisis. Fueron identificadas 2 894 publicaciones potenciales, de las que se revisaron 292 en forma detallada, para finalmente incluir 13 en el estudio. Los datos se resumieron en formularios estandarizados ya probados previamente. Se consignó el número de participantes, las características como la edad, el peso, el índice de masa corporal, el sexo y, en el caso de las mujeres, la menopausia y la edad en la que ésta se presentó. También se establecieron la duración y la causa de la ERC, las características de la diálisis en los pacientes que recibían dicho tratamiento, el uso de calcio, vitamina D, quelantes del fósforo y bisfosfonatos. Otros datos considerados fueron la presencia de diabetes y las características de la medición de la DXA, incluidos la máquina utilizada y los sitios medidos. En los casos con fracturas, se resumieron los datos sobre las causas por las cuales se produjeron, los métodos utilizados para documentarlas (manifestación personal, informe radiológico o revisión de las radiografías), la localización y el número total de fracturas en el estudio. En los pacientes en la etapa 5D se registró la relación entre la aparición de la fractura y el inicio de la diálisis (previo o posterior).

La *Newcastle-Ottawa Scale* se utilizó para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios. Esta herramienta se desarrolló específicamente para los estudios no aleatorizados, de cohortes y de casos y controles, para evaluar la selección del grupo de estudio, la posibilidad de comparación de los grupos y la exposición, en el caso de los estudios de casos y controles, o el resultado de interés, para los estudios de cohortes. Los trabajos analizados pudieron recibir, como máximo, 10 estrellas: 5 para la selección del grupo de estudio, 2 para la posibilidad de comparación entre los grupos y 3 para el resultado.

Salvo una investigación, todos fueron estudios transversales. En 3 casos se informó sobre la capacidad de la DXA para distinguir fracturas en la ERC en etapa de prediálisis. Los resultados se agruparon mediante un modelo de efectos aleatorios y se evaluó la heterogeneidad estadística.

En relación con los resultados obtenidos, se encontró una DMO significativamente menor en el cuello femoral, la columna lumbar, el tercio distal y el área ultradistal del radio en los sujetos con fracturas, en comparación con los que no las presentaron, independientemente de la condición de diálisis. Los autores señalaron que, por ejemplo, la DMO del cuello femoral fue de 0.06 g/cm<sup>2</sup> menor en los sujetos en diálisis y 0.102 g/cm<sup>2</sup> menor en los pacientes en prediálisis con fracturas, en comparación con aquellos que no tuvieron este antecedente. La DMO

de la columna lumbar fue 0.05 g/cm<sup>2</sup> menor en los sujetos en diálisis y 0.108 g/cm<sup>2</sup> menor en los enfermos en prediálisis con fracturas.

Cabe aclarar, señalan los expertos, que las investigaciones analizadas involucraron un número pequeño de casos y aun menos pacientes con fracturas. Además, en su mayor parte fueron estudios de observación y sólo uno, prospectivo.

## Discusión

Los autores hallaron que la DMO fue menor en los pacientes en prediálisis y diálisis con fracturas en comparación con aquellos que no presentaron fracturas. Si bien la DMO en la cadera total no mostró diferencias según el estado de fractura en los pacientes en diálisis, este dato fue informado sólo en 2 estudios que incluyeron 73 fracturas, por lo que faltó poder estadístico para demostrar una asociación.

Los resultados fueron consistentes con el metanálisis realizado previamente por los autores, que mostró una asociación entre la DMO baja y las fracturas en hombres y mujeres con otras enfermedades crónicas y en personas, por otra parte, sanas. Se halló que, entre los sujetos con fracturas, la DMO fue baja tanto en el hueso cortical, medida en el tercio radial, como en el trabecular, evaluado en la columna vertebral lumbar, en comparación con los que no presentaron fracturas. Este hallazgo fue consistente con lo informado al utilizar imágenes de mayor resolución, como la tomografía computarizada periférica cuantificada de alta resolución (HRpQCT [*high-resolution peripheral quantitated computed tomography*]). Los estudios que utilizaron HRpQCT, en la prediálisis demostraron la disminución de los componentes óseos trabeculares y corticales, al igual que en los pacientes en diálisis, con fracturas. Ante la disminución de ambos componentes del hueso se planteó la posibilidad de que el hiperparatiroidismo no fuera el único factor que contribuye a la disminución de la masa ósea de los pacientes con ERC. En general, el hiperparatiroidismo provoca efectos catabólicos sobre los efectos anabólicos óseos corticales y en el hueso trabecular, pero los autores señalaron que en esas investigaciones no fue posible analizar más profundamente el papel de la hormona paratiroidea sobre el hueso debido a que no fueron evaluados los niveles de la hormona en el suero y a que se encontró una heterogeneidad estadística sustancial, tanto en la evaluación del hueso trabecular como en el del cortical. Estos hechos limitaron la posibilidad de extraer conclusiones sobre la capacidad de la DMO para discriminar el estado de fractura por sitio evaluado.

Los autores plantearon que los resultados de este metanálisis actualizado podrían sumarse al análisis prospectivo post hoc de algunas investigaciones sobre las fracturas osteoporóticas. En esos ensayos se informó que la DMO baja se asoció con fracturas, aumentó con el tratamiento y que el incremento de la DMO se relacionó con la disminución de la incidencia de fracturas.

En la única investigación prospectiva publicada en pacientes con ERC y relacionada con el tema en

estudio, fueron estudiados 462 sujetos con ERC en estadio 5D, que fueron controlados durante una mediana de 40 meses. Los investigadores informaron 46 fracturas incidentales, en tanto que la DMO baja en la cadera total, el cuello femoral o el tercio radial predijo la presencia de fracturas.

Entre las limitaciones de esta investigación, los autores señalaron que, en general, el número de sujetos en los estudios fue pequeño, con pocas fracturas. Se encontró una heterogeneidad significativa en la columna lumbar, el tercio radial y el radio ultradistal, que limitó la capacidad de la investigación para concluir definitivamente que la DMO, en esos sitios, posibilitaba la distinción de una fractura. Ninguno de los estudios fue un ensayo aleatorizado y la mayor parte no informó o no realizó el ajuste para posibles factores asociados, tanto con la fractura como con la DMO. Además, como ya se señaló, sólo un estudio fue prospectivo.

### Conclusión

Los investigadores concluyeron que la DMO fue baja en los pacientes con fracturas en tratamiento con diálisis y en etapa de prediálisis. Con estos resultados, junto con los hallazgos del estudio prospectivo reciente de la ERC y los análisis post hoc de los ensayos sobre fracturas, plantearon que la DMO podría ser útil para evaluar el riesgo de fracturas en enfermos con ERC, a diferencia de lo sugerido en las guías KDIGO. Finalmente, si bien los hallazgos parecen sugerir que la DMO fue útil para discriminar el estado de la fractura en los pacientes con ERC en prediálisis y en diálisis, para confirmar la asociación independiente de la DMO baja con las fracturas, utilizándola además como variable predictiva de fracturas en estos pacientes, son necesarias más investigaciones prospectivas, con mayor número de participantes.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145908](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145908)

## 4 - El Estado de la Vitamina D y el Síndrome Metabólico en las Personas Mayores: Rotterdam Study

Vitezova A, Zillikens MC, Kieft-de Jong JC y colaboradores

Erasmus MCUniversity Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

[*Vitamin D Status and Metabolic Syndrome in the Elderly: The Rotterdam Study*]

**European Journal of Endocrinology** 172(3):327-335, Mar 2015

*En esta investigación se estudió la asociación entre los niveles de la vitamina D de los pacientes ancianos con el síndrome metabólico y sus componentes, como la glucemia, los triglicéridos, el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad y la presión arterial.*

La vitamina D fue descubierta a principios de 1900 y significó el acceso a una cura largamente esperada para el raquitismo. A partir de ese momento se

estableció como un factor de importancia para el metabolismo del calcio y los huesos.

La forma activa de la vitamina D se une al receptor de la vitamina D (RVD) que, posteriormente, incrementa la transcripción de sus genes objetivo. Recientemente, los científicos descubrieron que la 1 $\alpha$  hidroxilasa, la enzima que activa la vitamina D, está presente en la mayor parte de las células y los tejidos del cuerpo del ser humano, al igual que los RVD. A partir de ese descubrimiento se investigaron otros efectos de la vitamina, además de sus acciones sobre el metabolismo del calcio y la salud ósea. En la actualidad es sabido que existen numerosos sitios de unión para la vitamina D en el genoma humano.

El punto de corte adecuado para los niveles de vitamina D aún es discutido. Algunos expertos consideran que para los efectos óseos y extraóseos son necesarios niveles mayores de 75 nmol/l de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), mientras que otros sostienen que los niveles de 50 nmol/l son suficientes.

El síndrome metabólico (SM) se define por un conjunto de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Si bien existen diferentes definiciones, éstas tienen varios criterios en común, como la presencia de obesidad central, dislipidemia con niveles elevados de triglicéridos y disminuidos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), hipertensión arterial e hiperglucemia. Las acciones metabólicas de la vitamina D fueron estudiadas en modelos con animales y en estudios *in vitro*, mientras que en los metanálisis realizados a partir de estudios epidemiológicos se confirmó la existencia de una relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y el SM. Los estudios realizados con poblaciones mayores de 65 años no tuvieron resultados concluyentes. Además, tampoco se identificó la población específica entre los ancianos que podrían beneficiarse al mejorar los niveles de vitamina D, ya fuera por el sexo, la presencia de obesidad o por alteraciones de la función renal.

El objetivo de esta investigación fue evaluar si los niveles de vitamina D se asocian con el riesgo de SM en los ancianos. Además, los autores se propusieron evaluar la asociación del nivel de la vitamina D con los componentes individuales del SM para valorar si la asociación difiere según la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y la función renal. También analizaron si alguna de esas asociaciones tenía mayor fuerza que las restantes. La investigación estuvo incorporada al *Rotterdam Study*, una cohorte de base poblacional con adultos de mediana edad y mayores.

### Resultados

Los autores analizaron los datos de 3 240 personas con una mediana de edad de 71.2 años, que no tenían DMT2 al inicio de su participación en el estudio. Sólo el 16% presentaba niveles adecuados de vitamina D, con concentraciones séricas iguales o mayores de 75 nmol/l de 25(OH)D. El 27% presentó niveles insuficientes, con niveles de 50 a 75 nmol/l de 25(OH)D en el

suero, mientras que el 57% mostró una deficiencia de vitamina D con concentraciones séricas menores de 50 nmol/l de 25(OH)D. Los pacientes con niveles adecuados de vitamina D fueron con mayor frecuencia los hombres más jóvenes de la cohorte en estudio. En el grupo que tenía un nivel vitamínico deficiente se encontró una prevalencia mayor de SM y, también, aumentó la probabilidad de que tuvieran la presión arterial elevada.

No se encontraron diferencias en cuanto al promedio de la circunferencia de la cintura, los niveles de glucosa sérica, de HDLc ni del colesterol total con ninguno de los estratos de 25(OH)D sérica. Cada 10 nmol/l de aumento de 25(OH)D en el suero se asociaron significativamente con una menor prevalencia de SM (con *odds ratio* [OR] de 0.91; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.88 a 0.94 en el modelo global o crudo y OR de 0.90; IC 95%: 0.87 a 0.93 en el modelo multivariado). Los niveles insuficientes y adecuados de vitamina D se asociaron con una prevalencia menor de SM, en comparación con el estado de deficiencia.

En relación con los componentes individuales del síndrome, el nivel de la vitamina D se asoció significativamente con la prevalencia más baja de valores más elevados de la circunferencia de la cintura, reducidos de HDLc y altos de glucemia en ayunas. También se encontró una asociación entre el nivel de vitamina D y la prevalencia de la presión arterial elevada. Sin embargo, esos hallazgos dejaron de ser significativos cuando se evaluaron los puntos de corte. Por otra parte, se encontró que la circunferencia de la cintura estuvo asociada significativamente con los niveles séricos de 25(OH)D, independientemente de los otros componentes del SM, mientras que no se encontró otra asociación independiente para los componentes restantes del SM después del ajuste. Luego de realizar un ajuste adicional por el IMC, las concentraciones vitamínicas más altas aún estuvieron asociadas significativamente con la menor probabilidad de presentar SM. La circunferencia de la cintura estuvo asociada significativamente con el nivel sérico de la 25(OH)D sólo cuando fue evaluada de forma continua. La modificación del efecto fue significativa para el sexo. En las mujeres, las mayores concentraciones de 25(OH)D se asociaron significativamente con una prevalencia más baja de triglicéridos elevados, mientras que la prevalencia menor de SM estuvo asociada significativamente con mayores niveles séricos de 25(OH)D en hombres y en mujeres, aunque los resultados fueron más fuertes para las mujeres.

### Posibles mecanismos de acción

La asociación entre los niveles de vitamina D y el SM podría explicarse por diferentes mecanismos. En primer lugar, la vitamina D tiene influencia en la formación de las partículas de HDLc. En segundo término, la 25(OH)D sérica inhibe la diferenciación de los adipocitos y, así, podría actuar sobre la aparición de obesidad. Además, la deficiencia de la vitamina causa el

aumento de la parathormona, que favorece el proceso de almacenamiento lipídico. En tercer lugar, la 25(OH)D regula una enzima relacionada directamente con las lipoproteínas, la lipoproteína lipasa. En cuarto lugar, la forma activa de la vitamina actúa como un supresor del sistema renina-angiotensina (SRA). Se ha demostrado que la angiotensina II causa resistencia a la insulina, y la vitamina D, al inhibir el SRA, podría mejorar la sensibilidad a la insulina en forma indirecta. Además, la vitamina D contribuye a la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas, mejora la sensibilidad a la insulina al estimular la expresión de los receptores a la insulina y está involucrada en la regulación del calcio iónico intracelular.

### Conclusiones y perspectivas

Las concentraciones séricas más elevadas de 25(OH)D se asociaron con menor prevalencia de SM en los ancianos. Además, el nivel de vitamina D estuvo asociado con una menor prevalencia de dislipidemia, obesidad abdominal e hiperglucemia. Por otra parte, los niveles de vitamina D se asociaron con la obesidad abdominal en forma independiente de los componentes restantes del SM. Los efectos beneficiosos de la vitamina D podrían ser diferentes en magnitud para los distintos grupos de riesgo, ya que algunos efectos fueron más fuertes entre las mujeres.

Los autores concluyen que los pacientes ancianos podrían beneficiarse con los niveles más elevados de 25(OH)D, en particular las mujeres. Sin embargo, aún debe investigarse la relación eventual de causalidad entre los niveles de vitamina D y el SM, para lo cual es necesario diseñar e implementar estudios que evalúen suplementos.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/145904](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/145904)

## 5 - Relación entre el Ejercicio, la Osteocalcina no Carboxilada y la Sensibilidad a la Insulina en Hombres Obesos

Levinger I, Jerums G, Seeman E y colaboradores

*Journal of Bone and Mineral Research* 29(12):2571-2576, Dic 2014

La práctica de ejercicio es importante tanto para la prevención como para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), ya que una sola sesión de ejercicio incrementa la sensibilidad a la insulina hasta horas después de finalizada. El incremento de la sensibilidad a la insulina se produce en el músculo esquelético, el sitio principal para la distribución de la glucosa. La tasa de distribución de la glucosa aumenta durante el ejercicio y después de su realización, incluso en las personas con mayor índice de masa corporal (IMC) y control glucémico inadecuado, pero se desconocen los factores involucrados en el incremento en la sensibilidad a la insulina después del ejercicio.

Diversos estudios recientes señalan el esqueleto como un órgano endocrino que participa en la homeostasis de la glucosa. La osteocalcina es un producto específico de los osteoblastos que se secreta en la matriz extracelular ósea y en la circulación general y refleja la remodelación ósea. En modelos con ratones, la forma no carboxilada de la osteocalcina estimuló la proliferación de las células beta y la secreción de insulina. De hecho, los ratones con deficiencia de osteocalcina no carboxilada son obesos, intolerantes a la glucosa y tienen características de DMT2. En los seres humanos se documentó que la osteocalcina y la osteocalcina no carboxilada se correlacionaron con la sensibilidad a la insulina, la glucemia en ayunas, la masa grasa y la fuerza muscular, en tanto que, en los varones de mediana edad, los niveles séricos de osteocalcina no carboxilada se asociaron con mejoría en la tolerancia a la glucosa por incremento en la función de las células beta. En los hombres obesos se observó que el ejercicio agudo incrementó las concentraciones de osteocalcina no carboxilada, con la consiguiente reducción en los niveles séricos de glucosa. Se desconoce si los incrementos en las concentraciones de osteocalcina no carboxilada se relacionan con mejoría en la sensibilidad a la insulina corporal total luego del ejercicio o si predicen los cambios en las vías de señalización de la insulina en el músculo esquelético, como las de las proteínas AKT y AS160.

El objetivo de la presente investigación fue determinar si la sensibilidad a la insulina después del ejercicio en los hombres obesos se vincula con los niveles circulantes de osteocalcina no carboxilada.

Participaron en el estudio 11 hombres obesos no diabéticos (IMC de  $33.1 \pm 1.4 \text{ kg/m}^2$ ) de mediana edad ( $58.1 \pm 2.2$  años; intervalo: 40 a 70 años). Se tomaron las medidas antropométricas, la presión

arterial, se evaluó la capacidad aeróbica (consumo de oxígeno máximo) y la glucemia en ayunas. Además, los participantes completaron 2 sesiones de la prueba de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico de 2 horas, en reposo y después de una sesión de ejercicio agudo de 60 minutos. Durante las 2 sesiones de la prueba de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico se obtuvieron 5 biopsias musculares; específicamente, se consiguieron 2 biopsias musculares durante el reposo (antes del pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico y después de éste) y las 3 restantes durante la sesión de ejercicio (a nivel basal y antes y después del pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico). Luego de una noche de ayuno se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, glucemia, hemoglobina glucosilada e insulina. El consumo de oxígeno aeróbico máximo se evaluó durante una prueba de ejercicio limitada por los síntomas. Los niveles séricos de osteocalcina total y de osteocalcina no carboxilada se midieron por inmunoensayo automatizado. Se analizaron las proteínas de señalización de la insulina en el músculo esquelético AKT y AS160, en su forma total y fosforilada.

Las modificaciones antes y después del ejercicio se analizaron con la prueba de la *t* pareada. Se aplicaron modelos de regresión multilíneales para determinar la asociación de los niveles de osteocalcina no carboxilada con la sensibilidad a la insulina. Todos los datos se informaron como media  $\pm$  error estándar de la media y la significación estadística se estableció con un valor de *p* de 0.05 o menos.

La edad promedio de los participantes fue de  $58.1 \pm 2.2$  años y el IMC promedio, de  $33.1 \pm 1.4 \text{ kg/m}^2$ . Los niveles de glucemia, insulina, osteocalcina total y osteocalcina no carboxilada fueron similares al inicio, entre el reposo y la sesión de ejercicio. En el modelo de regresión multilíneal, la osteocalcina no carboxilada y el IMC, pero no la edad o el ejercicio aeróbico, se asociaron con la sensibilidad a la insulina en reposo.

El ejercicio incrementó los niveles circulantes de osteocalcina no carboxilada y el índice osteocalcina no carboxilada/osteocalcina, pero no los de la osteocalcina total. La glucemia disminuyó durante los 60 minutos posteriores al ejercicio, sin modificaciones en los niveles de insulina sérica. La tasa de infusión de la glucosa necesaria para mantener los niveles de glucemia en  $5 \text{ mmol/l}$  y la tasa de infusión de glucosa por unidad de insulina, ambas medidas de sensibilidad a la insulina, fueron mayores 3 horas después del ejercicio, en comparación con el reposo.

No se produjeron cambios significativos en las proteínas AKT y AS160 totales después de la realización de la prueba de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico en reposo, después del ejercicio solo

y después del ejercicio y la prueba de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico. En el período de reposo, los valores de AKT fosforilada, la forma activa de la AKT, no cambiaron significativamente con la insulina, aunque después del ejercicio y de la prueba de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico aumentaron significativamente en comparación con el ejercicio solo o fuera de éste (prueba de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico en reposo). Los niveles de AS160 fosforilada fueron superiores después del ejercicio y después del ejercicio y de la prueba de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico en reposo en comparación con los valores basales.

En el modelo de regresión multilíneal, las concentraciones de osteocalcina no carboxilada después del ejercicio, el IMC y la edad se asociaron con la sensibilidad a la insulina después de la actividad física, pero no el ejercicio aeróbico. Además, los niveles basales de osteocalcina no carboxilada, la edad y el IMC se asociaron con la sensibilidad a la insulina después del ejercicio. El porcentaje de cambio en las concentraciones de osteocalcina no carboxilada antes y después del ejercicio no se asoció con el porcentaje de cambio en la sensibilidad a la insulina corporal total después de la actividad física. El IMC, la edad y el ejercicio aeróbico tampoco se relacionaron con las modificaciones en la sensibilidad a la insulina antes del ejercicio y después de éste. Las concentraciones de osteocalcina no carboxilada después del ejercicio se asociaron con el cambio en los valores de AKT fosforilada luego de la actividad física y la prueba de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico.

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron que el ejercicio agudo de alta intensidad aumenta los niveles de osteocalcina no carboxilada y mejora la sensibilidad a la insulina después de la actividad física. La osteocalcina no carboxilada se asoció con la sensibilidad a la insulina en reposo y después del ejercicio. De hecho, la sensibilidad a la insulina, en reposo y después del ejercicio agudo se asoció con las concentraciones circulantes de osteocalcina no carboxilada en los hombres obesos.

En ratones, se demostró que el esqueleto participa en el metabolismo de la glucosa mediante mecanismos que involucran la osteocalcina no carboxilada. Los datos provenientes de seres humanos avalan los resultados con los animales, pero la mayoría fueron transversales. El ejercicio agudo aumenta la sensibilidad corporal total a la insulina y el control glucémico y se utiliza para evaluar la contribución del esqueleto a los efectos de sensibilización a la insulina del ejercicio. En una investigación previa, los autores documentaron que el ejercicio aeróbico agudo en los hombres obesos, si bien incrementó las concentraciones de osteocalcina y osteocalcina no carboxilada, los aumentos en esta última sólo se relacionaron con la mejoría en el control glucémico luego del ejercicio. En este estudio, no se observó el incremento en los niveles de osteocalcina total con el ejercicio aeróbico, lo cual posiblemente esté relacionado con la intensidad del ejercicio o su duración, que fue mayor en el ensayo previo. No obstante, la

sensibilidad a la insulina mejoró en ausencia de cambios en las concentraciones de osteocalcina total, lo cual indica que la forma no carboxilada de la osteocalcina, y no la fracción carboxilada, es la responsable del papel metabólico en los seres humanos, al igual que en los ratones.

Si bien cada vez hay más pruebas de que la osteocalcina no carboxilada se relaciona con el control glucémico en los seres humanos, todavía no se determinó la causalidad. Actualmente, se desconoce si la osteocalcina no carboxilada ejerce un efecto directo o indirecto en los efectos de sensibilidad a la insulina del ejercicio. Los datos de la presente investigación indican que los niveles séricos de osteocalcina no carboxilada después del ejercicio se asociaron con modificaciones en la proteína AKT fosforilada luego del ejercicio y la prueba de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico, y es posible que los efectos sensibilizadores a la insulina de la osteocalcina no carboxilada, directos o indirectos, se deban a la activación de las proteínas AKT y AS160 en sus formas fosforiladas. Tomados en conjunto, los datos provenientes de los estudios con ratones y seres humanos señalan que la osteocalcina no carboxilada puede estar parcialmente involucrada en la sensibilidad a la insulina.

En conclusión, el ejercicio agudo de alta intensidad incrementó los niveles de osteocalcina no carboxilada y mejoró la sensibilidad a la insulina después del ejercicio en los hombres obesos. La sensibilidad a la insulina en reposo y después del ejercicio se asoció con las concentraciones circulantes de osteocalcina no carboxilada. Resta determinar si la osteocalcina no carboxilada ejerce un efecto directo sobre la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético después del ejercicio.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145903](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145903)

## 6 - El Sedentarismo y la Sarcopenia en los Ancianos

*Gianoudis J, Bailey CA, Daly RM*

**Osteoporosis International** 26(2):571-579, Feb 2015

El comportamiento sedentario se define por la realización de actividades (como mirar la televisión sentado) que no incrementan sustancialmente el gasto de energía por encima de los niveles de reposo (menos de 1.5 unidades equivalentes metabólicas). Los períodos prolongados de sedentarismo se han asociado con una cantidad de trastornos cardiometabólicos, como la obesidad, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad general, en forma independiente de los niveles de actividad física. Aún no se conocen los mecanismos por los cuales el comportamiento sedentario tiene efectos nocivos sobre ciertos aspectos de la salud.

Se ha propuesto la hipótesis de que la reducción del gasto energético y la falta de estimulación contráctil muscular, debidas al sedentarismo prolongado, llevan a la supresión de la actividad de la lipoproteína lipasa, que interviene en la captación de los triglicéridos, en la producción del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad, en la reducción de la secreción de insulina, en la captación alterada de la glucosa por el músculo esquelético y en el aumento de las citoquinas proinflamatorias.

Una pregunta aún sin respuesta es si el comportamiento sedentario afecta en forma adversa la salud musculoesquelética y el desempeño funcional muscular en adultos mayores y en ancianos. Está bien establecido que la edad avanzada se asocia con una pérdida marcada de la masa muscular, de la fuerza muscular y de la función muscular, englobadas bajo el término sarcopenia. La sarcopenia se asocia con el incremento en el riesgo de caídas, mayor discapacidad, pérdida de la independencia y aumento de la mortalidad. Se han involucrado múltiples factores interrelacionados en la aparición de la sarcopenia y en su progresión, como la inactividad física, la nutrición inadecuada, la reducción del nivel de los esteroides sexuales circulantes, la reducción de los factores de crecimiento, la reducción de la 25-hidroxivitamina D y el aumento de las citoquinas proinflamatorias circulantes.

Aún no se sabe con certeza si el comportamiento sedentario contribuye en forma independiente a la sarcopenia. El objetivo de este estudio fue investigar la influencia del sedentarismo (medido mediante tiempo diario ante el televisor, del tiempo total en posición sentada y de la fragmentación del sedentarismo) sobre la masa muscular, la fuerza muscular, el desempeño funcional y el riesgo de sarcopenia en ancianos no internados de Australia.

Se trató de un estudio transversal, que incluyó 162 hombres y mujeres mayores de 60 años, que vivían en forma independiente en un medio urbano. Para ser incluidos, los participantes debían tener un índice de masa corporal (IMC)  $< 40 \text{ kg/m}^2$  y un valor bajo de densidad mineral ósea (puntaje  $T - 1.0$  a  $< 2.5$  desviaciones estándar en la columna lumbar, el cuello femoral o la cadera); los participantes no debían tener antecedentes de fracturas en los 6 meses previos, no debían haber participado en programas de entrenamiento físico intenso en los 3 meses previos, no debían ser fumadores, ni tomar medicamentos o presentar enfermedades que alteren el metabolismo óseo o que aumenten el riesgo de fracturas; en el caso de las mujeres, no debían estar en tratamiento de reemplazo hormonal. Las mediciones antropométricas y la composición corporal se realizaron con técnicas estandarizadas. El sobrepeso se definió por un IMC entre  $25 \text{ kg/m}^2$  y  $30 \text{ kg/m}^2$  y la obesidad, con un valor de IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$ . La masa corporal magra y la masa corporal grasa se determinaron mediante absorciometría de rayos X. La fuerza muscular, la función muscular y el equilibrio dinámico se midieron mediante pruebas estandarizadas.

Para el diagnóstico de sarcopenia se tomó la definición de un grupo de trabajo de referencia, el *European Working Group on Sarcopenia*. El tiempo total transcurrido frente al televisor en los 7 días previos y el tiempo en posición sentada en el mismo período se determinaron con un cuestionario autoaplicado, previamente validado. Se registraron los datos de actividad física, de ingesta calórica, de antecedentes de tabaquismo, de enfermedades y de fármacos administrados.

Para el análisis estadístico se comprobó la distribución normal de los datos, a los que se realizó una transformación logarítmica antes de analizarlos. Se realizaron pruebas de correlación simple y pruebas de regresión múltiple para evaluar la relación entre el comportamiento sedentario y los parámetros musculares. Se calcularon los *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para el riesgo de presentar sarcopenia.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de Melbourne y los participantes firmaron un consentimiento informado.

La edad promedio de los participantes fue de 67.5 años; el 74% eran mujeres, el 43% tenía sobrepeso y el 28% presentaba obesidad. El 16% se consideró sarcopénico y el 70% informó la presencia de al menos una enfermedad crónica (enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, artrosis, artritis reumatoidea e hipertensión arterial). El tiempo promedio diario en posición sentada fue de 6.1 horas (intervalo: 1.4-10.1) y el tiempo promedio en posición sentada frente al televisor fue de 2.7 horas (intervalo: 0-7). El 36% de la cohorte informó que su trabajo era predominantemente sedentario.

La edad avanzada se asoció significativamente con una peor función muscular ( $p < 0.001$ ), con menor fuerza muscular ( $p < 0.001$ ), con menor potencia muscular funcional ( $p < 0.001$ ) y con menor masa magra total ( $p < 0.05$ ). No se encontraron asociaciones significativas entre la edad y el IMC, con la masa grasa total o con la masa muscular apendicular.

El tiempo de actividad física de recreación de intensidad moderada a vigorosa fue inversamente proporcional al tiempo total en posición sentada, a la masa grasa corporal total y a la potencia para subir una escalera, pero no se relacionó con la masa magra corporal total, con la fuerza muscular o con la función muscular.

El análisis de regresión multivariada mostró que el tiempo diario ante el televisor se asoció positivamente con el IMC ( $p < 0.001$ ) y con la masa grasa total ( $p < 0.001$ ); este efecto se mantuvo después de eliminar variables potenciales de confusión. Cuando la masa grasa corporal total se incorporó como una covariable, el tiempo ante el televisor se asoció



inversamente con la masa magra corporal total ( $p = 0.05$ ) y con la masa magra en el muslo ( $p < 0.01$ ). No se encontraron asociaciones significativas entre el comportamiento sedentario y la fuerza muscular. El agregado de la ingesta calórica diaria como covariable no modificó los resultados.

El análisis de regresión logística mostró que el tiempo diario total en posición sentada se asoció con mayor riesgo de sarcopenia; por cada hora de incremento del tiempo diario en posición sentada se verificó un 33% de incremento del riesgo de sarcopenia (OR: 1.33; IC 95%: 1.05 a 1.68), independientemente de la presencia de factores de confusión.

El hallazgo principal de este estudio transversal realizado con adultos mayores de 60 años, no internados, señaló que por cada hora de incremento del tiempo diario en posición sentada se verificó un 33% de aumento del riesgo de sarcopenia, definida por la disminución de la masa muscular esquelética de los miembros, combinada con fuerza muscular reducida o con deterioro en la marcha. El examen minucioso de la asociación entre el comportamiento sedentario y cada uno de los componentes estudiados reveló que el incremento del tiempo diario sentado frente a la televisión se asoció con menor masa magra corporal total y menor masa magra en las extremidades inferiores, después de ajustar el análisis por la presencia de factores de confusión y por la masa grasa corporal total. No hubo asociación entre el tiempo diario en posición sentada y otras variables de composición corporal, fuerza muscular, potencia muscular, función muscular o sarcopenia.

La sarcopenia se ha convertido en un problema de salud pública, debido, en parte, a la mayor cantidad de población que envejece y, por otro lado, a un estilo de vida sedentario, que se ha asociado con un espectro de enfermedades crónicas, que incluyen la osteoporosis, las caídas y las fracturas y que pueden conducir a discapacidad, pérdida de la independencia y disminución de la calidad de vida. Si bien algunas investigaciones previas habían demostrado que la inactividad física y los períodos prolongados de reposo en el lecho se asocian con sarcopenia, este estudio es, de acuerdo con sus autores, el primero que demostró que el comportamiento sedentario, especialmente el aumento del tiempo diario en posición sentada, incrementa el riesgo de evolución a sarcopenia, con independencia de la actividad física. Si bien es difícil explicar por qué razón es el tiempo en posición sentada frente al televisor y no el tiempo total sentado el que resulta más nocivo, una hipótesis posible es que en las horas frente al televisor se consumen alimentos ricos en grasas saturadas.

Se ha informado que la pérdida muscular asociada con el envejecimiento está relacionada con el depósito de grasa visceral, mediado por las citoquinas inflamatorias, que a la vez ejercen un efecto catabólico sobre el músculo. El aumento de la adiposidad, asociado con mayor tiempo de sedentarismo, puede activar el proceso inflamatorio que, a su vez, contribuye a la pérdida muscular.

Los autores señalan que entre las fortalezas del estudio se destaca el hecho de que se realizaron mediciones objetivas de la masa, la fuerza y la función muscular, que se utilizaron criterios estandarizados para el diagnóstico de sarcopenia, que se emplearon diferentes medidas para estimar el comportamiento sedentario y que se llevaron a cabo numerosos ajustes de variables de confusión.

En conclusión, los hallazgos de este estudio indican que los niveles crecientes del tiempo diario en posición sentada –especialmente, el sedentarismo frente al televisor– se asocian con el aumento en el riesgo de sarcopenia, independientemente del nivel de actividad física y de otros factores potenciales de confusión.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145907](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145907)

## 7 - Influencia de la Calidad Muscular y la Obesidad en la Funcionalidad de los Miembros Inferiores en Ancianas

*Straight CR, Brady AO, Evans EM*

**Maturitas** 80(1):95-99, Ene 2015

En los EE.UU., en 2012, la población de adultos mayores de 65 años superaba los 43 millones de personas, de las cuales más de la mitad son mujeres. Asimismo, en 2011, la expectativa de vida para las mujeres de 65 años era de 20.4 años. Esta población de mujeres mayores es especialmente susceptible al deterioro funcional físico, ya que, en relación con los hombres, ellas tienen menores niveles de actividad física, mayor grado de obesidad, menos masa magra y menor calidad muscular. Actualmente, existe gran interés en la investigación de los factores modificables con impacto sobre la función física, como el ejercicio, la calidad muscular y la composición corporal.

En el presente estudio, los autores propusieron que la calidad muscular podría ser el factor predictor independiente más significativo de la funcionalidad física de los miembros inferiores (FFMI) en mujeres ancianas, para lo cual diseñaron un protocolo que evaluó las contribuciones relativas de la actividad física, la adiposidad, la masa magra y la calidad muscular a la funcionalidad de los miembros inferiores.

El estudio se efectuó sobre una población seleccionada entre mujeres residentes en la comunidad, mayores de 65 años ( $n = 96$ , edad:  $73.9 \pm 5.6$  años). Se establecieron como criterios de exclusión, las enfermedades cardiovasculares,



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

metabólicas, musculares y esqueléticas no controladas, al igual que los trastornos psicológicos que puedan afectar la medición de los parámetros evaluados. Se recolectó información sobre comorbilidades por medio de un cuestionario, que incluía enfermedades cardiovasculares, afecciones pulmonares, artritis, diabetes, osteoporosis, hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica y otras afecciones (apneas del sueño, cáncer y epilepsia). Todas las participantes brindaron su consentimiento informado por escrito y el estudio contó con la aprobación institucional correspondiente. Se efectuaron mediciones de peso y talla y se evaluó la composición tisular corporal total y regional (adiposidad relativa y masa magra) por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA).

La potencia y la calidad muscular fueron evaluadas por la potencia de extensión del miembro inferior, con el aparato de Nottingham para medir la fuerza del músculo extensor de la pierna (*Nottingham power rig*). Esta técnica requiere varias acciones articulares, que incluyen la extensión de la cadera, la flexión de la rodilla y de la planta del pie. El índice de calidad muscular (W/kg) se construyó al relacionar la potencia de extensión de la pierna (W) con la masa magra libre de mineral (kg); asimismo, se calculó un índice de calidad muscular en relación con la masa corporal total, para examinar la relación entre la capacidad de trasladar el peso corporal (calidad muscular [CM]) y el peso a mover (masa corporal total [MCT], CM/MCT).

Para la valoración de la actividad física se utilizó el cuestionario *Community Health Activities Model Program for Seniors* (CHAMPS). El gasto calórico total semanal con actividad física de intensidad moderada se utilizó como criterio principal de valoración. El cuestionario CHAMPS ha sido considerado una herramienta válida y confiable para evaluar la actividad física en ancianos. Se utilizaron varias pruebas funcionales para valorar la FFMI (caminata de 6 minutos, prueba de levantarse y caminar 8 pies [2.44 m] [8-foot up-and-go test], prueba de sentarse y levantarse de una silla en 30 segundos [30-s chair test]) y con los resultados se construyó una medida compuesta de FFMI con el fin de aportar un índice general de ésta.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows, versión 22.0. Para examinar asociaciones entre los parámetros de actividad física, composición corporal y calidad muscular con la FFMI se efectuaron correlaciones de Pearson. Se realizaron análisis de regresión jerárquica por edad y comorbilidades para determinar las contribuciones independientes de las variables evaluadas con el Z-score de FFMI. Asimismo, sobre la base de estudios previos, se efectuaron estimaciones de potencia estadística con el fin de identificar asociaciones entre calidad muscular y FFMI ( $r = 0.45$ ). Los datos fueron expresados en promedios  $\pm$  desviaciones estándar (DE), y se estableció un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Los resultados mostraron que tanto la edad ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.01$ ) y las comorbilidades ( $r = -0.29$ ,  $p < 0.01$ ) se correlacionaron en forma significativa con el puntaje Z de FFMI. La calidad muscular (intervalo de  $r = -0.62$  a  $0.59$ ,  $p < 0.01$  para todos) y la actividad física de intensidad moderada (intervalo de  $r = -0.27$  a  $0.35$ ,  $p < 0.01$  para todos) mostraron las asociaciones más firmes de manera coincidente con las medidas de FFMI. Se observó que la adiposidad relativa se relacionó con el desempeño en la caminata de 6 minutos ( $r = -0.28$ ,  $p < 0.01$ ) y la prueba de sentarse y levantarse de la silla en 30 segundos ( $r = -0.35$ ,  $p < 0.01$ ), pero no con la prueba de levantarse y caminar 8 pies ( $r = 0.20$ ,  $p > 0.05$ ). El índice CM/MCT también se relacionó con todos los parámetros individuales de FFMI (intervalo de  $r = -0.59$  a  $-0.56$ ,  $p < 0.01$  para todos).

En los análisis de regresión se observó que el factor predictivo independiente más significativo del puntaje Z de FFMI fue la calidad muscular, ya que contribuyó con el 24% de las variaciones de FFMI, luego de efectuar ajustes por edad, comorbilidades, actividad física y adiposidad relativa. Este último parámetro también fue un factor de predicción independiente del puntaje Z de FFMI, que explica el 17% de las variaciones, luego de considerar las covariables. La actividad física moderada apareció como un factor de predicción independiente del puntaje Z de FFMI en los análisis iniciales, pero al incluirla en el modelo de regresión ajustado por edad y comorbilidades, su contribución dejó de ser significativa.

En el presente estudio, los autores señalaron como hallazgos principales que la calidad muscular es el factor de predicción independiente más significativo de FFMI, y que la adiposidad relativa se asocia en forma independiente con la función física, mientras que esto no ocurre con la masa magra libre de mineral. Por lo tanto, la calidad muscular y la adiposidad relativa serían dos objetivos importantes para diseñar intervenciones para mantener la FFMI en mujeres ancianas.

Dado que la probabilidad de limitaciones físicas aumenta notablemente con la edad, es fundamental identificar los factores que se asocian con la función física y la contribución relativa de cada uno de ellos. En esta investigación se observó que la calidad muscular fue el factor más significativo para predecir la FFMI, en concordancia con hallazgos de estudios previos. Sin embargo, en el presente trabajo se demostró que la medida de la calidad del músculo, estimada por la potencia muscular, es fundamental para la FFMI e independiente de la actividad física y el grado de obesidad. En investigaciones previas se había informado sobre una asociación entre potencia muscular y función física, evaluadas por la velocidad de la marcha o la capacidad de subir escaleras, pero no se examinó su importancia en el contexto de la composición corporal total. Los autores expresan que es posible que una baja calidad muscular no genere limitaciones físicas importantes en personas con peso normal y buen estado de salud; no obstante, si la calidad muscular es desproporcionadamente

baja en relación con la carga (masa corporal), como en presencia de sobrepeso u obesidad, puede aparecer deterioro de la función física. El hallazgo de asociaciones significativas entre la masa corporal total y los parámetros de FFMI avalan estos conceptos y brindan un fundamento clínico para sostener que las mujeres mayores, especialmente aquellas con sobrepeso u obesidad, pueden obtener beneficios funcionales a partir de intervenciones que mejoren la potencia muscular de los miembros inferiores, como el entrenamiento de resistencia.

Los autores expresan que los resultados obtenidos confirmaron informes previos que señalan que la adiposidad tiene una asociación más sustancial con la FFMI que la masa magra. La masa grasa representa la carga que debe trasladar el adulto mayor durante las tareas básicas cotidianas, como el subir escaleras o levantarse de una silla, por lo que su exceso puede comprometer la funcionalidad física, probablemente por alterar los patrones de marcha, de forma tal que el uso de la energía mecánica al caminar se vuelve ineficiente. Asimismo, se observa que los efectos adversos de la obesidad sobre las funciones físicas parecen estar exacerbados en las mujeres, en comparación con los hombres, por lo cual se necesita implementar las estrategias de control del peso corporal en ancianas.

Aunque en este trabajo no se evaluaron aspectos neurológicos, los autores consideran que la falta de relación entre la masa magra y la FFMI podría explicarse, en parte, por cambios neurológicos subyacentes al envejecimiento muscular. A modo de ejemplo, se menciona que el envejecimiento conduce a la pérdida de unidades motoras, lo que en teoría podría explicar la disminución de potencia y fuerza muscular, aun sin cambios apreciables en la masa muscular. Se requieren investigaciones adicionales para determinar si ciertos mecanismos neurológicos, como la activación neuromuscular, ejercen influencia en la relación entre FFMI y masa magra en las mujeres mayores.

En este estudio no se observó una relación independiente entre la actividad física moderada y la FFMI; sin embargo, numerosos informes previos indicaron que la actividad física tiene un impacto positivo sobre las limitaciones funcionales, probablemente por efecto de la disminución de adiposidad en relación con la masa magra. A pesar de esto, la información epidemiológica señala que la realización de actividad física moderada, durante 20 a 30 minutos diarios, se asocia con mejor FFMI en los ancianos que la practican frente a los que no lo hacen. Son necesarios nuevos estudios que evalúen rigurosamente las interacciones entre actividad física, composición corporal, calidad del músculo y función física en ancianas. Los resultados del presente estudio mostraron que la calidad muscular es el factor de

contribución más significativo en la FFMI de mujeres mayores, aunque la adiposidad relativa es también un factor de predicción significativo. Los hallazgos sugieren que las estrategias destinadas a mejorar la calidad muscular y disminuir la adiposidad en ancianas podrían tener consecuencias funcionales importantes. En investigaciones futuras habrá que establecer el impacto de los cambios concomitantes en la calidad muscular y la composición corporal, como los que se producen ante el ejercicio combinado con la disminución de peso por dieta, y evaluar sus efectos sobre la FFMI en ancianas.



+ Información adicional en [www.sicssalud.com/dato/resiic.php/145980](http://www.sicssalud.com/dato/resiic.php/145980)



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



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 17 (2015) 28

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	¿Cuáles de los siguientes son efectos de los fármacos agonistas selectivos beta adrenérgicos y beta antagonistas no selectivos sobre los marcadores de recambio óseo?	A) La terbutalina y el propranolol aumentan los niveles de CTx y osteocalcina. B) Los marcadores CTx, P1NP y osteocalcina disminuyen por efecto de estos fármacos. C) El tratamiento con propranolol y terbutalina produce variaciones no significativas en los niveles de marcadores de recambio óseo. D) Hay un aumento significativo de los marcadores de resorción ósea.
2	¿Cuál es el efecto adverso ocular más frecuente ante la infusión de zoledronato?	A) Uveítis anterior aguda. B) Escleritis. C) Enfermedad inflamatoria orbitaria. D) Glaucoma.
3	En los pacientes con enfermedad renal crónica y fracturas, ¿cuál es la localización más frecuente de la disminución de la densidad mineral ósea?	A) Tercio distal del radio. B) Cuello femoral. C) Vértebras lumbares y radio ultradistal. D) Todas las respuestas son correctas.
4	¿Qué enzima es necesaria para la activación de la vitamina D?	A) La 1alfa hidroxilasa. B) La 25alfa hidroxilasa. C) La 24beta hidroxilasa. D) La 1alfa transcriptasa.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	El tratamiento con propranolol y terbutalina se relaciona con variaciones no significativas en los niveles de marcadores de recambio óseo.	Si bien existen algunas variaciones en las concentraciones de osteocalcina, P1NP y CTx en los sujetos tratados con agentes agonistas y antagonistas beta adrenérgicos, éstas no son significativas y no permiten evaluar el uso de estos fármacos para influir sobre el metabolismo del hueso.	C
2	Uveítis anterior aguda.	El zoledronato puede provocar efectos adversos oculares. El más frecuente es la uveítis anterior aguda.	A
3	Todas las respuestas son correctas.	En los pacientes con enfermedad renal crónica con fracturas, la densidad mineral ósea fue significativamente menor en el cuello femoral, la columna lumbar, el tercio distal y el área ultradistal del radio, en comparación con los que no presentaron fracturas, independientemente si encontraban en diálisis o no.	D
4	La 1alfa hidroxilasa.	La enzima 1alfa hidroxilasa es necesaria para la activación de la vitamina D.	A

**CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE.** Comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** CALCIMAX®: cada comprimido contiene citrato de calcio 950 mg (equivalente a 200 mg de calcio elemental); excipientes cs. CALCIMAX® FORTE: cada comprimido contiene citrato de calcio 1905 mg (equivalente a 400 mg de calcio elemental); excipientes cs. **ACCION TERAPEUTICA:** suplemento de calcio. **INDICACIONES:** Suplemento dietario: como preventivo de la deficiencia de calcio debido a un incremento en los requerimientos fisiológicos durante el embarazo, la lactancia y la adolescencia, a un insuficiente aporte del mismo con los alimentos o a un déficit de su absorción intestinal durante la menopausia. En la osteoporosis, como prevención y tratamiento, solos o en combinación con terapias específicas. Hipocalcemia crónica: puede revertir la hipocalcemia crónica que ocurre en el hipoparatiroidismo crónico, pseudohipoparatiroidismo, osteomalacia, raquitismo, insuficiencia renal crónica, hipocalcemia secundaria a la administración de medicación anticonvulsiva y por hipovitaminosis D. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** es conveniente dividir la dosis diaria de CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE en dos o tres tomas; ingerir los comprimidos sin masticar o disueltos en un vaso lleno de agua, jugos o leche, previa agitación. La cantidad de comprimidos será individualizada según el requerimiento de calcio elemental del paciente y el aporte alimentario y deberá ser administrado en varias tomas, con los alimentos o alejados de ellos. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes. Hipercalcemia primaria o secundaria. Hipercalcemia o litiasis renal cálcica, osteodistrofia renal. Sarcoidosis. En inmovilización prolongada con hipercalcemia y/o hipercalcemia, el tratamiento con citrato de calcio sólo debe ser indicado cuando se reinicie la movilización. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** el uso de suplementos cálcicos no evita el tratamiento del trastorno de base. CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE no debe ser utilizado como sustituto de una dieta balanceada. En el caso de tratamiento prolongado se deberá controlar la calciuria y reducir o interrumpir la administración si la calciuria sobrepasa los 7,5 mmol/24 hs (300 mg/24 hs). La existencia de diarrea puede disminuir su absorción. Previamente a la administración de cualquier sal de calcio, debe considerarse la relación riesgo-beneficio en pacientes con deshidratación, desequilibrio electrolítico, diarreas, síndrome de malabsorción intestinal, historia de litiasis renal o insuficiencia renal crónica, aterosclerosis. Para garantizar el adecuado control de los pacientes con hipocalcemia e insuficiencia renal, se considera importante controlar la calcemia, el calcio iónico sérico y la calciuria, además de los estudios específicos del trastorno de base. Embarazo y lactancia: Los suplementos de calcio deben utilizarse en el embarazo cuando se considere que los beneficios a obtener superen a los riesgos eventuales; la dosis diaria no debe ser mayor a 1500 mg de calcio. La concentración de calcio que se puede alcanzar en la leche materna con las dosis habituales no produce efectos adversos sobre el niño. Interacciones medicamentosas: el alcohol, la cafeína, el tabaco y las dietas ricas en fibras o fitatos (salvado y cereales) pueden reducir la absorción del calcio. CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE puede incrementar la absorción del aluminio contenido en ciertos antiácidos. En pacientes con insuficiencia renal crónica o susceptibles, la administración concomitante de preparados conteniendo magnesio con sales de calcio puede conducir a una hipercalcemia o hipermagnesemia. Debe asegurarse una adecuada ingesta de calcio cuando se utilizan inhibidores de la resorción ósea (estrógenos, bisfosfonatos o calcitonina). Se recomienda administrar este medicamento luego de un intervalo de 3 horas de la toma de fenitoína, 2-3 horas para bisfosfonatos y tetraciclina y 1-2 horas para el fluoruro de sodio, para evitar dificultades en la absorción intestinal del calcio y las drogas mencionadas. Disminuye la biodisponibilidad de la isoniazida, atenolol, propranolol, hierro, benzodiacepinas, vitamina H, fenotiazidas, ranelato de estroncio y fenitoína; puede aumentar la absorción de levodopa. Las sales de calcio pueden interferir sobre la acción antihipercalemiática de la celulosa fosfato sódica o incrementar las concentraciones séricas de magnesio, principalmente en aquellos pacientes con insuficiencia renal que reciben preparaciones conteniendo este mineral. La hipercalcemia puede reducir la respuesta al verapamilo y probablemente a otros bloqueantes de los canales de calcio. Los estrógenos pueden aumentar la absorción de calcio. El calcio puede disminuir la absorción de fosfatos y levotiroxina, así como también disminuir el metabolismo hepático de la ranitidina. Puede aumentar la toxicidad digitalítica, por lo que en los pacientes que reciben sales de calcio se debe controlar la calcemia y el electrocardiograma. La ingesta excesiva y por tiempo prolongado de leche, derivados lácteos y/o bicarbonato de sodio en combinación con suplementos cálcicos, puede producir el síndrome lácteo alcalino. Los fosfatos de potasio y sodio administrados conjuntamente con suplementos de calcio pueden favorecer su depósito en tejidos blandos. Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la calcemia; deben controlarse en tratamientos prolongados la calcemia y la calciuria. Dosis de vitamina A mayores de 25.000 UI diarias pueden estimular la pérdida ósea de calcio y contrarrestar los efectos de CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE. Controlar periódicamente la calciuria y la calcemia en caso de administración concomitante con vitamina D. No se recomienda la toma de ácido acetilsalicílico y otros salicilatos por vía sistémica, debido a incremento de riesgo de hemorragia; los antiinflamatorios no esteroideos y la ticlopidina también aumentan el riesgo de hemorragia. Puede disminuir la concentración plasmática de eltrombopag. El uso con ketoconazol puede disminuir la exposición al fármaco. Puede reducir la efectividad de las quinolonas. Para evitar posibles interacciones se recomienda ingerir CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE luego de transcurridas 1-2 horas de la administración de otros medicamentos, así como también de alimentos que contengan fibras y fitatos. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas, tabaco y café. Interacciones con pruebas de laboratorio: en el caso de que se deban consumir tetraciclina para un estudio de biopsia ósea, debe discontinuarse el consumo de CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE durante ese tiempo. **REACCIONES ADVERSAS:** CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE es bien tolerado, no obstante eventualmente puede presentarse intolerancia digestiva y/o estreñimiento. A las dosis recomendadas, raramente se han descrito hipercalcemia o litiasis renal. Sin embargo, tratamientos prolongados en dosis mayores a 2000 a 2500 mg diarios de calcio elemental pueden favorecer la aparición de síndromes hipercalcémicos o litiasis renal. Los síntomas tempranos de hipercalcemia son: constipación marcada o diarrea, sequedad de boca, cefalea, sed, polaquiuria, poliuria, irritabilidad, pérdida del apetito, gusto metálico, estado depresivo, fatiga, debilidad, náuseas y vómitos (más frecuentes en niños y adolescentes). Los síntomas tardíos de hipercalcemia son: dolor óseo, orina turbia, hipertensión arterial, hipersensibilidad ocular o cutánea a la luz (especialmente en pacientes en hemodiálisis), confusión, somnolencia, psicosis, prurito generalizado, arritmias cardíacas, bradicardia o taquicardia, náuseas, vómitos, poliuria, polaquiuria, pancreatitis, pérdida de peso. En la hipercalcemia severa se puede observar acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma. **PRESENTACIONES:** CALCIMAX®: envases conteniendo 60 comprimidos. CALCIMAX® FORTE: envases conteniendo 30 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Nov-2014.

**CALCIMAX® D<sub>3</sub>.** Comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido contiene citrato de calcio 1500 mg, vitamina D<sub>3</sub> 200 UI; excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** suplemento de calcio y vitamina D. **INDICACIONES:** suplemento dietario, para prevención de la deficiencia de calcio debido a un incremento en los requerimientos fisiológicos (embarazo, lactancia y adolescencia), a un insuficiente aporte del mismo con los alimentos o a un déficit de su absorción intestinal (menopausia y ancianidad). En la osteoporosis, como prevención y tratamiento, solos o en combinación con terapias específicas. La adición de vitamina D a los suplementos de calcio está indicada en las personas con deficiencia de esta vitamina (nutrición inadecuada, malabsorción intestinal o falta de exposición a la luz). En la menopausia, los suplementos con vitamina D en dosis de 400 a 800 mg diarios son utilizados como prevención o tratamiento de la osteoporosis en personas con inadecuado aporte de vitamina D o calcio. Hipocalcemia crónica (hipoparatiroidismo crónico, pseudohipoparatiroidismo, osteomalacia, raquitismo, insuficiencia renal crónica, hipocalcemia secundaria a la administración de medicación anticonvulsiva y por hipovitaminosis D); el aporte adicional de vitamina D en estos casos está indicado cuando existe un déficit de la misma por cualquiera de las causas mencionadas. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** es conveniente dividir la dosis diaria de CALCIMAX® D<sub>3</sub> en dos o tres tomas pudiéndose administrar con las comidas o alejado de ellas. Se recomienda ingerir los comprimidos disueltos en un vaso con agua, jugos o leche. Las dosis de calcio y vitamina D requeridas como suplemento dietario y como prevención de la hipocalcemia, deben calcularse teniendo en cuenta las distintas edades, situaciones metabólicas, el aporte que se realiza con los alimentos y los requerimientos diarios. La cantidad de comprimidos será individualizada según el requerimiento de calcio elemental del paciente y el aporte alimentario. Para el tratamiento de la hipocalcemia la dosis debe ser individualizada según la severidad del cuadro. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes. Hipercalcemia primaria o secundaria. Hipercalcemia o litiasis renal cálcica. Nefrocalcinosis. Hipervitaminosis D. Hipersensibilidad al efecto de la vitamina D. Osteodistrofia renal. Hipertrofia. Sarcoidosis. Deshidratación o trastornos hidroelectrolíticos. Diarrea o malabsorción intestinal crónicas. Osteodistrofia renal hiperfosfatémica. Insuficiencia renal severa. En inmovilización prolongada con hipercalcemia y/o hipercalcemia, el tratamiento con citrato de calcio sólo debe ser indicado cuando se reanude la movilización. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** CALCIMAX® D<sub>3</sub> no debe ser utilizado como sustituto de una dieta balanceada. Las megadosis no son recomendadas. El uso de suplementos cálcicos adicionados o no con vitamina D, no evita el tratamiento del trastorno de base. En caso de tratamiento prolongado se deberá controlar la calciuria y reducir o interrumpir la administración si la calciuria sobrepasa 7,5 mmol/24 hs (300 mg/24 hs). La existencia de diarrea puede disminuir su absorción. En caso de administración concomitante con otros productos conteniendo calcio y/o vitamina D, deberá hacerse bajo estricta vigilancia médica y controles periódicos de calcemia y calciuria. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio en pacientes con trastornos de la función renal, cardíaca, aterosclerosis, antecedentes de litiasis renal, y/o hipersensibilidad a la vitamina D, deshidratación, desequilibrio electrolítico, diarreas, síndrome de malabsorción intestinal. En tratamientos prolongados es conveniente controlar la calcemia periódicamente. En pacientes con insuficiencia renal que cursa con hiperfosfatemia, CALCIMAX® D<sub>3</sub> debe ser interrumpido hasta que se normalicen los niveles de fosfatos en sangre. Interacciones medicamentosas: el alcohol, la cafeína, el tabaco y las dietas ricas en fibras o fitatos (salvado y cereales) pueden reducir la absorción del calcio. CALCIMAX® D<sub>3</sub> puede incrementar la absorción del aluminio contenido en ciertos antiácidos. En pacientes con insuficiencia renal crónica o susceptibles, la administración concomitante de preparados conteniendo magnesio con sales de calcio puede conducir a una hipercalcemia o hipermagnesemia. Cuando se utilizan fármacos inhibidores de la resorción ósea (bisfosfonatos, calcitonina, estrógenos), debe asegurarse una adecuada ingesta de calcio; por otra parte el uso concomitante de vitamina D con bisfosfonatos, calcitonina y plicamicina puede antagonizar los efectos hipocalcémicos de estas drogas. La administración simultánea con bisfosfonatos, fluoruro de sodio, fenitoína o tetraciclina puede originar complejos que dificulten la absorción intestinal tanto de estas drogas como del calcio. Se recomienda administrar este medicamento luego de un intervalo de 3 horas de la toma de fenitoína, 2-3 horas para bisfosfonatos y tetraciclina y 1-2 horas para el fluoruro de sodio. Los anticonvulsivos como barbitúricos, primidona o hidantoínas, pueden reducir los efectos de la vitamina D; en tratamientos prolongados con estos medicamentos pueden requerirse suplementos de calcio y vitamina D mayores a los recomendados. Colestiramina, colestipol o aceite mineral pueden interferir en la absorción de la vitamina D. Los corticoides pueden afectar la actividad de la vitamina D; se recomiendan suplementos de calcio y vitamina D en tratamientos prolongados. Las sales de calcio administradas por vía oral pueden interferir sobre la acción antihipercalemiática de la celulosa fosfato sódica o aumentar la magnesemia principalmente en pacientes con insuficiencia renal. En caso de hipercalcemia, se puede ver reducida la respuesta al verapamilo y, probablemente, a otros bloqueantes de los canales de calcio. Puede aumentar la toxicidad digitalítica; en los pacientes que reciben sales de calcio y vitamina D se debe controlar la calcemia y el ECG. La ingesta excesiva y por tiempo prolongado de leche, derivados lácteos y/o bicarbonato de sodio en combinación con suplementos cálcicos, puede producir el síndrome lácteo alcalino. Los fosfatos de potasio y sodio administrados conjuntamente con suplementos de calcio pueden favorecer su depósito en tejidos blandos. La administración de estos compuestos con vitamina D puede favorecer la hiperfosfatemia. Disminuye la biodisponibilidad de la isoniazida, atenolol, propranolol, hierro, benzodiacepinas, vitamina H, fenotiazidas, ranelato de estroncio y fenitoína. Puede aumentar la absorción de levodopa. Los estrógenos pueden aumentar la absorción de calcio. El calcio puede disminuir la absorción de fosfatos y levotiroxina, así como también disminuir el metabolismo hepático de la ranitidina. Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la calcemia; deben controlarse en tratamientos prolongados la calcemia y la calciuria. Dosis de vitamina A mayores de 25.000 UI diarias pueden estimular la pérdida ósea de calcio y contrarrestar los efectos de CALCIMAX® D<sub>3</sub>. Los análogos de la vitamina D pueden generar efectos aditivos e incrementar el potencial de toxicidad. La administración concomitante con otros productos que contengan calcio y/o vitamina D requiere vigilancia médica y control de calcemia y calciuria. No se recomienda la toma de ácido acetilsalicílico y otros salicilatos por vía sistémica, debido a incremento de riesgo de hemorragia. Los antiinflamatorios no esteroideos y la ticlopidina también aumentan el riesgo de hemorragia. Disminuye la concentración plasmática de eltrombopag. El uso de ketoconazol puede disminuir la exposición al fármaco. Reduce la efectividad de las quinolonas. Para evitar posibles interacciones se recomienda ingerir CALCIMAX® D<sub>3</sub> luego de transcurridas 1-2 horas de la administración de otros medicamentos, así como también de alimentos que contengan fibras y fitatos. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas, tabaco y café. En pacientes que deban recibir tetraciclina para realizar biopsia ósea se debe discontinuar el consumo de CALCIMAX® D<sub>3</sub> durante ese tiempo. Embarazo y lactancia: los suplementos de calcio con vitamina D deben utilizarse en el embarazo cuando se considere que los beneficios a obtener superen los riesgos eventuales. CALCIMAX® D<sub>3</sub> puede ser usado durante el embarazo y la lactancia; sin embargo la dosis diaria no debe ser mayor a 1.500 mg de calcio y 600UI de vitamina D<sub>3</sub>. Debe evitarse la sobreexposición de vitamina D<sub>3</sub>, dado que la hipercalcemia permanente puede provocar en el niño retardo mental y físico, estenosis aórtica supravulvar o retinopatía. La vitamina D y sus metabolitos pasan a la leche materna. **REACCIONES ADVERSAS:** eventualmente puede presentarse intolerancia digestiva y/o estreñimiento. A dosis recomendadas, raramente se han descrito hipercalcemia o litiasis renal. Sin embargo, el tratamiento prolongado con dosis mayores de 2.000 a 2.500 mg diarios de calcio elemental puede favorecer la aparición de síndromes hipercalcémicos o litiasis renal. Asimismo, los efectos adversos de la vitamina D están asociados con la hipercalcemia. Los síntomas tempranos de hipercalcemia son: constipación marcada o diarrea, sequedad de boca, cefalea, sed, polaquiuria, poliuria, irritabilidad, pérdida del apetito, gusto metálico, estado depresivo, fatiga, debilidad, náuseas y vómitos (más frecuentes en niños y adolescentes). Los síntomas tardíos de hipercalcemia son: dolor óseo, orina turbia, hipertensión arterial, hipersensibilidad ocular o cutánea a la luz (especialmente en pacientes en hemodiálisis), confusión, somnolencia, psicosis, prurito generalizado, arritmias cardíacas, bradicardia o taquicardia, náuseas, vómitos, poliuria, polaquiuria, pancreatitis, pérdida de peso. En la hipercalcemia severa se puede observar acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 60 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2015.

**CALCIMAX® D<sub>3</sub> 400.** Comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido contiene citrato de calcio 1500 mg, vitamina D<sub>3</sub> 400 UI; excipientes cs. **ACCION TERAPEUTICA:** suplemento de calcio y vitamina D<sub>3</sub> (colecalfierol). **INDICACIONES:** aporte preventivo de calcio y vitamina D en: pacientes con dieta deficiente de calcio y vitamina D<sub>3</sub> cuando los requerimientos normales de ambos componentes se encuentran incrementados, por ejemplo: en los ancianos con dieta inadecuada y baja exposición solar, pacientes embarazadas cuando sea alto el riesgo de necesidad de aporte de calcio y vitamina D, tratamiento adyuvante específico para osteoporosis o en osteomalacia establecida, o en pacientes malnutridos cuando la ingesta dietaria es menor que la requerida. No debe utilizarse como un simple suplemento dietario. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** la dosis debe calcularse sobre la base de las necesidades diarias de calcio elemental para las distintas edades y situaciones metabólicas y sobre la cantidad de calcio aportado por los alimentos. El aporte diario necesario de colecalfierol (vitamina D<sub>3</sub>) dependerá de las distintas situaciones metabólicas. Usualmente serán necesarias 400UI por día, pero en algunos casos (sobre todo en edades avanzadas), deberán aportarse hasta 800UI/día. En base al antedicho, la dosis diaria de CALCIMAX® D<sub>3</sub> 400 oscilará entre 1 y 2 comprimidos (equivalentes a 315 - 630mg de calcio elemental y a 400 - 800 UI de vitamina D<sub>3</sub>) según el cuadro clínico, fraccionados en 1 o 2 tomas. Disolver o ingerir los comprimidos sin masticar, con agua, jugos o leche, con las comidas o alejado de ellas. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes. Hipercalcemia primaria o secundaria. Hipercalcemia o litiasis renal cálcica. Hipervitaminosis D. Nefrocalcinosis. Hipersensibilidad al efecto de la vitamina D. Osteodistrofia renal. Hiperfosfatemia. Sarcoidosis. Deshidratación o trastornos hidroelectrolíticos. Diarrea o malabsorción intestinal crónicas. Osteodistrofia renal hiperfosfatémica. Insuficiencia renal severa. En inmovilización prolongada con hipercalcemia y/o hipercalcemia, el tratamiento con citrato de calcio sólo debe ser indicado cuando se reanude la movilización. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** CALCIMAX® D<sub>3</sub> 400 no debe ser utilizado como sustituto de una dieta balanceada. Las megadosis no son recomendadas. Se sugiere no sobrepasar la dosis máxima recomendada. El uso de suplementos cálcicos adicionales o no con vitamina D, no evita el tratamiento del trastorno de base. En caso de tratamiento prolongado se deberá controlar la calciuria y reducir o interrumpir la administración si la calciuria sobrepasa 7,5 mmol/24hs (300 mg/24hs). La existencia de diarrea puede disminuir su absorción. Previamente a la administración de compuestos con sales de calcio y vitamina D debe considerarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con trastornos de la función renal, cardíaca, aterosclerosis, antecedentes de litiasis renal, y/o hipersensibilidad a la vitamina D, deshidratación, desequilibrio electrolítico, diarreas y síndrome de malabsorción intestinal. En pacientes con insuficiencia renal que cursan con hiperfosfatemia, CALCIMAX® D<sub>3</sub> 400 debe ser interrumpido hasta que se normalicen los niveles de fosfatos en sangre. La administración concomitante con otros productos que contengan calcio y/o vitamina D requiere vigilancia médica y control de calcemia y calciuria. En tratamientos prolongados es conveniente controlar la calcemia periódicamente. Interacciones medicamentosas: el alcohol, la cafeína, el tabaco y las dietas ricas en fibras o fitatos (salvado y cereales) pueden reducir la absorción del calcio. CALCIMAX® D<sub>3</sub> 400 puede incrementar la absorción del aluminio contenido en ciertos antiácidos. En pacientes con insuficiencia renal crónica o susceptibles, la administración concomitante de preparados conteniendo magnesio y sales de calcio con vitamina D puede conducir a una hipercalcemia o hipermagnesemia. Debe asegurarse una adecuada ingesta de calcio cuando se utilizan inhibidores de la resorción ósea (estrógenos, bisfosfonatos o calcitonina). El uso concomitante de vitamina D con bisfosfonatos, calcitonina o plicamicina puede antagonizar los efectos hipercalcémicos. Se recomienda administrar este medicamento luego de un intervalo de 3 horas de la toma de fenitoína, 2-3 horas para bisfosfonatos y tetraciclinas y 1-2 horas para el fluoruro de sodio, para evitar dificultades en la absorción intestinal del calcio y las drogas mencionadas. Disminuye la biodisponibilidad de la isoniazida, atenolol, propanolol, hierro, benzodiazepinas, vitamina H, fenotiazidas, ranelato de estroncio y fenitoína; puede aumentar la absorción de levodopa. Los anticonvulsivantes como barbitúricos, primidona o hidantoinas pueden reducir los efectos de la vitamina D; en tratamientos prolongados con estos medicamentos pueden requerirse suplementos de calcio y vitamina D mayores a los recomendados. Colestiramina, colestipol o aceite mineral pueden interferir en la absorción de la vitamina D. Los corticoides pueden afectar la actividad de la vitamina D; se recomiendan suplementos de calcio y vitamina D en tratamientos prolongados. Las sales de calcio pueden interferir sobre la acción antihipercalemiática de la celulosa fosfato sódica o incrementar las concentraciones séricas de magnesio, principalmente en pacientes con insuficiencia renal. Se puede ver reducida la respuesta al verapamilo y, probablemente, a otros bloqueantes de los canales de calcio. Puede aumentar la toxicidad digitalica; en pacientes que reciben sales de calcio y vitamina D se debe controlar la calcemia y ECG. Los estrógenos pueden aumentar la absorción de calcio. El calcio puede disminuir la absorción de fosfatos y levotiroxina, así como también disminuir el metabolismo hepático de la ranitidina. La ingesta excesiva y por tiempo prolongado de leche, derivados lácteos y/o bicarbonato de sodio en combinación con suplementos cálcicos, puede producir el síndrome lácteo alcalino. Los fosfatos de potasio y sodio administrados conjuntamente con suplementos de calcio pueden favorecer su depósito en tejidos blandos. La administración de estos compuestos con vitamina D puede favorecer la hiperfosfatemia por aumento en la absorción de fosfatos. Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la calcemia; deben controlarse en tratamientos prolongados de la calcemia y la calciuria. Dosis de vitamina A mayores de 25.000UI diarias pueden estimular la pérdida ósea de calcio y contrarrestar los efectos de CALCIMAX® D<sub>3</sub> 400. Los análogos de la vitamina D pueden generar efectos aditivos e incrementar el potencial de toxicidad. Asimismo, la adición de otros suplementos cálcicos en altas dosis puede incrementar las posibilidades de hipercalcemia. No se recomienda la toma de ácido acetilsalicílico y otros salicilatos por vía sistémica, debido a incremento de riesgo de hemorragia. Los antiinflamatorios no esteroideos y la ticlopidina también pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Puede disminuir la concentración plasmática de eltrombopag. El uso con ketoconazol puede disminuir la exposición al fármaco. Puede reducir la efectividad de las quinolonas. Para evitar posibles interacciones se recomienda ingerir CALCIMAX® D<sub>3</sub> 400 luego de transcurridas 1-2 horas de la administración de otros medicamentos, así como también de alimentos que contengan fibras y fitatos. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas, tabaco y café. Interacciones con pruebas de laboratorio: en el caso que el paciente deba consumir tetraciclinas para estudios de biopsia ósea, debe discontinuarse el consumo de CALCIMAX® D<sub>3</sub> 400 durante ese tiempo. Embarazo y lactancia: debe utilizarse en el embarazo cuando se considere que los beneficios a obtener superan a los riesgos eventuales. Puede ser usado durante el embarazo y la lactancia; sin embargo, la dosis diaria no debe ser mayor a 1.500 mg de calcio y 600 UI de vitamina D<sub>3</sub>. Durante el embarazo, la sobre-dosificación de vitamina D<sub>3</sub> deberá evitarse, dado que una hipercalcemia permanente puede provocar en el niño retardo mental y físico, estenosis aórtica supravulvar o retinopatía. La vitamina D y sus metabolitos pasan a la leche materna. **REACCIONES ADVERSAS:** eventualmente puede presentarse intolerancia gastrointestinal y/o estreñimiento. A las dosis recomendadas, raramente se han descrito hipercalcemia o litiasis renal. Sin embargo, el tratamiento prolongado con suplementos cálcicos en dosis mayores de 2.000 a 2.500 mg diarios de calcio elemental puede favorecer la aparición de síndromes hipercalcémicos o litiasis renal. Asimismo, los efectos adversos de la vitamina D están asociados con la hipercalcemia. Los síntomas tempranos de hipercalcemia son: constipación marcada o diarrea, sequedad de boca, cefalea, sed, poliquiuria, poliuria, irritabilidad, pérdida del apetito, gusto metálico, estado depresivo, fatiga, debilidad, náuseas y vómitos (más frecuentes en niños y adolescentes). Los síntomas tardíos de hipercalcemia son: dolor óseo, orina turbia, hipertensión arterial, hipersensibilidad ocular o cutánea a la luz (especialmente en pacientes en hemodiálisis), confusión, somnolencia, psicosis, prurito generalizado, arritmias cardíacas, bradicardia o taquicardia, náuseas, vómitos, poliuria, poliquiuria, pancreatitis, pérdida de peso. En la hipercalcemia severa se puede observar acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 30 y 60 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Nov-2014.

**ADROMUX®:** comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto contiene ibandronato monosódico monohidratado 168,75 mg (equivalente a 150 mg de ácido ibandronico), excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** inhibidor de la resorción ósea. Antiosteopéneo y antiosteoporótico. **INDICACIONES:** ADROMUX® está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** 1 comprimido mensual de ADROMUX® por vía oral, preferentemente el mismo día de cada mes, por la mañana en ayunas, con 1 vaso lleno con agua de bajo contenido mineral (agua de la cañilla), por lo menos una hora antes del desayuno o de la ingesta de otras bebidas o medicaciones. Debiendo permanecer de pie o en posición sentada, con el tronco erguido, evitando recostarse durante los 60 minutos posteriores a su ingestión. Los comprimidos no deben ser masticados, triturados o succionados. Los pacientes no deben comer o beber (excepto agua), o tomar otras medicaciones durante, al menos, 60 minutos siguientes a la toma de ADROMUX®. El comprimido debe ser tomado en la misma fecha cada mes. No se debe tomar 2 comprimidos en una misma semana. Si el paciente olvida la dosis mensual, y faltan más de 7 días para la próxima toma, deberá tomar el comprimido en la mañana siguiente al día en que lo recuerde. Luego deberá retomar la toma mensual de ADROMUX®, en el día programado originalmente. Si el paciente olvida la dosis mensual, y faltan entre 1 y 7 días para la próxima toma de ADROMUX®, deberá esperar hasta la próxima toma de ADROMUX® que corresponda. Luego deberá retomar la toma mensual del comprimido de ADROMUX®, en el día agendado originalmente. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquier componente de la fórmula. Inhabilidad para pararse o sentarse erguido durante por lo menos 60 minutos después de la ingesta del comprimido. Hipercalcemia no corregida. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** generales y metabolismo mineral: todos los pacientes deben mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Los pacientes deben recibir suplementación con calcio y vitamina D si el aporte de la dieta resultara inadecuado. No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos, o con insuficiencia hepática. No se requiere ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La hipercalcemia al igual que otros trastornos del metabolismo óseo y trastornos óseos, deben tener tratamiento efectivo antes de administrar ADROMUX®. Trastornos gastrointestinales: los bisfosfonatos, pueden provocar desórdenes en el tracto gastrointestinal superior, tales como disfgia, esofagitis, úlceras esofágicas y gástricas. Los pacientes deben ser informados para cumplir las instrucciones de toma, de forma de reducir al mínimo los riesgos de estos efectos, y deben ser aconsejados a discontinuar el uso y buscar atención médica si ocurriesen o se intensificaran, síntomas de irritación esofágica, dolor al tragar, dolor retro-esternal o acidez. Renal: ADROMUX® no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min). Osteonecrosis de mandíbula: la mayoría de los casos se ha observado en pacientes con cáncer sometidos a procedimientos odontológicos y en tratamiento con bisfosfonatos por vía endovenosa, aunque algunos casos han ocurrido en pacientes tratados por vía oral por osteoporosis postmenopáusicas o con otros diagnósticos. Son factores de riesgo para su desarrollo el padecer cáncer, terapias asociadas al cáncer (corticosteroides, quimioterapia, radioterapia) y presencia de co- morbilidades (por ejemplo anemia, coagulopatías, infecciones, enfermedad dental previa). La cirugía dental puede exacerbar la osteonecrosis de mandíbula en pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos. No hay datos disponibles aún, que sugieran que discontinuar el tratamiento reduce el riesgo de osteonecrosis. Fracturas atípicas subtrocanterias y diafisarias del fémur: se han informado fracturas atípicas de baja energía o por traumatismo de bajo impacto de la diafisis femoral. En todo paciente con antecedentes de exposición a bisfosfonatos que presente dolor en el muslo o en la ingle, debe sospecharse una fractura atípica y realizar la evaluación correspondiente. Dolor músculo esquelético: se ha reportado en forma infrecuente dolor severo, ocasionalmente discapacitante de origen óseo, articular y/o muscular, en pacientes que reciben bisfosfonatos por osteoporosis postmenopáusicas, que en la mayoría de los casos desaparece al suspender el tratamiento. El tiempo de aparición del síntoma varía desde días a meses luego del inicio de la administración de la droga. En estudios clínicos con ibandronato y placebo el porcentaje de aparición de estos síntomas fue similar. Se deberá evaluar la discontinuación ante la aparición de síntomas severos. Interacciones medicamentosas: ADROMUX® no inhibe el sistema hepático del citocromo P450 ni parece competir con el sistema de transporte de drogas a nivel renal. Los antiácidos, suplementos de calcio o productos que contienen cationes polivalentes como el aluminio, hierro, magnesio o vitaminas disminuyen la absorción de ADROMUX®, por lo que la administración de dichos productos debe realizarse por lo menos 60 minutos después de la toma oral de ADROMUX®. La aspirina y otros AINES pueden provocar irritación gastrointestinal, por lo que deben tomarse precauciones en caso de toma simultánea con ADROMUX®. Estudios clínicos farmacocinéticos en voluntarios sanos que recibían ranitidina, demostraron un incremento del 20% en la absorción de ibandronato clínicamente no significativo. Los bisfosfonatos interfieren con los agentes utilizados para obtener imágenes óseas. Embarazo, lactancia y uso en pediatría: no existe información sobre el riesgo fetal en humanos. Causan daño fetal en animales, por lo que existe el riesgo teórico de daño fetal si una mujer se embaraza luego de completar un ciclo de tratamiento con bisfosfonatos. No deben ser usados durante el embarazo a menos que, el potencial beneficio justifique el riesgo para la madre y el feto. No se sabe si el ibandronato se excreta a través de la leche materna. No se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos. **REACCIONES ADVERSAS:** hipertensión, dispepsia, náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal, artralgia, dolor de espalda, dolor de extremidades, osteoartritis localizada, mialgia, calambres musculares, gripe, nasofaringitis, bronquitis, infecciones urinarias, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, mareos, estado tipo gripal y síntomas de fase aguda, insomnio, combinación de erupción prurítica, macular, papular, generalizada, eritematosa; dermatitis; dermatitis alérgica, medicamentosa; eritema y exantema. A nivel ocular: uveítis y escleritis. Con posterioridad a su aprobación se han identificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, angioedema, broncoespasmo y exantema; hipercalcemia; dolor óseo, articular o muscular, de tipo severo e incapacitante, osteonecrosis de mandíbula. Hallazgos de laboratorio: se ve una disminución en los niveles totales de fosfatasa alcalina, en los grupos de tratamiento activos comparados con placebo, propio de la acción farmacodinámica de los bisfosfonatos. No hay diferencia comparada con placebo para las anomalías de laboratorio indicativas de disfunción hepática, hipercalcemia o hipofosfatemia. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 1 y 3 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2012.

# Calcimax<sup>®</sup>

75  
Gador  
1940-2015



# 4

## OPCIONES DE CALCIO PARA PROTEGER REALMENTE AL HUESO

CITRATO DE CALCIO ULTRADENSO + TECNOLOGÍA GADOR S.A. GARANTIZAN TODAS LAS VENTAJAS DEL CITRATO DE CALCIO.

- Efectivo en pacientes que toman antiácidos.<sup>2</sup>
- Mayor solubilidad que el carbonato de calcio.<sup>2</sup>
- Puede ingerirse con o sin alimentos.<sup>3,4</sup>
- Es bien tolerado.<sup>1</sup>

**Calcimax<sup>®</sup>**  
citrato de calcio UltraDenso

Envase con 60 comprimidos, conteniendo 950 mg de citrato de calcio ultradenso.

**Calcimax<sup>®</sup> Forte**  
citrato de calcio UltraDenso

Envase con 30 comprimidos, conteniendo 1905 mg de citrato de calcio ultradenso.



**Calcimax<sup>®</sup> D3**  
citrato de calcio UltraDenso  
vitamina D3

Envase con 60 comprimidos, conteniendo 1500 mg de citrato de calcio ultradenso y 200 UI de vitamina D3.

**Calcimax<sup>®</sup> D3 400**  
citrato de calcio UltraDenso  
vitamina D3

Envases con 30 y 60 comprimidos, conteniendo 1500 mg de citrato de calcio ultradenso y 400 UI de vitamina D3.



1. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses and indications. *Nutr Clin Pract* 2007; 22 (3): 286-296. 2. Heller HJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:1237-1244. 3. Sakhaee K, et al. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. *Am J Ther* 1999; 6: 313-321.



Gador   
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

# ADROMUX®

ACIDO IBANDRONICO 150 mg

*El Ibandronato de Gador*

TAMBIEN  
x3 comprimidos  
recubiertos



- Una toma mensual<sup>1</sup>
- Beneficio a largo plazo<sup>2</sup>
- Reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas<sup>3</sup>



## PRESENTACIONES:

Envases con 1 y 3 comprimidos recubiertos conteniendo 150 mg de ácido ibandronico.

1. Prospecto Adromux®, Gador S.A., FUR ANMAT: Ene 2012. 2. Miller P, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. Osteoporos Int 2012; 23: 1747-1756. 3. Harris S.T, et al. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: result of a meta-analysis of phase III studies. Curr Med Res Opin 2008; 24: 237-245.



Gador  
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>



Compromiso con el medio ambiente

Prohibido arrojar en la vía pública. Ley 260. "Reduce, Reutilice, Recicle"