

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

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

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A- Riesgo de fracturas en las personas de edad avanzada
Tuan Nguyen 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Efectos de la Teriparatida sobre las Fracturas de Cadera y de Miembros Superiores en Pacientes con Osteoporosis: Revisión Sistemática y Metanálisis
Díez-Pérez A, Marin F, Delgado-Rodríguez M y col.
Bone 120:1-8, Mar 2019 6

2 - Actualización sobre Vitamina D y la Actividad de la Enfermedad en Pacientes con Esclerosis Múltiple
Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T
CNS Drugs 33(12):1187-1199, Dic 2019 8

3 - Fracturas Femorales Atípicas por Bisfosfonatos en Pacientes con Cáncer. Revisión
Lockwood M, Banderudrappagari R, Suva L, Makhoul I
Journal of Bone Oncology 18(100259):1-7, Oct 2019 10

4 - ¿El Tratamiento Rutinario para la Osteoporosis Disminuye el Riesgo de Fracturas en los Hombres? Revisión Sistemática Actualizada de Trabajos Clínicos con Metanálisis
Zeng L, Pan B, Liu J y col.
Frontiers in Pharmacology 10(882):1-15, Ago 2019 12

5 - Efecto de Diversos Fármacos en la Prevención de Fracturas por Compresión Vertebral Osteoporótica Secundarias, Fracturas no Vertebrales y Cese del Tratamiento Debido a Efectos Adversos: Metanálisis de Estudios Aleatorizados y Controlados
Jin Y, Lee J, Xu B, Cho M
BMC Musculoskeletal Disorders 20(1):1-17, Ago 2019 13

6 - Nutrigenómica de la Vitamina D
Calberg C
Nutrients 11(3):1-15, Mar 2019 16

Novedades seleccionadas

7 - Causas Técnicas de Errores en la Densitometría Ósea
Maldonado G, Intriago M, Rios C y col.
Archives of Osteoporosis 15(1):1-6, Ene 2020 20

8 - Relación entre Fracturas vertebrales y Calcificación Coronaria en Pacientes Fumadores y Exfumadores
van Dort M, Driessen J, van den Bergh J y col.
Osteoporosis International 31(2):297-305, Feb 2020 21

9 - Eficacia del Denosumab en Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis y Diabetes
Ferrari S, Eastell R, Cummings S y col.
Bone 134:1-11, May 2020 23

10 - Bisfosfonatos y Riesgo de Fracturas en las Mujeres con Tratamiento Farmacológico por Cáncer de Mama
Pineda-Moncusí M, Garcia-Giralt N, Nogués X y col.
Journal of Bone and Mineral Research 35(2):291-297, Feb 2020 25

11 - Tasas de Mortalidad en Pacientes con Fracturas por Fragilidad según el Tipo de Fractura Índice
Sujic R, Luo J, Mamdani M y col.
Osteoporosis International 31(2):291-296, Feb 2020 27

Contacto directo 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 30

Gador en Reumatología, Osteología y Endocrinología

CALCIMAX®

Citrato de calcio UltraDenso

CALCIMAX® FORTE

Citrato de calcio UltraDenso

CALCIMAX® D3

Citrato de calcio UltraDenso
Vitamina D3

CALCIMAX® D3 400

Citrato de calcio UltraDenso
Vitamina D3

GADOFEROL®

Vitamina D3 100.000 UI

CORTIPYREN® B4 – B8 – B40

Meprednisona

MARVIL® 70

Alendronato 70 mg

ADROMUX®

Ácido ibandrónico 150 mg

ALLOPURINOL GADOR

Allopurinol 100 – 300 mg

ALLOPURINOL GADOR RETARD

Allopurinol 300 mg

FEBUXTAT®

Febuxostat 80 mg

ALPLAX® 0,25 – 0,5 – 1 – 2

Alprazolam

DANANTIZOL®

Metimazol 5 mg

DANANTIZOL® 20

Metimazol 20 mg

DOLVAN® 50 – 75 – 100 AP

Diclofenac sódico

DOLVAN® FLEX

Diclofenac sódico 75 mg
Pridinol 4 mg

CLINADOL® FORTE

Flurbiprofeno 100 mg

CLINADOL® FORTE AP

Flurbiprofeno 200 mg

Para mayor información sobre nuestros productos visite: 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)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martino^o, Jorge Máspero, Marcelo Meiero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4702 1011
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

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Osteoporosis y Osteopatías Médicas

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección científica

Dr. José Luis Mansur

Comité de expertos

Alicia C. Bagur, Lorena Brance, Javier Chiarpenello, Marta Cortezezi, Pablo Costanzo, Candela Fernández, Diana González, María Silvia Larroude, José Luis Mansur, María Susana Moggia, Beatriz Oliveri, Marta Pastrana, Helena H. Salerni, León A. Schurman, Paula Rey, Eduardo Vega, María Belén Zanchetta, Susana Noemí Zeni.

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 - Riesgo de fracturas en las personas de edad avanzada

Risk of fractures in the elderly

Entrevista exclusiva a

Tuan Nguyen

Senior Research Fellow, School of Pharmacy and Medical Sciences
University of New South Wales, Sídney, Australia

Las fracturas del húmero proximal, el antebrazo y la muñeca representan alrededor de un tercio del total de fracturas atribuidas a la osteoporosis en los ancianos. Un grupo de investigadores de la *University of New South Wales*, en Australia, evaluó los factores de riesgo asociados con este tipo de fracturas en un numeroso grupo de hombres y mujeres de más de 60 años.

El Doctor Tuan Nguyen llevó adelante este trabajo, y sus conclusiones mostraron que las fracturas eran más frecuentes en hombres y mujeres con densidad mineral ósea (DMO) reducida y disminución en la talla. Además, la ingesta de calcio y los antecedentes de caídas también se asociaron con este riesgo. Los expertos concluyeron que los hombres y las mujeres de edad avanzada comparten los mismos factores de riesgo para las fracturas de los miembros superiores, el principal de los cuales es la DMO reducida.

El doctor Nguyen detalló estas conclusiones en una entrevista exclusiva con SIIC. Sus trabajos anteriores sobre salud ósea fueron publicados en las revistas *Medical Journal of Australia*, *American Journal of Epidemiology*, *Journal of Bone and Mineral Research* y *Osteoporosis International*, entre otras.

SIIC: Doctor Nguyen, ¿podría describir el estudio Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study?

Dr. Tuan Nguyen: El *Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study* (DOES) fue una investigación prospectiva y poblacional, que se ha desarrollado a lo largo de 25 años, desde 1989. El estudio tiene cuatro objetivos principales: primero, estimar la incidencia y la prevalencia de todos los tipos de fracturas en hombres y mujeres ancianos; segundo, identificar los factores de entorno que determinan el riesgo de fracturas osteoporóticas en estos individuos; tercero, evaluar prospectivamente la magnitud y los tipos de pérdida ósea; y finalmente, evaluar el impacto de las fracturas en los costos, la morbilidad y la mortalidad. El estudio se llevó a cabo en Dubbo, una ciudad semirural situada a unos 400 kilómetros al noroeste de Sídney, en Australia.

Dubbo tiene una población de aproximadamente 36 400 personas (de acuerdo con el censo de 1996). El 98.6%

de los habitantes es caucásico, y el 1.4%, aborigen local. Seleccionamos a Dubbo como base para nuestro estudio porque la ciudad está relativamente aislada en términos de atención médica, así que para ciertos eventos (como las fracturas), prácticamente todos los casos son atendidos en el hospital local o en la única práctica radiológica privada. En Australia el voto es obligatorio, es decir que todos los ciudadanos capaces deben votar, por ley. La lista de votantes se almacena electrónicamente en una base de datos. A partir de esta base identificamos a 1581 hombres y 2095 mujeres con edades superiores a los 60 años, al 31 de junio de 1989, y residentes en Dubbo y los distritos cercanos. Este grupo de personas fue la población blanco del DOES. Se envió una carta de invitación a los individuos, con el fin de incluirlos en la investigación. Los participantes fueron luego seguidos a lo largo del período de estudio. Aproximadamente cada dos años, invitamos a todos los participantes a una entrevista de seguimiento, y a una determinación de la densidad mineral ósea.

¿Por qué se eligieron estos tres tipos de fracturas para el estudio?

En el pasado, las fracturas de cadera han recibido considerable atención, dado su alto costo y su impacto en la mortalidad. Sin embargo, nuestros datos muestran que las fracturas de cadera representan solo un tercio de las totales, y que ocurren con una frecuencia similar a las del húmero, el antebrazo y la muñeca. Las fracturas en estas tres últimas localizaciones causan morbilidad, pérdida de productividad y costos significativos. Aun así, se sabe poco sobre los factores de riesgo asociados con ellas, particularmente en los hombres. Por lo tanto, nos propusimos investigar estos factores vinculados con las fracturas del húmero, el antebrazo y la muñeca.

La DMO fue un factor de riesgo para los tres tipos de fracturas. ¿La incidencia de osteoporosis clínica era elevada en este grupo?

La DMO reducida resultó ser un factor de riesgo para los tres tipos de fracturas, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, no registramos la incidencia de osteo-

porosis clínica en este grupo de personas. No obstante, si utilizamos la definición de osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud (es decir, una DMO inferior a 2.5 desviaciones estándar por debajo del valor normal para las personas jóvenes), entonces aproximadamente el 11% de los hombres y el 27% de las mujeres de esta muestra eran osteoporóticos.

¿Cuál es la importancia de la reducción de la altura como factor de riesgo para las fracturas?

Además de la DMO reducida, observamos que la pérdida de talla o altura era otro factor de riesgo significativo. No sabemos claramente cuál es el mecanismo que explica esta asociación entre la reducción de la altura y el riesgo de fracturas en el antebrazo, el húmero y la muñeca. Sin embargo, en otro estudio, informamos que los individuos con deformaciones vertebrales tienen mayor riesgo de padecer fracturas subsecuentes, en comparación con aquellos sin estas alteraciones. La reducción de la talla podría ser un marcador de la deformación de las vértebras. Así, podría esperarse una relación entre la pérdida de la altura y las fracturas. Además, podría decirse que la pérdida de altura reflejaría un estado generalizado de pérdida ósea, que podría aumentar el riesgo de fracturas.

¿Cuáles son los factores que determinan la pérdida de DMO en los hombres?

Hemos informado previamente que la pérdida de masa ósea en los hombres es ligeramente inferior a la de las mujeres. Luego, hemos determinado que la edad avanzada, el menor peso o la pérdida de este y el menor nivel de actividad física están asociados, cada uno de ellos, con aumento en la pérdida ósea en los hombres.

¿Qué medidas preventivas deberían ser recomendadas a los hombres y mujeres de edad avanzada, con el objetivo de reducir su riesgo de fracturas?

Sobre la base de los resultados de nuestro estudio, y de otros similares, consideramos que mantener un nivel de actividad física regular y moderado, una ingesta adecuada de calcio y un peso corporal razonable, pueden contribuir a mantener el equilibrio de la DMO y, por lo tanto, ayudar a reducir el riesgo de fracturas en las personas mayores. Los factores de riesgo para las fracturas en los miembros superiores son los mismos para los hombres y las mujeres de edad avanzada, de acuerdo con los hallazgos de este grupo de expertos. Dado que la pérdida de DMO es el principal de ellos, las medidas tendientes a impedirla reducirán la incidencia de estas fracturas.

El entrevistado no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

DOES, *Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study*; DMO, densidad mineral ósea.

Autoevaluación del artículo

Las fracturas del húmero proximal, el antebrazo y la muñeca representan alrededor de un tercio del total de fracturas atribuidas a la osteoporosis en los adultos mayores. Un grupo de investigadores de la *University of New South Wales*, en Australia, evaluó los factores de riesgo asociados con este tipo de fracturas en un numeroso grupo de hombres y mujeres de más de 60 años.

Las fracturas en las personas de edad avanzada son más frecuentes en individuos con:

- A) Densidad mineral ósea reducida; B) Pérdida de altura; C) Antecedentes de caídas; D) Disminución en la ingesta de calcio; E) Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/21156

Cómo citar este artículo

Nguyen T. Riesgo de fracturas en las personas de edad avanzada. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 19(6):4-5, Abr 2020.

How to cite this article

Nguyen T. Risk of fractures in the elderly. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 19(6):4-5, Abr 2020.

Conexiones temáticas

Los informes de *Trabajos Distinguidos* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



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

1 - Efectos de la Teriparatida sobre las Fracturas de Cadera y de Miembros Superiores en Pacientes con Osteoporosis: Revisión Sistemática y Metanálisis

Diez-Pérez A, Marin F, Delgado-Rodríguez M y colaboradores

Hospital del Mar-IMIM-UAB; Institute Carlos III, Barcelona, España

[Effects of Teriparatide on Hip and Upper Limb Fractures in Patients with Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis]

Bone 120:1-8, Mar 2019

En este metanálisis de 23 ensayos clínicos aleatorizados se presentan los resultados del empleo de teriparatida en hombres y mujeres con osteoporosis respecto del riesgo de fracturas de antebrazo, muñeca, húmero y cadera.

En estudios previos en fases III y IV que analizaron el empleo de teriparatida, los objetivos principales fueron la evaluación de la eficacia sobre las fracturas vertebrales en pacientes posmenopáusicas y la investigación de los efectos sobre diferentes marcadores indirectos de fortaleza y estructura del hueso. Si bien en algunos de estos trabajos se incluyeron pacientes con riesgo elevado de presentar fracturas osteoporóticas, el número de nuevas fracturas de cadera resultó relativamente bajo e insuficiente para demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos conformados.

En esta revisión sistemática y metanálisis, el objetivo principal de los autores fue la evaluación de la eficacia de la teriparatida en la reducción de fracturas de cadera por fragilidad o ante traumatismos leves en hombres y mujeres con osteoporosis, mientras que el objetivo secundario residió en investigar el efecto del fármaco sobre las fracturas de los miembros superiores, en huesos que no soportan peso.

Materiales y métodos

Se efectuaron búsquedas bibliográficas en Medline y Embase para identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados en inglés, francés o español, cuyos criterios principales de evaluación de eficacia o seguridad fueran la detección de fracturas no vertebrales, hasta el 22 de noviembre de 2017, mediante las palabras clave "teriparatida" y "hormona paratiroidea".

Los ECA elegidos cumplieron con diversos criterios de inclusión: participaron pacientes tratados con el fármaco según la dosis, la duración y las indicaciones aprobadas en los EE.UU., Europa y Japón; osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis masculina y aquella provocada por el uso de glucocorticoides; duración mínima y máxima de la enfermedad de 6 y 24 meses, respectivamente; empleo de una dosis diaria de 20 µg administrada por vía subcutánea y estudios controlados con placebo u otro fármaco antiosteoporótico disponible para la comercialización o en investigación. Para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los trabajos seleccionados se utilizó la escala recomendada por la *Cochrane Collaboration*.

Para la estimación del riesgo de fracturas se aplicaron dos procedimientos: por un lado, el método de Peto para el cálculo del *odds ratio* (OR) y, por otro lado, el de Mantel-Haenszel, con corrección empírica, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. La heterogeneidad estadística se valoró mediante las pruebas de la *Q* y de la *I*.

Resultados

La presente revisión y metanálisis consideró a 8644 pacientes incluidos en 23 ECA, de los cuales 3893 recibieron tratamiento con teriparatida. De los ECA que cumplieron con los criterios seleccionados de inclusión, 8 tuvieron diseño a doble ciego durante el seguimiento, 12 fueron abiertos y los 3 restantes presentaron un diseño mixto, con una fase inicial de entre 6 y 12 meses a doble ciego, seguida de una fase abierta por 18 a 24 meses.

Cuatro de los trabajos fueron controlados con placebo, mientras que en 17 se utilizaron comparadores activos, como risedronato, calcitonina, ranelato de estroncio, denosumab, ácido zoledrónico y alendronato; además, un trabajo tuvo 3 ramas de tratamiento y otro, múltiples. En estos 2 últimos ensayos clínicos, que evaluaron la abaloparatida y el romosozumab, respectivamente, la teriparatida se utilizó como comparador activo y sin enmascaramiento.

En 17 ECA participaron mujeres con osteoporosis posmenopáusica, en 3 solo se incluyeron hombres, mientras que en los 3 restantes se incorporaron pacientes de ambos sexos. La media de edad de la totalidad de los pacientes incluidos en este análisis fue de 67.0 años (desviación estándar: 4.5 años); el 6.3% perteneció al sexo masculino y la mediana de la duración del tratamiento con el fármaco estudiado



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

fue de 18 meses (intervalo mínimo y máximo de 6 a 24 meses, respectivamente).

Todos los trabajos incluidos tuvieron riesgo bajo de sesgo según la aleatorización, el ciego en la asignación y la comparabilidad entre los grupos de intervención al inicio del ensayo, sin que se verificaran sesgos de publicación según el gráfico en embudo o la prueba de Egger.

En total, se detectaron 34 fracturas de cadera, 31 de húmero, 31 de antebrazo y 62 de muñeca. En 14 trabajos, que incluyeron a 1651 participantes, no se informaron fracturas de cadera. Según los análisis estadísticos efectuados, el OR para las fracturas de cadera fue de 0.44 (IC 95%: 0.22 a 0.87; $p = 0.019$) en pacientes tratados con teriparatida respecto de los controles, mientras que no se observaron diferencias significativas ($p > 0.05$) en relación con el riesgo de fracturas de húmero (OR: 1.02; IC 95%: 0.50 a 2.08), antebrazo (OR: 0.53, IC 95%: 0.26 a 1.08) y muñeca (OR: 1.21; IC 95%: 0.72 a 2.04).

Mediante un análisis por subgrupos basado en el tipo de comparador empleado, entre los participantes asignados a placebo se detectó una reducción significativa en el riesgo de fracturas de cadera (OR: 0.20; IC 95%: 0.05 a 0.81; $p = 0.024$), a diferencia de lo determinado en los sujetos que recibieron un comparador activo (OR: 0.54; IC 95%: 0.25 a 1.17; $p = 0.118$), mientras que, según el tipo de enmascaramiento del ensayo, el cálculo de la reducción no resultó significativo en los estudios de diseño a doble ciego, al estimarse un OR de 0.50 (IC 95%: 0.24 a 1.03; $p = 0.059$), ni en los de tipo abierto (OR: 0.44; IC 95%: 0.22 a 0.87; $p = 0.089$).

Discusión y conclusión

Según los autores, la administración de 20 μg diarios de teriparatida redujo en un 56% el riesgo de fracturas de cadera luego de una mediana de duración del tratamiento de 18 meses, con efectos neutrales sobre el riesgo de fracturas localizadas en los miembros superiores.

Estos resultados, agregan los investigadores, se complementan con los hallados en un metanálisis previo, que detectó una eficacia estadísticamente significativa del fármaco para la reducción de las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. Además, los expertos confirman la información aportada por un metanálisis en red que, mediante estimaciones directas e indirectas, determinó que la teriparatida tuvo la probabilidad más elevada de ser calificada como la más eficaz, además de presentar la mayor reducción en el riesgo de fracturas de cadera (OR: 0.42); sin embargo, el trabajo mencionado incluyó diversos estudios en los que no se emplearon dosis aprobadas del fármaco, en tanto que solo 4 de los 23 ensayos seleccionados en este trabajo se incluyeron en el análisis efectuado.

De acuerdo con los investigadores, los hallazgos de este metanálisis coincidieron con información previa que sugirió la probabilidad en la reducción del

riesgo de fracturas de cadera con el tratamiento con teriparatida, dado que aumenta el volumen del hueso esponjoso, mejora la arquitectura ósea e incrementa el grosor cortical asociado con mayor remodelado en la cadera que, a su vez, resulta en la mejoría de las propiedades biomecánicas, junto con el incremento en la densidad mineral ósea del cuello femoral y de la cadera total con el tratamiento continuado durante 24 meses. Asimismo, según el estudio de observación *Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience* (DANCE), que incluyó a 4085 hombres y mujeres tratados con el fármaco durante 24 meses, la disminución en la tasa de fracturas de cadera aumentó a medida que se prolongó el tratamiento.

La demostración de la eficacia de la teriparatida en las fracturas de cadera en la presente investigación aporta información clínica, ya que la reducción en este riesgo representa uno de los resultados principales de valoración de la eficacia de los tratamientos para la osteoporosis, dado su impacto en la morbilidad, la mortalidad y la carga socioeconómica. Asimismo, añaden los expertos, este es el primer análisis sistemático que evaluó la eficacia de la teriparatida sobre las fracturas en sitios específicos de los miembros superiores.

Una de las fortalezas de este estudio fue la inclusión de ECA con comparadores activos o placebo, en los que se utilizaron tanto las dosis como las indicaciones aprobadas para el empleo de teriparatida, lo que permitió reducir el riesgo en el sesgo de selección y de recuerdo de los eventos, en tanto que una de las limitaciones fue que, de las 34 fracturas de cadera informadas, 10 se produjeron en participantes tratados con el fármaco, un número pequeño, similar al señalado en el ensayo FIT-I, que evaluó el alendronato, aunque menor que el hallado en el estudio HORIZON, que estudió el ácido zoledrónico, y el FREEDOM sobre denosumab, en los que se informaron 140 y 70 fracturas de cadera, respectivamente.

Los autores concluyen que los resultados de este análisis que comparó el tratamiento con teriparatida en las indicaciones aprobadas para su empleo, respecto de placebo u otros fármacos antiosteoporóticos, indican una reducción significativa en las fracturas de cadera y un efecto neutral sobre las fracturas de los miembros superiores. Por ello, estos hallazgos avalan el empleo de este fármaco como agente de primera línea en pacientes con riesgo elevado de presentar fracturas osteoporóticas, aunque los resultados deben interpretarse en el contexto de un número relativamente pequeño de fracturas informadas de cadera.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160417

2 - Actualización sobre Vitamina D y la Actividad de la Enfermedad en Pacientes con Esclerosis Múltiple

Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T

Canisius Wilhelmina Hospital, Nijmegen; Netherlands Institute for Neuroscience, Amsterdam, Países Bajos; Akershus University Hospital, Lorenskog, Noruega

[An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis]

CNS Drugs 33(12):1187-1199, Dic 2019

De acuerdo con los datos disponibles, la vitamina D está implicada en la salud del sistema nervioso central. Su administración en pacientes con esclerosis múltiple podría tener efectos beneficiosos, aunque hasta el momento no existe información concluyente al respecto.

La asociación entre la vitamina D y la esclerosis múltiple (EM) fue evaluada desde 1974. Según se sugirió, el consumo inadecuado de esta vitamina, en sujetos genéticamente predispuestos, se asociaría con inestabilidad de la mielina, lo cual predispone la aparición posterior de EM. Existen receptores de vitamina D en las células del sistema inmunitario, lo cual coincide con su acción inmunomoduladora. Los resultados de un estudio realizado en 1984 indicaron que el aporte suplementario con vitamina D en pacientes con EM puede disminuir el índice de recaídas en un 50%. De todos modos, la calidad de la información sobre este tema es insuficiente.

El presente estudio de revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el papel del aporte suplementario con vitamina D en pacientes con EM.

Metabolismo de la vitamina D e inmunidad

La vitamina D existe en dos isoformas, denominadas ergocalciferol (D_2) y colecalciferol (D_3) según proceda de fuentes vegetales o animales, respectivamente. Está implicada en el mantenimiento de la homeostasis del calcio. Su síntesis requiere la exposición de la piel a los rayos ultravioleta tipo B (UVB) y es mediada por isoenzimas del sistema citocromo P450 (CYP450). Los metabolitos más importantes de la vitamina D son la 25-hidroxitamina D [$25(OH)D$] y la 1,25-dihidroxitamina D [$1,25(OH)_2D$]. La fuente principal de $1,25(OH)_2D$ circulante es el riñón, aunque la hidroxilación para obtener dicho metabolito activo también sucede en diversas células, entre ellas las del sistema nervioso central (SNC). Estas células expresan receptores para vitamina D (VDR, por su sigla en inglés), con lo cual son afectadas por la vitamina D activada. En pacientes con EM, esto se observa en los ganglios linfáticos y en el SNC. Además, las lesiones activas observadas en pacientes con EM presentan una regulación positiva de las enzimas que activan a la vitamina D. Según lo hallado en modelos de EM, la $1,25(OH)_2D$ tiene propiedades antiinflamatorias y homeostáticas en las células del SNC.

Vitamina D y riesgo de EM

De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, la disminución de los niveles circulantes de $25(OH)D$

en niños precede al inicio de la EM en etapas posteriores de la vida. Si bien se discuten las causas de esta asociación, se propuso que la vitamina D influye sobre la aparición de los primeros síntomas de la EM. También se halló una asociación entre ciertos polimorfismos de nucleótido único (SNP, por su sigla en inglés) vinculados con la vitamina D o con la reducción de los niveles de $25(OH)D$ y el riesgo de EM. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

Modelos experimentales

En diferentes estudios se evaluó el efecto de la $1,25(OH)_2D$ sobre la proliferación y la diferenciación de las células madre neurales. Estas células expresan VDR y dicha expresión aumenta ante la exposición a la $1,25(OH)_2D$. Como resultado de mayor proliferación y diferenciación, se generan neuronas y oligodendrocitos.

En modelos experimentales de encefalomiелitis autoinmune (EAE) se halló que la exposición a la $1,25(OH)_2D_3$ se asocia con un efecto preventivo y terapéutico. También se observó un aumento de las células madre neurales, de las células precursoras de los oligodendrocitos y de estos últimos a nivel de las lesiones del SNC. Esto indica un efecto de remielinización y reparación neural.

En modelos de desmielinización tóxica, la exposición a la vitamina D_3 redujo el daño y aumentó la remielinización endógena. También se halló que la exposición a dosis elevadas de vitamina D_3 disminuye el nivel de desmielinización y acelera la remielinización en forma significativa, en comparación con el placebo. En cuanto a los mecanismos asociados con la prevención de la desmielinización y la estimulación de la remielinización ante la exposición a la vitamina D, se observó regulación positiva de proteínas cerebrales en presencia de $1,25(OH)_2D$. Dichas proteínas se encuentran implicadas en el metabolismo del calcio y la función mitocondrial. Asimismo, la vitamina D, a través del VDR y junto con el receptor X retinoide (RXR) gamma, aumentaría la diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos.

Disminución de vitamina D y actividad de la EM

Los resultados de diferentes estudios de cohortes indicaron una asociación entre el aumento de los niveles séricos de $25(OH)D$ y la disminución de la actividad de la EM. Esto coincidió con una reducción de la frecuencia de recaídas, especialmente en pacientes con síndrome clínico aislado (SCA), aunque también se observó en pacientes con EM remitente recidivante (EMRR). No obstante, en algunos estudios solo se verificó este efecto en pacientes jóvenes o con determinado perfil genético. Hasta el momento, no queda claro el valor predictivo del nivel de $25(OH)D$ en términos de riesgo de progresión, de acuerdo con la aplicación de la *Expanded Disability Severity Scale* (EDSS).

Según lo informado, el riesgo de empeoramiento o multiplicación de las lesiones cerebrales, evaluadas

mediante resonancia magnética (RMN), disminuye del 15% al 50% cada 25 nmol/l de aumento del nivel de 25(OH)D en pacientes con SCA o EMRR. También se halló una disminución menor del volumen cerebral ante el aumento del nivel de 25(OH)D. Hasta el momento, no se informaron hallazgos radiológicos de remielinización frente al incremento de los niveles de 25(OH)D.

De todos modos, puede indicarse que los niveles bajos de 25(OH)D durante las primeras etapas de la EM se asocian con un nivel de actividad inflamatoria elevado.

Estudios clínicos aleatorizados y controlados

En estudios clínicos realizados en pacientes con neuritis óptica y SCA, el tratamiento con vitamina D no tuvo un efecto sobre el espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas. Tampoco se informó un efecto de la vitamina D sobre la conversión a EM. Otros autores evaluaron pacientes con SCA tratados con 10 000 o 5000 UI de vitamina D en términos de frecuencia de detección de células T CD4 proinflamatorias y los resultados de la RMN, sin encontrar un efecto concreto.

En un estudio clínico realizado en pacientes con EM se halló un puntaje superior ante la aplicación de la EDSS entre los pacientes tratados con dosis más altas de vitamina D. También se informó que la administración de suplementos de vitamina D a pacientes con EM no afecta la densidad ósea o el recambio óseo. El tratamiento tampoco influyó sobre los índices de recaídas, el resultado de la EDSS o el nivel de fatiga y fuerza. Otros autores informaron la ausencia de efectos de la vitamina D sobre los marcadores de inflamación. En un estudio se comparó el aporte complementario semanal de 20 000 UI de vitamina D₃ o placebo en pacientes con EMRR. Los niveles séricos de 25(OH)D aumentaron con la suplementación. Esto coincidió con un incremento menor del volumen y de la cantidad de las lesiones cerebrales.

Puede indicarse que los resultados de los estudios observacionales difieren frente a los resultados obtenidos en ensayos aleatorizados y controlados. Mientras que en los primeros el aumento del nivel de 25(OH)D se asoció con una reducción del riesgo de recaídas y lesiones nuevas, los resultados de los estudios clínicos controlados y aleatorizados no arrojaron las mismas ventajas. Es posible que los hallazgos observados sobre el curso de la EM no se deban al efecto directo de la vitamina D. Si bien se sabe que la 1,25(OH)₂D tiene acción antiinflamatoria, no es posible cuantificar dicho efecto en los trabajos disponibles. Además, existe la posibilidad de causalidad inversa, dado que la inflamación disminuye los niveles de 25(OH)D. Otros autores señalaron que la enfermedad subclínica puede reducir la conducta de exposición solar, y dicha disminución es un factor de riesgo para la aparición y progresión de la EM. Estas son algunas de las limitaciones de los estudios disponibles.


Los autores consideran que los trabajos realizados hasta el momento reducen las expectativas asociadas con el uso de suplementos de vitamina D como modificadores de la enfermedad en pacientes con EM. No obstante, el efecto del tratamiento podría observarse en determinados subgrupos de pacientes aún no identificados. Hasta que no se cuente con estudios adicionales más concluyentes, la importancia de los suplementos de vitamina D en pacientes con EM activa será un tema discutido. A esto se suman otras cuestiones no evaluadas, como la dosis ideal de vitamina D a administrar, y la tolerabilidad y rentabilidad del tratamiento. Debe considerarse que la ausencia de datos sobre los beneficios de la vitamina D en pacientes con EM no permite incluir el tratamiento en los sistemas de salud pública.

Consideraciones finales

La disminución de los niveles séricos de 25(OH)D es frecuente en pacientes con EM. Desde el inicio de la enfermedad, puede observarse un aumento del riesgo de caídas y fracturas, junto con una disminución de la densidad mineral ósea. Si bien el aporte suplementario con dosis altas de vitamina D no previene la desmineralización ósea, la corrección de los niveles de 25(OH)D favorece la salud ósea y reduce el riesgo de fracturas. En general, se acepta que un nivel de vitamina D menor de 50 nmol/l es insuficiente, aunque deben considerarse las variaciones estacionales.

La disminución de los niveles de 25(OH)D es un indicador de aumento posterior de la actividad de la EM. Por lo tanto, dichos niveles pueden utilizarse como indicador pronóstico y terapéutico. Los autores consideran que, de acuerdo con los datos disponibles, los pacientes con EM que logran un aumento de los niveles séricos de 25(OH)D obtienen beneficios. En coincidencia, se informó que la mejoría del estado de salud cerebral, mediante una dieta adecuada, actividad física y la evitación de la obesidad, es importante para aumentar la resiliencia del SNC ante la inflamación asociada con la EM. La prevención de la disminución del nivel de 25(OH)D y, en consecuencia, de la densidad mineral ósea puede llevarse a cabo mediante el uso de suplementos diarios de vitamina D. Esto podría mejorar el estado clínico de los pacientes con EM, especialmente en aquellos con escasa exposición solar.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/162686

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

3 - Fracturas Femorales Atípicas por Bisfosfonatos en Pacientes con Cáncer. Revisión

Lockwood M, Banderudrappagari R, Suva L, Makhoul I

University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, EE.UU.

[Atypical Femoral Fractures from Bisphosphonate in Cancer Patients – Review]

Journal of Bone Oncology 18(100259):1-7, Oct 2019

Los pacientes con cáncer y metástasis óseas tratados con bisfosfonatos deben ser controlados de manera activa, dado que el uso prolongado de estos agentes parece asociarse con fracturas femorales atípicas.

Los pacientes con cáncer y compromiso óseo en general reciben bisfosfonatos (BF) a largo plazo para prevenir los eventos óseos relacionados, como fracturas patológicas. En general, en la población de pacientes con cáncer de mama metastásico, se suele utilizar BF durante varios años, con dosis más altas que las empleadas en otros entornos. No obstante, el uso de BF a largo plazo se asocia con osteonecrosis de la mandíbula (ONM) y fractura femoral atípica (FFA). Aunque poco frecuente, es importante reconocer y tratar en forma temprana la FFA, ya que es una complicación potencialmente grave, y su incidencia y patogénesis aún no son bien conocidas. Se han informado casos de FFA bilaterales en pacientes con cáncer con metástasis ósea después de recibir ácido zoledrónico a largo plazo.

El objetivo del presente estudio fue revisar la epidemiología, los factores de riesgo, las opciones de tratamiento y los mecanismos propuestos de patogénesis de las FFA en pacientes con cáncer que recibieron BF a largo plazo.

Epidemiología y factores de riesgo de FFA

Una investigación sobre los factores de riesgo de FFA y su relación con el uso de BF indicó que en pacientes con metástasis óseas, tratados con un mínimo de 24 dosis de BF por vía intravenosa, entre 2004 y 2007, la incidencia de FFA fue del 1.2%. Según otro estudio, la incidencia estimada de FFA en usuarios de BF fue de 0.05 por 100 000 personas-años. También se demostró que en los sujetos que presentaron FFA y recibieron alendronato, el riesgo de esta enfermedad fue mayor para los tratados con este fármaco durante más de 3 años respecto de aquellos que lo recibieron por un período menor. El *odds ratio* para la FFA con deficiencia de vitamina D frente a la FFA sin deficiencia de esta vitamina es de 1.82. Otros investigadores identificaron 6 FFA entre 62 pacientes después de recibir BF por vía intravenosa para el tratamiento del cáncer, e informaron que, en los pacientes con FFA, tanto la dosis de BF como la duración de la terapia con BF por vía intravenosa fueron mayores que en aquellos con fracturas típicas. En un estudio de 32 pacientes con metástasis óseas que recibieron agentes antirresortivos para el cáncer de mama, 3 presentaron FFA en 5 extremidades en comparación con ningún caso en el

grupo control. Según un estudio reciente, la incidencia de FFA es del 0.4% y la de reacciones de estrés femoral atípico, del 4.5%. En este estudio, la mediana de la duración del tratamiento fue de 23 meses y la mediana del número de dosis, de 17. Aún se desconoce la incidencia y la frecuencia de FFA con el uso de denosumab en comparación con la administración de BF debido a la falta de ensayos comparativos.

Los investigadores señalan que aún se desconoce la verdadera incidencia de FFA entre pacientes con cáncer que reciben terapia con BF y tampoco están claros los factores específicos de riesgo involucrados en la aparición de FFA en pacientes con cáncer tratados con BF.

Patogénesis

Respecto de la patogénesis, se estima que las FFA se producen después de un trauma mínimo y, en algunos casos, incluso, son atraumáticas. En general, las FFA se ubican en la región subtrocantérea o diafisaria del fémur con un patrón transversal, y no son conminutas. Las fracturas parecen originarse en la corteza lateral del fémur. En principio, las FFA aparecen como un callo perióstico que evoluciona a fractura cortical transversal.

Los sitios donde se localizan los BF pueden afectar en forma negativa la reparación intracortical. Estos agentes parecen provocar la acumulación de microdaños al inhibir la remodelación ósea. Según una investigación reciente, la administración prolongada de BF no causa saturación ósea, en tanto que la reducción de la frecuencia de dosificación de los BF no afecta la retención de estos fármacos en el hueso. En estudios recientes se sugirió la correlación entre el eje o la curvatura de la diáfisis femoral y el riesgo de FFA diafisaria. Se estima que los BF ejercen efectos tanto positivos como negativos sobre la matriz orgánica del hueso al alterar la madurez del colágeno y el grado de reticulación. También se ha demostrado que los niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) disminuyen en pacientes con cáncer de mama tratadas con BF. Si bien se requieren estudios adicionales, es posible que los BF perjudiquen la reparación de las fracturas por estrés al regular por disminución el VEGF.

Definición de caso

Las AFF son fracturas atraumáticas o mínimamente traumáticas ubicadas en la región subtrocantérea o el eje femoral. La imagenología característica de las FFA incluye una línea de fractura transversal que generalmente se origina en la corteza lateral. La reacción perióstica focal en el origen de la fractura en la corteza lateral aparece como "pico" o "espinas" cortical. La línea de la fractura transversal cortical lateral y la formación de hueso nuevo, asociada con conminución nula o mínima, son características de la FFA.

Tratamiento

Es importante monitorizar al paciente tratado con BF y tener en cuenta las complicaciones asociadas con estos fármacos. El síntoma más frecuente

de FFA es el dolor en las piernas o la ingle. Los pacientes que reciben BF o denosumab deben recibir información sobre este síntoma y los médicos deben preguntar de rutina sobre el dolor en el muslo o la ingle durante el seguimiento. Si se informan síntomas, el primer paso es obtener una radiografía simple del fémur. En caso de fractura completa, se indican estudios adicionales para la planificación quirúrgica. Las fracturas incompletas se observan como callo perióstico en la cara lateral del fémur o, más frecuentemente, engrosamiento cortical. Sin embargo, las radiografías suelen ser normales. Si las características de la radiografía simple son normales o sugieren engrosamiento cortical, se indican estudios adicionales (como resonancia magnética nuclear) se considera la intervención quirúrgica. También es esencial obtener imágenes del fémur contralateral, ya que en general las FFA son bilaterales.

Tratamiento clínico

Es prudente considerar la interrupción del tratamiento con BF o reducir la frecuencia de dosificación si el riesgo de FFA supera los beneficios de continuar con esta terapia. Además, no existen datos que respalden la continuación de la terapia con un agente modificador óseo por más de un año en pacientes con cáncer de mama y metástasis esqueléticas.

El tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D no deben interrumpirse. Deben controlarse los niveles de estos elementos y, en caso de ser necesario, utilizar suplementación adecuada.

Si bien la teriparatida parece ejercer efectos positivos en la curación de la FFA, no está aprobada en el entorno oncológico o después de la radioterapia.

Tratamiento quirúrgico

En general, las fracturas completas se tratan mediante fijación interna intramedular (IM), en tanto que en las fracturas incompletas, acompañadas por dolor, se indica fijación interna IM como profilaxis. Los pacientes sin dolor o con dolor mínimo y fracturas incompletas y aquellos con reacción de estrés reciben tratamiento conservador, con descarga mediante muleta, bastón o andador, junto con la consideración de interrumpir los BF y la optimización de los suplementos de calcio y vitamina D. Si esta estrategia conservadora no produce mejora sintomática y radiográfica a los 2 a 3 meses, se considera la fijación interna IM como profilaxis.

El uso de BF parece asociarse con una tasa mayor de complicaciones intraoperatorias y posoperatorias después de la fijación por FFA. Un estudio informó que el 46% de los pacientes tratados por FFA relacionados con BF requirió cirugía de revisión.

Conclusión

Las FFA son una complicación poco frecuente, pero conocida, del uso prolongado de BF. Por lo tanto, es importante monitorizar de manera activa a los

pacientes para detectar esta complicación. El empleo de denosumab para el tratamiento de los pacientes con enfermedad ósea relacionada con cáncer puede implicar un riesgo que aún no se ha identificado. Si la patogenia de la FFA está relacionada con la inhibición de los osteoclastos que conducen a la disminución de la remodelación ósea, se espera que los resultados de este agente con el uso a largo plazo sean similares. Sin embargo, los estudios recientes plantearon la posibilidad de que el mecanismo de las FFA no se relacione únicamente con la inhibición de la resorción ósea.

Según los investigadores, es importante determinar si el mayor riesgo de FFA asociado con la exposición prolongada a los agentes modificadores óseos se relaciona con la dosis acumulada o con la duración de la exposición a esta terapia. También es preciso explorar el efecto de la exposición continua frente a la intermitente en la incidencia de estas complicaciones graves, pero poco frecuentes.

Los riesgos y los beneficios de continuar con la administración de BF deben discutirse después de 2 a 3 años de su uso. El dolor en el muslo o la ingle debe investigarse de inmediato mediante imagenología. La terapia antirresortiva se suspende y la fijación quirúrgica inmediata se indica en los pacientes que presentan fractura completa o incompleta sintomática y en aquellos en los que el tratamiento conservador no fue eficaz.

Los BF y el denosumab parecen eficaces en pacientes con cáncer de mama temprano y conservan la salud ósea mientras contrarrestan la pérdida ósea inducida por la terapia contra el cáncer. Sin embargo, aún no se conocen por completo las vías subyacentes de la FFA. Según un estudio, los sujetos que presentan FFA podrían tener una alteración genética subyacente que contribuye con la aparición de estas fracturas.

Las ventajas biológicas pueden provenir de proyectos de investigación traslacionales que aborden el valor pronóstico de los marcadores de recambio óseo, las concentraciones séricas hormonales, los biomarcadores tumorales y las covariables derivadas del paciente, para aclarar los mecanismos anticancerígenos de las terapias antirresortivas. Esta información será valiosa y ayudará a los médicos con la selección óptima de pacientes. Se requiere de mucha investigación antes de que se defina un mecanismo biológico que impulse la FFA y la asociación o no con la terapia antirresortiva.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163292



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

4 - ¿El Tratamiento Rutinario para la Osteoporosis Disminuye el Riesgo de Fracturas en los Hombres? Revisión Sistemática Actualizada de Trabajos Clínicos con Metanálisis

Zeng L, Pan B, Liu J y colaboradores

Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, China

[Does Routine Anti-Osteoporosis Medication Lower the Risk of Fractures in Male Subjects? An Updated Systematic Review with Meta-Analysis of Clinical Trials]

Frontiers in Pharmacology 10(882):1-15, Ago 2019

Los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis confirman que el tratamiento con bisfosfonatos (risedronato y alendronato) disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales y fracturas clínicas en hombres con osteoporosis. Se requieren más estudios para establecer el papel de estos fármacos para el tratamiento de las fracturas en pacientes con osteoporosis.

La evidencia en conjunto sugiere que la incidencia de fracturas por osteoporosis (OP) en los hombres es considerable; se ha referido que entre el 27% y el 30% de estas fracturas en los Estados Unidos ocurren en varones de 50 años o más. Los índices de mortalidad después de fracturas por OP en hombres se estimaron en 39% a 52% más altos que los de las mujeres. Incluso así, la OP en hombres sigue siendo poco diagnosticada y, por ende, no tratada en forma adecuada, a pesar de que alrededor de uno de cada 5 hombres de 50 años o más reúne criterios para el tratamiento de la OP, establecidos por la *National Osteoporosis Foundation*. Es de esperar que en la medida en que la población de edad avanzada se incrementa, el riesgo de fracturas por OP en varones sea cada vez más alto.

Las alternativas para el tratamiento de la OP en los hombres incluyen alendronato, risedronato y teriparatida. Los resultados de los trabajos al respecto, sin embargo, no han sido categóricos. En tres ensayos se refirieron asociaciones inversas entre el uso de fármacos para la OP y el riesgo de fracturas en hombres; en cambio, en otros trabajos, estos resultados no se reprodujeron. El objetivo de la presente revisión actualizada con metanálisis fue determinar la correlación entre el uso de fármacos para la OP y el riesgo de fracturas en hombres, en relación con la masa ósea baja.

Métodos

Para la revisión se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA). Se incluyeron estudios clínicos controlados aleatorizados en los cuales se analizaron las asociaciones entre el tratamiento para la OP, el riesgo de fracturas y la pérdida de densidad mineral ósea (DMO). Los artículos, publicados hasta 2019, se identificaron mediante búsquedas en Embase, PubMed, la *Web of Science*, y la base china de datos CNKI. Los artículos debían haber sido publicados en inglés o en chino; en ellos se debían haber incluido pacientes de 18 años o más con masa ósea baja, tratados con fármacos para la OP durante 6 meses como mínimo;

en la mayoría de los trabajos, las comparaciones se realizaron con placebo o con tratamiento con calcio y vitamina D. La calidad de los ensayos se determinó con el sistema Cochrane Collaboration. Por medio de modelos de efectos fijos (en ausencia de heterogeneidad importante) o de efectos aleatorios (en presencia de heterogeneidad importante) se estimaron los riesgos relativos (RR) globales, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La heterogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico I^2 y pruebas de *chi* al cuadrado. En presencia de heterogeneidad, se realizaron análisis de sensibilidad para detectar las fuentes de la misma. El sesgo de publicación se conoció con gráficos en embudo.

Resultados

La búsqueda inicial permitió identificar 1639 documentos, 27 de los cuales (28 estudios) con 5678 enfermos reunieron los criterios de inclusión. Los trabajos se publicaron entre 1998 y 2018; la duración fue de 6 a 36 meses y el número de participantes de sexo masculino fue de 24 a 1199 por estudio. En alrededor de la mitad de los trabajos se utilizaron bisfosfonatos, sobre todo alendronato y risedronato. Los tratamientos para la OP se compararon con placebo, calcio, vitamina D o combinaciones de calcio y vitamina D; rara vez se consideraron comparadores activos. En la mayoría de los estudios se consideró el riesgo de fracturas vertebrales; en algunos también se analizó la incidencia de fracturas no vertebrales y de fracturas clínicas. Para los 27 estudios, la calidad en general fue moderada.

Riesgo de fracturas por OP, según el fármaco

Bisfosfonatos. En 13 estudios se comunicaron los efectos de estos fármacos sobre el riesgo de fracturas por OP. En tres estudios, el tratamiento probablemente redujo el riesgo de fracturas vertebrales, mientras que en el resto no se observó esta correlación. Las estimaciones globales del efecto, sin embargo, mostraron diferencias significativas entre el grupo activo y control (RR: 0.44; IC 95%: 0.31 a 0.62). En 10 estudios se refirió una correlación entre el tratamiento con bisfosfonatos y la incidencia de fracturas no vertebrales. Respecto del grupo control se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (RR: 0.63; IC 95%: 0.46 a 0.87); en dos estudios, los pacientes tratados con bisfosfonatos tuvieron riesgo reducido de fracturas clínicas y, globalmente, se observaron diferencias significativas entre los grupos (RR: 0.59; IC 95%: 0.48 a 0.72). Los resultados en conjunto indicaron que los enfermos tratados con bisfosfonatos tuvieron riesgo más bajo de fracturas, incluidas fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales y fracturas clínicas.

Alendronato. El RR de fracturas vertebrales para el grupo de activo fue de 0.41 (IC 95%: 0.23 a 0.74). Los enfermos que recibieron alendronato tuvieron 59% menos riesgo de fracturas vertebrales (IC 95%: 26% a 77%). Los efectos estimados globales tendieron a revelar un menor riesgo de fracturas clínicas, en

asociación con el uso de alendronato (RR: 0.54; IC 95%: 0.36 a 0.79); sin embargo, este beneficio no se observó para las fracturas no vertebrales (RR: 0.70; IC 95%: 0.39 a 1.25), respecto del grupo control.

Calcitonina. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre el uso de calcitonina y la incidencia de fracturas por OP. En comparación con el grupo control, el RR para las fracturas vertebrales fue de 0.32 (IC 95%: 0.05 a 1.98), para las fracturas no vertebrales fue de 0.27 (IC 95%: 0.01 a 6.37) y para las fracturas clínicas, de 0.28 (IC 95%: 0.05 a 1.72).

Denosumab. El metanálisis no reveló diferencias significativas entre los grupos para el riesgo de fracturas vertebrales (RR: 0.27; IC 95%: 0.03 a 2.4), fracturas no vertebrales (RR: 1.0; IC 95%: 0.06 a 15.81) y fracturas clínicas (RR: 0.37; IC 95%: 0.06 a 2.38).

Risedronato. El metanálisis reveló una reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales (RR: 0.45; IC 95%: 0.28 a 0.72), fracturas no vertebrales (RR: 0.59; IC 95%: 0.39 a 0.88) y fracturas clínicas (RR: 0.56; IC 95%: 0.42 a 0.75).

Calcitriol. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre el tratamiento con calcitriol y el riesgo de fracturas vertebrales (RR: 4.62; IC 95%: 0.60 a 35.32), fracturas no vertebrales (RR: 8.46; IC 95%: 0.50 a 144.21) y fracturas clínicas (RR: 7.10; IC 95%: 0.99 a 50.81).

Ibandronato. No se observaron efectos significativos para el ibandronato y el riesgo de fracturas vertebrales (RR: 0.28; IC 95%: 0.03 a 3.05), fracturas no vertebrales (RR: 2.72; IC 95%: 0.13 a 55.58) o fracturas clínicas (RR: 0.83; IC 95%: 0.14 a 4.82).

Monofluorofosfato. No se observaron efectos positivos para el riesgo de fracturas vertebrales (RR: 0.31; IC 95%: 0.10 a 1.03), fracturas no vertebrales (RR: 0.68; IC 95%: 0.24 a 1.88) y fracturas clínicas (RR: 0.52; IC 95%: 0.26 a 1.06).

Ranelato de Estroncio. Los análisis globales no indicaron diferencias significativas entre los grupos para el riesgo de fracturas vertebrales (RR: 0.79; IC 95%: 0.35 a 1.78), fracturas no vertebrales (RR: 0.52; IC 95%: 0.13 a 2.0) o fracturas clínicas (RR: 0.71; IC 95%: 0.36 a 1.4).

Teriparatida. El metanálisis no reveló beneficios significativos para las fracturas vertebrales (RR: 0.40; IC 95%: 0.10 a 1.67), las fracturas no vertebrales (RR: 0.52; IC 95%: 0.21 a 1.27) y las fracturas clínicas (RR: 0.47; IC 95%: 0.22 a 1.02).

Ácido zoledrónico. No se observaron diferencias significativas entre los grupos, para las fracturas vertebrales (RR: 0.56; IC 95%: 0.19 a 1.67), las fracturas no vertebrales (RR: 0.65; IC 95%: 0.21 a 1.98) y las fracturas clínicas (RR: 0.74; IC 95%: 0.46 a 1.21).

Conclusiones

En la presente revisión sistemática de 27 documentos (en 28 estudios) con 5678 enfermos, el tratamiento con bisfosfonatos redujo el riesgo de fracturas vertebrales en un 56%, de fracturas no

vertebrales en un 37% y de fracturas clínicas, en un 41%. Asimismo, el metanálisis reveló reducción del riesgo de fracturas vertebrales con el tratamiento con alendronato y risedronato, pero no con la administración de calcitonina, denosumab, calcitriol, ibandronato, monofluorofosfato, ranelato de estroncio, teriparatida o ácido zoledrónico, respecto de los controles. Sin embargo, debido a las limitaciones de los trabajos, en términos de la calidad metodológica, la correlación definitiva entre el tratamiento rutinario para la OP y el riesgo de fracturas por OP en hombres no pudo establecerse; los resultados observados deben ser interpretados con cautela y se requieren más estudios de buena calidad para establecer conclusiones firmes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163295

5 - Efecto de Diversos Fármacos en la Prevención de Fracturas por Compresión Vertebral Osteoporótica Secundarias, Fracturas no Vertebrales y Cese del Tratamiento Debido a Efectos Adversos: Metanálisis de Estudios Aleatorizados y Controlados

Jin Y, Lee J, Xu B, Cho M


Seoul National University; SMG-SNU Boramae Medical Center, Seúl, Corea del Norte

[Effect of Medications on Prevention of Secondary Osteoporotic Vertebral Compression Fracture, Non-Vertebral Fracture, and Discontinuation due to Adverse Events: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials]

BMC Musculoskeletal Disorders 20(1):1-17, Ago 2019

Se demostró la eficacia de los bisfosfonatos, la parathormona, el denosumab y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos en la prevención de fracturas por compresión vertebral osteoporótica secundarias; de los fármacos estudiados, solo la parathormona estuvo asociada con aumento significativo en el riesgo de efectos adversos.

Las fracturas por compresión vertebral osteoporótica (FCVO) son motivo importante de dolor intenso y discapacidad, e incrementan el riesgo de fracturas secundarias y mortalidad; según estudios citados, se presentan en aproximadamente el 30% al 50% de las personas mayores de 50 años. Aunque hallazgos citados han demostrado la utilidad de diversos fármacos sobre la prevención primaria de estas fracturas, los autores del estudio adujeron la insuficiente cantidad de estudios que evalúen la acción preventiva secundaria; por ello, plantearon comprobar la eficacia de distintos fármacos en la prevención de FCVO secundaria, mediante revisión sistémica de la literatura y metanálisis de estudios aleatorizados y controlados (EAC).

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

Métodos

De las bases de datos Medline, Embase, Central y la *Web of Science* se extrajeron EAC publicados entre 2015 y 2019. Fueron incluidos los ensayos sobre osteoporosis que reclutaron a participantes con al menos una FCVO y que, además, evaluaron la eficacia de los fármacos aprobados en la actualidad, que abarcaron a los bisfosfonatos (BF) zoledronato, alendronato, risedronato, etidronato, ibandronato, minodronato y pamidronato; la calcitonina; la terapia de reemplazo hormonal; la parathormona (PTH, recombinante o sus análogos); los anticuerpos monoclonales denosumab y romosozumab, y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE) raloxifeno y bazedoxifeno. Se determinó el riesgo relativo de FCVO secundaria (criterio de valoración principal), fracturas no vertebrales, efectos adversos gastrointestinales (EAGI) y cese del tratamiento debido a efectos adversos (criterios de valoración secundarios).

La calidad de la evidencia fue clasificada como muy baja, baja, moderada o alta, según el sistema GRADE; el riesgo de sesgo fue evaluado con la herramienta de la Colaboración Cochrane. Los estudios que reclutaron a pacientes con fracturas vertebrales de tipo traumático, osteoporosis secundaria o que no informaron los hallazgos de forma dicotómica, fueron excluidos.

Respecto al análisis estadístico, el efecto de los tratamientos se estableció mediante el riesgo relativo (RR) con el correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%), y se empleó un modelo de efectos aleatorios para calcular el tamaño del efecto global. La heterogeneidad entre los estudios fue comprobada con la prueba I^2 . Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Resumen de hallazgos en los estudios con grupo control

Tratamiento antirresortivo. El análisis conjunto de los estudios con BF, terapia de reemplazo hormonal, MSRE, calcitonina y denosumab (21 012 pacientes en total), reveló que el tratamiento antirresortivo redujo de manera significativa el riesgo de FCVO secundaria (RR: 0.59; IC 95%: 0.53 a 0.65, $p < 0.00001$). El promedio del seguimiento fue de 2 a 3 años.

Zoledronato. Evidencia de moderada calidad permitió constatar la disminución del riesgo de FCVO secundaria con zoledronato (RR: 0.34; IC 95%: 0.17 a 0.69, $p = 0.003$) y reducción significativa en la proporción de fracturas no vertebrales (RR: 0.54; IC 95%: 0.32 a 0.91; $p = 0.02$), sin incremento en el riesgo de cese del tratamiento por efectos adversos. Los resultados respecto de fracturas no vertebrales también fueron significativamente positivos.

Alendronato. Según evidencia de alta calidad, el uso de alendronato redujo significativamente la proporción de pacientes con fracturas vertebrales secundarias (RR: 0.54; IC 95%: 0.43 a 0.68; $p < 0.0001$), sin aumento significativo en la tasa de EAGI ni en el

cese del tratamiento. No obstante, no se demostró prevención significativa de las fracturas no vertebrales.

Risedronato. Con base en evidencia de moderada calidad, el risedronato previno significativamente las fracturas vertebrales secundarias (RR: 0.61; IC 95%: 0.51 a 0.73, $p < 0.0001$) y las fracturas no vertebrales (RR: 0.71; IC 95%: 0.54 a 0.92, $p = 0.01$), sin elevar el riesgo de EAGI ni la tasa de cese del tratamiento.

Etidronato. La administración de etidronato, de acuerdo con datos de moderada calidad, redujo el riesgo de fracturas vertebrales secundarias (RR: 0.50; IC 95%: 0.29 a 0.87, $p < 0.01$), sin elevación significativa en los EAGI ni la tasa de cese del tratamiento; no obstante, no disminuyó significativamente las fracturas no vertebrales.

Ibandronato. A partir de evidencia de moderada calidad, el ibandronato, en dosis de 2.5 mg por día o 20 mg intermitentes, previno de manera significativa el riesgo de fracturas vertebrales secundarias (RR: 0.52; IC 95%: 0.38 a 0.71, $p < 0.0001$), efecto que no se observó con dosis menores (0.5 mg o 1 mg por 3 meses); con ninguna de las dosis aumentó el riesgo del cese del tratamiento. Por otro lado, no se observó reducción significativa en las fracturas no vertebrales.

Minodronato. Según evidencia de baja calidad, el minodronato redujo el riesgo de fracturas vertebrales secundarias (RR: 0.44; IC 95%: 0.31 a 0.63; $p < 0.001$), sin prevención significativa sobre las fracturas no vertebrales

Pamidronato. La recopilación de información de muy baja calidad demostró menor riesgo de fracturas vertebrales secundarias con el uso de pamidronato (RR: 0.33; IC 95%: 0.13 a 0.84, $p = 0.02$), sin efectos demostrables sobre las fracturas no vertebrales.

Calcitonina. La evidencia, de muy baja calidad, no informó efectos preventivos significativos de la calcitonina

Terapia de reemplazo hormonal. Con datos de baja calidad, la terapia de reemplazo hormonal no se asoció con la reducción significativa del riesgo de fracturas, aunque el riesgo de cese de tratamiento fue bajo.

PTH. Evidencia de moderada calidad con PTH (recombinante humana o sus análogos), demostró reducción del riesgo de fracturas vertebrales secundarias (RR: 0.31; IC 95%: 0.23 a 0.41; $p < 0.0001$) y prevención de fracturas no vertebrales (RR: 0.52; IC 95%: 0.36 a 0.75; $p = 0.0005$). No obstante, el análisis reveló riesgo elevado de cese del tratamiento por los efectos adversos (RR: 1.54; IC 95%: 1.11 a 2.13, $p < 0.009$).

Denosumab. La administración de este anticuerpo monoclonal redujo el riesgo de fracturas vertebrales secundarias (RR: 0.41; IC 95%: 0.29 a 0.57; $p < 0.0001$), con base en evidencia de moderada calidad, sin aumento en el riesgo de cese del tratamiento por efectos adversos. Por otra parte, no se demostró prevención significativa de fracturas no vertebrales.

MSRE. Evidencia de alta y moderada calidad para raloxifeno y bazedoxifeno, respectivamente, confirmó la eficacia preventiva de ambos sobre fracturas

secundarias (para raloxifeno, RR: 0.58, IC 95%: 0.44 a 0.76, $p < 0.0001$; para bazedoxifeno, RR: 0.66, IC 95%: 0.53 a 0.82, $p = 0.0002$), aunque se informó heterogeneidad significativa entre los estudios con raloxifeno.

Resumen de hallazgos en estudios de comparación entre fármacos

Comparación entre bisfosfonatos. No hubo diferencias en la prevención de fracturas vertebrales secundarias entre risedronato y etidronato ni en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales entre ibandronato y risedronato, según evidencia de moderada y alta calidad, respectivamente.

Terapia de reemplazo hormonal frente a bisfosfonatos. Con evidencia de muy baja calidad, no se informó diferencia entre la terapia de reemplazo hormonal y el etidronato; por su parte, la teriparatida (análogo de PTH) fue superior al risedronato en la prevención de fracturas vertebrales secundarias y no vertebrales, con evidencia de moderada calidad.

Anticuerpos monoclonales frente a bisfosfonatos. En lo referente a la prevención de fracturas vertebrales secundarias, conforme a información de baja calidad, el efecto del denosumab y el alendronato fue similar; en cambio, evidencia de moderada calidad reveló mayor efecto preventivo del romosozumab frente al alendronato (RR: 0.64, IC 95%: 0.49 a 0.84, $p = 0.001$). No se encontraron diferencias en la prevención de fracturas no vertebrales entre los fármacos.

Discusión

El estudio proporcionó información de moderada y alta calidad del efecto significativo del zoledronato, el alendronato, el risedronato, el etidronato, el ibandronato, la PTH, el denosumab y los MSRE, en la prevención de FCVO; el zoledronato, el risedronato y la PTH estuvieron asociados, también, con reducción en las fracturas no vertebrales. Además, evidencia de moderada calidad indicó superioridad del romosozumab frente al alendronato.

Aunque los hallazgos apoyaron el mayor efecto preventivo de la PTH sobre el risedronato, los autores advirtieron que la hormona debe ser administrada solo en casos determinados, debido al riesgo de efectos adversos, como náuseas, vómitos, cefalea, mareos y calambres en miembros inferiores. Igualmente, estudios citados han puesto en duda la superioridad de la PTH frente a los bisfosfonatos sobre varios parámetros óseos.

Con respecto a los MSRE, a pesar de la disminución del riesgo de fracturas secundarias, hallazgos previos han señalado aumento en el riesgo de tromboembolismo venoso y de cese del tratamiento con raloxifeno; por ello, los autores subrayaron que estos fármacos sean prescritos con plena conciencia del riesgo asociado.

En cuanto a los bisfosfonatos, no se informó una tasa significativamente elevada de EAGI ni de efectos adversos poco comunes, como osteonecrosis de mandíbula o fracturas atípicas.

El denosumab no se asoció con riesgo aumentado de efectos adversos frente al control, aunque con anterioridad se habían informado urticaria, infecciones y osteonecrosis de mandíbula luego de su administración; previamente se había demostrado reducción significativa del riesgo de eventos fatales en pacientes con fracturas vertebrales frecuentes, y debido a la baja frecuencia de administración, es más probable lograr el fiel cumplimiento del tratamiento con este anticuerpo. Contrariamente, el romosozumab, inhibidor de la esclerostina, no obstante la superioridad frente al alendronato según estudios previos, se ha vinculado con aumento del riesgo cardiovascular isquémico y cerebrovascular; por ende, los investigadores enfatizaron la necesidad de profundizar el conocimiento sobre el perfil de seguridad del fármaco.


Se resaltaron varias limitaciones metodológicas del estudio: sesgo de idioma (solo se incluyeron ensayos en inglés); falta de inclusión de estudios no publicados; incongruencia en el empleo de la guía CONSORT; riesgo de sesgo, ejecución y selección inciertos en algunas investigaciones. Para disminuir el impacto de la imprecisión, los investigadores propusieron se diseñen EAC con tamaños de muestra mayores, ampliar los estudios de comparación entre fármacos y establecer subgrupos de poblaciones con fracturas frecuentes.

Conclusión

El zoledronato, el alendronato, el risedronato, el etidronato, el ibandronato, la PTH, el denosumab y los MSRE previnieron de modo significativo las FCVO, mientras que el zoledronato, el risedronato y la PTH disminuyeron también el riesgo de fracturas no vertebrales.

Según estudios de comparación, el romosozumab fue más eficaz que el alendronato, y la PTH fue superior al risedronato, aunque se asoció con mayor riesgo de efectos adversos. Los autores apuntaron la concordancia de sus hallazgos con los resultados de otras revisiones sobre la prevención primaria de la FCVO, junto al riesgo bajo global de efectos adversos con los fármacos estudiados; a pesar de ello, hicieron hincapié en la importancia de evaluar cuidadosamente los factores de riesgo y la organización apropiada de los períodos libres de medicación, para minimizar el riesgo de efectos adversos, en cada paciente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163296

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

6 - Nutrigenómica de la Vitamina D

Calberg C

University of Eastern Finland, Kuopio, Finlandia

[Nutrigenomics of Vitamin D]

Nutrients 11(3):1-15, Mar 2019

La nutrigenómica estudia cómo los factores ambientales referidos a la alimentación y al estilo de vida influyen sobre la expresión de los genes. La presente revisión intenta explicar los efectos nutrigenómicos de la vitamina D, su influencia sobre el metabolismo y la inmunidad, el motivo de la respuesta individualizada al aporte suplementario y otros aspectos de relevancia clínica derivados del estudio epigenómico.

La epigenómica explora el efecto de los fenómenos ambientales en la expresión del genoma; la dieta es la principal exposición ambiental para el cuerpo humano. La nutrigenómica comenzó su desarrollo a partir de que se completó el genoma humano hace alrededor de 15 años, e investiga la influencia de los factores ambientales referidos a la alimentación y al estilo de vida sobre la expresión de los genes.

La dieta humana es una mezcla compleja de moléculas biológicamente activas, que pueden ejercer su efecto de manera directa sobre la expresión genética al modular la actividad de un factor de transcripción o al estimular una cascada de transducción de señales que logra su inducción.

Las tecnologías de secuenciación de última generación han permitido la valoración objetiva de mecanismos relacionados con la expresión de genes. Recientes evaluaciones moleculares longitudinales sobre el estilo de vida adoptado por los individuos han tenido un claro componente nutrigenómico, entre ellas el *Personalized Omics Profiling Project* y el *Pioneer 100 Wellness Project*.

La presente revisión procuró mostrar aspectos nutrigenómicos de la vitamina D y acciones de este micronutriente sobre el genoma, que fueron observadas *in vitro* en líneas celulares humanas y también *in vivo* en el contexto de estudios de intervención con vitamina D en seres humanos.

Vitamina D₃

En el pasado, el enfoque médico principal de la dieta intentaba evitar las enfermedades por carencias nutricionales, como el raquitismo. En ese entonces, sin conocer el mecanismo, se empleaba la exposición a la luz solar y a los rayos ultravioleta (UV) como tratamiento para el raquitismo y para la tuberculosis. En paralelo, se descubrió un ingrediente en el aceite de hígado de bacalao que curaba el raquitismo, al que se denominó vitamina D. Años más tarde se demostró que los seres humanos podían sintetizar de manera endógena vitamina D₃ en su piel expuesta a los rayos UVB, y allí las dos observaciones se combinaron.

Esto implicaría que el término vitamina no estaría siendo empleado correctamente; sin embargo, los hábitos de vida actuales han derivado en una exposición insuficiente al sol y, por consiguiente, una producción insuficiente de vitamina D₃, por lo cual la molécula termina siendo un micronutriente esencial que también es deficiente en muchas dietas alrededor del mundo.

Las mayores fuentes alimentarias de vitamina D son los pescados grasos como atún, sardina, salmón y caballa, seguidos del hígado, el queso, la yema de huevo y los hongos. En algunos países se fortifican alimentos como la leche, los jugos, los cereales y las margarinas, o se recomienda la administración de suplementos en comprimidos o gotas aceitosas.

Vitamina D y su receptor en el metabolismo y la inmunidad

En el hígado, la molécula de vitamina D₃ biológicamente inerte se convierte en 25-hidroxivitamina D₃ (25[OH]D₃), el metabolito de vitamina D más estable y abundante en el suero y que, por lo tanto, se usa como biomarcador. Una posterior hidroxilación crea 1,25-dihidroxivitamina D₃ (1,25[OH]₂D₃) que actúa como una hormona endocrina al servir como ligando de alta afinidad al factor de transcripción del receptor de vitamina D (VDR). Su mayor fuente de producción endocrina se encuentra en las células tubulares proximales del riñón, pero también se genera de forma paracrina o autocrina en monocitos, macrófagos, células dendríticas, osteoblastos y queratinocitos.

La vitamina D, mediante el control de la homeostasis del calcio, contribuye a la mineralización del hueso. El VDR, junto con otros receptores, actúa como sensor de los micronutrientes y macronutrientes respectivos para adaptar los perfiles de expresión génica en los órganos metabólicos, así como en las células del sistema inmunitario.

A través del VDR, la vitamina D modula tanto el sistema inmunitario innato como el adaptativo. En monocitos, esta vitamina estimula el reconocimiento eficiente de patógenos bacterianos por medio de los receptores tipo *toll* (TLR, por su sigla en inglés), y en macrófagos esto inhibe la proliferación de *M. tuberculosis*. Los TLR activan la expresión de genes diana de vitamina D para la codificación de los péptidos antimicrobianos catelicidina y defensina beta 4a, que permiten la muerte de *M. tuberculosis* intracelular. Por ello, la luz del sol o la exposición a rayos UVB son tratamientos eficaces para la tuberculosis. Además, la vitamina D ha demostrado prevenir otras infecciones microbianas de los tractos urinario y respiratorio.

La vitamina D es un factor de transcripción clave en el proceso de diferenciación de progenitores mieloides hacia monocitos y granulocitos. Asimismo, el VDR y sus ligandos antagonizan factores de transcripción proinflamatorios en las células T, lo cual resulta en un descenso en la expresión de citoquinas. Además, inhibe la diferenciación, la maduración y la capacidad

inmunoestimulante de las células dendríticas al reprimir los genes que codifican diferentes variantes del complejo de histocompatibilidad y sus moléculas coestimulantes CD40, CD80 y CD86, y conduce a la inducción de las células T reguladoras que disminuyen la actividad de otras células del sistema inmunitario. Este es el mecanismo principal por el cual la vitamina D amortigua la inflamación crónica y la autoinmunidad en afecciones como la enfermedad inflamatoria intestinal y la esclerosis múltiple.

Curiosamente, la impresión de células dendríticas y THP-1 con propiedades tolerogénicas implica la reprogramación de su metabolismo de la glucosa por medio de la regulación ascendente de genes diana de la vitamina D que codifican enzimas glucolíticas claves. El metabolismo es el proceso clave que determina el fenotipo y la función dentro de los subconjuntos de células inmunitarias.

En todo esto se manifiesta un vínculo estrecho entre inmunidad y metabolismo, y surge así el concepto de inmuometabolismo.

Epigenómica nutricional

El complejo tridimensional del ADN genómico, sumado a las proteínas histonas formadoras de nucleosomas, se denomina cromatina. Se clasifica en eucromatina, que como está empaquetada menos densamente es de fácil acceso a los factores de transcripción y a otras proteínas nucleares, y heterocromatina, la cual es más compacta y permanece en un estado funcionalmente reprimido. La accesibilidad a la cromatina juega un papel importante en la expresión génica.

La epigenómica estudia las alteraciones de la cromatina que no implican cambios en el genoma. La programación epigenómica es muy importante durante la embriogénesis, cuando las células madre totipotentes engendran a varias líneas celulares pluripotentes del embrión que, a su vez, actúan como precursores de células totalmente diferenciadas.

La dinámica de la cromatina está influenciada por potenciadores y promotores, enzimas modificadoras y remodeladoras. La epigenómica nutricional describe numerosas conexiones entre metabolitos derivados de la dieta y el epigenoma.

Diversos metabolitos secundarios de frutas, vegetales, especias, tés y hierbas medicinales, como resveratrol, genisteína, curcumina y polifenoles, afectan la actividad de los modificadores de la cromatina y de los factores de transcripción, dado que tal actividad depende críticamente de los niveles intracelulares de metabolitos intermediarios claves sobre los cuales influyen factores ambientales como la disponibilidad de sustratos energéticos.

La vitamina D actúa por medio de sus sensores de receptor nuclear de accesibilidad de cromatina. En contraste con la programación epigenómica para la diferenciación celular, que es, en gran medida, irreversible, los cambios epigenómicos inducidos por la dieta son dinámicos y habitualmente transitorios y reversibles.

Epigenómica de la vitamina D

Los efectos descritos de la vitamina D sobre el epigenoma son cuatro.

En primer lugar, el VDR, junto a otros receptores nucleares, forman un heterodímero que se une preferentemente a una secuencia de ADN específica, llamada DR3. En ausencia de ligando, el VDR se une con 200 a 2000 sitios por tipo de célula, mientras que luego de la estimulación con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ el número de sitios de VDR aumenta, en promedio, 2.5 veces.

En segundo lugar, el VDR es un tipo de factor de transcripción que se une a una región genómica solamente cuando encuentra su secuencia preferida dentro de la cromatina accesible. Los factores pioneros, como aquellos ricos en purina 1 (PU.1), el potenciador CCAAT unido a proteína alfa (CEBPA) y el factor de transcripción de proteína de unión a GA subunidad alfa (GABPA) ayudan al VDR a encontrar regiones potenciadoras cerca de genes objetivo de vitamina D, y así colaboran con la diferenciación hematopoyética hacia monocitos y granulocitos. Por otra parte, en las células THP-1 la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ modula los sitios de unión de PU.1, CEBPA y GABPA, dado que son sensibles a los niveles del micronutriente.

Como tercer efecto, la vitamina D participa en la modulación de la organización tridimensional de la cromatina. El factor de transcripción CCCTC (CTCF) es la proteína clave para la organización del genoma humano en bucles, referidos como dominios asociados topográficamente (TAD). En las células THP-1, la sensibilidad de CTCF a vitamina D hace que unos 500 TAD dependan de agonistas del VDR, por lo cual también están afectados por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Por último, la vitamina D genera interferencias dependientes de ligando que intervienen sobre las modificaciones de las histonas, y tienen consecuencias en la accesibilidad a la cromatina. La alta afinidad de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ al sitio de unión del VDR produce un cambio conformacional en la proteína del receptor; así, el VDR pierde la posibilidad de contacto con otras proteínas correpressoras que, en ausencia de ligando, unirían al receptor modificadores de la cromatina; en cambio, en presencia de ligando, el VDR interactúa con proteínas coactivadoras que actúan como acetiltransferasas de histonas. Además, el VDR se comunica de un modo dependiente del ligando con muchas otras familias de modificadores o remodeladores de la cromatina, que son objetivo primario de la vitamina D.

El efecto del epigenoma de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sobre las células THP-1 es el más estudiado en cuanto a señalización de la vitamina D, aunque actualmente se están analizando en otros sistemas celulares, como las células mononucleares periféricas.

Respuesta individualizada a la vitamina D

El *1000 Genomes Project* señaló que existe una gran variabilidad en la composición genética entre individuos. Aunque la mayoría de estas variaciones son funcionalmente neutrales, existen miles de sitios en el genoma que aumentan el riesgo de ciertas

enfermedades o median la respuesta a fármacos, como es el caso de la respuesta individualizada a la warfarina, basada en su genotipo.

De manera similar, dos investigaciones de nutrigenómica *in vivo* (VitDmet y VitDbol) que evaluaron los efectos del aporte suplementario con vitamina D₃ en seres humanos sobre la cromatina, los genes diana de vitamina D y ciertos parámetros bioquímicos, han observado que las personas tienen una respuesta individualizada a la vitamina D₃, que puede ser alta, media o baja. Alrededor del 25% de los participantes tenía un bajo índice de respuesta a dicha vitamina; por lo tanto, serían más vulnerables a su deficiencia y necesitarían mayor dosis de suplemento (50 a 100 µg) que aquellos con respuesta alta (10 a 20 µg). Se halló, además, que el índice de respuesta a la vitamina D era independiente del nivel sérico de 25(OH)D₃. El índice de respuesta basado en el estado genético y epigenético del sujeto sería una propiedad intrínseca de cada individuo, al igual que sucede con a warfarina, y no cambiaría durante toda su vida, aunque todavía no se sabe qué variaciones genómicas o epigenómicas lo determinan. Por todo ello, el aporte suplementario con vitamina D debería ser individualizado para lograr su efecto fisiológico máximo sobre la mineralización ósea, la función muscular, la función inmune y la diferenciación celular; con esto, probablemente, se evitarían problemas como la osteoporosis, la sarcopenia, las enfermedades autoinmunes y, tal vez, algunos tipos de cáncer (mama, próstata, colon).

Impacto clínico de la nutrigenómica de la vitamina D

Además de su efecto sobre la mineralización ósea, un papel fisiológico preponderante de la vitamina D es la modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, que ha sido demostrada en estudios clínicos. Como la vitamina D posee efectos sobre el desarrollo pulmonar y del sistema inmunitario durante la vida fetal y neonatal temprana, su deficiencia durante el embarazo podría causar asma temprana y sibilancias. El aporte de suplementos con vitamina D₃ durante el embarazo y la infancia ha demostrado prevenir la sensibilización a los alérgenos, disminuir la proporción de niños sensibilizados a los ácaros y la aparición de enfermedades respiratorias infecciosas y asma hasta los primeros 5 años de vida del niño.

El aporte suplementario individualizado luego de la determinación del índice de respuesta a la vitamina D podría reducir la predisposición a presentar reacciones de hipersensibilidad alérgica, que conducen a asma o a infecciones del tracto respiratorio, de manera más eficiente que basándose exclusivamente en el estado de la vitamina D.

Futuros estudios de intervención que consideraran la clasificación de los participantes según este índice

podrían conducir a resultados más convincentes sobre los beneficios de la vitamina D sobre el riesgo de cáncer y de enfermedades cardiovasculares.

Conclusiones

La visión molecular de los sistemas de detección de nutrientes permite una mirada más integrativa de la reacción del cuerpo humano a las moléculas de la dieta.

La vitamina D y sus metabolitos tienen efectos directos sobre la regulación genética. Dado que los micronutrientes conectan al metabolismo celular con la inmunidad, la nutrigenómica de la vitamina D posee un efecto fisiológico pleiotrópico e impacto clínico.

Una nutrición personalizada, como la individualización del aporte suplementario de vitamina D, contribuirá al mantenimiento del bienestar y a la prevención de enfermedades relacionadas con la edad y el estilo de vida, especialmente aquellas vinculadas con inflamación crónica.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163300



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

7 - Causas Técnicas de Errores en la Densitometría Ósea

Maldonado G, Intriago M, Rios C y colaboradores

Archives of Osteoporosis 15(1):1-6, Ene 2020

La osteoporosis es un trastorno metabólico que se caracteriza por disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura ósea, lo que aumenta la fragilidad y la susceptibilidad a las fracturas.

Esto representa un problema grave para la salud pública por su alta prevalencia y por los costos asociados, ya que se estima que más de 200 millones de mujeres en el mundo la padecen.

La Organización Mundial de la Salud define la osteopenia y la osteoporosis según la densidad mineral ósea (DMO), donde un puntaje T entre -1 y -2.5 se define como osteopenia, y un valor menor o igual a -2.5 sería indicativo de osteoporosis. La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) se considera como el método diagnóstico de referencia para la medición de la DMO. A pesar de sus ventajas, la falta de entrenamiento en esta técnica ha generado preocupación, y un 71% de los médicos y el 45% de los técnicos informan haber observado interpretaciones incorrectas de este método al menos una vez al mes. El 98% de los médicos consideró que la mala calidad de estos informes genera daño para los pacientes.

Algunos estudios mencionan que la prevalencia de los errores varía en un porcentaje de entre 40% y 90%. Los errores pueden ser divididos en diferentes categorías: de indicación, de adquisición, de análisis y de interpretación. Los de adquisición son la limitante principal del estudio y comprenden errores en los datos demográficos, en el posicionamiento del paciente, la inclusión de zonas no válidas para análisis y la presencia de artefactos. Algunos de los errores, en cuanto al análisis, incluyen la mala delimitación de los cuerpos vertebrales y las zonas de interés, entre otros.

El objetivo del estudio fue determinar cuáles son los errores más comunes en la práctica de la DXA en distintos centros de diagnóstico de Ecuador.

Se realizó un estudio transversal. Se incluyeron imágenes de DXA de cadera o columna lumbar que habían sido solicitadas por reumatólogos de distintas clínicas de Guayaquil, a lo largo de un mes, desde agosto hasta septiembre de 2017.

Los datos demográficos registrados fueron edad, sexo, altura, peso, índice de masa corporal (IMC), diagnóstico y edad de menopausia en el caso de las mujeres.

Los diagnósticos de imágenes fueron analizados por radiólogos entrenados en esta técnica de absorciometría. Se evaluaron cuatro aspectos: toma de la imagen, posicionamiento del paciente, delimitación de la zona de interés y presencia de artefactos. La técnica se consideró correcta si se habían cumplido determinados criterios, en cuanto a la posición y las zonas observables en la imagen. De un total de 141

imágenes analizadas, el 93.6% fueron de mujeres y el 6.4% de hombres, con un promedio de edad general de 61 ± 10 años (promedio de edad para los hombres: 63 ± 7 años; promedio de edad para las mujeres: 61 ± 11 años). La edad promedio de menopausia fue de 48 ± 3 años. Todas las participantes eran posmenopáusicas.

En relación con el diagnóstico clínico, el 54.6% de los pacientes presentaba artrosis, el 9.9% artritis reumatoidea, el 2.1% artritis psoriásica y el 33.4% otros diagnósticos.

Aproximadamente el 76.6% de las imágenes provino de centros privados y el 23.4% del ámbito público. Con base en los puntajes T, el 16.3% de los pacientes presentó una DMO normal, el 46.1% manifestó osteopenia y el 37.6%, osteoporosis.

Se analizaron 112 imágenes de cadera izquierda y 49 de cadera derecha, en las cuales el 31.2% y el 22.4%, respectivamente, presentaron errores de la posición del paciente por no encontrarse centradas ni con la correcta rotación.

En relación con la columna lumbar, se analizaron 140 imágenes, de las cuales el 21.4% presentó errores en el posicionamiento del paciente ya que no se encontraba centradas ni recta. La toma de imagen no fue adecuada en el 17.9% de los casos, mientras que en el 38.5% la zona de interés seleccionada no correspondió a las vértebras L1-L4.

Se halló que el 3.5% de estas imágenes tuvo artefactos de técnica por la presencia de metales. Además, el 22.9% presentó cambios artrósicos a nivel espinal y el 0.7% manifestó escoliosis. A partir de estos datos se pudo determinar que el 40.4% de las imágenes de DXA estudiadas no eran las adecuadas para una evaluación de la DMO; de estas, solo 19 presentaron puntaje T normal, 23 indicaron osteopenia y 24, osteoporosis. Esto representa el 7.1%, 16.3% y 17.0% del total de la muestra, respectivamente.

Los resultados de este estudio demostraron una alta prevalencia de errores en la técnica de DXA, con un 40.4% de las imágenes analizadas consideradas como no adecuadas. Estos resultados son similares a lo hallado en otras investigaciones e, inclusive, los porcentajes se encuentran por debajo de lo señalado en otros trabajos que mencionan hasta un 93% de errores de este tipo.

La *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) recomienda que la medición de la DMO para diagnosticar osteoporosis se realice en la columna posteroanterior y en la cadera izquierda o derecha. En el presente estudio, el 82.3% de las evaluaciones se realizó en la columna y en la cadera. La ISCD, además, recomienda el uso del puntaje T en mujeres posmenopáusicas y en hombres por encima de los 50 años.

Un investigador encontró que el 72% de los errores en este método de deben al mal posicionamiento del paciente, mientras que otros dos trabajos comparten este hallazgo, con porcentaje aún mayores. En dos

estudios se observó, inclusive, mayor frecuencia de errores de posicionamiento, con 83.9% y 91.1%. En una de estas investigaciones se registró que el 46.1% de las imágenes de la columna no estaban centradas, y que el 22.6% de las imágenes de la cadera no tenían una rotación interna óptima. En el otro estudio, la columna no se encontraba recta en el 48.7% de las imágenes, mientras que el eje femoral estaba desviado en el 40.7% de los casos.

El presente ensayo encontró un porcentaje de error de posicionamiento menor, con 31.2% para la cadera izquierda, 22.4% para la cadera derecha y 21.4% para la columna lumbar.

Se demostró que los errores en el posicionamiento alteran los resultados de la DMO. Un estudio verificó que ubicar la cadera en una posición neutral produce un aumento en la DMO del cuello femoral en el 65% de los pacientes.

Una rotación inadecuada también influye sobre la columna lumbar, con una reducción de alrededor del 20% en la DMO cuando la columna está rotada 60 grados. Esta asociación debería ser considerada cuando se realiza DXA en pacientes con escoliosis.

Una investigación demostró que cuando el grado de rotación axial y lateral en la escoliosis aumenta, la DMO disminuye 10.8% y 9.6%, respectivamente. Estos errores en la toma de imágenes son más comunes en la columna (17.9%) que en la cadera (8.6%).

El posicionamiento inadecuado de la zona de interés es una importante fuente de error. La zona de interés fue mal definida en el 20.1% de las imágenes de cadera y en el 38.5% de las de columna, lo que es coincidente con otro estudio que reveló que el error más frecuente a nivel de la columna fue la inclusión o exclusión de vértebras en el 46% de los casos.

Una delimitación adecuada de estas zonas es esencial en la cadera, dado que existe un gradiente dentro de la DMO a lo largo del cuello femoral, en el cual la zona más proximal tiene mayor densidad y la distal, menor. Otro de los errores hallados fue la presencia de artefactos como barras de metal o cambios artrósicos graves. Un estudio demostró que ciertos artefactos, como clips, monedas y piedras, pueden incrementar la DMO; este mismo efecto se verifica en presencia de osteofitos, sindesmofitos y fracturas. La magnitud, en porcentaje, de este aumento en la DMO es de 9.5% a 13.9%.

En el presente estudio, más de la mitad de los participantes tenían artrosis como diagnóstico principal, y el 22.9% presentó cambios artrósicos en la columna lumbar, similar a lo observado en otro trabajo que halló una prevalencia de osteofitos lumbares del 33.3%.

Los errores en la DXA pueden provocar variaciones significativas en la DMO y los puntajes T. En este estudio, la mitad de las imágenes de absorciometría no fueron consideradas adecuadas para la interpretación de la DMO, y de estos, la mayoría de los puntajes T se encontraban en el rango de la osteopenia y la osteoporosis. Dado que el estudio es de tipo transversal, no existen datos sobre la proporción de imágenes que fueron incorrectamente interpretadas en la práctica.

Una limitación de esta investigación es que el análisis de la DXA tiene un componente subjetivo, por lo cual no es 100% preciso.

Según los autores, este sería el primer estudio en evaluar los errores en la DXA en Ecuador. De acuerdo con los resultados, la prevalencia de errores es alta. Consideran que es necesario lograr una mejor calidad en los informes, por lo que recomiendan a los técnicos y médicos recibir un entrenamiento apropiado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/162685

8 - Relación entre Fracturas Vertebrales y Calcificación Coronaria en Pacientes Fumadores y Exfumadores

van Dort M, Driessen J, van den Bergh J y colaboradores

Osteoporosis International 31(2):297-305, Feb 2020

La prevalencia de fracturas vertebrales (FV) en fumadores y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es alta, de entre el 9% y el 79%. Un estudio de cohorte, denominado *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints* (ECLIPSE) señaló que la incidencia de fracturas vertebrales a corto plazo es alta en fumadores y en exfumadores con al menos una FV prevalente.


Otra investigación halló una asociación entre la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis.

Existiría una relación entre el enfisema y la calcificación coronaria, una afección que puede ser asintomática, pero que puede derivar en insuficiencia cardíaca, episodios cardíacos y mortalidad.

La realización de tomografías computarizadas (TC) de tórax puede brindar la oportunidad de evaluar el estado óseo y de calcificación de las coronarias.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre las variables medibles en TC de tórax en pacientes exfumadores y fumadores actuales, entre ellas la relación entre la prevalencia de FV y el puntaje Agatson de calcificación coronaria, la asociación entre este puntaje y las incidencias de FV dentro del año y los 3 años, entre otras. El estudio ECLIPSE fue de tipo no intervencionista, multicéntrico, cuyo objetivo fue identificar biomarcadores de progresión de EPOC.

Los criterios de inclusión fueron: ser fumadores actuales o exfumadores de entre 40 y 75 años, con EPOC moderada a muy grave o sin EPOC, con antecedentes de consumo tabáquico de al menos 10 paquetes/año. Los individuos con otras afecciones respiratorias, como deficiencia de alfa-1-antitripsina o enfermedad inflamatoria, o bajo tratamiento con glucocorticoides orales, entre otros criterios, fueron excluidos.

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

Se registró información demografía y pulmonar, así el número de paquetes de cigarrillos al año.

Se realizaron TC de tórax en inspiración total, al inicio, al año y a los 3 años.

Las FV se clasificaron, según el método de Genant y colaboradores, en leves, moderadas o graves. Los criterios de valoración primarios fueron el valor del puntaje Agatson más prevalente, la prevalencia de FV y la incidencias de FV entre el primer y el tercer año.

La edad, el sexo y la presencia de EPOC se incluyeron en los modelos multifactoriales como factores confundidores. De un total de 2298 individuos en el estudio, 327 no tenían diagnóstico de EPOC y 1971 sí. De estos individuos, 586 (411 y 175, con EPOC y sin EPOC, respectivamente) presentaron puntajes de Agatson y evaluaciones de FV.

Los participantes con puntaje Agatson de 0 tuvieron en un 10.2% una o más FV prevalentes, en comparación con el 22.9% del grupo con puntaje Agatson medio, y el 33.9% con puntaje de Agatson alto. Las diferencias en la proporción de pacientes con FV prevalentes entre los distintos grupos de puntajes de Agatson fueron estadísticamente significativas. En relación con los pacientes con puntaje Agatson 0, el 20.4% presentó uno o más episodios de FV dentro de los 3 años, en comparación con el 22.6% del grupo con puntaje Agatson medio y el 29.8% del grupo con puntaje Agatson alto.

El porcentaje de los pacientes con un episodio de FV después de 3 años se incrementó, pero no de manera significativo, en los 3 grupos de puntaje Agatson. De los participantes con una o más FV, el 16% tuvo puntaje Agatson 0, el 50% presentó puntaje Agatson medio y el 34%, puntaje alto. En los participantes sin FV, estas cifras fueron de 38%, 44% y 18%, respectivamente. Por otro lado, en modelos monofactoriales, aquellos con FV tuvieron mayor riesgo de presentar puntaje de Agatson medio o alto, en comparación con los participantes sin FV.

En los modelos multifactoriales, los individuos con FV presentaron mayor riesgo de tener un puntaje Agatson medio o alto, en comparación con los participantes sin FV. Según los modelos monofactoriales, los participantes con puntaje Agatson medio o alto presentaron mayor riesgo de FV, en comparación con los sujetos con puntaje Agatson 0. En los modelos multifactoriales, los participantes con un puntaje medio o alto tuvieron un riesgo significativamente mayor de presentar una FV que los individuos con puntaje Agatson 0. Hubo 57 participantes con episodios de FV en el primer año y 137 casos con episodios dentro de los 3 años. De los sujetos con una o más FV dentro de los 3 años, el 29.2% presentó puntaje Agatson 0, el 43.8% tuvo puntaje medio y el 27%, puntaje alto. Entre los individuos sin FV, estos porcentajes fueron 35%, 46% y 19%, respectivamente. Según el

modelo univariado, los pacientes con puntaje Agatson alto presentaron un riesgo significativamente mayor de manifestar un episodio de FV dentro del primer año, pero el riesgo a 3 años no fue estadísticamente significativo. El modelo multivariado reveló que los individuos con puntaje Agatson medio o alto no presentaron riesgo de FV significativamente mayor, lo cual se debió al efecto de añadir como parámetros al cálculo las FV, la edad y la atenuación ósea.

El estudio halló una asociación entre la presencia de FV y un puntaje Agatson alto en las TC de tórax, en pacientes exfumadores, con o sin diagnóstico de EPOC. La conclusión desde el aspecto clínico fue que, cuando se realizan TC de tórax en individuos exfumadores para evaluar su estado pulmonar, la valoración de la presencia de FV y calcificaciones coronarias aporta información sobre los factores de riesgo para otras afecciones que puedan ser tratables. Existirían varias asociaciones independientes entre la atenuación ósea, las FV y el puntaje Agatson. Se observa una correlación entre las FV y el puntaje Agatson, que sería similar a la relación informada acerca del riesgo estimado de fracturas FRAX o fractura osteoporótica grave, con respecto al puntaje de calcificación coronaria.

Para esto, se han propuestos diversos mecanismos, como una posible relación entre el daño microvascular y macrovascular y la alteración de los índices de la microarquitectura radial, o entre el flujo vascular disminuido en los miembros inferiores y el aumento de la pérdida ósea en la cadera y el calcáneo en las mujeres mayores. Es posible que esta asociación entre las calcificaciones coronarias y las FV puedan deberse, al menos parcialmente, a tener como factor común el hábito tabáquico.

Las calcificaciones vasculares de la aorta se observan comúnmente en pacientes con osteoporosis, y ambas alteraciones aumentan con la edad y la presencia de enfermedad renal. La enfermedad renal posiblemente pueda favorecer a que las células del músculo liso vascular secreten inhibidores de señal wnt, que disminuyen el ritmo de formación ósea. Se ha postulado que los ritmos de formación ósea no permiten equilibrar las altas cargas de minerales y, por lo tanto, puedan predisponer a la calcificación vascular.

Los fumadores actuales presentaron menor posibilidad de tener un puntaje Agatson medio o alto, en comparación con los exfumadores. Este hallazgo inesperado podría explicarse porque los exfumadores tenían significativamente mayor edad, con frecuencia presentaban diagnóstico de EPOC y menor atenuación ósea, en comparación con los fumadores actuales.

El estudio incluyó un número relativamente menor de mujeres que hombres (221 frente a 365, respectivamente), y un porcentaje menor de mujeres presentaron FV, en comparación con los hombres (11.3% vs. 26.8%). Además, las mujeres tuvieron puntajes Agatson medios o altos con menos frecuencia que los hombres.

Esta investigación encontró una asociación entre el enfisema y el puntaje Agatson medio o alto, pero esta

vinculación no fue significativa luego de ajustes por edad y sexo.

En los modelos multifactoriales se verificó una asociación entre las FV y el puntaje Agatson alto. Por lo tanto, los investigadores opinan que tanto los exfumadores como los fumadores actuales, diagnosticados con osteoporosis, FV o calcificación de las coronarias, deberían ser evaluados en búsqueda de osteoporosis o enfermedad coronaria, respectivamente. Dado que la medición del puntaje Agatson en la TC de tórax es simple, consideran que esta prueba debería realizarse de rutina, y que los pacientes con alto grado deberían ser estudiados en detalle, incluyendo la atenuación ósea y la enfermedad coronaria.

El estudio presentó varias limitaciones, entre ellas el sesgo por la inclusión de pacientes desde el estudio ECLIPSE que provenían de consultorios externos, y la exclusión de pacientes con EPOC leve o bajo tratamiento con corticoides orales, entre otras. Además, en relación con las FV, la investigación no estaba diseñada para indagar sobre antecedentes sobre factores de riesgo de fracturas, antecedentes de fracturas y otras alteraciones metabólicas, entre otros aspectos.

Los autores del estudio consideran que existiría una asociación significativa entre las FV y el puntaje Agatson, lo que señalaría las múltiples comorbilidades en este grupo de pacientes. Opinan que, particularmente los exfumadores que estén bajo estudio por FV o enfermedad coronaria, deberían ser evaluados para la otra afección. La TC permitiría la evaluación de estas importantes comorbilidades, lo que haría posible su tratamiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163290

9 - Eficacia del Denosumab en Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis y Diabetes

Ferrari S, Eastell R, Cummings S y colaboradores

Bone 134:1-11, May 2020

La prevalencia de diabetes aumenta con la edad y se estima que aproximadamente el 25% de los sujetos de 65 años o más en los EE.UU. tiene la enfermedad. El mismo patrón se observa para la osteoporosis (OP), de modo que ambos trastornos frecuentemente aparecen en un mismo individuo. Los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de fracturas, en comparación con los sujetos no diabéticos, a pesar de tener mayor densidad mineral ósea (DMO); los mecanismos responsables de este fenómeno todavía no se conocen con precisión. Sin embargo, es posible que la mala calidad del hueso, las complicaciones de la diabetes, las limitaciones físicas y el mayor riesgo de caídas expliquen, al menos en parte, el aumento del riesgo de fracturas en los pacientes diabéticos.

Los efectos de los fármacos que se utilizan para la OP, en pacientes con diabetes, deben conocerse bien;

los análisis *post hoc* de 2 estudios clínicos controlados con placebo y de una investigación de observación en adultos con OP y diabetes han sugerido que los bisfosfonatos y la teriparatida se asocian con efectos beneficiosos en esta población, en términos del riesgo de fracturas no vertebrales y de fracturas vertebrales; los beneficios serían similares a los referidos en individuos sin diabetes.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado, altamente específico contra el ligando del RANK (receptor activador factor nuclear-kappaB); el fármaco reduce de manera reversible el número y la actividad de los osteoclastos y disminuye la resorción ósea.

En el *Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months* (FREEDOM), realizado con mujeres posmenopáusicas con OP, el tratamiento con denosumab se asoció con la reducción del riesgo de las fracturas vertebrales, las fracturas no vertebrales y las fracturas de cadera, en comparación con placebo. En la fase de extensión del FREEDOM se confirmó la reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales y fracturas de cadera en el transcurso del seguimiento, de hasta 10 años.

En diversos estudios previos se refirieron los efectos de denosumab sobre los criterios principales de valoración de fracturas, en más de 100 subgrupos de mujeres evaluadas en el FREEDOM. Asimismo, en un trabajo previo se confirmó que el tratamiento con denosumab no afecta la incidencia de diabetes. Sin embargo, hasta el momento no se estudiaron los efectos de este fármaco en pacientes con OP y diabetes. El objetivo del presente análisis *post hoc*, con los datos del FREEDOM y de la fase de extensión a largo plazo, fue determinar los efectos del tratamiento con denosumab sobre la DMO y la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas con OP y diabetes.

El estudio FREEDOM fue una investigación en fase III, multicéntrica, aleatorizada, a doble ciego y controlada con placebo, de 3 años de duración, en mujeres posmenopáusicas de 60 a 90 años con OP. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a placebo o a tratamiento con denosumab en dosis de 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses. Las participantes que completaron el estudio original tuvieron la oportunidad de ingresar en la fase de extensión de 7 años. En el *FREEDOM Extension Study*, las mujeres tratadas con denosumab en los primeros 3 años continuaron el mismo tratamiento (grupo de terapia prolongada con denosumab [grupo A]), en tanto que las pacientes inicialmente asignadas a placebo comenzaron a recibir denosumab (grupo B).

Se identificaron las pacientes que presentaban diabetes al momento del ingreso al FREEDOM, según los criterios de la *American Diabetes Association*, es decir, utilización de fármacos antidiabéticos o glucemia en ayunas > 126 mg/dl (7 mmol/l) al inicio.

La DMO se valoró con absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en la columna lumbar (al inicio y a los 3 años) y en fémur proximal (al inicio y una vez por año) durante el FREEDOM, y en ambas localizaciones

durante la fase de extensión (al inicio, al año y a los 2, 3, 5 y 7 años). Las fracturas vertebrales se detectaron en radiografías de columna lumbar y torácica al inicio y una vez por año en el FREEDOM, y a los 2, 3, 5 y 7 años en la fase de extensión. Las fracturas vertebrales se definieron con la escala semicuantitativa de Genant (cuerpo vertebral de grado 1 como mínimo). Las nuevas fracturas vertebrales se identificaron en presencia de aumento de al menos 1 grado respecto de la valoración previa de 0 en cualquier vértebra, de T4 a L4, con excepción de las fracturas ocasionadas por traumatismos graves y las fracturas patológicas. Se identificaron también las fracturas no vertebrales. Al inicio del FREEDOM se tomaron muestras de sangre para la determinación de marcadores de recambio óseo (telopéptido C-terminal [CTX], propéptido N-terminal de procolágeno tipo 1 [PINP]) y los niveles de 25-hidroxivitamina D (vitamina D₂ y vitamina D₃). Al inicio del FREEDOM se determinó el índice de filtrado glomerular (IFG), para lo cual se aplicó la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease Study*. Se calcularon los índices de fracturas con ajuste por exposición al tratamiento y los *rate ratios* (RR) con modelos de estimación generalizada; los índices de fracturas se expresaron como eventos por cada 100 paciente-años. Los RR relativos para los 3 primeros años de tratamiento con denosumab se ajustaron según la edad, la DMO de cadera total, el puntaje T, el peso y los antecedentes de fracturas no vertebrales. La incidencia de nuevas fracturas no vertebrales se estimó con curvas de Kaplan-Meier. Los índices de fracturas se compararon según la duración del tratamiento con denosumab, de manera independiente del período de estudio (FREEDOM o fase de extensión).

Entre las 7808 pacientes del FREEDOM, 508 (6.5%) reunieron los criterios para el diagnóstico inicial de diabetes; 266 de ellas (52.4%) recibieron denosumab y 242 (47.6%) fueron asignadas a placebo. Las pacientes con diabetes eran de más edad, tenían índice de masa corporal más alto y presentaban niveles séricos más bajos de CTX y PINP, en comparación con las mujeres sin diabetes. Sin embargo, los puntajes T de DMO al inicio, los índices de fracturas prevalentes, los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y el IFG estimado fueron similares en los dos grupos. La utilización de medicación antidiabética al inicio fue similar en las mujeres asignadas a denosumab y a placebo.

Durante el FREEDOM, el porcentaje de cambio de la DMO en columna lumbar, cadera total y cuello femoral fue significativamente más importante luego del tratamiento con denosumab, respecto de placebo, de manera independiente de la presencia o ausencia de diabetes. Durante la fase de extensión del FREEDOM, la DMO aumentó respecto de los valores basales y de manera similar en las pacientes diabéticas y no diabéticas, en todas las localizaciones esqueléticas, en los grupos A y B.

Durante el FREEDOM, el tratamiento con denosumab se asoció con una reducción significativa del riesgo de nuevas fracturas vertebrales respecto de placebo en las pacientes con diabetes (incidencia acumulada: 1.6% en el grupo de denosumab, en comparación con 8% en el grupo placebo; *risk ratio*: 0.20; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.07 a 0.61; $p = 0.001$). Se comprobó una incidencia acumulada más alta de fracturas no vertebrales en el grupo de tratamiento con denosumab (11.7%), respecto del grupo placebo (5.9%), en las pacientes con diabetes (*hazard ratio* [HR]: 1.94; IC 95%: 1.0 a 3.77; $p = 0.046$). La mayoría de los eventos se produjo en el antebrazo y las costillas; en cambio, se registraron 4 fracturas de cadera en el grupo placebo y una en el grupo de denosumab (diferencia no significativa). Este patrón no se observó en pacientes sin diabetes asignadas a denosumab o placebo (HR para el tratamiento con denosumab, respecto de placebo: 0.74; IC 95%: 0.62 a 0.89; $p = 0.001$). La interacción cualitativa entre el tratamiento y los subgrupos según la presencia de diabetes fue significativa ($p = 0.025$). La mayoría de las fracturas no vertebrales en el grupo de denosumab se observó durante el segundo año de tratamiento, mientras que la incidencia de fracturas no vertebrales fue baja y similar en los grupos de denosumab y placebo, durante el primer año de terapia y a los 3 años. El índice de fracturas no vertebrales en el grupo placebo fue menor en las mujeres con diabetes, en comparación con aquellas sin esta enfermedad.

Por el contrario, durante la fase de extensión del FREEDOM, la incidencia anual de nuevas fracturas vertebrales y de fracturas no vertebrales permaneció baja en pacientes con diabetes del grupo A, y fue similar a la del grupo B, es decir, las pacientes diabéticas que recibieron primero placebo y, luego, denosumab. La incidencia de fracturas de cadera fue insignificante. La frecuencia de fracturas no vertebrales en pacientes con diabetes, durante los 3 primeros años de exposición a denosumab (grupo B; $n = 116$) también fue más baja que en las participantes que recibieron denosumab (grupo A; $n = 266$) durante los 3 primeros años del FREEDOM, y similar a la del grupo placebo ($n = 242$). La incidencia de fracturas no vertebrales durante los 3 primeros años de la fase de extensión fue similar en las pacientes con diabetes o sin ella, tratadas de manera sostenida con denosumab (grupo A), y semejante a la de las pacientes diabéticas que recibieron placebo durante los 3 primeros años del FREEDOM (grupo B).

Los índices de fracturas no vertebrales ajustados por exposición al tratamiento en las mujeres con diabetes que recibieron denosumab en la fase de extensión (grupo B), en el transcurso del primer al séptimo año (1.52; IC 95%: 0.70 a 2.89) y en el grupo de tratamiento prolongado (grupo A), durante el cuarto al décimo año (1.72; IC 95%: 0.92 a 2.94) fueron similares a los de las mujeres con diabetes asignadas a placebo (2.0; IC 95%: 1.07 a 3.43), pero menores que los de las pacientes con diabetes tratadas con denosumab durante el primero al tercer año (FREEDOM; 4.13; IC 95%: 2.76 a 5.92).

Los resultados del presente análisis *post hoc* indicaron que el tratamiento con denosumab se asocia con aumentos significativamente más importantes de la DMO y con índices sustancialmente más bajos de nuevas fracturas vertebrales, respecto de placebo, en las pacientes posmenopáusicas con OP y diabetes reunidas en el FREEDOM; los hallazgos fueron similares a los referidos para la totalidad de la población del estudio. Las fracturas de cadera fueron infrecuentes en los dos grupos. A diferencia de lo observado en la totalidad de la cohorte del FREEDOM, la incidencia de fracturas no vertebrales en el subgrupo con diabetes fue más alta entre las mujeres que recibieron denosumab, respecto de las asignadas a placebo, durante los 3 primeros años; estas diferencias obedecieron, sobre todo, a las fracturas de costillas y antebrazo en el segundo año. El hallazgo no se reprodujo en el grupo B (cambio de placebo a denosumab, durante la fase de extensión) y no persistió a largo plazo. En general, se comprobaron aumentos sostenidos de la DMO e índices bajos persistentes de nuevas fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales, en las pacientes con diabetes, en ambos grupos, durante la fase de extensión del FREEDOM, en concordancia con los resultados referidos para la totalidad de la población de la fase de extensión. Los motivos responsables de la mayor incidencia de fracturas no vertebrales en el subgrupo de mujeres diabéticas durante los 3 primeros años de tratamiento con denosumab no se conocen, aunque podrían relacionarse con una mayor propensión a las caídas en la población diabética.

En pacientes con OP y diabetes, el tratamiento con denosumab se asocia con aumento sostenido de la DMO, reducción de los índices de fracturas vertebrales y con menor incidencia de fracturas en general a largo plazo, en coincidencia con los hallazgos observados en las poblaciones del FREEDOM y del FREEDOM *Extension Study*. Si bien la incidencia de fracturas no vertebrales aumentó específicamente durante el segundo año del FREEDOM, por motivos que todavía no se conocen, la incidencia volvió a valores similares a los del grupo placebo en los 7 años siguientes de seguimiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163294

10 - Bisfosfonatos y Riesgo de Fracturas en las Mujeres con Tratamiento Farmacológico por Cáncer de Mama

Pineda-Moncusí M, García-Giralt N, Noguès X y colaboradores

Journal of Bone and Mineral Research 35(2):291-297, Feb 2020

El tratamiento de primera línea en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama positivo para receptores hormonales incluye los inhibidores de la aromataza (IA) y el tamoxifeno (TAM); no obstante, a pesar de la eficacia clínica demostrada, los efectos adversos asociados con el uso de estos fármacos pueden afectar negativamente la calidad de vida de las pacientes,

la adhesión terapéutica e influir sobre la mortalidad relacionada con la enfermedad de base. Entre los efectos adversos observados con la administración de IA, la notable pérdida de masa ósea es de particular frecuencia y relevancia clínica, puesto que conlleva al aumento del riesgo de fracturas por osteoporosis; por el contrario, estudios adicionales citados han comprobado que la administración de TAM protege la masa ósea en mujeres posmenopáusicas.

Los lineamientos internacionales recomiendan la instauración de tratamiento antirresortivo, principalmente con bisfosfonatos (BF) o, en su defecto, denosumab, para mejorar la densidad mineral ósea (DMO) de las pacientes; a juicio de los autores, sin embargo, no existe suficiente información proveniente de la práctica clínica real respecto del efecto de los BF sobre el riesgo de fracturas en pacientes tratadas con IA. Por ello, los investigadores plantearon como objetivo del estudio comparar el riesgo de fracturas en pacientes con cáncer de mama tratadas con IA, frente a TAM, y evaluar la eficacia de los BF orales en la reducción del riesgo de fracturas.

Para este estudio observacional de cohortes, se utilizó la información registrada en la base de datos de atención primaria Sistema para el Desarrollo de Investigación en la Asistencia Primaria (SIDIAP) en Cataluña, España. Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama tratadas con IA o TAM, registradas en el sistema entre 2006 y 2015, fueron divididas en cuatro grupos, según el tratamiento recibido y la clasificación del riesgo de fracturas, del siguiente modo: grupo de IA de bajo riesgo (pacientes tratadas con IA, sin datos o diagnóstico de osteoporosis ni exposición a BF); grupo de IA de alto riesgo (pacientes tratadas con IA, con diagnóstico de osteoporosis o uso de BF); grupo de TAM de bajo riesgo (pacientes tratadas con TAM, sin datos de diagnóstico de osteoporosis ni uso de BF), y grupo de TAM de alto riesgo (pacientes con diagnóstico de osteoporosis o consumo de BF).

El diagnóstico de cáncer de mama fue registrado en la base de datos por los médicos de atención primaria, mediante la codificación de la CIE-10; para el diagnóstico de osteoporosis se utilizó, además, el puntaje T (valores inferiores a -2.5 desviaciones estándar fueron considerados diagnósticos). Puesto que los autores no tuvieron acceso a la información correspondiente al estado menopáusico de las pacientes tratadas con TAM, seleccionaron un subgrupo de participantes mayores de 55 años para comparar el riesgo de fracturas en el grupo de IA frente al grupo de TAM; de esta manera, disminuyeron el desequilibrio del efecto premenopáusico y posmenopáusico entre los grupos.

Se excluyó a las pacientes con antecedentes de otros tipos de cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma), síndrome de Cushing, raquitismo, osteomalacia o enfermedad de Paget, cambio de tratamiento (TAM por IA o viceversa), uso de fármacos de efecto óseo distintos de los BF durante el tratamiento adyuvante (por ejemplo, ranelato de estroncio, raloxifeno o bazedoxifeno) y a las pacientes con menos de 6 meses de seguimiento.

El seguimiento se llevó a cabo hasta la aparición de cualquiera de los siguientes sucesos: cese del tratamiento hormonal o del BF (definidos por un mes sin repetición de prescripción), cumplimiento de los eventos clínicos de valoración del estudio, muerte, migración fuera del área de captación o culminación del período de estudio.

Los investigadores evaluaron dos eventos clínicos: primer diagnóstico de fractura durante el tratamiento con IA frente a TAM y primer diagnóstico de fractura según exposición a BF dentro de los grupos de alto riesgo. Los sitios de fracturas incluyeron la cadera o el fémur proximal, las vértebras, el húmero proximal, la muñeca o el antebrazo. El diagnóstico de las fracturas se registró según la codificación de la CIE-10.

En cuanto al análisis estadístico, se emplearon modelos de Cox para calcular el riesgo de fracturas, expresado como *hazard ratio* más intervalo de confianza del 95% (HR [IC 95%]); igualmente, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para determinar los riesgos competitivos (*sub-distribution hazard ratio*, SHR [IC 95%]). Los autores efectuaron ajustes estadísticos para posibles factores de confusión, que incluyeron datos sociodemográficos, estilo de vida y antecedentes clínicos.

El análisis final incluyó los datos de 22 591 pacientes (7539 del grupo de TAM y 15 052 del grupo de IA), con un promedio de seguimiento de 29 meses en el grupo de IA y de 27 meses en el grupo de TAM; las pacientes tratadas con IA eran de edad avanzada, con índice de masa corporal (IMC) elevado y mostraban mayor probabilidad de presentar enfermedad renal crónica, osteoporosis y antecedentes de fracturas. Además, tuvieron mayor exposición a BF, corticosteroides sistémicos e hipnótico-sedantes, pero menor probabilidad de ser fumadoras activas que las pacientes tratadas con TAM.

La mayor incidencia general de fracturas se observó en las mujeres tratadas con IA, principalmente en aquellas clasificadas como de alto riesgo. Por su parte, en el subgrupo de pacientes mayores de 55 años, aquellas clasificadas de alto riesgo mostraron la mayor tasa de fracturas, tanto en el grupo de TAM como en el de IA.

En las pacientes mayores de 55 años, al comparar el grupo de TAM frente al grupo de IA, el análisis de Cox demostró aumento en el riesgo de fracturas del 40% en pacientes tratadas con IA frente al grupo de TAM (HR: 1.40 [IC 95%: 1.05 a 1.87]). Luego del ajuste estadístico para efectuar el análisis de riesgos competitivos, el riesgo de fracturas en el grupo de IA se elevó al 48% (SHR: 1.48 [IC 95%: 1.11 a 1.98]).

Al evaluar los datos de las pacientes con bajo riesgo de fractura, el grupo de IA tuvo un riesgo de fractura de 40%, frente al grupo de TAM (HR: 1.40 [IC 95%: 0.99 a 1.96]); este riesgo aumentó al 48% luego del ajuste

para el análisis de riesgos competitivos (SHR: 1.48 [IC 95%: 1.05 a 2.08]).

El emparejamiento estadístico de las pacientes de alto riesgo tratadas con IA o TAM, no arrojó diferencias en cuanto al riesgo de fractura entre ambos grupos.

La incidencia de fracturas en pacientes de alto riesgo tratadas con IA, que recibieron BF, fue menor que en aquellas que no recibieron tratamiento antirresortivo: 18.57 [IC 95%: 14.85 a 22.29] frente a 26.21 [IC 95%: 19.00 a 33.43], respectivamente. El análisis de Cox mostró una tendencia a la reducción de fracturas en pacientes tratadas con BF frente a aquellas sin tratamiento antirresortivo, hallazgos confirmados mediante el análisis de riesgos competitivos (HR: 0.73 [IC 95%: 0.51 a 1.04]; SHR: 0.69 [IC 95%: 0.48 a 0.98]). La estratificación de acuerdo con diversos BF, indicó que los más eficaces fueron el ácido risedrónico y el ácido alendrónico más colecalciferol.

Por su parte, en mujeres de alto riesgo tratadas con TAM, la tasa de incidencia fue de 10.20 [IC 95%: 0.20 a 20.20] en aquellas sin BF, y del 11.87 [IC 95%: 1.07 a 22.67] en pacientes tratadas con BF. No hubo diferencias significativas al aplicar el análisis de Cox.

En las pacientes mayores de 55 años tratadas con IA, el riesgo de fracturas fue 40% superior frente a las mujeres que recibieron TAM, con resultados semejantes en aquellas de bajo riesgo, en concordancia con hallazgos informados previamente. En el subgrupo de pacientes de alto riesgo tratadas con IA, la administración de BF se asoció con reducción del 30% del riesgo de fracturas, similar a lo señalado con anterioridad en la población general; por otro lado, los autores no encontraron diferencias con el uso de BF en pacientes de alto riesgo tratadas con TAM. De acuerdo con lo señalado por los investigadores, este fue el primer estudio en evaluar el efecto de los BF en pacientes con cáncer de mama y riesgo elevado de fracturas que comparó, en el contexto de la práctica clínica real, mujeres tratadas y no tratadas con BF, a partir de una amplia base de datos poblacionales; los autores adujeron que estudios previos sobre la eficacia de los BF en la reducción del riesgo de fracturas, solo han sido ejecutados en cohortes controladas y estudios aleatorizados y controlados (EAC). Recalaron, además, que la clasificación de las pacientes en distintos grupos de riesgo de fracturas, al inicio del estudio, permitió mayor certeza en el análisis.

De forma global, el número de fracturas fue mayor en las pacientes tratadas con IA que en aquellas que recibieron TAM, especialmente en participantes de alto riesgo. Los autores recomendaron la identificación y vigilancia estricta de las pacientes con riesgo elevado de fracturas, durante el tratamiento con IA, para iniciar rápidamente el tratamiento preventivo con BF.

Se resaltaron ciertas limitaciones que podrían afectar la interpretación de los hallazgos: la información registrada en la base de datos no incluyó la gravedad y el grado del cáncer de mama; los datos disponibles no permitieron distinguir entre fracturas osteoporóticas y fracturas por traumatismo de alto impacto; no se determinó de forma directa del efecto de los BF

sobre la DMO; existió la posibilidad de errores en el diagnóstico inicial de osteoporosis; finalmente, debido al tamaño reducido de la muestra en el grupo de alto riesgo de TAM, la potencia estadística pudo haber sido insuficiente.

Como conclusión, en la práctica clínica real, las pacientes mayores de 55 años tratadas con IA mostraron mayor riesgo de fracturas que aquellas tratadas con TAM, en concordancia con EAC previos; en mujeres con riesgo elevado, la administración de BF se asoció con menor incidencia de fracturas durante el tratamiento con IA, frente a pacientes sin tratamiento antirresortivo. Los autores recomendaron el seguimiento del riesgo de fracturas y de los factores de riesgo en pacientes tratadas con IA, para mejorar su calidad de vida, en sintonía con los lineamientos clínicos internacionales.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/data/resic.php/163298

11 - Tasas de Mortalidad en Pacientes con Fracturas por Fragilidad según el Tipo de Fractura Índice

Sujic R, Luo J, Mamdani M y colaboradores

Osteoporosis International 31(2):291-296, Feb 2020

Las fracturas por fragilidad están asociadas con un riesgo elevado de fracturas posteriores y de mortalidad.

Los programas coordinados de Servicios de Enlace de Fracturas (SEF), en términos generales destinados a identificar, evaluar y mejorar los resultados de los pacientes con fracturas por fragilidad, son considerados los modelos más eficaces para el cuidado de los pacientes con fracturas por fragilidad.

Diversos estudios han evaluado estos programas a partir de las tasas de mortalidad; algunos han tenido en cuenta la influencia de covariables sobre el riesgo de muerte, pero solo unos pocos consideraron el impacto del tipo de fractura índice de manera individual, dado que las agruparon en 2 categorías: fractura grave o fractura leve.

Por lo tanto, no se ha estimado la asociación entre el tipo de fractura índice y el riesgo de muerte en el contexto de programas SEF, ni tampoco se ha dilucidado por qué los pacientes con múltiples fracturas simultáneas al momento del rastreo difieren de aquellos con fracturas únicas en cuanto a este parámetro.

Estudios previos observaron tasas de mortalidad del 9.5% al 29.8%, pero fueron realizados en Europa, Australia y Asia, y sus datos podrían no ser generalizables a Norteamérica (Canadá).

El presente estudio se enfocó en las brechas de la literatura, y su objetivo fue examinar las tasas de mortalidad en un SEF canadiense que abarcó a toda la provincia y establecer si ciertos tipos de fracturas índice, particularmente las fracturas múltiples simultáneas, determinan mayor riesgo de mortalidad.

Este estudio de cohorte retrospectivo incluyó a pacientes con fracturas por fragilidad mayores de

50 años, que fueron rastreados y reclutados por SEF de toda la provincia en el Programa de Rastreo y Prevención (FSPP, por su sigla en inglés), entre los años 2007 y 2010.

El FSPP se estableció en el año 2007 y se lleva a cabo en 37 clínicas de fracturas ambulatorias en la provincia de Ontario, Canadá, con el propósito de identificar, rastrear, valorar, referir y educar a los pacientes con fracturas por fragilidad, y también para aportar información basada en normativas para los proveedores de salud de atención primaria; en el año 2011 se agregó la valoración del riesgo de fracturas.

Todos los participantes fueron entrevistados personalmente para corroborar que hubieran padecido una fractura por fragilidad, definiéndose esta como aquella ocurrida espontáneamente o luego de un trauma leve, como un tropiezo, un resbalón o una caída desde la altura de pie o menor.

Las tasas de mortalidad se evaluaron por medio de la *Registered Persons Database*, una base de datos administrativa que contiene información de todos los individuos registrados bajo el plan de seguro provincial de salud de Ontario. Se obtuvieron datos sobre sexo, edad y sitio de la fractura índice. Se distinguió entre fractura simple y fracturas múltiples, incluyéndose en este último término solo a aquellas producidas simultáneamente, pero en sitios diferentes.

Se calcularon las tasas de mortalidad por todas las causas a 1 año, 2 años y 5 años para la cohorte completa, y luego estratificada según el sitio de fractura índice. Se diseñaron curvas de Kaplan-Meier para cada sitio fracturario índice con el fin de mostrar las tasas de supervivencia acumulada para todas las causas de mortalidad durante 5 años luego del rastreo.

Se utilizó el modelo multivariado de regresión de Cox para evaluar el impacto del tipo de fractura índice sobre el riesgo de muerte ajustado por sexo y edad. La variable edad fue categorizada en rangos, considerándose como referencia 50 a 65 años. La fractura índice del radio distal fue la más frecuente en la muestra, por lo que se utilizó como referencia de comparación.

Se obtuvo una cohorte de 6543 pacientes con fracturas por fragilidad rastreados en ámbitos ambulatorios por el SEF provincial, con una edad promedio de 68.3 ± 11.36 años, en su mayoría de sexo femenino (82.1%).

El sitio de fractura índice más frecuente fue el radio distal (36.3%), seguido del tobillo (18.2%), el húmero proximal (15.2%) y la cadera (9.6%); el 17% padeció otras fracturas (fémur, codo, columna vertebral, pelvis, tibia y peroné y clavícula). El 3.3% de la muestra presentó fracturas múltiples.

La tasa cruda de mortalidad fue del 2.7% al año, del 5.6% a los 2 años y del 14.8% a los 5 años desde el rastreo. Luego de estratificar por tipo de fractura índice se observó que la mayor tasa de mortalidad a 5 años sucedió en los pacientes con fracturas de cadera (31%), seguido de aquellos con fracturas múltiples simultáneas (23.4%) y fracturas del húmero proximal (17.8%); las menores tasas las obtuvieron quienes presentaron

fractura de tobillo (8.9%) o fractura de radio distal (11.3%).

Las curvas de Kaplan-Meier que reflejan el tiempo hasta la muerte para cada tipo de fractura índice mostraron un aumento en las tasas de mortalidad con el tiempo.

El modelo multivariado de regresión de Cox mostró que el tipo de fractura índice, la edad y el sexo se asociaban con el riesgo de muerte a 5 años. Luego de ajustar por edad y sexo, y relacionado con la fractura de radio distal, aquellos con fracturas múltiples tenían el mayor riesgo de muerte (hazard ratio [HR]: 1.8; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.3 a 2.4), seguidos de aquellos con fractura de cadera (HR: 1.5; IC 95%: 1.3 a 1.8), fractura de húmero proximal (HR: 1.4; IC 95%: 1.2 a 1.7) y otras fracturas simples agrupadas (HR: 1.4; IC 95%: 1.1 a 1.7). La fractura índice de tobillo no se asoció con el riesgo de muerte.

Las mujeres tenían un riesgo de muerte menor que los hombres (HR: 0.5; IC 95%: 0.5 a 0.6). En comparación con la edad de referencia (50 a 65 años), a medida que avanzaba la edad el riesgo de muerte era mayor, observándose en el grupo de 66 a 70 años un HR de 2.5 (IC 95%: 1.9 a 3.3), en el grupo de 71 a 80 años un HR de 4.3 (IC 95%: 3.5 a 5.4) y en mayores de 81 años un HR de 10.6 (IC 95%: 8.7 a 13.0).

Estudios previos realizados en SEF han agrupado a las fracturas en graves o leves y, en algunos casos, se diferenció a las fracturas de cadera. El presente análisis evaluó el impacto sobre la mortalidad de fracturas índice individuales y también múltiples, ajustado por edad y sexo, en comparación con la fractura de radio distal; se halló que los pacientes con fracturas múltiples simultáneas tenían mayor riesgo de muerte a 5 años desde el rastreo, luego de ajustar por edad y sexo, como también se verificó un incremento gradual, y no súbito, en la mortalidad con el paso del tiempo.

Otras investigaciones realizadas fuera de SEF han encontrado que la incidencia de mortalidad era mayor inmediatamente luego de la fractura índice, especialmente en el primer año, para luego declinar en los años subsiguientes a 5 años de seguimiento –hallazgos contrarios al presente estudio–, en el que la mortalidad aumentó con el tiempo gradualmente, incluso al estratificar por tipo de fractura índice. Probablemente, esto se deba a que los pacientes con fracturas por fragilidad incluidos en programas de SEF sean más saludables que aquellos tomados de la comunidad, y a que otros trabajos podrían incluir tanto individuos ambulatorios como internados. Además, los hospitales con programas SEF podrían ser diferentes de aquellos sin estos programas, por otros factores que ejerzan influencia sobre las tasas de mortalidad, como lo demostró el estudio realizado por Huntjens y col. (2014) en el cual se observó menor incidencia de mortalidad y nuevas fracturas en los pacientes que asistían a hospitales con SEF, sean participantes de los programas o no, en comparación con aquellos que asistían a instituciones sin SEF.

Las tasas de mortalidad del presente trabajo fueron similares a las de otras investigaciones en la valoración a

5 años (14.8%), pero menores en el seguimiento a 1 y 2 años, que pueden justificarse en las diferencias en los diseños de los estudios, en los criterios de inclusión y en las características de la muestra.

Al igual que en otras investigaciones, las tasas de mortalidad en pacientes con fracturas por fragilidad incluidos en programas SEF fueron menores que en aquellos no incluidos. Probablemente, esto se deba a diversos factores, como los efectos extraesqueléticos de los bisfosfonatos, el menor riesgo de nuevas fracturas en quienes participan de programas SEF y al entorno general de evaluación más integral y con mejor atención multidisciplinaria. El diseño de esta investigación no permite determinar el peso de estos agentes causales.

Las principales fortalezas fueron la cohorte de pacientes reclutada de manera multicéntrica a lo largo de toda la provincia, la evaluación de las tasas de mortalidad en un programa SEF enfocado especialmente en los tipos de fractura índice, y haber entrevistado personalmente a cada paciente para asegurarse de cumplir con la definición de fractura por fragilidad.

Como limitaciones, todos los pacientes correspondieron al ámbito ambulatorio dentro de programas SEF, por lo que no se puede generalizar a poblaciones con otras características. La variable de resultados “todas las causas de mortalidad” es amplia y susceptible de riesgos de sesgo. Además, en 2011 el SEF fue modificado por un modelo de cuidados más intensivo, por lo que las tasas de mortalidad actualmente podrían diferir de las informadas.

En este estudio amplio, multicéntrico, que abarcó toda la provincia y que se realizó en el contexto de un SEF, las tasas de mortalidad global aumentaron a lo largo del tiempo en los distintos momentos de seguimiento –1 año, 2 años y 5 años–, lo cual indica la necesidad de explorar a futuro las razones de este incremento gradual en lugar de súbito, como lo han informado otras investigaciones no realizadas en SEF.

Los pacientes con múltiples fracturas al momento del rastreo tenían el mayor riesgo de muerte. Por lo tanto, este grupo requiere una especial atención.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163299

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 19 (2020) 30

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	El empleo de 20 µg diarios de teriparatida en hombres y mujeres con osteoporosis se asocia con reducción significativa en las fracturas de:	A) Antebrazo. B) Húmero. C) Muñecas. D) Cadera. E) Ninguna de las anteriores.
2	¿Qué características tiene la esclerosis múltiple?	A) Puede asociarse con disminución de los niveles séricos de vitamina D. B) Puede asociarse con aumento del riesgo de caídas y fracturas. C) Puede asociarse con disminución de la densidad mineral ósea. D) A, B y C son correctas. E) Ninguna es correcta.
3	En las fracturas femorales atípicas, ¿cuándo se indica suspender la terapia antirresortiva y la fijación quirúrgica inmediata?	A) En la fractura completa. B) En la fractura incompleta sintomática. C) Cuando el tratamiento conservador no fue eficaz. D) Todas las respuestas anteriores son correctas. E) Ninguna es correcta.
4	¿Cuáles de las siguientes alternativas terapéuticas es útil para el tratamiento de la osteoporosis (OP) en los hombres?	A) Los bisfosfonatos (risedronato y alendronato). B) El calcitriol. C) La calcitonina. D) El denosumab. E) Todos ellos.
5	¿Cuál de los siguientes fármacos se asoció con mayor riesgo de cese del tratamiento debido a efectos adversos asociados?	A) Parathormona. B) Risedronato. C) Ibandronato. D) Alendronato. E) Ninguno de estos.
6	¿Cuál o cuáles mecanismos son influenciados por los efectos nutrigenómicos de la vitamina D?	A) Inmunidad innata y adaptativa. B) Inflamación crónica. C) Diferenciación celular. D) Todas son correctas. E) Una no es correcta.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Cadera	Según un metanálisis que incluyó 8644 pacientes, de los cuales 3893 recibieron tratamiento con teriparatida, se detectó una reducción en las fracturas de cadera del 56%.	D
2	A, B y C son correctas.	La disminución de los niveles séricos de 25(OH)D es frecuente en pacientes con esclerosis múltiple. Desde el inicio de la enfermedad, puede observarse un aumento del riesgo de caídas y fracturas, junto con una disminución de la densidad mineral ósea.	D
3	Todas las respuestas anteriores son correctas.	La terapia antirresortiva se suspende y la fijación quirúrgica inmediata se indica en pacientes con fractura femoral atípica que presentan fractura completa o fractura incompleta sintomática y en aquellos en los que el tratamiento conservador no fue eficaz.	D
4	Los bisfosfonatos (risedronato y alendronato).	En una revisión sistemática con metanálisis de 27 estudios con 5678 pacientes con OP, el tratamiento con bisfosfonatos (alendronato y risedronato) redujo el riesgo de fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales y fracturas clínicas.	A
5	Parathormona.	De acuerdo con datos de un metanálisis, se observó aumento significativo en el cese del tratamiento debido a los efectos adversos asociados con el uso de parathormona; por el contrario, no hubo incremento de dicho riesgo en los estudios sobre risedronato, ibandronato y alendronato.	A
6	Todas son correctas.	Además de su efecto sobre la mineralización ósea, un papel fisiológico preponderante de la vitamina D es la modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa. También es un factor de transcripción clave en el proceso de diferenciación de progenitores mieloides hacia monocitos y granulocitos, y colabora con la tolerancia inmune al regular otras células del sistema inmunitario, amortiguando así la inflamación crónica y la autoinmunidad.	D

Calcimax[®]

4

OPCIONES DE CALCIO
PARA PROTEGER
REALMENTE AL HUESO

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

Calcimax[®]
Cittrato de calcio ultradenso

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

Calcimax[®] Forte
Cittrato de calcio ultradenso

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



Calcimax[®] D3
Cittrato de calcio ultradenso
Vitamina D3

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

Calcimax[®] D3 400
Cittrato 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.



Para más información sobre
CALCIMAX[®] y CALCIMAX D3[®]
visite www.gador.com.ar



Gadofe[®]rol

VITAMINA D₃ 100.000 UI

Más allá del sol

- Mejora la absorción de calcio y fósforo favoreciendo la mineralización ósea¹
- Aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas¹
- Previene la osteomalacia y el raquitismo¹
- Favorece la cantidad y calidad ósea¹
- Apto para diabéticos²
- Libre de gluten²



Presentación:

Frasco monodosis de 2 ml conteniendo 2,5 mg de Colecalciferol (Vitamina D₃ 100.000 UI)

1, Mansur JL. Calcio y vitamina D: acciones moleculares e implicancias para la salud. En Uauy R, Carmuega E y Belizán J (Eds.), El papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea y más allá [Internet]. Buenos Aires: CESNI; 2012 [citado: 10 dic 2015]. p. 107-126. Disponible en: <http://files.cloudpier.net/c/esni/biblioteca/El-papel-del-Calcio-y-la-vitamina%20D.pdf>
2. Datos en archivos Gador.



Para más información sobre GADOFEROL[®], visite www.gador.com.ar