

# Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

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

Volumen 17, Número 6, Junio 2016

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

## Artículos distinguidos

- A- El riesgo de una segunda fractura vertebral en las mujeres menopáusicas**  
Robert Lindsay, SIIC ..... 4

## Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Determinantes de los Cambios en la Densidad Mineral Ósea y el Riesgo de Fracturas durante la Suspensión de los Bisfosfonatos**  
Xu L, Adams-Huet B, Poindexter J, Maalouf N  
Osteoporosis International 27(5):1701-1708, May 2016 ..... 6

- 2 - Edad Basal e Intervalo hasta la Aparición de Fracturas Graves en Mujeres Posmenopáusicas Jóvenes**  
Gourlay M, Overman R, LaCroix A y col.  
Menopause 22(6):589-597, 2015 ..... 7

- 3 - La Hiponatremia se Asocia con Mayor Riesgo de Osteoporosis y Fracturas Óseas en una Población Grande del Sistema de Salud Estadounidense**  
Usala G, Fernandez S, Verbalis J y col.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 100(8):3021-3031, Ago 2015 ..... 9

- 4 - Hipoparatiroidismo Normocalcémico: Prevalencia y Efecto sobre el Estado Óseo en Mujeres Mayores. El Estudio OPUS**  
Palermo A, Jacques R, Eastell R y col.  
Clinical Endocrinology 82(6):816-823, Jun 2015 ..... 11

- 5 - Tumores Óseos Benignos: Revisión**  
Hakim D, Pelly T, Kulendran M, Caris J  
Journal of Bone Oncology 4(1):37-41, 2015 ..... 14

## Novedades seleccionadas

- 6 - Elevada Prevalencia de Fracturas Vertebrales y Nefrolitiasis en Pacientes con Hiperparatiroidismo Primario Asintomático**  
Cipriani C, Biamonte F, Bilezikian J y col.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 100(4):1309-1315, Abr 2015 ..... 16

- 7 - Concentración Plasmática de Vitamina D y Calidad de Vida**  
Ohta H, Uemura Y, Shiraki M y col.  
Clinical Therapeutics 36(2):225-235, Feb 2014 ..... 17

- 8 - Eventos Gastrointestinales y Terapia contra la Osteoporosis**  
Siris E, Steve Fan C, Modi A y col.  
Bone Reports 4(1):5-10, 2016 ..... 19

- 9 - Efectos a Corto y Mediano Plazo del Reemplazo Total de Rodilla**  
Hopkins S, Toms A, Knapp K y col.  
Osteoporosis International, Feb 2016 ..... 21

- 10 - Diabetes Tipo 1 y Salud Ósea en Niños y Adolescentes**  
Parthasarathy L, Khadilkar V, Khadilkar A y col.  
Bone 82(1):16-20, 2016 ..... 22

- 11 - Modelos Analíticos en el Puntaje T de la Columna**  
Hansen K, Blank R, Orwoll E y col.  
Osteoporosis International 25(9):2181-2188, Sep 2014 ..... 24

Contacto directo ..... 26  
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas ..... 27-28

## Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria	.....8
Anatomía Patológica	.....5
Atención Primaria	.....2, 7-11
Bioquímica	.....7, 10
Cirugía	.....5
Diabetología	.....10
Diagnóstico por Imágenes	.....2, 5-7, 9-11
Diagnóstico por Laboratorio	.....7, 10
Educación Médica	.....2, 6, 8
Endocrinología y Metabolismo	.....2-4, 6-8, 10, 11
Epidemiología	.....2, 5, 7, 8
Farmacología	.....1, 2, 5, 7, 8
Gastroenterología	.....8
Geriatría	.....1-3, 7-9, 11
Medicina Familiar	.....1-3, 5-9, 11
Medicina Farmacéutica	.....2, 5, 7, 8
Medicina Interna	.....1-3, 6-9, 11
Nefrología y Medio Interno	.....3, 6
Nutrición	.....7
Obstetricia y Ginecología	.....1-3, 7-9
Oncología	.....5
Ortopedia y Traumatología	.....1-3, 5, 7, 9, 11
Pediatría	.....5, 10
Salud Pública	.....A, 2, 7, 8

GADOR EN

# REUMATOLOGIA OSTEOLOGIA Y ENDOCRINOLOGIA

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

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

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

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

**Gadofeol**<sup>®</sup>  
VITAMINA D<sub>3</sub>  
Colecalciferol 100.000 UI

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

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

**MARVIL**<sup>®</sup> **D**<sup>\*</sup>  
ALENDRONATO 70 MG - VITAMINA D<sub>3</sub> 2800 UI

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

*\* Producto de ELISIUM  
comercializado por Gador*

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



  
**Allopurinol GADOR**  
100-300 mg

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

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

**Alplax**<sup>®</sup>  
Alprazolam

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

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

**DOLVAN**<sup>®</sup>  
DICLOFENAC

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

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

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

Gador   
Al Cuidado de la Vida

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco +, Germán Falke, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld+, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de SIIC.

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

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

Colección

Trabajos Distinguidos

# Osteoporosis y Osteopatías Médicas

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

### Dirección científica

Dr. Ariel Sánchez

### Comité de expertos

Alicia C. Bagur, Cristina Casco, Marta Cortezezi, José Luis Ferretti, Diana González, Raúl H. Houssay, María Silvia Larroudé, Silvana Gisselle Lichtcajer, José Luis Masur, Carlos Mautalén, María Susana Moggia, Beatriz Oliveri, Marta Pastrana, Helena H. Salerni, León A. Schurman, Fernando Silberman (h), Alberto J. Spindler, Eduardo Vega, José Rubén Zanchetta.

### Fuentes científicas

Academic Radiology  
Acta Ginecológica  
Actualizaciones en Osteología  
Acupuncture & Electro-Therapeutics Research  
Aging Clinical and Experimental Research  
American College of Neuropsychopharmacology  
American Journal of Geriatric Pharmacotherapy  
American Scientist  
Anais da Academia Brasileira de Ciências  
Annals of Internal Medicine  
Annals of Saudi Medicine  
Annual Review of Medicine  
ANZJOG  
Archives of Internal Medicine  
Artificial Intelligence in Medicine  
Atención Primaria  
BMJ  
Bone  
British Journal of Clinical Practice (BJCP)  
British Journal of Hospital Medicine  
British Medical Bulletin  
Canadian Medical Association Journal  
Chest  
Chinese Medical Journal  
Climacteric  
Clinical Autonomic Research  
Clinical Biomechanics  
Clinical Immunology  
Clinical Medicine  
Critical Care and Resuscitation  
Critical Care Medicine  
Current Opinion in Biotechnology  
Disease Management & Health Outcomes  
European Journal of Pain  
Folha Médica  
Gaceta Médica de México  
Gender Medicine  
Headache  
Health and Quality of Life Outcomes  
Health Physics  
Hipertensión  
Hospital Medicine  
Hypertension  
In Vivo  
Indian Journal of Medical Research  
Indian Journal of Medical Sciences  
Indian Journal of Palliative Care  
International Journal of Clinical Practice  
JAMA  
Jornal Brasileiro de Medicina  
Journal of Bone and Mineral Research  
Journal of Clinical Hypertension  
Journal of Clinical Pathology  
Journal of Cystic Fibrosis  
Journal of Evidence-Based Social Work

Journal of Experimental Medicine  
Journal of General Physiology  
Journal of Internal Medicine  
Journal of International Medical Research  
Journal of Laboratory and Clinical Medicine  
Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation  
Journal of Obstetrics and Gynaecology  
Journal of Postgraduate Medicine  
Journal of Sexual Medicine  
Journal of Social Work in End-of-Life & Palliative Care  
Journal of the American Academy of Physician  
Journal of the American Geriatrics Society  
Journal of the American Osteopathic Association  
Journal of the Formosan Medical Association  
Journal of the Indian Medical Association  
Journal of the Royal Society of Medicine  
Journal of Women & Aging  
Journal of Women's Health  
Kallaway  
Kaohsiung Journal of Medical Sciences  
Lancet  
Maturitas  
Medicina-Buenos Aires  
Medicinal Research Reviews  
New England Journal of Medicine  
Osteoarthritis and Cartilage  
Osteoporosis International  
Palliative Medicine  
Postgraduate Medical Journal  
Promotion & Education  
QJM  
Revista Argentina de Medicina  
Revista Argentina de Osteología  
Revista Brasileira de Medicina  
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical  
Revista de la Asociación Médica Argentina  
Revista de la Facultad de Medicina  
Revista de Medicina Interna  
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo  
Revista Médica de Rosario  
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social  
Rivista Dell'osteoporosi  
Salud(i)Ciencia  
Santo Tomas Journal of Medicine  
São Paulo Medical Journal  
Saudi Medical Journal  
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation  
Sleep Medicine Reviews  
Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Topics in Pain Management  
Trauma  
Tropical Medicine and International Health  
West Indian Medical Journal  
Women & Health

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

## A - El riesgo de una segunda fractura vertebral en las mujeres menopáusicas

### *The risk of a second vertebral fracture in postmenopausal women*

*“Las fracturas vertebrales aumentan de manera significativa el riesgo de nuevas fracturas en el futuro, especialmente entre las mujeres de edad avanzada y reducida densidad mineral ósea.”*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

**Robert Lindsay**

Investigador, Bone Regional Center, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, EE.UU.

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

West Haverstraw, EE.UU. (especial para SIIC)

Hasta el momento, no se había determinado el riesgo de una nueva fractura en el año posterior a la primera. El doctor Robert Lindsay, investigador del Helen Hayes Hospital, condujo un trabajo con el objetivo de analizar este hecho. En el estudio participaron, además, expertos de las Universidades de Southampton, de Calgary, de Maastricht y de Melbourne, entre otras. El trabajo se basó en el análisis de los datos obtenidos en cuatro investigaciones sobre el tratamiento de la osteoporosis, llevados a cabo en América del Norte, Europa, Australia y Nueva Zelanda entre 1993 y 1998. Las participantes, más de 2700 en total, tenían una edad promedio de 74 años, y habían transcurrido un promedio de 28 desde su menopausia. Los resultados obtenidos por el equipo del Dr. Lindsay indican que la incidencia acumulada de nuevas fracturas en el primer año fue del 6.6%. La presencia de una o más fracturas vertebrales en el inicio del trabajo aumentó el riesgo de padecer una segunda en 5 veces durante el primer año.

**SIIC: ¿Cuál es el riesgo de una primera fractura vertebral en una mujer menopáusica y de qué forma la osteoporosis aumenta este riesgo?**

RL: El riesgo de una primera fractura vertebral en una mujer menopáusica varía de acuerdo con la edad y la densidad mineral ósea. Generalmente, se considera que las

mujeres en esta etapa tienen un riesgo de entre el 17% y el 20% de sufrir alguna fractura vertebral en algún momento. El diagnóstico clínico de osteoporosis se basa en la medición de la densidad mineral ósea. La enfermedad se define como una densidad reducida (menor que los rangos considerados normales para los adultos jóvenes) y, en consecuencia, el riesgo de fracturas vertebrales se incrementa. En general, el riesgo de fracturas se duplica por cada 12% de reducción de la densidad mineral ósea. En nuestro estudio, que incluía mujeres con osteoporosis, el riesgo de fracturas vertebrales en general era del 6.6%. Entre las pacientes con osteoporosis pero sin fracturas previas el riesgo era del 1.9%. Entre aquellas que iniciaron el estudio habiendo tenido anteriormente dos o más fracturas el riesgo fue del 12.5% en un año.

**¿Todas las participantes tenían un diagnóstico clínico de osteoporosis?**

Sí, todas las mujeres tenían osteoporosis, diagnosticada sobre la base de su densidad mineral ósea o sobre la presencia de fracturas vertebrales.

**¿Cuál fue la incidencia de una segunda fractura en el primer año y en los posteriores, en su estudio?**

La incidencia de una segunda fractura, después de la inicial, fue de un 19.2% para todo el grupo. El riesgo dependió del número de fracturas previas en el inicio del trabajo (que nosotros llamamos fracturas prevalentes). Solamente pudimos seguir a las participantes durante un año después de la primera fractura, ya que la duración total de la investigación fue de sólo 3 años.

**¿Se identificaron factores de protección entre las mujeres que no sufrieron una segunda fractura?**

No observamos este aspecto con suficiente detalle como para obtener una respuesta completa. Lo que po-

demos decir es que la ausencia de fracturas previas, la mayor densidad mineral ósea y la menor edad resultaron factores de protección.

### **¿Se determinó el riesgo de fracturas de cadera entre estas mujeres?**

En el grupo estudiado hubo un número insuficiente de fracturas de cadera como para determinar este riesgo. Otras investigaciones han demostrado que las fracturas vertebrales aumentan el riesgo de fracturas posteriores de la cadera en aproximadamente un 50%.

### **¿Qué medidas de prevención podrían recomendarse a una mujer menopáusica que tuvo una primera fractura vertebral, con el fin de reducir su riesgo posterior?**

Creo que este trabajo destaca la importancia del diagnóstico temprano de la osteoporosis y de su tratamiento. Por supuesto que existen actualmente fármacos que reducen el riesgo en un año (principalmente los bisfosfonatos, el risedronato y el alendronato). Este tratamiento debe seguirse acompañado por una adecuada ingesta de calcio, y con la seguridad de que las concentraciones de vitamina D son normales.

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
www.siicsalud.com

#### **Cómo citar este artículo**

Lindsay R. El riesgo de una segunda fractura vertebral en las mujeres menopáusicas. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 17(6):4-5, Jun 2016.

#### **How to cite this article**

Lindsay R. The risk of a second vertebral fracture in postmenopausal women. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 17(6):4-5, Jun 2016.

### **Autoevaluación del artículo**

Las fracturas vertebrales son más frecuentes durante la menopausia.

#### **¿Cuál de los siguientes factores influye en el aumento del riesgo de fracturas vertebrales?**

A, Fractura vertebral previa; B, Inicio del climaterio; C, Densidad mineral ósea estable; D, Actividad física moderada a intensa.

**Verifique su respuesta en:** [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/21109](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/21109)

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 - Determinantes de los Cambios en la Densidad Mineral Ósea y el Riesgo de Fracturas durante la Suspensión de los Bisfosfonatos

Xu L, Adams-Huet B, Poindexter J, Maalouf N

University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, EE.UU.

[Determinants of Change in Bone Mineral Density and Fracture Risk during Bisphosphonate Holiday]

**Osteoporosis International** 27(5):1701-1708, May 2016

*En individuos con osteoporosis que suspenden el uso de bisfosfonatos, la reducción de la densidad mineral ósea en la cadera es más rápida en comparación con el cuello femoral y la columna lumbar. El índice de masa corporal bajo se asoció con mayor reducción de la densidad mineral ósea durante este periodo, pero no se hallaron diferencias entre los pacientes que presentaron fracturas y los que no lo hicieron.*

En individuos con osteoporosis y otros trastornos metabólicos óseos es frecuente utilizar bisfosfonatos, análogos del pirofosfato que inhiben la función y la supervivencia de los osteoclastos, con lo que reducen el recambio óseo, se asocian con mayor densidad mineral ósea (DMO) y reducen el riesgo de fracturas por osteoporosis. En los últimos años se observó que en pacientes tratados en forma prolongada con estos fármacos había mayor riesgo de fracturas atípicas del fémur, por lo que en Estados Unidos se recomendó reevaluar en forma periódica la duración del tratamiento; asimismo, se sugiere que los pacientes suspendan estos fármacos en forma esporádica. Se desconoce por el momento el impacto de esta suspensión sobre la DMO y el riesgo de fracturas, si bien existen informes sobre cambios variables en la DMO según el sitio de medición de ésta, la duración de la terapia y el fármaco específico utilizado. El objetivo del presente estudio fue describir los cambios en la DMO y el riesgo de fracturas que se observan en individuos con osteoporosis tratados con bisfosfonatos vía oral.

### Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas para evaluar los cambios en la DMO de pacientes con osteoporosis (definida como los puntajes T < -2.5 o bien el antecedente de fracturas por osteoporosis) que hubieran suspendido los bisfosfonatos (alendronato o risedronato utilizados

durante al menos 2 años) por indicación médica. Se siguieron pacientes durante un año luego de la suspensión de los fármacos mediante absorciometría de rayos X de energía dual serial. Se excluyeron los pacientes < 30 años, con hiperparatiroidismo primario, con otras enfermedades metabólicas del hueso y los que recibieran glucocorticoides a largo plazo, además de los tratados con ibandronato, ácido zoledrónico, denosumab o teriparatida. Se registraron datos demográficos y clínicos de los pacientes, antecedentes del uso de bisfosfonatos, presencia o no de fracturas, DMO, niveles plasmáticos de creatinina, parámetros de análisis de orina y medicamentos utilizados. Se determinó la concentración de desoxipiridinolina en orina de 24 horas como marcador de resorción ósea. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Fisher y la de Wilcoxon y el modelo de mediciones repetidas, y se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ .

### Resultados

Se incluyeron en total 208 pacientes, de los que 87.5% eran mujeres y 89.4%, 2.9%, 1.4% y 6.3% eran caucásicos, afroamericanos, latinoamericanos y asiáticos, respectivamente. Al momento de la suspensión de los bisfosfonatos, la media de edad era de  $66.9 \pm 8.9$  años, el índice de masa corporal (IMC) era de  $24.5 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup>, la media de la duración del tratamiento con bisfosfonatos era de  $5.2 \pm 2.3$  años y la de la duración del seguimiento durante el período de suspensión fue de  $3.3 \pm 1.7$  años (con un promedio de número de mediciones de la DMO de  $3.2 \pm 1.3$ ). Cuando se suspendió el tratamiento, la media de la DMO en la columna lumbar era de  $0.93 \pm 0.15$  g/cm<sup>2</sup> (puntaje T de  $-1.4 \pm 1.3$ ), en el cuello femoral era de  $0.66 \pm 0.10$  g/cm<sup>2</sup> (puntaje T de  $-1.8 \pm 0.8$ ) y en la cadera era de  $0.77 \pm 0.10$  g/cm<sup>2</sup> (puntaje T de  $-1.5 \pm 0.8$ ). El 22.0% de las mujeres utilizaban raloxifeno o estrógenos durante la suspensión de los bisfosfonatos, y la media de la concentración de desoxipiridinolina fue de  $4.6 \pm 1.7$  nM (ajustada por la creatinina). Las características demográficas y clínicas de quienes utilizaban alendronato (147 personas) y los tratados con risedronato eran similares, excepto porque los primeros habían sido tratados por  $5.4 \pm 2.5$  años en comparación con  $4.5 \pm 1.7$  años en el segundo grupo ( $p = 0.04$ ), y en los primeros la DMO en la columna lumbar era levemente mayor ( $0.95 \pm 0.14$  g/cm<sup>2</sup>, puntaje T  $-1.3 \pm 1.3$ , contra  $0.89 \pm 0.15$  g/cm<sup>2</sup>, puntaje T  $-1.8 \pm 1.3$ , en los tratados con risedronato,  $p = 0.01$ ). El uso de risedronato se asoció con mayor prevalencia de fracturas no traumáticas antes del inicio del bisfosfonato, pero durante el tratamiento y luego



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

de éste la prevalencia fue similar entre los grupos. En 22 pacientes se informaron fracturas clínicas durante la suspensión del bisfosfonato (5 en la columna, 4 en la muñeca, 4 en las costillas, 3 en el pie, 2 en el tobillo, 2 en la pelvis, 1 en la clavícula y 1 en el fémur distal), sin diferencias clínicas o demográficas en comparación con quienes no presentaron fracturas.

A nivel de la columna lumbar, del cuello femoral y de la cadera se observó una tendencia lineal negativa significativa en la DMO ( $p = 0.0002$  para el primer sitio y  $p < 0.0001$  para los otros dos) durante la suspensión del bisfosfonato. La media de la DMO de la columna y el cuello femoral fue estable durante los primeros 2 años de la suspensión, pero se redujo en forma significativa luego del tercer año, mientras que para la cadera se observó reducción significativa incluso desde el primer año de suspensión, tanto a nivel del trocánter como entre los trocánteres. El IMC al inicio de la suspensión fue un factor de predicción significativo de cambios en la DMO durante este período ( $p < 0.0001$  y  $p = 0.07$  para la cadera y el cuello femoral, respectivamente), incluso tras ajustar los resultados por edad, sexo, duración del tratamiento y tipo de bisfosfonato utilizado; por su parte, los cambios en el peso corporal durante la etapa de suspensión se asociaron con la DMO en el cuello femoral y la cadera ( $p = 0.01$  y  $p < 0.0001$ , en ese orden). La reducción en la DMO en la columna lumbar y la cadera ( $p = 0.002$  y  $p = 0.03$ , respectivamente) fue más rápida en quienes habían recibido risedronato en comparación con el alendronato. No se hallaron factores asociados en forma significativa con el riesgo de fracturas durante el período sin bisfosfonatos.

### Discusión y conclusiones

Se realizó un estudio retrospectivo para identificar factores que determinan la DMO y el riesgo de fracturas durante la suspensión del uso de bisfosfonatos indicados para osteoporosis, y se observó que la DMO en la cadera se reducía significativamente incluso en el primer año del período sin estos fármacos, mientras que la DMO del cuello femoral y la columna lumbar se redujo a partir del tercer año sin bisfosfonatos. Los principales factores asociados con la reducción en la DMO fueron el IMC al momento de la suspensión del fármaco y los cambios en el peso corporal durante este período. No se detectaron diferencias significativas en las características clínicas de los pacientes o los cambios en la DMO con respecto al riesgo de fracturas clínicas durante el período sin bisfosfonatos.

En estudios previos los resultados habían sido similares, excepto por uno en el que se halló una reducción significativa de la DMO en la columna lumbar desde el primer año posterior a la suspensión del bisfosfonato y en otro la DMO se mantuvo estable (aunque los pacientes recibieron análogos de la vitamina D durante el período sin bisfosfonatos). No queda clara aún la mejor estrategia de seguimiento de los pacientes que interrumpen el tratamiento con bisfosfonatos. Los autores concluyen que en individuos con osteoporosis que suspenden el uso de bisfosfonatos, la reducción de la DMO en la cadera

es más rápida en comparación con el cuello femoral y la columna lumbar. El IMC bajo se asoció con mayor reducción de la DMO durante este período, pero no se hallaron diferencias en la DMO entre los pacientes que presentaron fracturas y los que no lo hicieron.

 Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/resiic.php/151123](http://www.siicSalud.com/dato/resiic.php/151123)

## 2 - Edad Basal e Intervalo hasta la Aparición de Fracturas Graves en Mujeres Posmenopáusicas Jóvenes

Gourlay M, Overman R, LaCroix A y colaboradores

University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU.

[Baseline Age and Time to Major Fracture in Younger Postmenopausal Women]

Menopause 22(6):589-597, 2015

*Los índices de fracturas mayores por osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas de 50 a 64 años sin osteoporosis en la primera densitometría son muy bajos, de modo que la repetición del estudio densitométrico antes de los 65 años no parece justificada.*

En las mujeres de 65 años o más está indicada la valoración de la densidad mineral ósea (DMO); en cambio, para las mujeres posmenopáusicas de 50 a 64 años, el esquema óptimo de rastreo no se ha establecido. En un estudio de 1995, el 4% de las mujeres norteamericanas de 50 a 59 años y el 20% de aquellas de 60 a 69 años presentaron osteoporosis (OP), es decir DMO muy baja; en otro trabajo de 2006, la prevalencia global de OP en las mujeres de 50 años o más fue, incluso, inferior. Como consecuencia de los índices bajos de prevalencia, el rastreo de la OP en las mujeres jóvenes posmenopáusicas sigue siendo tema de debate.

Las normas de práctica clínica habitualmente recomiendan la determinación de la DMO en las mujeres posmenopáusicas de menos de 65 años, según los factores de riesgo de fracturas; sin embargo, no existe acuerdo acerca de cuáles factores deben ser tenidos en cuenta. Las recomendaciones para el rastreo de la DMO tampoco especifican los intervalos apropiados para la repetición de los estudios. En este contexto, la utilidad de la densitometría (o de un segundo estudio) en las pacientes jóvenes posmenopáusicas sin factores adicionales de riesgo es discutida, ya que el riesgo de fracturas es bajo, a pesar de la pérdida acelerada de masa ósea que ocurre inmediatamente después de la menopausia.

En las mujeres de 50 a 54 años, el riesgo estimado de una primera fractura de columna y de cadera a los 5 años es del 0.2% y el 0.0%, respectivamente, en comparación con riesgos del 1.5% y 0.8%, en el mismo orden, para las mujeres de 65 a 69 años.

La utilidad precisa de la valoración de la DMO en las mujeres jóvenes posmenopáusicas y la incidencia de fracturas antes de los 65 años dependen, en gran medida, de la presencia o ausencia de OP al

momento del primer estudio. En este escenario, el objetivo del presente trabajo fue evaluar mujeres posmenopáusicas jóvenes sin antecedentes de fracturas, seguidas longitudinalmente hasta 11 años después de la valoración de la DMO, en el contexto de la *Women's Health Initiative* (WHI). Específicamente, los autores analizaron la hipótesis de que las pacientes posmenopáusicas jóvenes sin OP (puntajes T en cadera y columna vertebral  $> -2.5$ ) al momento del primer estudio tendrían un riesgo muy bajo de presentar fracturas de cadera, fracturas clínicas vertebrales u otras fracturas graves por OP antes de los 65 años.

### Pacientes y métodos

Fueron evaluadas 4068 mujeres posmenopáusicas de 50 a 64 años que participaron en los estudios WHI *Observational Study* y WHI *Extension Hormone Use Update*. En las participantes se había determinado, al menos en una oportunidad, la DMO mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), entre 1993 y 2005. Las enfermas fueron seguidas entre 11.2 años (para la valoración de la DMO) y 18.6 años (para la incidencia de fracturas).

La DXA basal permitió conocer la DMO en cuello femoral, cadera total y columna lumbar. El diagnóstico de OP se basó en los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS); los puntajes T se calcularon según los valores de referencia del *National Health and Nutrition Examination Survey III*, para mujeres blancas no hispanas de 20 a 29 años. Se analizaron de manera separada las pacientes sin OP (puntajes T  $> -2.5$ ) y las enfermas con OP (puntajes T  $\leq -2.5$ ).

El criterio principal de valoración fue el intervalo estimado hasta que el 1% de las participantes en los tres grupos de edad presentarían fracturas de cadera o fracturas clínicas vertebrales, iniciarían el tratamiento para la OP con agentes aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA), es decir bisfosfonatos (alendronato, risedronato, pamidronato o zoledronato), calcitonina, raloxifeno y parathormona, o fallecieran. El criterio secundario de valoración fue el intervalo hasta que el 3% de las mujeres en los tres grupos de edad presentarían una fractura grave por OP, es decir fracturas de cadera, de columna, de húmero proximal o de muñeca, según la definición de la OMS. Las fracturas se identificaron mediante estudio radiológico o resonancia magnética.

En los modelos de regresión para las mujeres sin OP basal se consideraron la edad (50 a 54, 55 a 59 y 60 a 64 años), los puntajes T (como la media de los puntajes más bajos en cualquier localización esquelética, para cada participante sin OP basal), el índice de masa corporal (IMC), la etnia y la utilización de terapia hormonal. En las mujeres con OP basal, la edad fue la única variable de ajuste. En cada grupo se aplicaron análisis de riesgos competitivos a fin de estimar los intervalos hasta los eventos de evolución (fracturas, inicio de la terapia contra la OP o deceso); los participantes con OP o sin ésta al momento de la valoración basal que presentaron fracturas de cadera o fracturas clínicas vertebrales se compararon con pruebas de Fisher.

### Resultados

El 51% de los diagnósticos de OP se basaron en la valoración de la DMO en columna lumbar.

#### *Intervalo estimado hasta la aparición de fracturas de cadera o fracturas clínicas vertebrales*

El 1.1% (12 de 1069) de las mujeres de 50 a 54 años, el 1.7% (24 de 1391) de las pacientes de 55 a 59 años, el 2.3% (37 de 1608) de las participantes de 60 a 64 años y el 1.8% (73 de 4068) de las mujeres de todas las edades presentaron fracturas de cadera o fracturas clínicas vertebrales antes del inicio del tratamiento para la OP.

Los intervalos estimados con ajuste hasta que el 1% de las mujeres sin OP presentaron fracturas de cadera o fracturas clínicas vertebrales disminuyeron en relación con la edad, desde 12.8 años (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 8.0 a 20.4) para las mujeres de 50 a 54 años, hasta 11.7 años (IC 95%: 6.9 a 20) para las pacientes de 55 a 59 años, y 7.6 años (IC 95%: 4.8 a 12.1) para las participantes de 60 a 64 años. Para las pacientes con OP de 50 a 64 años, el intervalo ajustado por edad fue de 3 años (IC 95%: 1.3 a 7.1).

El porcentaje crudo (sin considerar los riesgos competitivos) de pacientes que presentaron, al menos, una fractura de cadera o una fractura clínica vertebral, hacia el final del período de seguimiento, fue significativamente más alto en las mujeres con OP, en comparación con aquellas sin OP en la valoración basal, para todos los subgrupos, por edad, IMC, antecedentes personales de fracturas, antecedentes familiares de fracturas de cadera, tabaquismo y utilización de terapia hormonal.

El tratamiento para la OP fue el primer evento definitorio de evolución en 673 mujeres (16.5% de la cohorte), es decir que 531 pacientes (13.1%) sin OP al inicio fueron tratadas antes de que presentaran OP o de que tuvieran una fractura de cadera o una fractura clínica vertebral. Asimismo, 142 participantes (3.5%) con OP basal recibieron tratamiento para la OP antes de que presentaran fracturas de cadera o fracturas clínicas vertebrales.

#### *Intervalo estimado hasta la aparición de fracturas graves por OP*

El 3.6% (38 de 1069) de las mujeres de 50 a 54 años, el 5.1% (71 de 1391) de las participantes de 55 a 59 años y el 5.8% (93 de 1608) de las pacientes de 60 a 64 años presentaron fracturas graves por OP; el 5% de las mujeres de todas las edades (202 de 4068) tuvieron fracturas graves por OP.

Los intervalos estimados hasta que el 3% de las mujeres sin OP basal presentarían una fractura grave por OP variaron entre 11.5 años (IC 95%: 8.0 a 16.7) para las mujeres de 50 a 54 años, y 8.6 años (IC 95%: 5.8 a 12.8) en las pacientes de 60 a 64 años al inicio del estudio.

Para todas las enfermas de 50 a 64 años con OP basal, el intervalo ajustado por edad hasta que el 3% presentó una fractura grave por OP fue de 2.5 años (IC 95%: 1.2 a 5.3). Los porcentajes de mujeres con OP basal que tuvieron fracturas graves por OP antes del inicio del tratamiento para la OP fueron del 7.5%



(3 de 40) en el grupo de 50 a 54 años, 9.43% (10 de 106) en el grupo de 55 a 59 años y 9.1% (18 de 198) en el grupo de 60 a 64 años.

En estos grupos, 3, 7 y 9 mujeres, respectivamente, tuvieron una fractura grave por OP antes de los 65 años.

### Discusión

En el presente estudio de observación en mujeres posmenopáusicas de 50 a 64 años sin OP al momento de la primera valoración de la DMO, menos del 1% presentó fracturas de cadera o fracturas clínicas vertebrales y menos del 3% tuvo una fractura grave por OP a los 7 años de seguimiento.

Por lo tanto, los resultados sugieren que las mujeres jóvenes posmenopáusicas sin OP en la primera DXA tienen pocas probabilidades de beneficiarse con una nueva DXA antes de los 65 años. El ajuste según diversos factores de confusión no modificó los resultados. Las mujeres con OP en la primera DXA (8.5% de la cohorte) tuvieron un riesgo considerablemente más alto de presentar fracturas antes los 65 años, en comparación con las pacientes sin OP.

En función de los hallazgos observados, en las mujeres de 50 a 54 años sin OP en la primera DXA las profesionales podrían indicar un nuevo estudio 10 años más tarde; para las pacientes de 60 a 64 años sin OP en el primer estudio, éste podría repetirse después de los 65 años. En cambio, todas las enfermas de 50 a 54 años y más de la mitad de aquellas de 55 a 64 años con OP basal y que presentaron una fractura grave por OP durante el seguimiento, tuvieron estos eventos esqueléticos antes de los 65 años; las mujeres con estas características, sin duda, obtendrían importantes beneficios a partir del tratamiento para la OP.

Sin embargo, la estrategia de seguimiento debe basarse no sólo en los resultados de la DXA, sino también en la valoración de otros factores adicionales de riesgo. Por ejemplo, según las normativas vigentes, las pacientes con fracturas vertebrales en la radiografía, pero asintomáticas, deberían recibir fármacos para la OP, de manera independiente de los puntajes T de DMO. La selección apropiada de las enfermas de menos de 65 años que deben recibir terapia específica para la OP es particularmente importante, especialmente si se tiene en cuenta el riesgo de complicaciones, como fracturas femorales atípicas y osteonecrosis de la mandíbula, en relación con la exposición prolongada a los bisfosfonatos.

### Conclusiones

Las mujeres posmenopáusicas de 50 a 64 años sin OP en la primera DXA tienen muy pocas probabilidades de presentar una fractura grave por OP antes de los 65 años. El intervalo hasta la repetición de la valoración de la DMO, con los mayores beneficios, debería basarse en la edad, en los puntajes T basales y en los factores adicionales de riesgo.

### 3 - La Hiponatremia se Asocia con Mayor Riesgo de Osteoporosis y Fracturas Óseas en una Población Grande del Sistema de Salud Estadounidense

Usala G, Fernandez S, Verbalis J y colaboradores

Georgetown University Medical Center, Washington DC; MedStar Health Research Institute, Hyattsville, EE.UU.

[*Hiponatremia is Associated with Increased Osteoporosis and Bone Fractures in a Large U.S. Health System Population*]

**Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**  
100(8):3021-3031, Ago 2015

*El antecedente de hiponatremia únicamente se asocia con mayor riesgo de osteoporosis, pero cuando se agrega la presencia de hiponatremia crónica, durante al menos un año, el riesgo de esta complicación es 4 veces mayor en comparación con la falta de hiponatremia. La gravedad de este factor de riesgo es proporcional al riesgo de osteoporosis y los resultados son similares en cuanto al riesgo de fracturas por fragilidad ósea.*

La hiponatremia representa el trastorno electrolítico más frecuentemente observado en la práctica clínica, e incluso la forma leve del cuadro se asocia con mayor morbimortalidad. Una fracción importante del sodio presente en el cuerpo se acumula en el hueso, por lo que esta estructura se convierte en un reservorio potencialmente utilizable del mineral durante períodos de estrés homeostático. Algunos estudios experimentales han sugerido que la hiponatremia crónica puede causar o acelerar la aparición de osteoporosis, la disfunción orgánica y la senescencia. Varios estudios han determinado la asociación entre osteoporosis o fracturas y la hiponatremia; asimismo, un reciente informe de caso en un paciente describió la reversión parcial de osteoporosis grave luego de la corrección de su hiponatremia crónica.

Diversos ensayos clínicos indicaron que la hiponatremia aguda puede inducir la aparición de un amplio espectro de manifestaciones neurológicas, que se extiende desde síntomas inespecíficos a cuadros importantes. Estas disfunciones incluyen inestabilidad en la marcha y mayor riesgo de caídas (las que se asocian con mayor probabilidad de sufrir fracturas). Los autores realizaron el estudio de los pacientes y los controles con el fin de investigar la posibilidad de un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas como manifestación de la morbimortalidad aumentada vinculada con la hiponatremia. El objetivo del presente estudio fue caracterizar y cuantificar la fuerza de la asociación entre estos fenómenos, teniendo en cuenta varios factores clínicos, tanto en pacientes internados como en ambulatorios. También se buscó caracterizar la relación entre la hiponatremia crónica o aguda y la osteoporosis y las fracturas por fragilidad.

### Materiales y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles pareados utilizando la base de datos informatizada de varios hospitales miembros del sistema de salud estadounidense *MedStar Health*. Esta base presenta los datos de todos los pacientes internados y

ambulatorios, acerca de internaciones, altas, derivaciones, procedimientos quirúrgicos e historias clínicas. Sobre más de 2.9 millones de registros, se seleccionaron dos grupos de pacientes: uno con al menos un diagnóstico de osteoporosis y el otro de sujetos con fracturas por fragilidad de miembros inferiores o superiores, pelvis o columna vertebral. El diagnóstico de ambos grupos fue definido según las normas del código ICD-9. Se excluyeron los casos que no se hubieran ajustado a la clasificación según este código o aquellos que no presentaban información respecto de la concentración plasmática de sodio o bien cuando en la misma muestra la concentración de sodio coincidiera con valores de glucemia > 200 mg/dl. Ambos grupos se aparearon con controles según edad, sexo, etnia y duración de la inclusión en el registro del sistema ( $\pm 1$  mes de diferencia). No se consideró un factor independiente el uso de fármacos antirresortivos. Se definió exposición previa a hiponatremia a la presencia de al menos una determinación de sodio plasmático < 135 mmol/l; hiponatremia crónica se identificó como al menos dos determinaciones por debajo de dicho nivel separadas al menos por un año; si existía al menos una determinación por debajo de dicho valor en los últimos 30 días se consideraba hiponatremia aguda. Para el análisis se utilizó estadística descriptiva y regresión logística condicional; se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

En el presente análisis se incluyeron un total de 139 594 registros de pacientes, entre quienes sufrían osteoporosis o fracturas por fragilidad y controles pareados. Los registros de 4313 pacientes utilizados como casos o controles en alguno de estos dos grupos de afecciones sirvieron como controles o casos, respectivamente, en el otro grupo. Se parearon 30 517 registros con osteoporosis con el mismo número de controles sin esta enfermedad. Se observó un promedio de edad de  $65.9 \pm 14.7$  años y predominancia de mujeres (88.3%). La toma de sangre para la determinación de la natremia en el 45.76% de los casos fue en el contexto de una internación, en el 44.31% fue de naturaleza ambulatoria y en el 5.20% en la guardia, mientras que en el 4.73% de los casos, el contexto fue desconocido. En comparación con los controles, los pacientes osteoporóticos presentaban un índice de masa corporal (IMC) significativamente menor (28.3 contra 27.0); la evaluación de los *odds ratio* (OR) no ajustados demostraron que la indicación de medicaciones específicas, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el antecedente de una serie de variables clínicas, excepto la insuficiencia cardíaca, se asociaban con mayor riesgo de osteoporosis. En los distintos modelos de análisis multivariado evaluados se observó que la hiponatremia crónica se relacionaba con un OR para osteoporosis del 3.97 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3.59 a 4.39,  $p < 0.001$ ), y si a ésta se agregaba la hiponatremia reciente, el OR ascendía a 12.09 (IC 95%: 9.34 a 15.66,  $p < 0.001$ ), en comparación con los grupos sin hiponatremia crónica o aguda. En relación con estos últimos grupos, los

OR para osteoporosis en individuos únicamente con hiponatremia aguda o crónica fueron casi de 2.4 y 3, respectivamente.

Se identificaron 45 256 casos de fracturas relacionadas con fragilidad y se parearon con controles sin estos eventos. Nuevamente hubo preponderancia de mujeres (55.4%) y el promedio de edad fue de  $47.4 \pm 22.8$  años. Se observó que el 49.48%, el 34.8% y el 10.90% de las determinaciones fueron realizadas en el contexto de una internación, en forma ambulatoria o en la guardia, respectivamente, con un 4.78% de tomas de muestras en contexto desconocido. En comparación con quienes no sufrían fracturas, los pacientes con fractura presentaban un mayor IMC (28.2 contra 28.0). El análisis de los OR no ajustados indicó que la prescripción de cualquiera de los fármacos presentados en la tabla (excepto por los estrógenos y la testosterona), el tabaquismo, el consumo de alcohol y el antecedente de enfermedades, excepto por insuficiencia cardíaca o cáncer, se asociaba con el riesgo de fracturas por fragilidad. El OR para fracturas de este tipo en quienes sufrían hiponatremia crónica fue de 4.61 (IC 95%: 4.15 a 5.11,  $p < 0.001$ ), y en quienes presentaban, además, hiponatremia aguda fue de 11.21 (IC 95%: 8.81 a 14.26,  $p < 0.001$ ), en comparación con individuos sin hiponatremia. Los OR de fracturas por fragilidad en aquellos pacientes en los que sólo hubo hiponatremia aguda o crónica, se incrementaron casi 2.6 y 3.7, en ese orden, respecto de aquellos que no presentaron estos fenómenos. Es posible que algunos sujetos en los que se consideró que sufrían únicamente de hiponatremia aguda, en realidad presentaran hiponatremia crónica. El ajuste por el IMC no produjo resultados significativamente diferentes.

El análisis del modelo de regresión logística múltiple reveló que la reducción progresiva de la mediana de la concentración de sodio correlacionaba con el aumento de los OR de osteoporosis y fracturas por fragilidad. Cuando la mediana de las concentraciones de sodio era  $\geq 135$  mmol/l con una o más determinaciones < 135, el OR de osteoporosis fue 3.55 (IC 95%: 3.12 a 4.05) y de fractura por fragilidad de 4.45 (IC 95%: 3.88 a 5.11), respectivamente. Cuando la mediana estaba entre 134 y 130 mmol/l los OR fueron de 4.42 (IC 95%: 3.79 a 5.15) y 4.54 (IC 95%: 3.88 a 5.31), respectivamente; finalmente, para una mediana < 130 mmol/l, los OR fueron de 6.64 (IC 95%: 3.85 a 11.48) y 7.02 (IC 95%: 3.94 a 12.51), respectivamente.

## Conclusiones

Esta investigación acumula evidencia de que aun la hiponatremia moderada podría tener repercusiones clínicas para el paciente con riesgo de osteoporosis y fracturas por fragilidad. La presencia de hiponatremia previa se asoció con mayor riesgo de osteoporosis, pero cuando se agregaba hiponatremia crónica, con al menos un año de evolución, el riesgo de esta complicación fue 4 veces mayor en comparación con la falta de hiponatremia. La gravedad de este factor de riesgo fue proporcional al riesgo de osteoporosis y existen indicios de que la pérdida de masa ósea

vinculada con este trastorno electrolítico es reversible. Los resultados fueron similares cuando se evaluó el riesgo de fracturas por fragilidad ósea; el efecto de la hiponatremia aguda podría ser superior al de la forma crónica, posiblemente por el efecto de alteración de la marcha asociado con este trastorno.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151127](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151127)

#### 4 - Hipoparatiroidismo Normocalcémico: Prevalencia y Efecto sobre el Estado Óseo en Mujeres Mayores. El Estudio OPUS

Palermo A, Jacques R, Eastell R y colaboradores

University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido

[Normocalcaemic Hypoparathyroidism: Prevalence and Effect on Bone Status in Older Women. The OPUS Study]

Clinical Endocrinology 82(6):816-823, Jun 2015

*El hipoparatiroidismo normocalcémico es bastante frecuente en mujeres posmenopáusicas, aunque no siempre persiste en el curso del tiempo; se caracteriza por una importante disminución del recambio óseo.*

Entre las funciones de la hormona paratiroidea (PTH) se encuentran mediar el equilibrio del calcio extracelular, regular la actividad osteoclástica del hueso, regular la eliminación renal de calcio y la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D. Los niveles plasmáticos de PTH muestran una gran variación interindividual, debido a un factor hereditario, aunque no se conocen con detalle los genes implicados. El receptor sensor de calcio (RSCa), situado en la superficie de las células paratiroides, regula la secreción de la PTH; las mutaciones del RSCa se asocian con formas hereditarias de hipocalcemia e hipercalcemia y los polimorfismos de su región común parecen ser los determinantes de los niveles plasmáticos de calcio en cada individuo. Recientemente un investigador informó la prevalencia del hiperparatiroidismo normocalcémico (0.4% a 3.1%) y del hipoparatiroidismo normocalcémico (1.1% a 1.9%) en 2 poblaciones; el primer cuadro se encuentra muy bien documentado y se caracteriza por la presencia de niveles normales de calcio con aumento de la PTH, baja densidad mineral ósea y tendencia a recurrir después de la paratiroidectomía. Por el contrario, el diagnóstico de hipoparatiroidismo normocalcémico se establece en pacientes con niveles basales normales de calcio y PTH que presentan hipocalcemia, bajo tratamiento con bisfosfonatos, ya que se estima que sus reservas glandulares son inadecuadas. No se sabe con certeza si corresponde a una categoría diagnóstica, aunque se ha publicado una serie de 68 casos, ninguno de los cuales evolucionó al hipoparatiroidismo clínico. La baja prevalencia observada en este estudio previo puede deberse a que se incluyeron hombres y mujeres jóvenes, ya que se estima que la prevalencia máxima de hipoparatiroidismo se encuentra en los primeros 10 años después de la menopausia. Por este motivo,

los autores decidieron realizar un estudio en una población de más edad, con el objetivo primario de establecer la prevalencia y el perfil de metabolismo óseo de esta afección; el objetivo secundario fue evaluar la prevalencia de otros trastornos del metabolismo cálcico.

#### Materiales y métodos

Se evaluaron 2419 mujeres posmenopáusicas (entre 55 y 79 años) y 258 mujeres premenopáusicas (entre 30 y 40 años) incluidas en el estudio OPUS en 5 ciudades europeas; el ensayo tenía el objetivo de evaluar en forma prospectiva los factores relacionados con las fracturas. Consistió en una visita inicial y otra de seguimiento a los 6 años; en ambas se realizaron pruebas de laboratorio, densitometría ósea de columna lumbar y fémur proximal, una versión modificada del cuestionario de factores de riesgo del *European Vertebral Osteoporosis Study* (EVOS) y el registro de antecedentes médicos y tratamientos realizados. Se completó el seguimiento en 1416 mujeres.

Las pruebas de laboratorio incluyeron determinaciones de calcio, que se ajustó según los niveles de albúmina; se excluyeron a las pacientes con creatinina  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$  o albúmina  $< 20 \text{ g/l}$  o  $> 50 \text{ g/l}$  y calcio total  $> 3 \text{ mmol/l}$ . También se midieron C-telopéptido de enlaces cruzados del colágeno de tipo 1 (CTX), N-propéptido intacto del procolágeno de tipo 1 (PINP), fosfatasa alcalina ósea, 25-hidroxitamina D y PTH.

Para el análisis y la clasificación de las anomalías de la homeostasis del calcio, se utilizó la distancia de Mahalanobis para identificar valores atípicos de calcio. Las variables continuas se compararon con la prueba ANOVA y se realizaron análisis de regresión múltiple.

#### Resultados

El 85.3% (n = 2063) de la población tuvo niveles normales de calcio corregido y de PTH, mientras que el 3.6% (n = 86) presentó hipercalcemia por hiperparatiroidismo, caracterizada por aumento de los niveles de calcio y de PTH; de las 56 mujeres con seguimiento en este grupo, el hiperparatiroidismo primario persistía en 47. El 2.8% de los casos (n = 69) tenía hiperparatiroidismo secundario, caracterizado por disminución del calcio con PTH elevada o en el rango superior dentro de los valores normales; 3 pacientes (0.1%) tenían hipoparatiroidismo. Se detectó hipoparatiroidismo normocalcémico, con valores normales de calcio y disminución de PTH en 57 mujeres (2.4%); 12 pacientes (0.5%) presentaron hipercalcemia independiente de PTH.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de fosfatasa alcalina ósea, CTX y osteocalcina al comparar el grupo con hipoparatiroidismo normocalcémico con el grupo normal; tampoco respecto de la densidad mineral ósea basal y los cambios observados en la columna lumbar y el fémur en función del tiempo. En la visita de seguimiento, ninguna de las 35 mujeres que la completaron mostró hipoparatiroidismo clínico y sólo 15 (0.6%) continuaba con valores de laboratorio compatibles con hipoparatiroidismo normocalcémico.

En la evaluación inicial, no se detectaron diferencias significativas referentes a edad, índice de masa corporal y densidad mineral ósea en los distintos grupos comparados con el grupo normal. En el grupo con hiperparatiroidismo secundario se constató una disminución significativa de la 25-hidroxivitamina D y del filtrado glomerular, mientras que en aquellas afectadas por hiperparatiroidismo primario o hipercalcemia independiente de PTH se comprobó que el filtrado glomerular estaba significativamente reducido comparado con el grupo normal.

La determinación basal de la densidad mineral ósea de la columna lumbar no mostró diferencias entre los distintos grupos y la población normal, aunque sí se hallaron diferencias significativas a nivel del fémur proximal entre las mujeres con hiperparatiroidismo secundario y el grupo normal. La tasa de pérdida ósea en el curso del tiempo no fue diferente en los distintos grupos comparados con el normal. Se demostró una relación inversamente proporcional entre la densidad mineral ósea total de la cadera al inicio con los niveles de PTH ( $R = -0.006$ ;  $p < 0.001$ ) y la edad ( $R = -0.058$ ;  $p < 0.001$ ) y una correlación directa con el índice de masa corporal ( $R = 0.105$ ;  $p < 0.001$ ); los cambios de la densidad ósea de la cadera a través del tiempo se relacionaron inversamente con la calcemia ( $R = -27.567$ ;  $p < 0.001$ ) y la edad ( $R = -0.425$ ;  $p = 0.029$ ).

Los valores de los marcadores del recambio óseo, como el CTX, fueron significativamente diferentes entre el grupo normal y aquellos con hiperparatiroidismo primario ( $p = 0.0025$ ), hiperparatiroidismo secundario ( $p = 0.02$ ) e hipercalcemia independiente de PTH ( $p = 0.001$ ). Hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de osteocalcina entre el grupo normal y el que tenía hiperparatiroidismo secundario ( $p < 0.001$ ), y en los de fosfatasa alcalina ósea respecto del grupo que tenía hipercalcemia independiente de PTH ( $p = 0.023$ ). Los niveles de PTH en el conjunto de la población mostraron un cambio significativo respecto de los basales; partieron de un promedio de 41.6 ng/l y alcanzaron los 45.5 ng/l a los 6 años ( $p < 0.001$ ). No se observaron cambios en los valores de PINP.

## Discusión

Este estudio fue el primero en evaluar el hipoparatiroidismo con normocalcemia en una población de mujeres posmenopáusicas, ya que los ensayos previos habían estudiado hombres ancianos y pacientes jóvenes de ambos sexos, en los que se encontró una prevalencia de hiperparatiroidismo normocalcémico de 0.4% y 3.1%, respectivamente, y de hipoparatiroidismo normocalcémico de 1.1% y 1.9%, en el mismo orden. En este estudio la prevalencia de hipoparatiroidismo normocalcémico fue del 2.4%, mucho más elevada que la informada en la bibliografía. Este hecho probablemente obedezca a las diferencias de edad y sexo respecto de los otros estudios clínicos.

Si bien los datos basales avalaban al hipoparatiroidismo normocalcémico como una afección subclínica reconocible, la evolución no la respalda, ya

que ninguna de las pacientes presentó síntomas de hipoparatiroidismo y sólo el 0.6% mantuvo el perfil de laboratorio compatible con esta entidad. Esta característica coincide con la literatura médica existente.

Se ha establecido que los sujetos con hipoparatiroidismo presentan marcadores de recambio óseo muy bajos o en el límite inferior de la normalidad, en comparación con la población normal. En este estudio, los resultados señalarían al hipoparatiroidismo normocalcémico como un cuadro con disminución del recambio óseo, sin pérdida significativa de la densidad mineral ósea en el tiempo.

En relación con la conducta terapéutica para el hipoparatiroidismo normocalcémico, los autores postulan que sólo estaría indicado "observar y esperar". En el caso de que se estén administrando agentes antirresortivos o diuréticos de asa, recomiendan efectuar controles periódicos de calcemia. El problema se presenta cuando los pacientes con hipoparatiroidismo normocalcémico tienen osteoporosis, ya que los agentes antirresortivos potentes intensificarían la deficiencia del recambio óseo, una situación que se contrarrestaría con el uso de anabólicos. No se sabe con certeza si esta población podría realmente aumentar la densidad mineral ósea. Existen publicaciones referentes a que los sujetos con hipoparatiroidismo tratados con PTH disminuyen la densidad ósea corporal total, en columna lumbar, cadera y antebrazo. Por otra parte, agentes anabólicos como la teriparatida no se asocian con un aumento significativo de la densidad mineral ósea en el hipoparatiroidismo.

Cabe destacar la alta prevalencia de hiperparatiroidismo primario en esta población, si bien el mismo perfil de laboratorio podría corresponder a hipercalcemia hipocalciúrica familiar. La mayoría de los casos fueron leves, sin alteración en el recambio óseo.

Además, llama la atención la baja frecuencia de hiperparatiroidismo normocalcémico comparado con el estudio que incluyó solamente hombres, ya que este cuadro es menos frecuente en el sexo masculino. El escaso número de casos podría deberse al elevado porcentaje de casos de deficiencia de vitamina D, debido a diferencias geográficas, y a la disminución del filtrado glomerular, asociada con la edad más avanzada de las pacientes estudiadas.

Los valores de PTH tienen una gran variación interindividual; pese a conocerse los grandes efectos que tienen los factores genéticos a este respecto, poco se sabe sobre los mecanismos precisos. En principio, las mutaciones del RSCa se relacionan con estados de hipercalcemia e hipocalcemia, pero este receptor no ha sido estudiado en poblaciones con hipoparatiroidismo o hiperparatiroidismo normocalcémicos. Tampoco se ha evaluado la acción de autoanticuerpos en estas afecciones, aunque no es muy probable que intervengan en la regulación de la PTH.

Los autores señalan algunas limitaciones en su ensayo, como la falta de medición del calcio iónico y de fosfatasa alcalina en ayunas, la falta de evaluaciones en el largo período entre las visitas inicial y final, la gran pérdida de sujetos de investigación en el seguimiento,

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

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

Consulte los números anteriores en

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

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

y el hecho de haber cambiado de equipamiento para determinar la densidad mineral ósea entre las visitas basal y final. Además, como todas las determinaciones de laboratorio fueron realizadas al final del estudio, el prolongado período de almacenamiento puede haber afectado los valores basales de PTH.

Por último, la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario fue bastante baja en comparación con la literatura médica; como el estudio de referencia fue realizado en la población estadounidense, esto podría explicarse por el elevado consumo de calcio comparativo de las mujeres europeas.

Este fue el primer estudio en evaluar la prevalencia y el estado del metabolismo óseo en el hiperparatiroidismo normocalcémico en mujeres posmenopáusicas. Los autores concluyeron que el cuadro es bastante frecuente, no siempre persiste en el tiempo y se caracteriza por disminución del recambio óseo.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resic.php/151125

## 5 - Tumores Óseos Benignos: Revisión

Hakim D, Pelly T, Kulendran M, Caris J

Imperial College London, Londres; University of Leeds, Leeds, Reino Unido;  
St George's Hospital, Sydney, Australia

[Benign Tumours of the Bone: A Review]

Journal of Bone Oncology 4(1):37-41, 2015

*Los tumores óseos benignos son un grupo de tumores más frecuentes en los niños y adultos jóvenes; sin embargo, pueden aparecer en edades más avanzadas de la vida. La radiografía suele ser útil para el diagnóstico; la tomografía computarizada y la resonancia magnética permiten conocer mejor la extensión y las características de las lesiones.*

Los tumores óseos benignos (TOB) varían considerablemente en la incidencia, la sintomatología y el tratamiento. Se distinguen 8 tipos de TOB, agrupables en distintas categorías en función del tipo celular predominante: con células formadoras de hueso, con células formadoras de cartílago, vasculares y del tejido conjuntivo. En esta revisión se describen las características principales de los 8 tumores óseos benignos más frecuentes.

### Osteocondroma

Estos tumores cartilagosos representan alrededor del 30% de los TOB; por lo general aparecen en el fémur y la tibia y, sobre todo, en la metáfisis y la diametáfisis. Se proyectan hacia fuera del tejido óseo subyacente. Los osteocondromas solitarios son más comunes en las primeras 4 décadas de la vida, mientras que la forma hereditaria y la forma autosómica afectan, más frecuentemente, a pacientes más jóvenes y se asocian con deformidades y acortamiento de los miembros. La radiología convencional permite establecer el diagnóstico; sin embargo, en presencia de mineralización de la corteza, el diagnóstico

puede complicarse. En estos casos, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) pueden ser de ayuda; la RM es muy útil para constatar el compromiso arterial o venoso.

### Tumor óseo de células gigantes

El 20% de los TOB corresponden a tumores de células gigantes (TCG); estas lesiones suelen aparecer entre los 20 y los 40 años. Si bien la localización es variable, por lo general, los TCG se ubican en los huesos largos y, especialmente, en la región de la rodilla (50% a 65% de los casos). El estudio histopatológico revela células gigantes similares a los osteoclastos, rodeadas de células fusiformes del estroma y otras células monocíticas. En el 80% de los enfermos, los TCG son benignos; no obstante, luego de la extirpación, los índices de recurrencia son del 20% al 50% (el 10% de ellos se transforman en lesiones malignas).

En la radiografía aparecen como lesiones líticas, con márgenes no escleróticos bien definidos. Por lo general, se localizan en las epífisis de los huesos y se caracterizan por el patrón de crecimiento excéntrico. En el 11% al 37% de los pacientes, se diagnostican como consecuencia de fracturas patológicas; en el 57% de los casos, la gammagrafía revela el signo de la rosquilla (*donut sign*), atribuible a la mayor captación periférica del radionúclido.

La TC es útil para conocer los márgenes tumorales; además, es superior a la radiografía para la detección de ciertos hallazgos, como las alteraciones corticales y las reacciones del periostio. Aunque la RM es el estudio diagnóstico más adecuado para la visualización de los márgenes, es menos útil que la TC para conocer los cambios en la corteza de los huesos.

La tomografía por emisión de positrones (PET, por su sigla en inglés) con fluoro-2-desoxi-p-glucosa (FDG) es eficaz para la identificación de las lesiones musculoesqueléticas malignas. Algunos trabajos mostraron que los TCG y otras lesiones con células gigantes presentan, en la PET, mayor captación de FDG. Este estudio sería particularmente útil en los enfermos con TCG que recidivan o que se asocian con distorsión anatómica.

El tratamiento estándar se basa en el curetaje y el llenado con cemento óseo; sin embargo, este abordaje se asocia con índices altos de recurrencia. Por este motivo, suele indicarse tratamiento adyuvante con cloruro de cinc, bisfosfonatos, fenol, nitrógeno líquido o alcohol.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad de los osteoclastos y es particularmente útil en los enfermos con TCG difíciles de operar.

### Osteoblastoma

Los osteoblastomas representan el 14% de los TOB. Suelen aparecer en las primeras 4 décadas de la vida y afectan más a menudo el esqueleto axial; en la tercera parte de los enfermos se observan lesiones vertebrales. En la TC, los osteoblastomas pueden confundirse con otros tumores, incluso, con los malignos. El diagnóstico se confirma mediante el estudio histopatológico. Los osteoblastomas tienden a confinarse al hueso; normalmente no penetran la corteza. Se asocian con pronóstico favorable, con índices bajos de recurrencia:

15% al 20%. Se han referido algunos casos de transformación maligna.

### Osteomas

Se caracterizan por el crecimiento excesivo de los huesos membranosos, por lo general, en los senos paranasales, el cráneo y los huesos largos. Pueden aparecer sólo en hueso (homoplásticos) o en otros tejidos (heteroplásticos). Están formados por tejido óseo con bordes definidos, sin irregularidades de la superficie o lesiones satélites. Suelen ser asintomáticos y son difíciles de diagnosticar. Los osteomas son más frecuentes en los sujetos que practican buceo y en los nadadores, un hecho que sugiere la participación de una respuesta inflamatoria como uno de los mecanismos fisiopatogénicos subyacentes. Los osteomas solitarios suelen ser asintomáticos; en cambio, los múltiples obligan a descartar otras enfermedades, como el síndrome de Gardner. En estos casos y en los enfermos con lesiones sintomáticas puede estar indicada la cirugía.

### Osteomas osteoides

Son TOB formados por tejido óseo y osteoide; representan el 12% de todas las neoplasias esqueléticas. En el 50% de los pacientes se localizan en la tibia o el peroné, y comúnmente en la corteza de los huesos largos. Se caracterizan por la esclerosis reactiva densa y fusiforme. Estos tumores son más comunes en los hombres de menos de 40 años. El dolor es el síntoma más frecuente. La administración preoperatoria de tetraciclina y la utilización de luz ultravioleta mejoran la visualización tumoral durante la cirugía. La mayoría de los enfermos con osteomas osteoides refieren dolor, edema o deformidades.

### Quiste óseo aneurismático

Los quistes óseos aneurismáticos (QOA) son lesiones quísticas benignas; representan alrededor del 9.1% de todos los tumores óseos. Los quistes con sangre están divididos por tabiques de tejido conjuntivo y consisten en una mezcla de osteoclastos y células gigantes, y una red ósea reactiva. Dado que el 30% de los enfermos refieren lesiones predisponentes, algunos investigadores sostienen que estas lesiones son procesos reactivos a ciertos cambios patológicos. Los TCG son las lesiones preexistentes más comunes. Los QOA suelen ubicarse en el fémur, la tibia, el húmero y el peroné.

En la radiología, los QOA son lesiones radiolúcidas de origen excéntrico en las metafisis de los huesos largos. La TC es útil para identificar los márgenes de los quistes, mientras que la RM es para identificar los tabiques delgados que dividen la cavidad quística. El diagnóstico definitivo se da mediante el estudio histopatológico.

Las alternativas terapéuticas son el curetaje con injerto óseo y la resección con reconstrucción para las lesiones excéntricas; el curetaje se asocia con índices de recurrencia del 31%, que se reduce a un 5% con las terapias adyuvantes (escleroterapia y crioterapia). El denosumab se ha utilizado con éxito en 2 enfermos.

### Displasia fibrosa

La displasia fibrosa (DF) representa del 5% al 7% de todos los TOB. Se presenta como monostótica, cuando sólo compromete un hueso (75% de los casos), y poliostótica, cuando afecta varios huesos. La DF monostótica clásicamente aparece en la tercera década de la vida, mientras que la DF poliostótica lo hace en la primera década. Esta última forma suele comprometer los huesos craneofaciales, las costillas, el fémur o la tibia. La DF consiste en estroma fibroso con fibroblastos y osteoblastos. El riesgo de transformación maligna, en el transcurso de la vida, es del 1% al 4%. En la radiografía, la DF se caracteriza por áreas radiolúcidas que posteriormente presentan una apariencia en vidrio esmerilado. La RM permite una mejor definición de las regiones afectadas. En general, el tratamiento consiste en el mantenimiento de la densidad mineral ósea con ejercicio y dieta. Los bisfosfonatos, por ejemplo el pamidronato, son eficaces para el alivio del dolor. Otros agentes útiles son el denosumab y la pregabalina. La cirugía puede estar indicada en los enfermos con síntomas progresivos o cuando las lesiones comprometen estructuras anatómicas importantes; en estos casos, puede ser necesario el curetaje y el uso de injertos de hueso autólogo.

### Encondroma

Los encondromas representan el 2.6% de todos los TOB. Son lesiones asintomáticas que pueden aparecer en cualquier momento de la vida; sin embargo, en el 59% de los casos se manifiestan entre los 10 y los 39 años. Estos tumores consisten en masas de cartílago hialino, con formación lobular, por lo general en los huesos tubulares largos de manos y pies. Habitualmente son lesiones solitarias, pero en ocasiones son tumores múltiples (enfermedad de Ollier).

El principal diagnóstico diferencial incluye el condrosarcoma de bajo grado, más común en el esqueleto axial. La RM es útil para detectar los hallazgos sugestivos de malignidad.

El tratamiento quirúrgico suele ser necesario sólo en los enfermos sintomáticos, y cuando las lesiones aumentan de tamaño o se asocian con mayor riesgo de fracturas patológicas. Los índices de recidiva a los 10 años de la cirugía son de sólo 0.04%, de modo que el tratamiento adyuvante casi nunca es necesario.

### Conclusión

Los TOB son un grupo de tumores diagnosticados con frecuencia en los niños y adultos jóvenes, pero pueden aparecer también en edades más avanzadas de la vida. La radiografía suele ser útil para el diagnóstico; la TC y la RM permiten estimar mejor la extensión de las lesiones. En la mayoría de los enfermos, el tratamiento sólo está indicado cuando las lesiones son sintomáticas, o hay un riesgo alto de fracturas patológicas o deformidades; en estas situaciones, la cirugía representa el mejor abordaje terapéutico. Los TCG y los QOA, por el peligro de transformación maligna, requieren un tratamiento más intensivo.

## 6 - Elevada Prevalencia de Fracturas Vertebrales y Nefrolitiasis en Pacientes con Hiperparatiroidismo Primario Asintomático

Cipriani C, Biamonte F, Bilezikian J y colaboradores

*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*  
100(4):1309-1315, Abr 2015

En las últimas décadas ha habido un cambio considerable en la presentación clínica del hiperparatiroidismo primario (HPTP), ya que la mayoría de los pacientes no presentan los clásicos signos y síntomas de alteraciones esqueléticas; esto se debe al control sistemático de los niveles de calcio sérico en muchos países, que permite el diagnóstico más temprano. Pero aun en estos casos, la densitometría puede demostrar la presencia de alteraciones óseas, como la disminución de la densidad mineral ósea en el tercio distal del radio, y la incidencia de fracturas vertebrales es elevada, incluso en pacientes asintomáticos.

La nefrolitiasis sigue siendo la complicación renal más común de esta enfermedad, aunque su prevalencia ha disminuido. El empleo de diagnóstico por imágenes en pacientes asintomáticos permite detectar litiasis renal en el 7% al 11% mediante ecografía y en el 15.2% con tomografía computarizada; con este método también se detecta nefrocalcinosis en el 10.1% de los pacientes.

Por este motivo, en la actualidad se recomienda una evaluación renal y esquelética más completa en el momento del diagnóstico de HPTP.

Los autores evaluaron la prevalencia de litiasis renal y de fracturas vertebrales en una cohorte de pacientes, tanto sintomáticos como asintomáticos, diagnosticados en un lapso de 5 años, con el fin de respaldar la evaluación exhaustiva de los pacientes al momento del diagnóstico.

Entre 2009 y 2013, se evaluaron 140 pacientes con HPTP, que correspondieron a 127 mujeres, 18 de las cuales eran premenopáusicas, y 13 hombres, con una edad promedio de  $63.2 \pm 11$ . El diagnóstico se basó en criterios clínicos y estudios de laboratorio convencionales, que incluyeron la presencia de hipercalcemia de 1 año de evolución con niveles de parathormona (PTH) elevados o inadecuadamente normales. A continuación, se catalogaron como sintomáticos a los que presentaron al menos una de las siguientes condiciones: hipercalcemia sintomática, con presencia de poliuria, deshidratación, náuseas, vómitos, constipación, anorexia, fatiga o síntomas neuromusculares; antecedentes de fracturas por fragilidad en vértebras, cadera, pelvis, porción distal del radio o proximal del húmero; antecedentes de nefrolitiasis o nefrocalcinosis. Los que no presentaron ninguno de estos criterios se consideraron asintomáticos.

Se realizó ecografía abdominal y se evaluaron la presencia, número y posición de cálculos renales; a

131 pacientes se les tomaron radiografías torácica y abdominal de frente y perfil izquierdo, con el fin de evaluar la presencia de fracturas vertebrales. También se registraron las fracturas no vertebrales. Además, se llevó a cabo densitometría ósea para medir la densidad mineral ósea en la columna lumbar, el cuello femoral, la cadera y la porción distal del radio no dominante.

Los estudios de laboratorio incluyeron la determinación de calcio sérico total y calcio iónico, fósforo, creatinina y PTH; en 94 sujetos también se evaluaron los niveles de vitamina D.

El 45.7% de los pacientes con HPTP tenía síntomas. Se comprobaron antecedentes de litiasis renal en el 36.4% y de fracturas en distintas áreas en el 14.2%; sólo el 1.4% presentaba hipercalcemia sintomática. Mediante la evaluación radiológica y ecográfica, se detectó litiasis renal en el 55% de los sujetos, con compromiso bilateral en el 16.4%, y fracturas vertebrales en el 35.1% de la población. Al analizar la incidencia de las fracturas vertebrales según la clasificación inicial, no se encontraron diferencias entre el grupo sintomático (34.4%) y el grupo asintomático (34.7%). Respecto del compromiso renal, si bien la incidencia en el grupo sintomático fue mucho mayor que en el asintomático (78% contra 35.5%, respectivamente), llama la atención la elevada incidencia observada en pacientes libres de síntomas. En el 22.4% de los pacientes clasificados como asintomáticos sin osteoporosis ( $n = 76$ ), se detectaron fracturas vertebrales o litiasis renal, en algunos casos asociadas.

Se comprobó la presencia de osteoporosis en el 62.9% de los pacientes, sin diferencias significativas entre los grupos sintomáticos (59.4%) y asintomáticos (65.8%). En los pacientes con fracturas vertebrales, sólo el 39.1% presentaba osteoporosis a nivel de L1-L4 evaluada por densitometría.

Al comparar a los pacientes que sólo tenían nefrolitiasis con aquellos con fracturas vertebrales u osteoporosis, se observó que el primer grupo era significativamente más joven ( $58.9 \pm 14.2$  contra  $65.7 \pm 9.5$  años;  $p < 0.05$ ), tenía mayor peso ( $71.8 \pm 12.7$  frente a  $64.1 \pm 9.9$  kg;  $p < 0.01$ ), altura ( $165 \pm 9.7$  frente a  $159.5 \pm 7.5$  cm;  $p < 0.02$ ) y densidad mineral ósea en los 3 sitios evaluables ( $p < 0.0001$ ). Los sujetos con litiasis renal tenían densidad mineral ósea prácticamente normal en todos los sitios. A nivel de laboratorio no se apreciaron diferencias entre los pacientes que sólo tenían litiasis y aquellos que sólo tenían osteoporosis o fracturas, excepto por el calcio sérico, que fue significativamente mayor entre los sujetos con nefrolitiasis ( $11.3 \pm 1$  contra  $11.0 \pm 0.7$  mg/dl;  $p < 0.05$ ).

Lo que diferenció a la población con antecedentes de fracturas y sin ellos fue la mayor edad ( $68.1 \pm 8$  y  $60.8 \pm 11$ , respectivamente;  $p < 0.0001$ ), los años transcurridos desde el inicio de la menopausia ( $19.1 \pm 9$  y  $15.2 \pm 11$ , en el mismo orden;  $p < 0.05$ ), los puntajes T de cuello femoral ( $-2.2 \pm 0.8$  y  $-1.8 \pm 0.9$ ;



$p < 0.03$ ), de cadera total ( $-1.9 \pm 1.3$  y  $-1.3 \pm 2$ ;  $p < 0.03$ ) y de porción distal del radio ( $-2.5 \pm 1.2$  y  $-1.9 \pm 1.5$ ;  $p < 0.03$ ). Sin embargo, no se comprobaron cambios respecto del puntaje T de columna lumbar ni en los parámetros de laboratorio.

Se considera que la forma de presentación más frecuente del HPTP es la asintomática, con una prevalencia que oscila entre el 72.7% y el 95%. Sin embargo, en este estudio el porcentaje de sujetos sintomáticos fue mayor que en la bibliografía. Este hallazgo podría deberse a que el estudio se llevó a cabo en un centro de derivación, aunque cabe destacar que la cuarta parte de los sujetos no presentaba ningún síntoma durante la evaluación inicial, sólo niveles elevados de calcio o PTH.

En la actualidad, se han revisado las recomendaciones respecto de las evaluaciones necesarias en el momento del diagnóstico de HPTP en pacientes asintomáticos, ya que se han incluido estudios de diagnóstico por imágenes de abdomen y columna. Los autores señalan que los hallazgos de este estudio respaldan esta recomendación, dada la alta incidencia de nefrolitiasis y fracturas vertebrales observadas en sujetos libres de síntomas.

En este ensayo, se constató litiasis renal en el 55% de la población, cifra significativamente mayor que la reportada en la bibliografía. Esto podría deberse al gran número de participantes sintomáticos, ya que la mayoría de estos pacientes tenía antecedentes de nefrolitiasis. Pero es importante destacar que los pacientes asintomáticos también presentaron litiasis renal en un porcentaje alto (35.5%). La prevalencia de la nefrolitiasis silente en la población general oscila entre el 7.8% y el 8.6%, mientras que en los sujetos con HPTP alcanza el 11.35%; las diferencias halladas en este estudio pueden deberse a la falta de estratificación según factores de riesgo metabólicos de nefrolitiasis. El único parámetro de laboratorio que fue diferente entre los sujetos con litiasis fue el calcio sérico, cuyos niveles fueron más elevados, lo que coincide con estudios previos que asocian la mayor actividad de la enfermedad paratiroidea con mayor probabilidad de formación de cálculos. Sin embargo, no se demostraron diferencias respecto del calcio urinario, lo que parece indicar que la litiasis renal tendría otros mecanismos subyacentes independientes del calcio. Se han detectado alteraciones genéticas en el gen del receptor sensor de calcio, que se asocian con litiasis renal, tanto en pacientes con HPTP como en población normocalcémica, sin presencia de hiper calciuria.

En la actualidad, se recomienda el uso de métodos de diagnóstico por imágenes durante la evaluación inicial de pacientes con HPTP para detectar nefrolitiasis. Se sugiere recurrir a la ecografía como el método de estudio inicial, porque si bien su sensibilidad es más baja, evita la exposición a la radiación.

La evaluación con densitometría permitió detectar osteoporosis en casi todos los pacientes y fracturas vertebrales en el 35.5%; estos hallazgos confirman el compromiso del hueso trabecular en esta enfermedad.

Cabe destacar que sólo un pequeño grupo de pacientes con fracturas vertebrales presentaron osteoporosis en columna lumbar según puntaje T, como tampoco se encontraron diferencias en los puntajes T lumbares entre aquellos que presentaron fracturas y los que no las tuvieron. Existe información acerca de alteraciones en la microarquitectura trabecular en esta enfermedad, que podrían ser el origen de las fracturas.

La presencia de fracturas se asoció con la edad y el tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia; estos factores no tuvieron relación con la presencia de cálculos renales, y se postula que estas dos complicaciones podrían tener diferentes mecanismos fisiopatológicos.

Después de efectuada la paratiroidectomía, se debe controlar la densidad mineral ósea cada 1 o 2 años. Si bien no hay normas respecto al control de aquellos con litiasis, se sabe que este cuadro desaparece en muchos pacientes después de la cirugía.

Los resultados de este estudio respaldan las recomendaciones del Cuarto Taller Internacional sobre el Abordaje del Hiperparatiroidismo Primario Asintomático, respecto de ser proactivos en la búsqueda del compromiso óseo y la nefrolitiasis silentes, antes de clasificar a los pacientes como asintomáticos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151124](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151124)

## 7 - Concentración Plasmática de Vitamina D y Calidad de Vida

*Ohta H, Uemura Y, Shiraki M y colaboradores*

*Clinical Therapeutics* 36(2):225-235, Feb 2014

La osteoporosis (OP), asociada con la pérdida de la fortaleza ósea, aumenta considerablemente el riesgo de fracturas; la enfermedad también ocasiona un deterioro importante de la calidad de vida y es causa de índices más altos de morbimortalidad en las poblaciones caucásicas y asiáticas. El principal objetivo del tratamiento contra la OP es reducir el riesgo de fracturas y mejorar la supervivencia. Aunque se dispone de numerosos fármacos para ello, ninguno disminuye por completo el riesgo de fracturas; en este contexto, la calidad de vida (CV) asume un papel decisivo.

En algunos trabajos, la administración de teriparatida mejoró la CV; sin embargo, este fármaco debe utilizarse sólo durante 2 años. Los bisfosfonatos y la calcitonina son otros agentes para el tratamiento de la OP, posiblemente asociados con mejoras en la CV. En este escenario, el conocimiento preciso de los dominios de la CV más afectados es fundamental, ya que sólo así será posible implementar estrategias destinadas a corregir los factores de riesgo potencialmente modificables. Diversos trabajos mostraron que la edad, el número de fracturas vertebrales, la densidad mineral ósea (DMO) baja, el dolor y la presencia simultánea de artrosis, son factores que contribuyen al deterioro de la CV.

La insuficiencia y la deficiencia de la vitamina D son trastornos comunes en los sujetos de edad avanzada; estas alteraciones se asocian con fracturas óseas, mayor riesgo de caídas, disfunción del sistema inmunitario e, incluso, aumento de la mortalidad. Por lo tanto, es posible que los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) afecten, también, la CV. El objetivo del presente estudio fue analizar el efecto del estado de la vitamina D sobre la CV en pacientes con OP y riesgo elevado de fracturas.

La investigación se efectuó en el contexto del *Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT-02)*, destinado a conocer los efectos de la terapia combinada con alendronato y alfacalcidol, respecto de la monoterapia con alendronato, en mujeres posmenopáusicas con OP. Las pacientes, de 70 años o más, reunían criterios de OP, según la *Japanese Society for Bone and Mineral Research*, y presentaban uno o más factores de riesgo para la aparición de fracturas. Se tuvieron en cuenta los antecedentes clínicos (especialmente la presencia de hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, artritis reumatoidea y artrosis) y el antecedente de caídas.

Las participantes completaron el *Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (JOQOL)*, que incluye 6 dominios (dolor, actividades cotidianas, actividades recreativas y sociales, salud general, postura y caídas y efectos psicológicos) en 38 secciones; las mujeres respondieron preguntas adicionales que permitieron conocer algunas características del estilo de vida. Cada sección se cuantifica en escalas de 0 a 4 puntos, con un puntaje máximo posible de 152 (los puntajes más altos denotan mejor CV). El puntaje total y el puntaje de las subescalas se convirtieron en valores en escalas de Likert de 0 a 100 puntos.

Las fracturas vertebrales presentes en el momento de la incorporación en el estudio se identificaron mediante estudio radiológico de la columna vertebral torácica y lumbar, en proyecciones anteroposterior y lateral. El diagnóstico se estableció de manera semicuantitativa con criterios establecidos de antemano.

Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles séricos de 25(OH)D y creatinina. Se estimó el índice de filtrado glomerular, según la fórmula de la *Japanese Society of Nephrology*. La DMO se conoció por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) de columna lumbar, cuello femoral y parte distal del radio, o de microdensitometría del segundo metacarpiano de la mano izquierda. Se analizaron los efectos de los factores basales sobre el puntaje total del JOQOL y los puntajes de las subescalas; las variables continuas y categóricas se compararon con pruebas de ANOVA y de la *chi* al cuadrado. Los determinantes del puntaje total del JOQOL se conocieron con modelos de regresión lineal con ajuste según diversos factores de confusión. Estos mismos modelos se utilizaron para conocer la relación entre los puntajes de CV y los niveles séricos de 25(OH)D; el grupo de referencia estuvo integrado por las pacientes con una concentración de 25(OH)D de 30 ng/ml o más alta.

La muestra final para el presente estudio incluyó a 1585 enfermas de 186 centros de todo el país que respondieron el JOQOL.

La edad y el IMC promedio fueron de 76.5 años (70 a 95 años) y de 23.2 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. El IFG fue de 68.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. La DMO promedio (como porcentaje de la media de los valores para adultos jóvenes), en todas las localizaciones esqueléticas evaluadas, estuvo por debajo del 70% de los umbrales para el diagnóstico de OP en la población de Japón.

El puntaje promedio en el JOQOL fue de 65.8. Un 60% de las enfermas tenían una o más fracturas vertebrales en el momento de la incorporación en el estudio. Un total de 1138 de las 1585 participantes (71.8%) tenían una o más enfermedades concomitantes. Los niveles séricos promedio de 25(OH)D fueron de 23.7 ng/ml.

La concentración plasmática de 25(OH)D se clasificó en 3 categorías: < 20 ng/ml (n = 376, 23.7%), 20 a 30 ng/ml (n = 982, 62%) y 30 ng/ml o más (n = 227, 14.3%, grupo de referencia).

Los puntajes totales del cuestionario JOQOL se clasificaron en cuartiles. Los modelos ANOVA indicaron que la edad (p < 0.0001), el IMC (p = 0.0043), los niveles de 25(OH)D (p < 0.0001) y la DMO del radio (p = 0.0027) y el metacarpo (p = 0.0034) se vincularon a los cuartiles del puntaje total del JOQOL.

El número basal de fracturas vertebrales (p < 0.0001), las comorbilidades (p = 0.016), sobre todo la hipertensión arterial (p = 0.010) y la artrosis (p < 0.0001), como también los antecedentes de caídas (p = 0.0003) se asociaron con los puntajes del JOQOL. En cambio, el antecedente de algún tratamiento contra la OP, antes del reclutamiento, no se relacionó con la CV (p = 0.10).

Los niveles bajos de 25(OH)D se asociaron con puntajes inferiores en el JOQOL; la correlación fue más pronunciada en las pacientes con concentración de 25(OH)D < 20 ng/ml (p < 0.0001).

En los modelos con ajuste según la edad, el IMC, la DMO, el número de fracturas vertebrales prevalentes, la presencia de hipertensión arterial o artrosis, y los antecedentes de caídas, los puntajes totales del JOQOL en las pacientes con niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml fueron levemente más elevados, pero más desfavorables en comparación con los obtenidos en las enfermas con niveles séricos más altos de 25(OH)D (p = 0.0013).

En los modelos de regresión lineal con ajuste, la edad (p < 0.0001), el IMC (p = 0.0060), los niveles bajos de 25(OH)D (<20 ng/ml; p = 0.0055), el número de fracturas vertebrales prevalentes (p < 0.0001), la presencia de artrosis (p = 0.0074) y los antecedentes de caídas (p = 0.0098) fueron factores predictivos significativos independientes del puntaje total del JOQOL; en cambio, la asociación entre la hipertensión arterial y el puntaje de CV dejó de ser significativa luego de considerar los factores de confusión.

Cuando se analizaron los dominios de CV por separado se comprobó que los puntajes en las secciones de actividades cotidianas, y de actividad social y recreativa, en las pacientes con niveles séricos de

25(OH)D < 20 ng/ml, fueron significativamente más bajos, en comparación con los de las enfermas con concentración plasmática de 25(OH)D  $\geq$  30 ng/ml (grupo de referencia) en el modelo 1, sin ajuste (-5.92; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -9.09 a -2.75, y -6.42; IC 95%: -9.98 a -2.87, respectivamente;  $p = 0.0003$  y  $0.0004$ , en ese orden).

En el segundo modelo, luego de considerar la edad, el IMC, la DMO, el número de fracturas prevalentes, la hipertensión arterial, la artrosis y los antecedentes de caídas, los puntajes de dichas subescalas, en las pacientes con niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml, fueron sustancialmente más bajos que en las mujeres del grupo de referencia (-3.62; IC 95%: -6.61 a -0.63, y -5.59; IC 95%: -9.17 a -2.01;  $p = 0.018$  y  $p = 0.0022$ , en ese orden).

Estas asociaciones no se observaron en los otros 4 dominios (dolor, salud global, postura, y caídas y efecto psicológico). Más aún, los puntajes de todas las subescalas no fueron sustancialmente más bajos en las pacientes con niveles séricos de 25(OH)D de 20 a < 30 ng/ml, en comparación con los obtenidos en el grupo de referencia.

En este estudio se analizaron los determinantes de la CV en mujeres con OP y riesgo alto de fracturas. La edad, el número de fracturas vertebrales prevalentes, el IMC, el antecedente de caídas, la artrosis y la DMO fueron factores predictivos independientes de la CV. Además de estos factores convencionales de riesgo, se comprobó que los niveles bajos de 25(OH)D, < 20 ng/ml, también se asocian con menor CV, en coincidencia con los hallazgos referidos por otros grupos. Por lo tanto, el mantenimiento de los niveles de 25(OH)D por encima de ese nivel sería una estrategia oportuna para preservar la CV. La diferencia en el puntaje total de CV entre los grupos con niveles más altos y más bajos de 25(OH)D fue de casi 10 puntos, de modo que el efecto de la vitamina D, en este contexto, sería clínicamente relevante.

La falta de consideración de otros factores de riesgo y la inclusión sólo de pacientes de 70 años o más con riesgo alto de fracturas fueron algunas limitaciones del trabajo. En los estudios futuros deberá evaluarse, también, a los hombres, y contemplar las variaciones estacionales en los niveles séricos de 25(OH)D. El diseño transversal del estudio no permite establecer si la concentración plasmática baja de 25(OH)D es la causa del deterioro de la calidad de vida.

Los hallazgos obtenidos avalan fuertemente la medición de los niveles de 25(OH)D en las pacientes con OP; la concentración plasmática debería mantenerse por encima de un cierto umbral para evitar el deterioro de la calidad de vida, asociado con la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151122](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151122)

## 8 - Eventos Gastrointestinales y Terapia contra la Osteoporosis

Siris E, Steve Fan C, Modi A y colaboradores


**Bone Reports** 4(1):5-10, 2016

La pérdida de masa ósea y los trastornos de la microarquitectura ósea son las alteraciones características de la osteoporosis (OP), una enfermedad esquelética sistémica. Las pacientes afectadas tienen mayor fragilidad ósea y un aumento del riesgo de fracturas. La enfermedad es asintomática hasta que ocurren estos eventos esqueléticos. La OP es más común en las mujeres de edad avanzada; las fracturas asociadas son una causa frecuente de dolor, deterioro de la calidad de vida e incapacidad aguda y crónica; asimismo, las fracturas de cadera aumentan el riesgo de mortalidad. La OP genera consecuencias económicas muy desfavorables para los sistemas de salud.

Se estima que el 30% de las mujeres y el 19% de los hombres de 50 años o más tienen un riesgo elevado de sufrir fracturas por OP; por lo tanto, estos pacientes deberían recibir tratamiento farmacológico contra la enfermedad. En la actualidad se dispone de diversos agentes; los bisfosfonatos por vía oral (alendronato, risedronato e ibandronato) son los fármacos más utilizados. Sin embargo, la adhesión subóptima al tratamiento es un obstáculo importante para lograr los beneficios asociados con él y es una situación muy común en la práctica diaria. El incumplimiento de las indicaciones aumenta el riesgo de fracturas, los costos y los índices de internaciones. En este contexto, las estrategias destinadas a mejorar la adhesión al uso de los fármacos contra la OP asumen un papel decisivo desde el punto de vista clínico y de la salud pública.

En los trabajos clínicos controlados y aleatorizados, los bisfosfonatos suelen tolerarse bien; los índices de eventos del tracto gastrointestinal (GI) superior y de interrupción prematura de la terapia han sido similares a los registrados en los enfermos asignados al placebo. En cambio, los eventos GI son comunes, aunque es difícil saber si se relacionan directamente con el uso de bisfosfonatos; con la utilización de otros fármacos, por ejemplo antiinflamatorios no esteroides (AINE); o con otras enfermedades intercurrentes. Por lo tanto, la mejor comprensión de las asociaciones entre los eventos GI y la terapia contra la OP en los enfermos tratados con bisfosfonatos es fundamental. Hasta ahora, la información al respecto es limitada. La finalidad del presente estudio fue estimar la incidencia de eventos GI, y conocer la asociación entre éstos y la adhesión al tratamiento de la OP en mujeres estadounidenses afiliadas a un plan de salud.

El estudio, de diseño retrospectivo, se realizó con la información proporcionada por una amplia base administrativa de datos de los Estados Unidos, entre 2001 y 2010. Fueron evaluadas mujeres  $\geq 55$  años, afiliadas de manera continua en el plan de salud durante 2 años como mínimo, un año antes (período basal) y un año después (período de seguimiento) de

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

la fecha de la primera prescripción (fecha índice) de bisfosfonatos por vía oral para el tratamiento de la OP.

Las enfermedades intercurrentes se clasificaron según la *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM), en tanto que la utilización de fármacos se conoció mediante la información del *National Drug Code Directory* (NDC).

La adhesión a la terapia, que se determinó mediante el cociente de posesión de medicación (*medication possession ratio* [MPR]), se definió en presencia de un  $MPR \geq 0.8$ .

Se identificaron los eventos GI según los códigos del ICD-9: disfagia, esofagitis, úlceras esofágicas, estrecheces, perforación y hemorragia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera péptica, gastritis aguda, hemorragia GI, náuseas y vómitos. Se tuvieron en cuenta los antecedentes de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de *chi* al cuadrado y de Wilcoxon.

Mediante modelos de regresión logística de variables múltiples se evaluaron las asociaciones entre la incidencia de eventos GI y la adhesión a la terapia (criterio principal de valoración) luego de considerar las características demográficas y clínicas, incluso el índice de comorbilidades de Deyo-Charlson, que incluye 19 enfermedades concomitantes. La influencia de los eventos GI sobre la probabilidad de adhesión a la terapia se expresó como *odds ratio* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). En el análisis de sensibilidad se determinaron los efectos de los eventos GI sobre el cumplimiento de la terapia en los primeros 3 y 6 meses del período de seguimiento; en otro modelo de sensibilidad se consideró un umbral menos estricto para definir la adhesión ( $MPR \geq 0.6$ ).

Entre 2001 y 2010 se identificaron 75 593 mujeres tratadas con, al menos, un bisfosfonato por vía oral. La edad promedio fue de 64.4 años. El 26.6% de ellas ( $n = 20\ 073$ ) refirieron al menos un evento GI en el momento del estudio, en tanto que 6% ( $n = 4531$ ) habían sufrido una fractura por OP. El 28% de las participantes (21 142) tuvieron uno o más eventos GI durante el año de seguimiento. Las que presentaron eventos GI durante el año basal tuvieron índices más altos de eventos GI en el transcurso del seguimiento en comparación con las enfermas sin esos eventos al inicio (51.2% contra 19.6%).

El porcentaje de pacientes con un  $MPR \geq 0.8$  fue más bajo en las mujeres que presentaron un evento GI en comparación con las que no sufrieron esta complicación (34.1% y 44.3%, respectivamente,  $p < 0.001$ ).

Cuando se aplicó como umbral de adhesión un  $MPR \geq 0.6$  se observó el mismo patrón: 48.5% de las enfermas con eventos GI y 58% de las pacientes sin esos eventos tuvieron un  $MPR \geq 0.6$  ( $p < 0.001$ ). Asimismo, el MPR promedio fue significativamente inferior en las pacientes con eventos GI en comparación con las enfermas sin ellos (0.55 contra 0.62,  $p < 0.001$ ). El 41.4% de las 75 593 enfermas que comenzaron el tratamiento con bisfosfonatos por vía oral (24 102 sin eventos GI y 7204 pacientes con eventos GI) tuvieron un  $MPR \geq 0.8$ .

En los análisis de regresión logística en los que se analizaron las asociaciones entre los eventos GI y la probabilidad de un  $MPR \geq 0.8$ , las pacientes con, al menos, un evento en el transcurso del seguimiento tuvieron 29% menos de probabilidades de cumplir el tratamiento (OR = 0.71; IC 95%: 0.69 a 0.74) en comparación con las que no sufrieron eventos en el transcurso del año de seguimiento. Los eventos GI en el curso del año basal; un índice alto de comorbilidades, el tratamiento con corticosteroides o AINE en el año basal; y la presencia de enfermedades articulares inflamatorias, diabetes, depresión, hipertensión arterial y fatiga al inicio del estudio, fueron otros factores asociados significativamente con una menor adhesión al tratamiento. En cambio, se observaron índices mucho más altos de adhesión en las enfermas con antecedentes de fracturas por OP y en las que recibían estrógenos en el período basal.

En el análisis de sensibilidad en el cual sólo se consideraron los datos de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con bisfosfonatos por vía oral se observaron esencialmente los mismos resultados: las enfermas que presentaron, al menos, un evento GI en el transcurso de los primeros 3 meses tuvieron 28% menos probabilidades de adhesión a la terapia (OR = 0.72; IC 95%: 0.69 a 0.76) que quienes no los presentaron.

En el análisis de sensibilidad en el que se analizaron los datos para los primeros 6 meses posteriores al inicio del tratamiento, las pacientes con, al menos, un evento GI en este período tuvieron 29% menos de probabilidades de cumplir la terapia (OR = 0.71, IC 95%: 0.68 a 0.74) que las que no refirieron eventos.

En el análisis de sensibilidad en el que la adhesión a la terapia se definió en presencia de un  $MPR \geq 0.6$ , los hallazgos también fueron similares a los obtenidos en el análisis principal. Las mujeres que presentaron, al menos, un evento GI en el primer año después del inicio de la terapia con bisfosfonatos por vía oral tuvieron 26% menos de probabilidades de cumplir el tratamiento (OR = 0.74; IC 95%: 0.72 a 0.77) en comparación con las que no refirieron ningún evento.

En este estudio de observación se comprobó que el 28% de las pacientes presentaron eventos GI durante el primer año posterior al inicio de la terapia con bisfosfonatos por vía oral; estas pacientes tuvieron menos probabilidades de cumplir correctamente el tratamiento que las que no presentaron estas complicaciones. Globalmente, menos de la mitad de las mujeres (41%) presentaron índices adecuados de adhesión a la terapia en el transcurso del primer año. Los resultados, en general, coincidieron con los referidos en otros trabajos realizados en el ámbito de la práctica diaria. En uno de ellos, incluso, los eventos GI fueron más comunes en las pacientes que recibieron bisfosfonatos en comparación con otros fármacos contra la OP. Los autores destacan que, dado el diseño del estudio, no fue posible confirmar la causalidad y que los eventos GI pudieron ser secundarios a otros múltiples factores.

La adhesión a los tratamientos sostenidos suele ser baja, en especial cuando las enfermedades subyacentes son asintomáticas, como lo es la OP antes de la aparición de fracturas, o la dislipidemia antes de que aparezca un evento cardiovascular. No obstante, los hallazgos podrían ser de gran ayuda para conocer los obstáculos que pueden complicar la adhesión al tratamiento en cada paciente y para informar a las enfermas acerca de la necesidad de cumplir de manera adecuada con las indicaciones en cuanto a la disminución del riesgo de fracturas por OP.

En conclusión, los resultados de este trabajo indican que menos de la mitad de las mujeres cumplen correctamente la terapia contra la OP en el transcurso del año posterior a su indicación; las que sufren eventos GI tienen probabilidades significativamente más bajas de presentar una buena adhesión. En los estudios futuros se deberán analizar las consecuencias de los eventos GI sobre los recursos sanitarios y los costos.



+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resic.php/151115

## 9 - Efectos a Corto y Mediano Plazo del Reemplazo Total de Rodilla

Hopkins S, Toms A, Knapp K y colaboradores

**Osteoporosis International**, Feb 2016

La artrosis de rodilla con frecuencia lleva al reemplazo de la articulación. La cirugía implica la limitación de la movilidad y una disminución del soporte de peso por períodos variables. Se demostró osteopenia por desuso, que se caracteriza por pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) y cambios en las microarquitectura del hueso, en la cadera luego de la inmovilización prolongada y la disminución en el soporte de peso. Dada la importancia de la movilización precoz en los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla (RTR), con el fin de recuperar la función rápidamente y el soporte de peso se implementan protocolos de rehabilitación. A pesar de ellos, persiste la posibilidad de reducción en la actividad y en el soporte de peso, con la consiguiente osteopenia por desuso unilateral o bilateral, junto con disminución en la masa muscular del miembro inferior y el riesgo aumentado de fracturas de cadera. Se documentó que entre el 20% y el 29% de los pacientes con artrosis presentan osteoporosis oculta. En estudios recientes se demostró un incremento significativo en la incidencia de fracturas de cadera en el año siguiente a la cirugía de RTR. La posible pérdida de hueso y de masa muscular por el desuso luego de la cirugía de RTR puede contribuir con la incidencia aumentada de fracturas de cadera. El objetivo de esta investigación fue determinar los cambios en la DMO y la masa de tejido magro en la cadera, consecuencia de la disminución del soporte de peso luego del RTR junto con las modificaciones en la función y actividad asociadas con la removilización en una población de mujeres de etnia

blanca posmenopáusicas en comparación con un grupo control.

El diseño del estudio fue de cohorte prospectivo y de observación, cuyo objetivo fue evaluar los efectos a corto y mediano plazo de la disminución en el soporte de peso luego del RTR en mujeres posmenopáusicas mayores de 45 años. Se contactó a 100 pacientes sometidas a cirugía electiva de RTR en el *Royal Devon & Exeter Hospital*, Reino Unido, de las cuales 28 cumplieron los criterios de inclusión y completaron la consulta inicial. De estas, 19 cumplieron con las 4 consultas de seguimiento (basal luego de la cirugía y a las 6 meses, 6 meses y 12 meses posquirúrgicos) y sus datos se utilizaron en el análisis final. Conformaron el grupo control un total de 56 mujeres concordantes en edad, de las cuales 43 completaron las 4 consultas de seguimiento. Los criterios de exclusión del grupo control fueron mujeres premenopáusicas menores de 45 años, uso de corticoides en dosis de más de 2.5 mg por más de 3 meses en los últimos 5 años, fractura de miembro inferior o RTR con más de 21 años, inmovilización del miembro inferior por más de 4 semanas dentro de los últimos 10 años o en el período posmenopáusico y artrosis de rodilla que requiera RTR dentro de 1 año. En la consulta inicial, las participantes completaron un cuestionario acerca de los factores del estilo de vida y los factores de riesgo clínicos y medicamentos que pudiesen afectar la salud ósea y una escala analógica visual del dolor y la escala sobre funcionalidad *Lower Extremity Functional Scale* (LEFS). Se midieron la estatura y el peso y se calculó el índice de masa corporal (IMC). La DMO en el cuello femoral bilateral, la cadera total y la columna lumbar se midió por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en todas las participantes. También, se determinó la masa de tejido magro, se calcularon los puntajes de hueso trabecular en la columna lumbar y se registraron la función del miembro inferior, el soporte de peso ipsilateral y contralateral, la estatura, el nivel de dolor y las caídas. Las determinaciones se realizaron antes de la cirugía y a las 6 semanas, 6 meses y 12 meses luego de la cirugía en el grupo de RTR y en el grupo control a nivel basal, 6 meses y 12 meses.

Los cambios entre el inicio y las consultas de seguimiento entre los grupos de RTR y el grupo control se determinaron con la prueba de la t para muestras independientes. Para el análisis, en el grupo control, el miembro inferior izquierdo se consideró como el lado ipsilateral.

Todas las participantes fueron de etnia blanca. No hubo diferencias entre los grupos en los factores del estilo de vida y los factores de riesgo para la salud ósea; la única diferencia esperable fue la incidencia más alta de artritis reumatoide y artrosis de rodilla en el grupo de RTR. Al inicio, el grupo de RTR tuvo un IMC más alto en comparación con los controles (32.2 kg/m<sup>2</sup> contra 25.4 kg/m<sup>2</sup>, p < 0.001). El 32% de las mujeres con RTR tuvieron un RTR previo y el 11% un reemplazo total de cadera contralateral previo. El grupo de RTR presentó una mediana de 2 comorbilidades en comparación con una del grupo control y antecedentes

de uso de calcitonina con una diferencia significativa. Las diferencias más considerables entre los grupos al inicio se observaron en los niveles de funcionamiento y de dolor.

No se encontraron diferencias significativas basales entre los grupos en la DMO de la columna lumbar, del cuello femoral o cadera total o en la masa de tejido magro del miembro inferior bilateral. El grupo de RTR presentó pérdidas progresivas de masa ósea ipsilateral en la cadera total y en el cuello femoral que fueron significativamente superiores a las observadas como relacionadas con la edad en el grupo control a los 6 meses luego de la cirugía. En el grupo de RTR también se observó una disminución bilateral en la masa de tejido magro a los 6 y 12 meses luego de la cirugía que fueron significativamente superiores a las encontradas en el grupo control y que no se recuperaron a los valores basales al final del estudio. En el grupo de RTR persistieron las alteraciones en la función y el soporte de peso a los 12 meses de la cirugía, junto con las disminuciones en la masa muscular y en la DMO ipsilateral del cuello femoral y cadera total. La incidencia de caídas no fue significativamente más alta en el grupo de RTR.

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron que en el grupo de RTR, la recuperación en los parámetros funcionales y físicos fue incompleta un año después de la cirugía y permanecieron inferiores al grupo control en la última consulta de seguimiento. Luego de la cirugía, se observó una pérdida inmediata de la masa ósea ipsilateral en el cuello femoral y la cadera total, junto con una disminución bilateral en la masa de tejido magro que no se recuperaron a los 12 meses. No se observaron cambios significativos en la columna lumbar en ambos grupos. Tampoco se documentaron diferencias significativas entre los grupos en las caídas.

La pérdida de hueso relacionada con el desuso en la cadera luego del RTR puede ser un factor contribuyente al riesgo de fracturas de cadera luego de la cirugía, pero no se exploró completamente. La disminución en la masa muscular tiene consecuencias para la función general, la movilidad y el riesgo de caídas, que pueden incrementar el riesgo de fracturas de cadera. La combinación de la disminución en la DMO y de la masa de tejido magro puede ser un factor contribuyente al riesgo incrementado de fracturas de caderas al año del RTR documentado en estudios previos.

Entre las limitaciones de la investigación se señalan el pequeño tamaño de la muestra y la restricción geográfica, el sesgo potencial de muestreo y los posibles factores de confusión inevitables que reflejan la patología en estudio como la presencia de comorbilidades, de RTR previos y los tratamientos indicados para la DMO. Es necesaria la realización de investigaciones de mayor tamaño y con una muestra más diversa para corroborar estos resultados y su generalización a otras poblaciones.

En conclusión, en este ensayo se demostró que la pérdida ósea de la cadera, acompañada por la pérdida muscular, fue una consecuencia posquirúrgica del

RTR y que la recuperación fue incompleta un año después de la cirugía. En concordancia con las pruebas epidemiológicas que demostraron un riesgo aumentado en la incidencia de fracturas de cadera luego del RTR, los datos obtenidos en la presente investigación indican que la pérdida ósea de la cadera, junto con la pérdida muscular, las alteraciones en la función y en la actividad pueden contribuir con la incidencia incrementada de fracturas en el año siguiente a la cirugía.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/151117](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/151117)

## 10 - Diabetes Tipo 1 y Salud Ósea en Niños y Adolescentes

*Parthasarathy L, Khadiikar V, Khadiikar A y colaboradores*

**Bone** 82(1):16-20, 2016

Los niños con diabetes tipo 1 tienen una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) valorada con absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y tomografía computarizada periférica cuantitativa (TCp). No obstante, los estudios longitudinales en los que se aplicó TCp sugirieron que la DMO mejora con el transcurso del tiempo.

La hipoinulinemia, la disfunción renal, los niveles elevados de productos avanzados de la glucosilación, la adquisición de menor masa ósea y el aumento de la síntesis de citoquinas proinflamatorias serían algunos de los mecanismos responsables de las alteraciones óseas en los pacientes con diabetes tipo 1. Además, la mayor excreción urinaria de calcio, relacionada con la hiperglucemia, motiva un estado negativo en el equilibrio del calcio, alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y menor síntesis de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF); todos estos trastornos comprometen la salud ósea.

En los enfermos con diabetes tipo 1, la ausencia de amilina, un péptido secretado por las células pancreáticas, es otro factor que contribuye con la osteoporosis. En ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, la administración de amilina se asoció con recuperación de la masa ósea y normalización de los marcadores de recambio óseo.

Las mejoras en el crecimiento y la mineralización del hueso contribuirían a reducir el riesgo de fracturas a largo plazo; diversos estudios en adultos con diabetes tipo 1 mostraron un mayor riesgo de sufrir fracturas de cadera.

En la India, los esquemas de tratamiento intensivo con insulina y el control diario de los niveles séricos de la glucosa son sumamente costosos, de manera que el control metabólico adecuado, por lo general, no se logra. Diversos grupos sugirieron una correlación inversa entre la DMO y la concentración plasmática de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) en los niños y adolescentes con diabetes tipo 1. La duración de la enfermedad también influye considerablemente en el estado de salud ósea. Se observó que los niños con

diabetes diagnosticada antes de los 5 años tienen una pérdida importante de la talla durante la pubertad. La menor talla para la edad y la reducción del área ósea para la talla motivan huesos cortos y estrechos.

El eje de la hormona del crecimiento (HC)/IGF cumple una función decisiva en la adquisición de la masa ósea. El IGF-1, sintetizado por el hígado, es estructuralmente similar a la insulina e interviene en los efectos esqueléticos de la HC. El control metabólico inadecuado en los enfermos con diabetes afectaría la funcionalidad de ese eje. En este contexto, el presente estudio de diseño transversal tuvo por objetivo evaluar los niveles séricos de IGF-1 y los parámetros de salud ósea, valorados con DXA, en pacientes de 6 a 16 años con diabetes tipo 1 asistidos en un centro terciario de Pune, en la India.

Ciento setenta de los 192 pacientes entrevistados aceptaron participar en el estudio; la investigación se llevó a cabo entre 2011 y 2014. El endocrinólogo pediatra valoró el estado de madurez sexual según los estadios de Tanner. Mediante cuestionarios estandarizados se obtuvo información acerca de la duración de la diabetes, las medicaciones que utilizaban los enfermos en el momento del estudio, los antecedentes clínicos personales y familiares, la historia de fracturas óseas, la edad en el momento del diagnóstico de la diabetes y el esquema de terapia con insulina. Se valoró la talla (*height*) y el peso (*weight*); todos estos parámetros se transformaron en puntajes Z (HAZ y WAZ, respectivamente). Se calculó el índice de masa corporal (IMC).

Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles séricos de HbA<sub>1c</sub> (como indicador del control metabólico) y de IGF-1, cuyos valores también se convirtieron en puntajes Z según los datos de referencia para la población de Asia.

Mediante DXA se conoció el contenido mineral óseo (*bone mineral content*, BMC) en gramos y el área de hueso (*bone area*, BA) en centímetros cuadrados para la totalidad del esqueleto (*total body* [TB], a excepción del cráneo) y para la columna lumbar (*lumbar spine*, LS) en 170 niños. Se calcularon los puntajes Z de la masa magra corporal (*lean body mass*, LBM) para la talla, el TBBMC para la BA (TBBA), la TBBA para la talla, el TBBMC para la LBM y la DMO aparente de columna lumbar (*lumbar spine bone mineral apparent density*, LSBMAD).

Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t*, con modelos de varianza (ANOVA) y con pruebas *post-hoc* de Tukey. Mediante modelos de regresión lineal se identificaron los factores que afectan los puntajes Z de la talla (HAZ) y la TBBA para los puntajes Z de la talla.

Los efectos de la diabetes sobre el tamaño de los huesos y la mineralización se analizaron con el método propuesto por Molgaard y colaboradores. La influencia de la diabetes sobre la LBM y la mineralización se determinó con el método de Crabtree y colaboradores.

Los enfermos tenían 11.1 años en promedio; no se registraron diferencias importantes en los puntajes Z para el peso y el IMC entre los sexos, pero sí en los

puntajes Z para la talla. Sin embargo, los pacientes con diabetes presentaron menor peso y menor talla en comparación con la población de referencia (HAZ  $-0.6 \pm 1.1$ ; WAZ  $-0.6 \pm 1$ ). Los niveles promedio de HbA<sub>1c</sub> fueron de  $10.1 \pm 1.8\%$ , de modo que los pacientes tenían un control metabólico inadecuado.

Los parámetros de composición ósea y corporal estuvieron en el espectro de la normalidad, tanto en las niñas como en los varones. Los niños presentaron valores más altos de TBBMC para los puntajes Z de TBBA respecto de las niñas ( $0.2 \pm 1.1$ , en comparación con  $-0.2 \pm 1$ ;  $p < 0.05$ ). El 12% de los niños tuvieron valores de HAZ inferiores a -2 y el 22% presentaron valores por debajo de -1. Al considerar la TBBA para los puntajes de la talla, el 6% de los pacientes presentaron puntajes por debajo de -2 y el 18%, inferiores a -1.

En los modelos de regresión lineal, la duración de la enfermedad ( $\beta = -0.180$ ,  $p = 0.000$ ) y el control metabólico ( $\beta = -0.096$ ,  $p = 0.042$ ) fueron factores predictivos negativos de la HAZ. Asimismo, al evaluar la TBBA para los puntajes Z de la talla, la duración de la enfermedad ( $\beta = -0.146$ ,  $p = 0.028$ ) y el control metabólico ( $\beta = -0.150$ ,  $p = 0.048$ ) fueron factores predictivos negativos e independientes en los niños de menor edad (estadios de Tanner 1, 2 y 3). Sólo 5 niños tenían antecedentes de fracturas; 2 de ellos presentaron facturas antes del diagnóstico de la diabetes.

Los pacientes se clasificaron en terciles según la duración de la enfermedad: menos de 6 meses, entre 6 meses y 2.5 años, y más de 2.5 años. Al aplicar el abordaje de Molgaard y colaboradores, los niños con diabetes de mayor duración tuvieron puntajes Z para la talla por edad significativamente más bajos ( $-0.31 \pm 0.92$ , respecto de  $-1.28 \pm 1.11$ ;  $p = 0.000$ , huesos cortos) y puntajes Z para la talla por BA también más bajos ( $0.12 \pm 1.62$ , en comparación con  $-0.53 \pm 0.94$ ;  $p = 0.044$ , huesos delgados). Sin embargo, el TBBMC para los puntajes Z de la TBBA no estuvieron afectados por la duración de la diabetes ( $-0.12 \pm 1.17$ , respecto de  $0.21 \pm 1.32$ ;  $p > 0.05$ ). En el grupo de pacientes con diabetes de mayor duración también se observaron puntajes Z más bajos para los niveles séricos de IGF-1 ( $-1.6 \pm 1.3$ , respecto de  $-2.6 \pm 0.7$ ;  $p < 0.05$ ). Por lo tanto, la duración de la diabetes se asoció con huesos más cortos y más delgados, pero no con trastornos de la mineralización.

Al aplicar el modelo de Crabtree y colaboradores no se encontró una relación entre la duración de la enfermedad y la LBM para la talla ( $0.17 \pm 1.32$ , respecto de  $0.07 \pm 0.90$ ,  $p = 0.865$ ) o el TBBMC para la LBM ( $-0.22 \pm 1.15$  y  $-0.42 \pm 1.16$ ,  $p = 0.633$ ). Los hallazgos en conjunto sugieren que la duración de la enfermedad afecta los parámetros de crecimiento esquelético, pero no la masa corporal magra o la mineralización esquelética.

Con la finalidad de evaluar los efectos de la pubertad sobre el TBBMC y la TBBA, los valores de los niños con diabetes se compararon con los valores de referencia según los estadios puberales. Los 2 parámetros en niños y niñas en los 3 primeros estadios de Tanner fueron comparables con los valores de la población de

referencia; sin embargo, se comprobó un descenso en los estadios Tanner 4 y 5, tal vez como consecuencia del retraso en el momento de máximo crecimiento.

Los resultados del estudio, realizado en niños y adolescentes de la India con diabetes tipo 1, indican que estos pacientes tienen huesos más cortos y angostos, en relación con la duración de la enfermedad, y especialmente los pacientes más jóvenes. Aunque los huesos estuvieron bien mineralizados, estas modificaciones podrían incrementar el riesgo de fracturas a largo plazo.

La LBM, un marcador de la masa muscular para la talla, y el TBBMC para la TBBA no estuvieron afectados. Se encontraron diferencias en relación con el sexo en el TBBMC para los puntajes Z de la TBBA no atribuibles a la edad, al control metabólico ni a la duración de la enfermedad.

Los estudios en adultos con diabetes tipo 1 mostraron una incidencia muy alta de fracturas de cadera, con aumentos del 3% al 12%. En el estudio IOWA, en el cual se estudió la población más amplia de mujeres posmenopáusicas, las pacientes con diabetes tipo 1 tuvieron 12 veces más riesgo de presentar fracturas de cadera en comparación con las pacientes sin diabetes. Los autores hacen hincapié en que los resultados de su investigación deben ser confirmados en estudios futuros longitudinales, preferentemente con TCp.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio para la totalidad de la cohorte no indican que la diabetes afecte el tamaño o la mineralización de los huesos; sin embargo, la diabetes de mayor duración se asoció con huesos más cortos y más delgados, sobre todo en los niños de menor edad. Los niños y adolescentes en los últimos estadios de la pubertad también tuvieron huesos más delgados, un fenómeno que podría aumentar, a largo plazo, el riesgo de fracturas. Estos resultados deberán ser confirmados en estudios de seguimiento a largo plazo con TCp para la valoración de los parámetros óseos en las diáfisis.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151119](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151119)

## 11 - Modelos Analíticos en el Puntaje T de la Columna

Hansen K, Blank R, Orwoll E y colaboradores

**Osteoporosis International** 25(9):2181-2188, Sep 2014

La densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar no predice la aparición de fracturas clínicas ni la DMO de la cadera, fenómeno que se atribuyó a la mayor DMO de la columna observada en los sujetos con osteoartritis o calcificación de la aorta, o en las fracturas por compresión. La *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) recomienda, en la interpretación de la DMO de la columna, excluir del análisis a las vértebras con anomalías estructurales focales visibles y los puntajes T que difieran por más de una desviación

estándar con respecto a las vértebras adyacentes. En las normativas de práctica clínica se indica evaluar al menos 2 vértebras para determinar el puntaje T de la columna, ya que no es suficiente el puntaje T de un único cuerpo vertebral para el diagnóstico de osteoporosis (por los errores asociados con esta determinación). Estas recomendaciones podrían mejorar la sensibilidad de la absorciometría de rayos X de energía dual para diagnosticar la osteoporosis, en comparación con los puntajes T derivados del análisis de 4 vértebras lumbares, pero no hay estudios prospectivos que hayan comparado estos métodos. Se han suscitado, además, discrepancias entre los médicos en cuanto a qué vértebras deben excluirse del análisis, por lo que el mismo paciente podría ser categorizado en distintas formas según el operador. Ante anomalías estructurales focales en 3 o más vértebras o discrepancias en los puntajes T no deberían utilizarse los criterios de la ISCD y esto limita su aplicación en la práctica clínica.

En estudios anteriores se sugirió que el análisis del menor valor de DMO de la columna vertebral maximizaría la sensibilidad de esta determinación para la predicción de fracturas, pero se hallaron limitaciones importantes en el estudio que evaluó esta estrategia. En una investigación canadiense con 20 478 mujeres, el menor valor de DMO mejoró la predicción de fracturas en comparación con el puntaje T entre la primera y la cuarta vértebra lumbar, hallazgo que no se replicó en 1534 hombres evaluados. El objetivo del *Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study* fue determinar los factores de riesgo de osteoporosis y fracturas en hombres ancianos, a fin de establecer el mejor método para analizar la DMO lumbar en estos pacientes.

Se realizó un estudio multicéntrico prospectivo de cohortes en el que se incluyeron hombres  $\geq 65$  años que pudieran caminar sin ayuda de otras personas y que no tuvieran antecedentes de artroplastia total de cadera. Se incluyeron 5994 hombres provenientes de 6 instituciones; se midió la DMO de la columna y el fémur proximal en la primera consulta (se analizaron los datos según 3 métodos). Se contactó a los participantes cada 4 meses durante unos 4.5 años para preguntarles por la aparición de fracturas, con revisión de la radiología e informes clínicos en caso de que refirieran estos eventos. Se definieron las fracturas por fragilidad como aquellas que aparecían luego de alguno de 3 eventos poco traumáticos: caída desde la propia altura o menos, caída asociada con cambios mínimos en la altura y posición, u otros eventos traumáticos menores (como las fracturas por compresión relacionadas con la tos). Se seleccionaron al azar como controles a algunos hombres sin fracturas. Para el análisis estadístico se utilizaron valores del área bajo la curva ROC, la prueba de Kendall y la herramienta NRI (*Net Reclassification Index*).

Se realizaron determinaciones de absorciometría de rayos X en 2000 hombres (se excluyeron 7 estudios por la presencia de cuerpos extraños dentro o cerca de la columna lumbar, o por errores en el etiquetado de las vértebras), de los cuales 484 presentaron fracturas clínicas. No fue posible determinar el puntaje T según




el método de la ISCD en 788 hombres por la presencia de 3 o más vértebras con anomalías estructurales o discrepancias en el puntaje T. Se analizaron los valores entre la primera y la cuarta vértebra lumbar en 1993 hombres y el puntaje T según la ISCD en 1205 individuos. Se detectó una alta correlación entre los puntajes T de los distintos métodos. La media de edad de los hombres en quienes se realizó la absorciometría fue de  $74 \pm 6$ , el índice de masa corporal fue de  $27 \pm 4 \text{ kg/m}^2$  y 90% eran caucásicos. De los 484 hombres con fracturas, hubo 79 casos en la cadera, 22 en la pelvis, 48 en la muñeca y 63 en las vértebras. El diagnóstico de osteoporosis fue más frecuente a menores valores de puntaje T, en especial cuando se usó la base de datos de los puntajes derivados de la primera a la cuarta vértebra lumbar en las mujeres. El diagnóstico de osteoporosis fue más probable en los hombres con fracturas ( $p < 0.001$ ) según todos los métodos utilizados. Dos médicos llevaron a cabo el análisis según los criterios de la ISCD en 200 estudios, y ambos excluyeron todas las vértebras en el 35% de los casos; los 2 obtuvieron puntajes T en el 44% de los estudios y hubo discordancia entre ellos en el 21% de los casos. La concordancia de los médicos en cuanto al diagnóstico de osteoporosis en los 87 estudios en los que ambos determinaron el puntaje T fue del 100%, con gran correlación entre los puntajes obtenidos.

Las fracturas fueron más frecuentes en los sujetos con mayor edad o menor puntaje T en la columna y la cadera, en los caucásicos y en quienes informaron al menos una fractura desde los 50 años, o que tomaban bisfosfonatos o inhibidores de la recaptación de serotonina, además de aquellos con menores puntajes de función neuromuscular, en comparación con los individuos sin fracturas. El área bajo la curva para la menor DMO de los cuerpos vertebrales fue el único método asociado con significativamente mayor posibilidad de predecir la incidencia de fracturas clínicas, incluso las vertebrales, tanto en el grupo completo como en aquellos en quienes fue posible determinar el puntaje T según la ISCD. El área bajo la curva del método de la ISCD fue superior para predecir el riesgo de fracturas vertebrales. El menor valor de puntaje T de los cuerpos vertebrales permitió reclasificar al 14% de los hombres con fracturas como individuos con osteoporosis, y se reclasificaron en forma inadecuada 9% de los sujetos sin fracturas como afectados por esa enfermedad. El 7% de los 1205 individuos posibles de clasificación mediante el método de la ISCD con fracturas fueron reclasificados adecuadamente como pacientes con osteoporosis cuando se usaron los puntajes T, en comparación con el 19% cuando se usó el valor menor de puntaje T de los cuerpos vertebrales y del 0% cuando se usaron los valores normales de DMO en las mujeres. En 4% de los 894 de estos 1205 individuos en quienes no había fracturas, el puntaje T según la ISCD se asoció con errores en la clasificación, en comparación con el 12% y el 0% cuando se usaron los valores menores de puntaje T en las vértebras y las bases de datos de DMO en las mujeres, en ese orden. El uso de los puntajes de la primera a la cuarta vértebra

lumbar y las bases de datos de valores normales en los hombres se asociaron con menor probabilidad de predicción de fracturas en comparación con los otros métodos analizados, mientras que el análisis del menor puntaje T de los cuerpos vertebrales se relacionó con la mayor sensibilidad y la menor especificidad de todas las formas de análisis. El valor predictivo negativo fue del 95% al 98% para todos los métodos, pero el valor predictivo positivo fue, en general, bajo.

En el presente análisis se evaluaron 3 métodos de determinación de la DMO que podrían predecir la incidencia de fracturas clínicas, en comparación con el método de referencia (el puntaje T de la primera a la cuarta vértebra lumbar). El área bajo la curva del menor valor de T de los cuerpos vertebrales fue el único parámetro significativamente diferente del método de referencia ( $p = 0.002$ ) como diagnóstico de osteoporosis y para la predicción de estos eventos. En un estudio previo se había observado que la sensibilidad del menor valor de T de la columna para diagnosticar osteoporosis en los varones con el antecedente de fracturas clínicas era alta en comparación con la medición de la DMO en las vértebras lumbares 1 a 4, o el puntaje T según la ISCD. Los autores concluyen que el uso del puntaje T de un único cuerpo vertebral (el menor) es un método adecuado para clasificar a los hombres ancianos con osteoporosis y predecir el riesgo de fracturas clínicas asociadas con la fragilidad, con un rendimiento similar o superior al de los otros métodos de análisis de la densitometría de la columna vertebral.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151130](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151130)

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

# Contacto directo

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 17 (2016) 27

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

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

C.P. .... Localidad .....

País..... Teléfono .....

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

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....

.....

Firma

Aclaración

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

## con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	El riesgo de una segunda fractura vertebral...	• Dr. R. Lindsay. Bone Regional Center, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, EE.UU.
1	Determinantes de los Cambios en la Densidad...	• Dr. N. M. Maalouf. Center for Mineral Metabolism and Clinical Research, University of Texas, Southwestern Medical Center, TX 75390-8885, Dallas, Texas, EE.UU.
2	Edad Basal e Intervalo hasta la Aparición...	• Dr. M. L. Gourlay. Department of Family Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, Carolina del Norte, EE.UU.
3	La Hiponatremia se Asocia con Mayor Riesgo...	• Dra. G. M. R. Usala. School of Medicine and Graduate School of Arts and Sciences, Georgetown University Medical Center, Washington DC, EE.UU.
4	Hipoparatiroidismo Normocalcémico: Prevalencia...	• Dr. R. Eastell. Academic Unit of Bone Metabolism, Sheffield, Reino Unido
5	Tumores Óseos Benignos: Revisión	• Dr. D. N. Hakim. Imperial College London, Londres, Reino Unido
6	Elevada Prevalencia de Fracturas Vertebrales...	• Dra. C. Cipriani. Department of Internal Medicine and Medical Disciplines, Roma, Italia
7	Concentración Plasmática de Vitamina D...	• Dr. H. Ohta. International University of Health and Welfare, Women's Medical Center, Tokio, Japón
8	Eventos Gastrointestinales y Terapia...	• Dr. E. S. Siris. New York Presbyterian Hospital, Columbia University Medical Center, Nueva York, EE.UU.
9	Efectos a Corto y Mediano Plazo del Reemplazo...	• Dr. S. J. Hopkins. University of Exeter Medical School, Exeter, Reino Unido
10	Diabetes Tipo 1 y Salud Ósea en Niños...	• Dr. L. Parthasarathy. Growth and Endocrine Unit, Hirabai Cowasji Jehangir Medical Research Institute, Jehangir Hospital, Pune, Maharashtra, India
11	Modelos Analíticos en el Puntaje T...	• Dr. K. E. Hansen. Rheumatology Division, Department of Medicine University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin, EE.UU.

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 17 (2016) 27-28

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Con qué complicación se asoció el uso de bisfosfonatos a largo plazo?	A) Mayor riesgo de fracturas vertebrales. B) Mayor riesgo de cáncer de pulmón. C) Mayor riesgo de fracturas atípicas de la tibia. D) Mayor riesgo de fracturas atípicas del fémur.
2	¿Cuáles son los factores que deben tenerse en cuenta al momento de indicar una nueva valoración de la densidad mineral ósea, en las mujeres sanas posmenopáusicas en quienes la primera densitometría ósea se realiza entre los 50 y los 64 años?	A) Los puntajes T. B) La edad al momento del primer estudio. C) Los factores adicionales de riesgo de osteoporosis. D) Todos ellos.
3	¿Cuál es la relación entre el sodio y el hueso?	A) Los osteoblastos activos liberan sodio a la sangre. B) El sodio es quelante del calcio en la sangre. C) Una parte importante del sodio corporal se acumula en el hueso. D) El sodio no tiene ninguna relación con el mineral óseo.
4	¿Cuál de los siguientes trastornos se caracteriza por presentar niveles normales de calcio, disminución de la PTH y de los marcadores de recambio óseo?	A) Hiperparatiroidismo normocalcémico. B) Hipoparatiroidismo normocalcémico. C) Hipercalcemia independiente de PTH. D) Hiperparatiroidismo secundario.
5	¿Cuáles son los tumores óseos benignos con mayor riesgo de transformación maligna?	A) El tumor óseo de células gigantes. B) El quiste óseo aneurismático. C) Ambos. D) Los osteomas.

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 17 (2016) 27-28

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Mayor riesgo de fracturas atípicas del fémur.	En los últimos años se observó que en pacientes tratados en forma prolongada con estos fármacos había mayor riesgo de fracturas atípicas del fémur.	D
2	Todos ellos.	La decisión de indicar una nueva densitometría, en las mujeres posmenopáusicas jóvenes sin osteoporosis, debe basarse en todos estos aspectos, y no sólo en la densidad mineral ósea al momento del primer estudio.	D
3	Una parte importante del sodio corporal se acumula en el hueso.	Una fracción importante del sodio presente en el cuerpo se acumula en el hueso, por lo que estas estructuras son reservas potencialmente utilizables de este mineral durante períodos de estrés en la homeostasis.	C
4	Hipoparatiroidismo normocalcémico.	El hipoparatiroidismo normocalcémico se caracteriza por presentar niveles normales de calcio, disminución de la PTH y marcada disminución de los marcadores de recambio óseo, sin disminución significativa de la densidad mineral ósea.	B
5	Ambos.	Estos 2 tipos de tumores óseos benignos, por su riesgo de transformación maligna, requieren un tratamiento más intensivo que el resto de estas lesiones.	C

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

**GADOFEROL®.** Solución Oral. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Cada frasco de 2 ml de GADOFEROL® contiene: Colecalciferol (Vitamina D3 100.000 UI) 2,5 mg. Excipientes c.s.p. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Vitaminoterapia D por vía oral. La vitamina D optimiza la absorción y la utilización del fosfato y del calcio, para la normal calcificación del hueso. Actúa en conjunto con la calcitonina y la hormona paratiroidea, regulando la calcemia, mediante un incremento de los niveles plasmá-

ticos de calcio y fosfato. Código ATC: A11CC05. INDICACIONES: Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D: raquitismo, osteomalacia. Prevención y el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con inapropiada ingesta de calcio y/o de vitamina D con los alimentos. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Este medicamento se debe tomar por vía oral. Puede administrarse puro o diluido en un poco de agua (puede quedar turbia) o leche de la mamadera. La posología de la vitamina D debe adecuarse a cada caso según el criterio médico. Prevención del raquitismo en niños hasta 5 años: un frasco monodosis cada 3 meses hasta el quinto año. Esta dosis puede duplicarse si el niño se expone poco al sol, o si su piel es muy pigmentada. No exceder los 10 a 15 mg por año (o sea 4 a 6 frascos monodosis por año). Profilaxis de la carencia vitamínica en el niño mayor y el adolescente: un frasco monodosis cada 3 meses en período de escaso sol. Prevención de la carencia de vitamina D en la mujer embarazada: un frasco monodosis en toma única hacia el 6to mes de gestación. Prevención de la carencia de vitamina D en el adulto y personas de edad: un frasco monodosis cada 3 meses. Tratamiento de carencia de vitamina D en el adulto y personas de edad: uno o dos frascos monodosis por mes. CONTRAINDICACIONES: Hipervitaminosis D, hipercalcemia, osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: insuficiencia renal, arteriosclerosis, hipersensibilidad a la vitamina D, sarcoidosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: El margen entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica es estrecho. Debe ajustarse la dosis tan pronto como se observe una mejoría clínica. La administración debe efectuarse bajo supervisión médica. El consumo en la dieta de alimentos fortificados con vitamina D debe reajustarse para evitar las alteraciones por la sobredosificación de vitamina D o análogos. Embarazo: No se han documentado inconvenientes con la ingesta de los requerimientos diarios de vitamina D. Sin embargo, puede ser peligroso para la madre y el feto, recibir excesivas cantidades de vitamina D. En embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D puede presentarse hipoparatiroidismo, hipercalcemia y en lactantes un síndrome de facies particular (tipi diablo) retardo mental y estenosis congénita de aorta. Amamantamiento: No se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales, si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D. Empleo en pediatría: Puede detenerse el crecimiento, en niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D. El uso en pacientes pediátricos debe realizarse bajo estricto control médico. Empleos en ancianos: En este grupo etario las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Pacientes bajo terapia anticonvulsiva: Para prevenir la osteomalacia, los pacientes que reciben terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D. Interacciones medicamentosas: El colestipol, la colestiramina y/o los aceites minerales reducen la absorción a nivel intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban administrarse en forma conjunta se deben aumentar la dosis de vitamina D en forma adecuada. Fármacos anticonvulsivantes y barbitúricos pueden reducir el efecto de la vitamina D, por acelerar su metabolismo hepático enzimático-inducido. Medicamentos empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D: los bisfosfonatos (como el pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida. Disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D, los antiácidos a base de sales de aluminio. En la terapia de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina, si se administran conjuntamente. Pueden incrementar el riesgo de hipercalcemia, los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D. En pacientes digitalizados la administración conjunta de vitamina D puede generar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales que contienen fosfatos puede inducir riesgo de hiperfosfatemia. REACCIONES ADVERSAS: La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en tratamientos prolongados o en una sola dosis puede conducir a una severa intoxicación. La hipercalcemia producida por la administración crónica de vitamina D puede generar: nefrocalcinosis, calcificación vascular generalizada y calcificación de otros tejidos blandos, lo que puede causar hipertensión y daño a nivel renal. Estos efectos pueden presentarse principalmente en circunstancias donde la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia. En caso de intoxicación por vitamina D puede devenir la muerte por daño vascular o renal. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: constipación (más frecuente en niños), aumento de la sed, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, cefalea, cansancio, sequedad de boca. En casos severos: prurito, dolor óseo, dolores musculares, hipertensión arterial, pérdida de peso, turbidez en la orina y/o convulsiones. PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 1 frasco con 2 ml de solución oral. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Jul-2015.

# ADROMUX<sup>®</sup>

ACIDO IBANDRONICO 150 mg

*El Ibandronato de Gador*

TAMBIEN  
x 3 comprimidos  
recubiertos



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



## PRESENTACIONES:

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

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



Gador  
Al Cuidado de la Vida

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

# Gadofero<sup>®</sup>

VITAMINA D<sub>3</sub>  
Colecalciferol 100.000 UI



## Más allá del sol

### Efectos "clásicos" de la Vitamina D sobre el metabolismo mineral y óseo <sup>1</sup>

- Mejora la absorción de calcio y fósforo favoreciendo la mineralización ósea <sup>1</sup>
- Aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas <sup>1</sup>
- Previene la osteomalacia y el raquitismo <sup>1</sup>
- Favorece la cantidad y calidad ósea <sup>1</sup>

Calidad Gador



Presentación:  
Frasco monodosis de 2 ml  
conteniendo 2,5 mg  
de Colecalciferol  
(Vitamina D<sub>3</sub> 100.000 UI)

605657 ROE 516-10

1. Mansur JL. Calcio y vitamina D: acciones moleculares e implicancias para la salud. En Uauy R, Carnuega 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/cesni/biblioteca/El-papel-del-Calcio-y-la-vitamina%20D.pdf>