

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

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

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A- Discrepancias según el área esquelética evaluada para establecer la prevalencia de osteoporosis**
Silvina Mastaglia, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Uso de Bisfosfonatos después de una Fractura y Riesgo de Nuevas Fracturas**
Bergman J, Nordström A, Nordström P
Osteoporosis International 29(4):937-945, Abr 2018..... 6
- 2 - La Disminución de la Densidad Ósea y la Afectación de la Microarquitectura y de la Resistencia Óseas Predicen la Aparición de Fracturas por Fragilidad en Mujeres Posmenopáusicas: Seguimiento a 5 Años de la Cohorte Calgary CaMos**
Burt L, Manske S, Hanley D, Boyd S
Journal of Bone and Mineral Research 33:1-9, Ene 2018 8
- 3 - El Envejecimiento del Tejido Óseo Afecta la Mineralización de las Líneas de Cemento**
Milovanovic P, Vom Scheidt A, Busse B y col.
Bone 110:187-193, Feb 2018..... 11
- 4 - Hiperparatiroidismo Primario Normocalcémico Asociado con Pérdida Progresiva de Hueso Cortical: Informe de un Caso**
Tucci J
Bone Reports 10(7):152-155, Oct 2017 13

- 5 - ¿La Osteoporosis es un Factor de Riesgo para la Fractura de Tobillo?: Comparación de la Densidad Mineral Ósea entre Grupos con Fractura de Tobillo y Control**
Lee D, Kim J, Yoo BC, Yoo J
Osteoporosis and Sarcopenia 3(4):192-194, Dic 201714

- 6 - Terapia Hormonal para la Prevención de Cuadros Crónicos en Mujeres Posmenopáusicas**
Gartlehner G, Patel S, Viswanathan M y col.
JAMA 318(22):2234-2249, Dic 201716

Novedades seleccionadas

- 7 - Consecuencias en la Salud Ósea de la Interrupción del Tratamiento con Denosumab**
Zanchetta M, Boalichuk J, Zanchetta J y col.
Osteoporosis International 29(1):41-47, Ene 2018.....18
- 8 - Pérdida de Masa Ósea: Consecuencias de la Diabetes y la Obesidad**
Leslie W, Morin S, Majumdar S, Lix L
Osteoporosis International 29(1):61-67, Ene 2018.....19
- 9 - Vulnerabilidad Elevada en los Hombres luego de una Fractura de Cadera**
Riska L, Forsén L, Holvik K y col.
Journal of the American Geriatrics Society 66(3):553-558, Mar 2018.....22
- 10 - Efectos de los Suplementos con Vitamina D sobre la Rigidez Arterial en Personas Afroamericanas**
Raed A, Bhagatwala J, Dong Y y colaboradores
PLoS Medicine 12(12):1-13, Dic 201724

Contacto directo26
 Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 27-28

GADOR EN

REUMATOLOGÍA OSTEOLOGÍA Y ENDOCRINOLOGÍA

CALCIMAX®

Citrato de calcio UltraDenso

CALCIMAX® FORTE

Citrato de calcio UltraDenso

CALCIMAX® D3

Citrato de calcio UltraDenso
Vitamina D3

CALCIMAX® D3 400

Citrato de calcio UltraDenso
Vitamina D3

GADOFEROL®

Vitamina D3
Colecalciferol 100.000 UI

CORTIPYREN® B4 – B8 – B40

Meprednisona

MARVIL® 70

Alendronato 70 mg

ADROMUX®

Ácido ibandronico 150 mg

ALLOPURINOL GADOR

Allopurinol 100 – 300 mg

ALLOPURINOL GADOR RETARD

Allopurinol 300 mg

FEBUXTAT®

Febuxostat 80 mg

ALPLAX® 0,25 – 0,5 – 1 – 2

Alprazolam

DANANTIZOL®

Metimazol 5 mg

DANANTIZOL® 20

Metimazol 20 mg

DOLVAN® 50 – 75 – 100 AP

Diclofenac sódico

DOLVAN® FLEX

Diclofenac sódico 75 mg
Pridinol 4 mg

CLINADOL® FORTE

Flurbiprofeno 100 mg

CLINADOL® FORTE AP

Flurbiprofeno 200 mg



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

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

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

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Osteoporosis y Osteopatías Médicas

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección científica

Dr. Ariel Sánchez

Comité de expertos

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

Fuentes científicas

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

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

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

A - Discrepancias según el área esquelética evaluada para establecer la prevalencia de osteoporosis *Disparities in the prevalence of osteoporosis in relation with the skeletal region evaluated*

Silvina Mastaglia

Médica, PhD, Investigadora Adjunta, Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas; Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEN), CONICET-UBA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Alicia Bagur, Médica, Directora Médica, Instituto de Investigación en Salud Pública (IDISA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Carlos Mautalen, Médico, Director General, Instituto de Investigación en Salud Pública (IDISA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

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

El conocimiento de la prevalencia de osteoporosis en una población específica es crucial para la elaboración de políticas de salud pública, sin considerar los costos económicos implícitos que tienen las fracturas por fragilidad ósea. En los últimos años han sido publicados números estudios sobre prevalencia de osteoporosis, realizados en diferentes países, lo cual involucra diferentes razas y grupos étnicos. La necesidad de una revisión periódica sobre la prevalencia de osteoporosis se fundamenta en el origen multifactorial, algunos de los cuales pueden sufrir modificaciones a través del tiempo, condicionado por la globalización cada vez más creciente.¹

Actualmente existe discrepancia en la elección del área esquelética necesaria a medir para determinar la prevalencia de osteoporosis. La *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD)² sugiere evaluar la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar (CL) y fémur total (FT), mientras que la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) sugiere medir solo el cuello femoral (CF).³

El análisis de 12 estudios de prevalencia de osteoporosis en mujeres mayores de 50 años publicados entre 2000 y 2016, correspondientes a muestras poblacionales pertenecientes a diferentes continentes (Asia [n = 8], América [n = 2], Europa [n = 1] y Oceanía [n = 1]), mostró un subdiagnóstico de la prevalencia de osteoporosis del 52% hasta los 80 años si solo se hubiera evaluado la DMO de CF. Cuando se analizó por décadas, la subestimación fue disminuyendo: 75% en la sexta década de la vida, 58% en la séptima y 22% en la octava década.⁴

Estos resultados son coincidentes con los de Mautalen y colaboradores,⁵ quienes evaluaron la prevalencia de osteoporosis en mujeres mayores de 50 años que vivían en la Ciudad de Buenos Aires y alrededores, las cuales, mediante un anuncio periodístico, fueron invitadas a realizar un examen de DMO. Se evaluaron los estudios correspondientes a 5448 mujeres, realizados durante el período comprendido entre noviembre de 2012 y julio de 2014. Los autores observaron un subdiagnóstico de la prevalencia de osteoporosis del 53% si esta hubiera sido estimada solo por la DMO de CF. Wright y colegas comunicaron resultados similares en un análisis correspondiente a la población de los Estados Unidos, que alcanzó un 54% el subdiagnóstico de osteoporosis basado solo en la DMO de CF.⁶

Estos resultados pueden ser explicados por el hecho de que en los primeros años de la menopausia se observa un incremento del remodelamiento óseo debido a la disminución en los niveles séricos de estrógenos. Se estima que en los primeros cinco años de la menopausia se produciría una pérdida promedio de masa ósea del 3% anual, principalmente en las áreas de hueso trabecular, y del 0.5% anual en otros sitios esqueléticos.⁷ Durante la menopausia temprana (50 a 65 años) la tasa de pérdida ósea es mayor en el hueso trabecular de los cuerpos vertebrales, en comparación con el hueso trabecular de otros sitios esqueléticos y del hueso cortical, estimándose una tasa de pérdida aproximada de 1.0% a 1.4% anual, lo cual representaría, a 15 años de inicio de la menopausia, una pérdida de masa ósea aproximada del 21%.⁸ Este es el fundamento por el cual debería incluirse la evaluación de la DMO de CL para estimar la prevalencia de osteoporosis.

A medida que aumenta la edad, el subdiagnóstico de la prevalencia de osteoporosis, cuando es estimada solo por la DMO de CF, disminuye. Esto se explica a partir de las calcificaciones de partes blandas y los cambios anatómicos observados en CL asociados con la edad (calcificación de la aorta, artrosis, osteofitos, etcétera), hallazgos que presentan una prevalencia del 61% en las imágenes ra-

diológicas de CL correspondientes a mujeres mayores de 60 años, razón por la cual la evaluación de la DMO de CL pierde sensibilidad y especificidad como área esquelética para estimar la prevalencia de osteoporosis.⁹

Finalmente, y tal vez el punto más importante, es si la medición de la DMO de una sola o de varias áreas esqueléticas mejora la estimación de la tasa de fracturas. Leslie y colaboradores¹⁰ analizaron los estudios de DMO correspondientes a 16 505 mujeres mayores de 50 años que vivían en la provincia de Manitoba, Canadá, por un período de seguimiento de 3.2 ± 1.5 años. Los autores

comunicaron que la combinación de la medición de DMO de CL y CF mejoró significativamente la predicción de fracturas vertebrales, en comparación con la evaluación única de CF en mujeres de 50 a 65 años ($p < 0.001$).

Por lo tanto, la revisión de 12 estudios de prevalencia de osteoporosis en mujeres mayores de 50 años puso de manifiesto que esta debería ser estimada mediante la evaluación de la DMO de CL y CF. Si esta fuera estimada solo con la DMO de CF habría un subdiagnóstico de aproximadamente el 50%, especialmente en la sexta y la séptima década de la vida.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com

Lista de abreviaturas y siglas

ISCD, *International Society for Clinical Densitometry*; DMO, densidad mineral ósea; CL, columna lumbar; FT, fémur total; IOF, *International Osteoporosis Foundation*; CF, cuello femoral.

Autoevaluación del artículo

El conocimiento de la prevalencia de osteoporosis en una población específica es crucial para el desarrollo de políticas de salud pública.

¿Cuál es la región anatómica que debería ser evaluada por medio de densitometría para conocer con precisión la prevalencia de osteoporosis (OP)?

A, Cuello femoral; B, Columna lumbar; C, Ambas; D, Radio distal; E, Columna cervical.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/156898

Cómo citar este artículo

Mastaglia S, Bagur A, Mautalen C. Discrepancias según el área esquelética evaluada para establecer la prevalencia de osteoporosis. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 18(6):4-5, Ago 2018.

How to cite this article

Mastaglia S, Bagur A, Mautalen C. Disparities in the prevalence of osteoporosis in relation with the skeletal region evaluated. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 18(6):4-5, Ago 2018.

Bibliografía

- Gupta SK. Prevalence of osteoporosis in women in Buenos Aires based on bone mineral density at the lumbar spine and femur. *J Clin Densitom* 19:405-406, 2016.
- International Society for Clinical Densitometry. ISCD Official positions-adult. Middletown, CT, International Society for Clinical Densitometry, 2013.
- Kanis JA, Burtel N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 19:399-428, 2008.
- Mastaglia S, Bagur A, Mautalen C. Prevalencia

de osteoporosis: discrepancia de acuerdo a las áreas esqueléticas de medición. *Actual Osteol* 12:162-168, 2016.

- Mautalen C, Schianchi A, Sigal D, et al. Prevalence of osteoporosis in women in Buenos Aires based on bone mineral density at the lumbar spine and femur. *J Clin Densitom* 19:471-476, 2016.
- Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res* 29:2520-2526, 2014.
- Drake MT, Khosla S. The role of sex steroids in the pathogenesis of osteoporosis. In: Clifford Rosen (eds). *Primer on the metabolic bone diseases and*

disorders of mineral metabolism (eighth edition). Wiley-BlackWell, pp. 367-375, 2013.

- Parfitt AM. Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling. Implications for the understanding of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D and Kelsey J. (eds). *Osteoporosis*. Academic Press; 1996. Pp. 315-329.
- Liu G, Peacock M, Eilam O, Dorulla G, Braunstein E, Johnston CC. Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women. *Osteoporos Int* 7:564-569, 1997.
- Leslie WD, Lix LM, Tsang JF, et al. Single-site vs. multisite bone density measurement for fracture prediction. *Arch Intern Med* 167:1641-1647, 2007.

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 - Uso de Bisfosfonatos después de una Fractura y Riesgo de Nuevas Fracturas

Bergman J, Nordström A, Nordström P

Umeå University, Umeå, Suecia

[Bisphosphonate Use after Clinical Fracture and Risk of New Fracture]

Osteoporosis International 29(4):937-945, Abr 2018

Los bisfosfonatos son beneficiosos para disminuir el riesgo relativo de nuevas fracturas en pacientes mayores de 50 años con antecedentes de una fractura previa. Queda aún por determinar si este efecto beneficioso se observa en todos los pacientes o solamente en aquellos con osteoporosis.

El tratamiento con antiosteoporóticos en adultos mayores tiene el objetivo de reducir el riesgo elevado de fracturas que presentan los ancianos con esta enfermedad. Si bien el tratamiento antiosteoporótico en las personas que ya han sufrido una fractura se asocia inicialmente con una elevación del riesgo de nuevas fracturas, el riesgo relativo desciende en el tiempo y es evidente el efecto beneficioso. De acuerdo con metanálisis recientes, el riesgo de nuevas fracturas en ancianos que ya han sufrido una es aproximadamente el doble del de los ancianos sin fracturas previas. Si bien se cree que este incremento del riesgo es multifactorial, la edad avanzada y la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) parecen ser los factores de riesgo principales. Se recomienda, en consecuencia, que en los adultos mayores de 50 años que sufren cualquier fractura esquelética debe pesquisarse la presencia de osteoporosis (puntaje $T \leq -2.5$).

El tratamiento con antiosteoporóticos, por otro lado, no está reservado solamente para los pacientes con osteoporosis documentada, sino también para los adultos que han presentado fracturas ante un traumatismo leve, para los adultos que tienen puntajes FRAX elevados, o para los pacientes con ambos criterios. Las fracturas por traumatismo grave, sin embargo, también pueden asociarse con baja DMO y con riesgo de nuevas fracturas.

Los bisfosfonatos son los fármacos antiosteoporóticos más frecuentemente utilizados. Estudios clínicos previos han demostrado que los bisfosfonatos pueden evitar nuevas fracturas en pacientes que han presentado previamente fracturas vertebrales o fracturas de caderas. Sin embargo, solo existen estudios de

observación que hayan mostrado que los bisfosfonatos reducen el riesgo de nuevas fracturas luego de presentar fracturas en otros sitios esqueléticos.

El objetivo de este estudio fue analizar, en una cohorte nacional de ancianos de ambos sexos que habían sufrido una fractura previa, si el uso de bisfosfonatos se asociaba con menor riesgo de nuevas fracturas.

Pacientes y métodos

Para el estudio se utilizaron datos de residentes ≥ 50 años al 31 de diciembre de 2005, en Suecia. Los datos provinieron de 5 registros nacionales, que contenían datos sobre: diagnósticos médicos en pacientes internados (desde 1987), diagnósticos médicos en pacientes asistidos por especialistas en forma ambulatoria (desde 2001), medicamentos prescritos (desde 2005), casos de cáncer (desde 1958), causas de muerte, situación conyugal, nivel de educación, salud laboral y seguros de salud. Los datos fueron anonimizados para su análisis y el protocolo de investigación fue aprobado por un comité de ética regional y por un comité revisor nacional.

Se incluyeron en el análisis los pacientes que habían sufrido una fractura clínica entre 2006 y 2011, y que no hubieran recibido bisfosfonatos previamente (no usuarios). Los pacientes a los que se les hubiera administrado bisfosfonatos (alendronato, risedronato o ácido zoledrónico) en los 6 meses previos al estudio fueron considerados como controles (usuarios). La relación usuarios/no usuarios fue 1:3.

Se eligió como variable principal de resultado la aparición de nuevas fracturas clínicas. Los sitios considerados fueron cuello, costillas, esternón, columna vertebral torácica, columna vertebral lumbar, pelvis, hombro, brazo, antebrazo, fémur, pierna, tobillo y pie. Se consideraron como potenciales factores de confusión los diagnósticos de accidente cerebrovascular, demencia, diabetes, depresión, insuficiencia renal, infarto de miocardio, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer.

La DMO de los usuarios y de los no usuarios fue comparada en un subgrupo de pacientes. La DMO fue determinada por el método de la absorciometría de rayos X de energía dual, después de la fractura inicial pero antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos. El grupo de referencia para el cálculo del puntaje T estuvo formado por mujeres de etnia blanca, no hispanas.

El seguimiento clínico de cada participante se hizo hasta la aparición de la variable de resultado, hasta el fallecimiento o hasta el 31 de diciembre de 2011 (cualquiera fuera el primer evento en ocurrir). La



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

mediana de la duración de seguimiento fue similar para todas las variables de resultado, por lo que en este estudio se informa solo la variable "fracturas clínicas".

Los resultados se analizaron en intervalos de 6 meses y se calcularon las tasas de incidencia para estos intervalos. Los *hazard ratios* (HR) se obtuvieron mediante modelos de regresión de Cox. Se analizó la presencia de tendencias con pruebas de puntaje para la correlación entre la variable tiempo y los valores residuales de Schoenfeld escalonados. Se compararon los HR ajustados por factores de confusión con los HR sin ajustar; no se encontraron diferencias, por lo que se informan los HR sin ajustar.

Los puntajes T se compararon con pruebas de la *t* bilaterales. Se realizaron análisis de sensibilidad con distintas exigencias para el diagnóstico de inclusión. Se informan los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Los registros aportaron datos de 3 329 400 individuos ≥ 50 años. Durante el período de estudio se registraron 280 295 fracturas clínicas (260 353 fracturas en pacientes que no habían recibido bisfosfonatos previamente). Entre los pacientes no usuarios de bisfosfonatos, el 8.5% ($n = 22\ 242$) recibió un bisfosfonato luego de la fractura. La cohorte definitiva estuvo compuesta por 83 104 pacientes emparejados (26.3% de usuarios de bisfosfonatos, $n = 21\ 865$).

La edad promedio fue de 72 años y el 27.5% de los pacientes tenía más de 80 años. El 11% eran hombres. La mediana de tiempo entre la fractura inicial y el comienzo del tratamiento con bisfosfonatos fue de 6.7 meses. Las fracturas iniciales se produjeron en los siguientes sitios: pie o cuello ($n = 26$, 0.0%), pelvis, tórax, columna lumbar o columna torácica ($n = 5921$, 7.1%), pierna o tobillo ($n = 8696$, 10.5%), hombro o brazo ($n = 13\ 406$, 16.1%), fémur ($n = 24\ 273$, 29.2%) y antebrazo ($n = 30\ 782$, 37.0%).

El bisfosfonato más utilizado fue el alendronato ($n = 19\ 394$, 88.7%), seguido por el risedronato ($n = 1977$, 9.0%) y por el ácido zoledrónico ($n = 494$, 2.3%). El 5.7% de los pacientes ($n = 1247$) cambió de bisfosfonato durante el estudio. La mediana de tiempo entre la indicación inicial de bisfosfonatos y la indicación final de ellos fue 21.6 meses (rango intercuartílico: 7.7 meses a 40.3 meses) para las formulaciones orales (alendronato y risedronato), y de 11.1 meses (rango intercuartílico: 0.0 meses a 15.1 meses) para la formulación intravenosa (ácido zoledrónico). La mediana de seguimiento fue de 1.8 años. El porcentaje de fallecimientos fue menor en los usuarios de bisfosfonatos ($n = 2070$, 9.5%) que en los no usuarios ($n = 7716$, 12.6%).

Durante el período transcurrido entre la fractura inicial y la iniciación del tratamiento con bisfosfonatos, la tasa de nuevas fracturas fue mayor en aquellos que luego serían usuarios que entre los no usuarios ($n = 175.1/1000$ personas-años frente a $n = 75.9/1000$ personas-años; HR = 2.30, IC 95%: 2.19 a 2.41). La

tasa de nuevas fracturas durante los primeros 6 meses del estudio fue también mayor entre los usuarios que entre los no usuarios ($n = 128.8/1000$ personas-años frente a $n = 90.2/1000$ personas-años; HR = 1.41, IC 95%: 1.32 a 1.51). Estas diferencias entre tasas disminuyeron con el tiempo: entre los meses 12 y 18 del estudio, las tasas de nuevas fracturas entre usuarios y no usuarios eran similares. Una evolución similar se observó para algunas fracturas específicas, como la fractura de cadera.

En los análisis de subgrupos, se observaron resultados similares en los pacientes mayores de 80 años y en los menores de esa edad, así como entre las mujeres y los hombres. Tampoco se encontraron diferencias en los resultados en relación con el sitio de la fractura inicial. La tasa de insuficiencia renal fue ligeramente superior en el grupo de usuarios de bisfosfonatos que en el grupo de no usuarios durante la mayor parte del período de seguimiento. Después de ajustar los resultados por las enfermedades concurrentes, la tasa de insuficiencia renal mostró ser algo menor en el grupo de usuarios.

Los datos sobre DMO estuvieron disponibles para 350 pacientes ($n = 177$ usuarios de bisfosfonatos, 50.6%). La DMO fue menor en pacientes que pasaron a ser usuarios de bisfosfonatos que en aquellos no usuarios (puntaje T del cuello femoral -1.32 frente a -0.74, $p < 0.001$).

En los análisis de sensibilidad, se observó una disminución de la tasa de fracturas cuando se aplicó una definición más estricta de "nueva fractura". La disminución de los HR con el tiempo, sin embargo, fue similar después de los análisis.

Discusión y conclusiones

Este estudio en una población de adultos mayores que habían tenido una fractura clínica previa mostró que aquellos que recibieron tratamiento con bisfosfonatos, posteriormente a la fractura inicial, tenían un riesgo mayor de nuevas fracturas (antes de recibir el tratamiento) que los que no recibieron ese tratamiento. El riesgo relativo de nuevas fracturas disminuyó con el tiempo; a los 18 meses de seguimiento, el riesgo fue similar entre usuarios y no usuarios. Los autores interpretan el mayor riesgo inicial de nuevas fracturas en los usuarios de bisfosfonatos como debido a que los médicos indican este tratamiento a los pacientes de mayor riesgo, especialmente a aquellos con baja DMO. Este factor de confusión (sesgo de indicación) explica el mayor riesgo de nuevas fracturas observado inicialmente en los pacientes que comienzan el tratamiento con bisfosfonatos. La presencia del sesgo de indicación impide estimar correctamente la reducción del riesgo relativo, porque los riesgos basales no están balanceados entre los usuarios de bisfosfonatos y los no usuarios. Sin embargo, los autores señalan que, a pesar del sesgo de indicación, el estudio mostró la disminución en el tiempo del riesgo relativo de fracturas para los pacientes tratados con bisfosfonatos. Por otro lado, esta disminución del riesgo relativo de nuevas fracturas se observó para todos los tipos de

fracturas iniciales, cuando los estudios previos la habían observado solamente en los pacientes que habían presentado inicialmente fractura de cadera o fractura vertebral.

El efecto de los bisfosfonatos en la prevención de nuevas fracturas según la DMO del paciente no está aún claro. Algunos estudios mostraron un efecto protector en pacientes que no presentaban osteoporosis u osteopenia, pero otros trabajos no pudieron demostrar este efecto. Los autores concluyen que, hasta el momento, no se sabe con certeza si es necesario restringir el tratamiento con bisfosfonatos a los pacientes con osteoporosis.

En el presente estudio se analizaron los resultados en pacientes mayores de 80 años, una población de individuos que a menudo son excluidos de los ensayos clínicos. Los resultados de esta investigación sugieren que los mayores de 80 años parecen beneficiarse menos del tratamiento con bisfosfonatos, probablemente debido a la mayor tendencia a caídas, que contrarresta los efectos beneficiosos de los antiosteoporóticos. Cuando se elimina este factor de confusión, el efecto de los bisfosfonatos en mayores de 80 años no parece diferir significativamente del efecto en los menores de 80 años. El estudio encontró similares resultados en hombres y en mujeres, un hallazgo previamente informado en otros estudios.

El riesgo de fracturas disminuyó en el tiempo también en los pacientes a los que no se administraron bisfosfonatos, probablemente porque el riesgo de nuevas fracturas es máximo en el período cercano a la fractura previa. En los usuarios de bisfosfonatos, el riesgo relativo de nuevas fracturas fue más bajo en los primeros 6 meses de tratamiento que en el período entre la fractura inicial y el comienzo del tratamiento.

Los usuarios de bisfosfonatos no presentaron mayor riesgo de insuficiencia renal que los no usuarios. Sin embargo, los autores previenen que la presencia de insuficiencia renal previa es una contraindicación para el uso de bisfosfonatos.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, la disminución observada de los HR pudo deberse a fracturas que ocurrieron primero en los usuarios de bisfosfonatos con alto riesgo, frente a los usuarios con bajo riesgo (sesgo por depleción de sujetos susceptibles). En segundo lugar, las fracturas vertebrales clínicas estuvieron probablemente subregistradas en el estudio, ya que en Suecia este tipo de fracturas son habitualmente tratadas en forma ambulatoria por el médico de atención primaria. En tercer lugar, el uso de ácido zoledrónico estuvo probablemente subregistrado si el fármaco se administró durante una internación. En cuarto lugar, la incidencia de nuevas fracturas puede haber sido sobreestimada, ya que su incidencia disminuyó sustancialmente cuando solamente las fracturas en sitios no fracturados previamente fueron catalogadas como fracturas nuevas. La definición estricta pudo a su vez haber llevado a una subestimación de la incidencia de nuevas fracturas, aunque con disminuciones similares de los riesgos relativos. En último lugar, el cuidado

preventivo podría también haber tenido influencia en las disminuciones de los riesgos relativos.

Por otro lado, la principal fortaleza del estudio radica en su amplia cobertura nacional de pacientes tratados con bisfosfonatos, lo que implica que se trató de una cohorte representativa de la diversidad de individuos observados en la práctica clínica,

En conclusión, el estudio mostró el efecto beneficioso de los bisfosfonatos para disminuir el riesgo relativo de nuevas fracturas en pacientes mayores de 50 años con antecedentes de una fractura previa. Queda aún por determinar si este efecto beneficioso se pone de manifiesto en todos los pacientes o solamente en aquellos con osteoporosis.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157459

2 - La Disminución de la Densidad Ósea y la Afectación de la Microarquitectura y de la Resistencia Óseas Predicen la Aparición de Fracturas por Fragilidad en Mujeres Posmenopáusicas: Seguimiento a 5 Años de la Cohorte Calgary CaMos

Burt L, Manske S, Hanley D, Boyd S

University of Calgary, Calgary, Canadá

[Lower Bone Density, Impaired Microarchitecture, and Strength Predict Future Fragility Fracture in Postmenopausal Women: 5-Year Follow-up of the Calgary CaMos Cohort]

Journal of Bone and Mineral Research 33(4)1-9, Ene 2018

El envejecimiento se asocia con aumento del riesgo de fracturas óseas resultante de la afectación de la composición, la resistencia y la estructura ósea. No obstante, el máximo de masa ósea podría ser un determinante más acentuado al evaluar el riesgo de fracturas por fragilidad.

Es sabido que el envejecimiento se asocia con aumento del riesgo de fracturas óseas resultante de la afectación de la composición, la resistencia y la estructura ósea. En la actualidad, el diagnóstico de osteoporosis tiene lugar mediante la valoración de la densidad mineral ósea (DMO) con el uso de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), ante la obtención de un puntaje T menor o igual a -2.5 . Más allá de la valoración de la osteoporosis mediante DXA, se estima que la mayoría de las fracturas no vertebrales observadas en mujeres osteoporóticas tienen lugar en ausencia de dicho criterio. En consecuencia, existen otros factores que contribuyen con el aumento del riesgo de fracturas.

La utilización de tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT; *high-resolution peripheral quantitative computed tomography*) es útil para evaluar la microarquitectura ósea. Asimismo, permite valorar la resistencia del tejido óseo según los resultados del análisis efectuado a nivel de la tibia y el radio. De hecho, en estudios anteriores

se informó la superioridad de la HR-pQCT frente a la DXA para evaluar las características de las fracturas. Es decir, existirían características estructurales evaluadas mediante HR-pQCT que contribuyen con la disminución de la solidez ósea, aumentan el riesgo de fracturas y no pueden ser identificadas mediante DXA. Más allá de lo antedicho, no se cuenta con estudios prospectivos suficientes sobre el uso de HR-pQCT con el fin de evaluar el riesgo de fracturas. Además, los resultados obtenidos en estudios realizados mediante DXA son heterogéneos.

El presente estudio se llevó a cabo mediante el uso de HR-pQCT en pacientes de sexo femenino con el objetivo de definir la utilidad de los parámetros óseos para predecir la aparición de fracturas por fragilidad. En segundo lugar, los autores evaluaron la existencia de una asociación entre las fracturas y la velocidad de pérdida del tejido óseo.

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en integrantes de la cohorte *Calgary* del *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* (CaMos). Los participantes del presente análisis fueron mujeres mayores de 60 años que completaron cuestionarios anuales sobre la aparición de fracturas. Los autores compararon a las mujeres que habían padecido fracturas por fragilidad frente a aquellas que no presentaron dicho cuadro durante el período de seguimiento. La información fue recabada con una frecuencia anual, mediante la aplicación de cuestionarios sobre el antecedente de fracturas, los tratamientos recibidos, el estado de salud y nutricional y el estilo de vida. Ante la aparición de una nueva fractura, se aplicó un cuestionario adicional con el fin de conocer en detalle las características de la lesión. Además, se tuvo en cuenta si las fracturas habían sido por fragilidad, es decir, si no habían resultado de un traumatismo. También se recabó información sobre la realización de actividad física y sus características. Otros parámetros de interés incluyeron el peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC).

La DXA tuvo lugar mediante un procedimiento estandarizado, con la participación de técnicos entrenados. Su aplicación permitió obtener un puntaje T para la cadera izquierda, el cuello femoral izquierdo y la columna lumbar, con una precisión acorde con los requerimientos de la *International Society for Clinical Densitometry 2015*. El resultado fue utilizado con el fin de clasificar a las participantes de acuerdo con la DMO y la presencia de osteoporosis. Las participantes también fueron evaluadas mediante un protocolo estandarizado de HR-pQCT. Las zonas de interés fueron el radio y la tibia en su región distal. Los parámetros evaluados incluyeron la DMO total y trabecular volumétrica y la cantidad, el espesor y la separación trabecular. También se midieron el área transversal total y la DMO, el espesor y la porosidad cortical.

Las diferencias entre los grupos fueron comparadas mediante las pruebas de la *t* y de *chi* al cuadrado. Esto permitió estimar las diferencias según la presencia o la ausencia de fracturas. También se comparó el cambio

anual de los parámetros de interés obtenidos ante la aplicación de DXA y HR-pQCT, entre otras variables. El riesgo de fracturas fue calculado según la edad, la talla, el peso, el nivel de actividad física, la DMO y el resultado de la HR-pQCT.

Resultados

Participaron 163 mujeres posmenopáusicas, mayores de 60 años, en su mayoría de origen caucásico, quienes fueron evaluadas durante un seguimiento de 5 ± 0.5 años. El 14% de las participantes presentó fracturas por fragilidad ubicadas en las extremidades superiores o inferiores y en el torso. En el 85% de los casos, las fracturas fueron confirmadas mediante rayos X. Además, en el 9% de las mujeres se observó más de una fractura por fragilidad.

Las mujeres que presentaron fracturas no difirieron significativamente frente a aquellas que no presentaron fracturas al evaluar la edad, la talla, el peso, el IMC y el consumo de calcio y vitamina D al inicio del estudio. En cuanto a las mujeres que recibían tratamiento con drogas antiosteoporóticas, los fármacos más utilizados fueron los bisfosfonatos. La clasificación de las mujeres según la DMO indicó un predominio de casos con DMO normal o disminuida frente a los casos de osteoporosis. La evaluación de la cantidad de horas semanales de ejercicio físico indicó que las mujeres que presentaron fracturas se ejercitaban en mayor medida, en comparación con las mujeres que no presentaron dicho cuadro.

La evaluación de las enfermedades clínicas que podrían afectar la salud ósea indicó que el 26% y el 14% de las mujeres que no presentaron fracturas o que presentaron dicho cuadro recibían diuréticos al inicio del estudio, respectivamente. La DMO fue inferior entre las mujeres que se fracturaron en comparación con aquellas que no presentaron fracturas. La evaluación del radio mediante HR-pQCT indicó que las mujeres con fracturas presentaban una DMO total y trabecular inferior, así como una cantidad menor de trabéculas y aumento de la separación trabecular, en comparación con las mujeres que no presentaron fracturas. La evaluación de la tibia indicó una asociación entre la aparición de fracturas por fragilidad y la disminución de la DMO total y trabecular y del espesor cortical y aumento del área cortical, total y trabecular, en comparación con lo observado en ausencia de fracturas.

Ambos grupos presentaron cambios significativos ante la evaluación de la microarquitectura ósea. No obstante, el índice de pérdida de tejido óseo no difirió significativamente entre los grupos y la magnitud de efecto asociada con el cambio de porcentaje de pérdida ósea fue baja. No se observaron diferencias significativas entre los grupos al analizar la modificación del tejido óseo. Los cambios de la DMO total y cortical, de la porosidad cortical, del área total y cortical y del área trabecular fueron notorios. El índice de pérdida ósea total a nivel de la cadera fue mayor entre las pacientes que presentaron fracturas y tenían antecedentes de dicho cuadro, en comparación con lo observado en ausencia de fracturas. No se identificaron

otras variables diferentes entre ambos grupos. Por ejemplo, la cantidad de minutos semanales de actividad física y la porosidad cortical tibial no difirieron significativamente según la presencia o la ausencia de fracturas.

El análisis univariado indicó que, de acuerdo con los resultados de la DXA, la disminución de la DMO regional del cuello femoral se asoció con aumento significativo de la probabilidad de fracturas por fragilidad. Asimismo, a nivel del radio, la disminución de la DMO total y trabecular, de la cantidad de trabéculas y de la DMO regional se asoció con aumento significativo del riesgo de fracturas por fragilidad. En cuanto a la evaluación del radio, los resultados indicaron que las fracturas por fragilidad fueron significativamente más probables ante la disminución de la DMO total y trabecular y de la cantidad de trabéculas. Además, el aumento de la separación trabecular se asoció con aumento del riesgo de fracturas por fragilidad. La exploración de la tibia permitió observar una asociación entre la disminución de la DMO total y trabecular y del espesor y el área cortical y el aumento significativo de la probabilidad de fracturas por fragilidad. El incremento del área total y trabecular también se asoció con aumento del riesgo de fracturas.

La aplicación de modelos multivariados que incluyeron la consideración del antecedente de fracturas, la edad, la talla, el peso, el uso de drogas antiosteoporóticas, el nivel de actividad física y la DMO total o regional no arrojó resultados significativamente diferentes, en comparación con lo observado ante el análisis univariado. Mientras que la consideración de los minutos de actividad física semanales aumentó la utilidad del modelo, el agregado de otros parámetros no tuvo dicho efecto.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en mujeres mayores de 60 años, la calidad ósea inicial influye sobre el riesgo de fracturas por fragilidad en mayor medida que con la modificación de dicha calidad. Concretamente, la aparición de fracturas por fragilidad se asoció con la afectación de la densidad, la microarquitectura, la geometría y la resistencia ósea. En cambio, el índice de modificación de los parámetros evaluados mediante diagnóstico por imágenes no difirió según la presencia o la ausencia de fracturas óseas. En coincidencia con lo hallado en otros estudios, el riesgo de fracturas por fragilidad aumentó ante la observación inicial de valores bajos al evaluar la densidad ósea trabecular, la separación trabecular y la cantidad de trabéculas a nivel del radio. No obstante, en el presente estudio se observó una asociación entre el riesgo de fracturas por fragilidad y el espesor cortical o el área ósea total, cortical y trabecular. Este hallazgo no tuvo lugar en otros estudios, según indicaron los autores.

El período de seguimiento aplicado fue de 5 años, lo cual coincide con los resultados informados por otros autores, según los cuales la aparición de fracturas por fragilidad tuvo lugar luego de un promedio de 4.9 años.

No se halló una asociación entre la modificación de los indicadores de salud ósea y el riesgo de fracturas. Si bien en otros estudios se informaron datos similares, también se verificó una asociación entre el índice de pérdida de tejido óseo y el riesgo de fracturas. Debe considerarse que aproximadamente la mitad de las participantes recibían drogas antiosteoporóticas, lo cual dificulta la interpretación de los resultados. Por ejemplo, la administración de dicho tratamiento podría vincularse con la ausencia de cambios de la densidad ósea durante el período de seguimiento. Además, la precisión de la evaluación mediante DXA podría haber limitado la valoración de los cambios de la densidad ósea, aunque el uso de HR-pQCT fue de utilidad para interpretar los hallazgos.

Puede sugerirse que la evaluación de la microarquitectura trabecular del radio debería tener lugar cada más de 5 años, aunque el intervalo de seguimiento debe definirse según el estado de salud de cada individuo y la presencia de variables que puedan afectar la salud ósea. Los autores consideran que, en la población general, la valoración de la salud esquelética cada 5 años no aporta información sobre el riesgo de fracturas por fragilidad. Los procesos relacionados con la edad que incluyen la afectación de la microarquitectura trabecular, la resorción endocortical y la pérdida ósea cortical provocan una pérdida ósea y aumentan el riesgo de fracturas. Dichos procesos resultan del aumento de la porosidad y del adelgazamiento cortical y también fueron observados en otros estudios. La modificación de los parámetros relacionados con estos procesos podría no ser más rápida entre las mujeres que padecen fracturas por fragilidad en comparación con otras mujeres. Por lo tanto, los autores sugieren que la masa, la densidad y la magnitud ósea influyen en mayor medida sobre la aparición de fracturas por fragilidad, en comparación con el índice de pérdida de masa ósea.

Los resultados obtenidos no permitieron indicar la existencia de asociaciones entre la incidencia de fracturas y el antecedente de fracturas, el peso, la talla, la edad o el tratamiento con drogas antiosteoporóticas. Por este motivo, la calidad ósea parece ser más importante que otros factores a la hora de valorar el riesgo de fracturas por fragilidad. En coincidencia con lo informado por otros autores, la porosidad cortical no se asoció con la incidencia de fracturas en la población de mujeres posmenopáusicas evaluada. De todos modos, algunos autores obtuvieron resultados diferentes, lo cual podría deberse a cuestiones metodológicas. A diferencia de lo esperado, el nivel más elevado de actividad física se asoció con aumento del riesgo de fracturas. Es posible que este hallazgo se deba al estilo de vida más activo de las mujeres que realizaban un nivel mayor de ejercicio físico, lo cual aumentaría el riesgo de fracturas en comparación con el estilo de vida más sedentario. Entre las limitaciones del presente

estudio, los autores mencionaron la inclusión de una cantidad reducida de participantes que presentaron fracturas por fragilidad durante el período de seguimiento.

Conclusión

El máximo de masa ósea y la densidad ósea máxima influyen en forma más acentuada sobre el riesgo de fracturas por fragilidad en comparación con el índice de pérdida ósea.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/157460

3 - El Envejecimiento del Tejido Óseo Afecta la Mineralización de las Líneas de Cemento

Milovanovic P, Vom Scheidt A, Busse B y colaboradores

University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburgo, Alemania

[Bone Tissue Aging Affect Mineralization of Cement Lines]

Bone 110:187-193, Feb 2018

Las líneas de cemento son estructuras hipermineralizadas, cuyo contenido de calcio representa otro factor relacionado con el envejecimiento tisular que debe considerarse cuando se evalúa la calidad ósea.

En el hueso cortical humano, la remodelación ósea da lugar a estructuras cilíndricas denominadas sistemas haversianos u osteones secundarios; las líneas de cemento se consideran el límite del osteón. Estas líneas separan los paquetes osteonales de hueso más frescos, depositados del hueso circundante, que es más antiguo (hueso intersticial) y, además de constituir un límite, sirven como material de unión entre el osteón y los elementos circundantes. Si bien se consideraba que las líneas de cemento eran impermeables, se halló que en las personas más jóvenes los canalículos osteocíticos penetran las líneas de cemento y se anclan al tejido circundante; así, comunican los segmentos óseos de los tejidos de diferente antigüedad, esencial para la adaptación a las demandas mecánicas del hueso. En las personas mayores ocurre lo contrario: hay significativamente menos conexiones, lo que indica la presencia de alteraciones en la comunicación entre las unidades estructurales tisulares.

No hay concordancia en cuanto a la composición básica de las líneas de cemento. En algunos estudios se señaló que las líneas de cemento son ricas en minerales y en diversas proteínas distintas del colágeno, como osteopontina, glucosaminglucanos, osteocalcina y sialoproteína ósea. También se demostró que la mineralización secundaria toma un período largo y que el grado de mineralización de los osteones aumenta con la maduración y la edad tisular. De hecho, en conejos se halló una relación lineal entre la edad de los osteones y la mineralización secundaria, aunque no se dispone de datos en seres humanos. Según los autores, se desconoce si la mineralización de la línea

de cemento también cambia con la edad y si existe una relación entre los procesos de mineralización del osteón y de la línea de cemento. El material óseo es un mosaico de paquetes con grados diferentes de mineralización y la interfaz entre ellos se considera un sitio importante para la deflexión de las fisuras. La importancia de la mineralización de la línea de cemento radica en determinar su papel en la propagación y la deflexión de las fracturas y los mecanismos generales de resistencia a las fracturas en el tejido cortical humano, que también puede estar influido por la porosidad.

La hipótesis de este estudio fue que las líneas de cemento no están mineralizadas en forma similar y que su composición se relaciona con el nivel de mineralización de los osteones que, a su vez, son un marcador indirecto de la edad del tejido de los osteones. Para probar esta hipótesis se evaluó la mineralización de los osteones y sus correspondientes líneas de cemento en huesos osteoporóticos de pacientes mayores en tratamiento con bisfosfonatos o sin él.

Materiales y métodos

Los especímenes se obtuvieron de 10 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La mitad de ellas no había recibido tratamientos previos y tenía una edad promedio de 81 ± 5 años, en tanto que la otra mitad había recibido alendronato (edad promedio: 86 ± 8 años; duración de la terapia: 6 ± 1.6 años; dosis: 10 mg/día o 70 mg/semana). El diagnóstico de osteoporosis se realizó con absorciometría de rayos X de energía dual en la autopsia. Los datos clínicos se obtuvieron de la historia clínica y de los informes de autopsia. En la autopsia se obtuvieron secciones transversales horizontales de la región subtrocantérica de la diáfisis femoral. Para el escaneo de los osteones se utilizó microscopía electrónica de barrido, cuantitativa y por retrodispersión. La sección transversal cortical femoral se dividió en cuatro regiones: medial, lateral, anterior y posterior. En la zona medial se realizó el escaneo de 5 osteones. El requisito para la inclusión en la investigación fue que estuviesen los osteones estén seccionados transversalmente, con un canal haversiano central delimitado en forma clara por la línea de cemento. Se eligieron osteones de diversos tamaños y se evaluaron diversos parámetros morfométricos, como el diámetro del osteón, el diámetro del canal haversiano y el área ósea del osteón. También, se determinaron los parámetros relacionados con los osteocitos, como el número de lagunas osteocitarias por osteón, el número de lagunas osteocitarias por área ósea osteonal, el número de lagunas mineralizadas por osteón y el número de lagunas mineralizadas por área ósea osteonal. Las imágenes electrónicas cuantitativas por retrodispersión se utilizaron para evaluar el contenido promedio de calcio. La línea de cemento se trazó manualmente mediante un *software* de procesamiento de imágenes. Se utilizó espectroscopia Raman para medir los componentes minerales y orgánicos de la matriz.

Se utilizaron las pruebas de la *t* para muestras pareadas, para comparar el contenido promedio de calcio entre los osteones y sus líneas de cemento. La relación entre los diferentes parámetros se evaluó mediante la prueba de correlación de Pearson. La prueba de la *t* para muestras independientes se llevó a cabo para comparar a las pacientes que recibieron tratamiento con alendronato y las que no lo hicieron. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se analizó la composición de los osteones y las líneas de cemento en el hueso cortical femoral de las mujeres mayores con osteoporosis. Las imágenes electrónicas cuantitativas por retrodispersión confirmaron que las líneas de cemento estaban hipermineralizadas, con un contenido promedio de calcio de 29.46 ± 0.80 por porcentaje de peso neto. Las líneas de cemento estaban altamente mineralizadas con respecto a sus osteones correspondientes, en todos los tejidos examinados, de edades diferentes ($p < 0.001$). Se verificó una correlación positiva y clara entre el incremento en la mineralización de la línea de cemento y el aumento en la mineralización del osteón ($r = 0.839$, $p = 0.003$). La diferencia en los niveles de mineralización entre la línea de cemento y del osteón disminuyó con el incremento en la mineralización del osteón, como ocurre con la edad tisular ($r = -0.709$, $p < 0.001$). El número de lagunas mineralizadas por área ósea osteonal se correlacionó positivamente con los valores promedio de calcio de la línea de cemento y del osteón ($r = 0.250$, $p < 0.001$, $r = 0.204$, $p = 0.004$) y en forma negativa con el parámetro de discrepancia en la mineralización (diferencia en la mineralización entre la línea de cemento y el osteón: $r = -0.185$, $p = 0.009$). El número de lagunas mineralizadas por osteón individual aumentó con el grado de mineralización del osteón ($r = 0.231$, $p = 0.001$) y con la reducción en el parámetro de discrepancia en la mineralización ($r = -0.245$, $p < 0.001$). El análisis de la relación entre la geometría osteonal y el contenido mineral de la línea de cemento demostró que el contenido promedio de calcio de la línea de cemento no se relacionó con los parámetros de la geometría osteonal, como el diámetro del osteón o el diámetro del canal haversiano ($p > 0.05$). Tampoco se halló correlación entre el contenido promedio de calcio de la línea de cemento y la densidad lacunar osteocitaria o el número de lagunas osteocitarias por osteón ($p > 0.05$).

La distribución de la densidad mineral ósea varía entre la matriz ósea intersticial, el osteón y la línea de cemento, sin diferencia significativa entre las pacientes que recibieron tratamiento con alendronato y las que no lo hicieron, en la mineralización de la línea de cemento o en el parámetro de discrepancia en la mineralización.

La espectroscopia Raman confirmó la mayor mineralización de la línea de cemento en comparación con el hueso osteonal, con una relación fosfato/amida I de 8.78 ± 0.66 contra 6.33 ± 0.58 , respectivamente ($p < 0.001$). El pico de fosfato fue más pronunciado en la línea de cemento y el pico de amida I fue inferior con respecto a las láminas osteonales circundantes.

Discusión y conclusión

Según los autores, los resultados de la presente investigación indicaron que las líneas de cemento son estructuras hipermineralizadas, cuyo grado de mineralización representa otro factor relacionado con la edad tisular cuando se evalúa la calidad del hueso. El contenido de calcio de las líneas de cemento fue superior al del osteón, pero el rango de los niveles de mineralización depende sustancialmente del nivel de mineralización osteonal, un marcador indirecto de la edad tisular. A pesar de la asociación clara de la mayor mineralización de las líneas de cemento que circundan a los osteones más mineralizados, la diferencia en el contenido de calcio entre la línea de cemento y el osteón disminuyó gradualmente con el incremento en el nivel de mineralización osteonal, lo que puede indicar un patrón de mineralización diferente, por lo cual el tiempo para completar la mineralización es más corto en la línea de cemento en comparación con la mineralización osteonal. La mineralización de las líneas de cemento puede alcanzar un estado de saturación, que indica que el grado máximo de mineralización se produce antes con respecto al del hueso intersticial y osteonal. Se estima que los osteones y las líneas de cemento alcanzan la meseta en la mineralización con diferentes grados de mineralización, debido a diferencias en su matriz orgánica. En la espectroscopia Raman, las líneas de cemento mostraron una reducción en el pico de amida I, lo que indica un contenido inferior de colágeno en las líneas de cemento. Se requieren más estudios para clarificar la relación entre los constituyentes orgánicos e inorgánicos en la línea de cemento.

Se encontró una correlación leve, pero significativa, entre el nivel de mineralización y el número de lagunas osteocitarias mineralizadas, que son un marcador de envejecimiento del tejido óseo y de la calidad del hueso. La mayor mineralización de las líneas de cemento también se correlacionó con la presencia de lagunas osteocitarias mineralizadas. A diferencia de los huesos de las personas jóvenes, el envejecimiento produce una obliteración o reducción de los canalículos osteocíticos que cruzan la barrera de la línea de cemento. No obstante, son necesarios más ensayos para determinar la relación entre los osteocitos y las líneas de cemento. La distancia entre la línea de cemento y el canal haversiano o el diámetro de este canal afecta el nivel de mineralización de la línea de cemento. De estos datos se infiere que el envejecimiento tisular, indicado por el contenido de calcio, más que la geometría osteonal, se relaciona con la mineralización de la línea de cemento. Tampoco se observaron diferencias significativas en los patrones de mineralización del osteón y la línea

de cemento entre las pacientes en tratamiento con alendronato y aquellas que no lo recibieron. Este último hallazgo indica que las diferencias son demasiado sutiles para ser detectadas en una muestra de tamaño pequeño, como la presente, o que la terapia con bisfosfonatos en el hueso cortical no modifica la relación en los niveles de mineralización entre la línea de cemento y osteonal.

Las líneas de cemento influyen principalmente en la propagación de las microfisuras. Los cambios en la dureza de la línea de cemento, debidos a la modificación en la mineralización, influyen en la propagación de las fracturas en el tejido óseo, lo cual es especialmente importante en las personas mayores con osteoporosis.

En conclusión, las líneas de cemento son estructuras hipermineralizadas, cuyo contenido de calcio representa otro factor relacionado con el envejecimiento tisular que debe considerarse cuando se evalúa la calidad ósea. Esto es así debido a que el contenido de calcio de las líneas de cemento está relacionado sustancialmente con el contenido de calcio osteonal, que es un marcador indirecto de envejecimiento tisular. Las investigaciones posteriores acerca de la naturaleza de la mineralización de la línea de cemento ayudarán a comprender los mecanismos de resistencia a las fracturas en el hueso cortical humano y a predecir la propagación de las fracturas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/157462

4 - Hiperparatiroidismo Primario Normocalcémico Asociado con Pérdida Progresiva de Hueso Cortical: Informe de un Caso

Tucci J

Roger Williams Medical Center, Providence, EE.UU.

[Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Associated with Progressive Cortical Bone Loss - A Case Report]

Bone Reports 10(7):152-155, Oct 2017

Se describe el caso de una paciente con hiperparatiroidismo primario normocalcémico, cuya pérdida de densidad ósea llevó a una paratiroidectomía subtotal. Además, se revisa la información existente sobre esta entidad clínica.

El primer caso de hiperparatiroidismo primario normocalcémico (HPTPN) fue descrito en 1953, en un paciente con calcio sérico total normal, síntomas esqueléticos y osteítis fibrosa quística. Muchos casos fueron comunicados posteriormente, teniendo en cuenta para el diagnóstico los valores de calcio sérico total. Más tarde, con la introducción de la medición del calcio ionizado, se encontró que muchos pacientes con valores de calcio total normales presentaban, en realidad, calcio ionizado elevado y, por lo tanto, no podían considerarse como normocalcémicos. Por ejemplo, en 2003 se informó una serie de 22 pacientes

con hiperparatiroidismo y calcio sérico total y corregido por albúmina normales, pero solo en 8 de ellos el calcio ionizado fue también normal. No obstante, en ninguno de estos sujetos se constató la característica reducción de la cortical del hueso en el tercio del radio.

En 2008, en la reunión del Grupo de Trabajo Internacional de Hiperparatiroidismo Primario, se reconoció el HPTPN como una entidad separada, caracterizado por valores elevados de parathormona (PTH), concentración de calcio normal y ninguna causa secundaria de estos trastornos. En una nueva reunión en 2013 se propuso que el HPTPN podría ser la primera fase de un trastorno que más tarde evolucionaría a hipercalcemia. Sin embargo, no existen datos sobre la historia natural de esta enfermedad ni indicaciones para su tratamiento.

En este artículo, el autor presenta el caso de una paciente posmenopáusica con osteoporosis, PTH aumentada y niveles normales de calcio total e ionizado, en la que se descartaron causas secundarias de hiperparatiroidismo. Con el tiempo se observó una disminución de la cortical ósea, lo cual condujo a la realización de una paratiroidectomía subtotal. Posteriormente, se constató la normalización de los valores de PTH.

Informe del caso

Una enfermera de actualmente 65 años se había presentado a la consulta en el 2003, derivada por su médico de cabecera, para la realización de estudios de densitometría ósea, que demostraron la presencia de osteopenia en su columna lumbar y cadera. No se inició tratamiento alguno y se realizaron nuevos estudios 3 años después. La paciente había sufrido una fractura en su brazo derecho cuando tenía 8 años, su menopausia fue a los 48 años y recibió tratamiento hormonal durante 6 años que había sido suspendido hace un año y medio. Fumó 20 paquetes-año de cigarrillos, suspendiendo el hábito a los 35 años. Su consumo de calcio en la dieta fue muy bajo durante varios años, y recientemente se le habían indicado suplementos con 500 mg de calcio y 800 unidades de vitamina D por día. Seis años atrás fue diagnosticada con hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto, y se encontraba recibiendo 25 µg de levotiroxina por día. Su examen físico era normal, sin alteraciones de la presión arterial, y con un índice de masa corporal de 25 kg/m².

En sus análisis de laboratorio presentaba valores de calcio de 2.35 mmol/l, PTH de 74 ng/l (valor normal menor de 72 ng/l), albúmina de 44 g/l, fósforo de 0.97 mmol/l y vitamina D de 152.5 mmol/l. Los análisis de densidad mineral ósea (DMO) revelaron un puntaje T de -2.5, con una disminución del 6.1% en los últimos 3 años (probablemente debida a la menopausia). Luego de esos análisis comenzó tratamiento con alendronato 70 mg por semana, calcio 1200 mg por día y vitamina D 2000 unidades por día. Tres meses después, sus valores de calcio continuaban normales pero la PTH se incrementó a 94 ng/l. Un año después, se constató un aumento de la DMO en la columna lumbar y el fémur.

Sin embargo, en el radio la DMO presentó un puntaje T de -2.9. Años más tarde, se observó una disminución de la DMO tanto en la columna lumbar y fémur como en el radio; en este último el puntaje T llegó a un valor de -4.1.

Los valores de calcio se mantuvieron siempre dentro de lo normal a lo largo de los años, tanto con respecto al calcio total como al ionizado. Los valores de fósforo también estuvieron siempre normales. La PTH, por otro lado, siempre se encontró elevada, con un valor máximo de 134 ng/l. La vitamina D no presentó alteraciones, y los parámetros de función renal tampoco se alteraron. En los análisis de orina se demostró una excreción normal de calcio y fósforo. En una tomografía computarizada se observó una pequeña litiasis renal que no causó síntomas, y más tarde desapareció de manera espontánea.

Este cuadro clínico, caracterizado por un valor constantemente elevado de PTH y niveles siempre normales de calcio, tanto total como ionizado, sin evidencia de causas secundarias, dio lugar al diagnóstico de HPTPN. Debido a la pérdida de hueso cortical en el radio, la paciente fue derivada para cirugía de paratiroides. Al llevarse a cabo la operación, se constató la presencia de adenomas en ambas glándulas superiores y en la inferior izquierda; la inferior derecha no se pudo identificar, y se encontró una glándula adicional en el cuello a nivel centroizquierdo. Todas las glándulas identificadas fueron extraídas, y ante la posibilidad de la devascularización de la glándula inferior izquierda, se implantaron fragmentos de la glándula superior derecha en el músculo esternocleidomastoideo derecho. Luego de la cirugía, los valores de PTH disminuyeron primero a 39 ng/l y luego a 13 ng/l, y el calcio total se redujo a 1.93 mmol/l (por debajo de lo normal), por lo cual se inició aporte complementario con 1 g de calcio elemental por día. Cinco semanas después de la cirugía, los valores de calcio, fósforo y PTH fueron normales.

Discusión

Muchos pacientes con HPTPN fueron informados inicialmente sobre la base de niveles de calcio corregido por albúmina normales, con valores de PTH elevados. En 2007, Lowe *et al.* describieron a 37 pacientes con estas características y alteraciones óseas, de los cuales 7 presentaron, con el tiempo, hipercalcemia. Sin embargo, la pérdida de DMO no fue siempre preponderantemente cortical, como suele suceder con el hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia. En el caso de la paciente presentada, se observó un cuadro compatible con HPTPN debido a los valores persistentemente normales de calcio sérico y elevados de PTH. Además, se constató pérdida de hueso cortical del radio a pesar del tratamiento con alendronato y disminución, con el tiempo, de la DMO de la cadera y la columna lumbar.

Una de las teorías para explicar la aparición de HPTPN, una vez descartada la presencia de deficiencia de magnesio o vitamina D, la alteración de la función renal o el tratamiento con diuréticos, corticoides o bisfosfonatos, es la existencia de resistencia renal y esquelética a la PTH. Esto, a su vez, estaría desencadenado por una deficiencia de estrógenos durante la posmenopausia, que incrementaría la sensibilidad de los tejidos a la acción de la PTH. No obstante, otros autores sugieren que, dada la progresión de muchos pacientes a un estado de hipercalcemia, el mecanismo podría incluir resistencia a la acción de la PTH o anomalías de los receptores de calcio. En la paciente presentada, los valores de excreción de fósforo no apoyan la existencia de resistencia a la acción de la PTH en el riñón, como tampoco en el hueso, de acuerdo con los análisis de DMO.

Conclusión

Es probable que, con el tiempo, cada vez más pacientes con osteopenia, osteoporosis o litiasis renal sean diagnosticados con HPTPN. En el caso presentado se verificó una característica no habitual en los pacientes con HPTPN, como lo es la disminución progresiva del hueso cortical en el radio. Los parámetros bioquímicos y de las densitometrías no apoyan la existencia de resistencia periférica a la PTH. El tratamiento quirúrgico con paratiroidectomía subtotal logró normalizar los valores de PTH.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157470

5 - ¿La Osteoporosis Es un Factor de Riesgo para la Fractura de Tobillo? Comparación de la Densidad Mineral Ósea entre Grupos con Fractura de Tobillo y Control

Lee D, Kim J, Yoo BC, Yoo J

Myongji Hospital, Goyang, Corea del Sur

[Is Osteoporosis a Risk Factor for Ankle Fracture?: Comparison of Bone Mineral Density Between Ankle Fracture and Control Groups]

Osteoporosis and Sarcopenia 3(4):192-194, Dic 2017

En un estudio retrospectivo de casos y controles, los autores no encontraron que la presencia de osteoporosis se relacionara con la fractura de tobillo.

Las fracturas típicas de la osteoporosis son las que se localizan en la cadera, la columna y la muñeca. Por otra parte, las fracturas de tobillo no se clasifican como producidas por alteraciones de la mineralización del hueso, sino que se atribuyen a factores tales como el mayor peso corporal o la tendencia a las caídas. Sin embargo, existe información reciente que sugiere que pueden tener alguna relación con la osteoporosis, sobre todo en ancianos y mujeres posmenopáusicas. Los

estudios que analizaron esta relación, no obstante, no tuvieron muchas veces en cuenta el índice de masa corporal (IMC), a pesar de que se sabe que se relaciona con la densidad mineral ósea (DMO). Es fundamental investigar si las fracturas de tobillo se vinculan con la DMO, ya que esto ayudaría a su prevención. Además, es necesario determinar la relación entre la fractura de tobillo y la osteoporosis con respecto a la DMO y el IMC.

Por lo expuesto, los autores se propusieron en este estudio comparar la DMO axial entre pacientes con fractura de tobillo y sujetos normales, y analizar el papel del IMC como potencial confundidor. La hipótesis que postularon fue que la DMO sería significativamente menor en los pacientes con fractura de tobillo, de manera independiente del IMC.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo comparativo sobre la base de los registros médicos de 433 pacientes que fueron tratados en un hospital de Corea por fractura de tobillo desde 2006 hasta 2015. Los criterios de inclusión fueron tener más de 50 años, y la presencia de una fractura medial maleolar, lateral maleolar, bimalleolar o trimaleolar. Se excluyeron a quienes presentaron fractura por avulsión, antecedentes de fracturas o cirugías de tobillo previas, o la presencia de otras fracturas concomitantes. Se obtuvieron 116 pacientes con fractura de tobillo para el análisis, y se seleccionaron otros tantos como grupo de control entre los que concurrieron al servicio de ortopedia para un control médico.

Los niveles de traumatismo que causaron la fractura se clasificaron en 1 si la fractura fue espontánea, 2 si hubo un traumatismo leve tal como la caída desde la posición de pie o menor, y 3 si hubo un traumatismo grave tal como una caída desde la altura o un accidente de alto impacto como una colisión vehicular.

Por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), se midió la DMO en el fémur proximal del miembro no afectado y en la columna lumbar. Este estudio se realizó de manera rutinaria en todos los pacientes que consultaron al servicio, y sus resultados se tuvieron en cuenta solo si se llevó a cabo dentro de los seis meses luego de la fractura. También se midieron la altura y el peso para calcular el IMC.

Para el análisis estadístico, se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado en el caso de las variables categóricas, y la prueba de la *t* al comparar las continuas. Se llevó a cabo un análisis de regresión logística para determinar la correlación entre la DMO axial y el IMC entre cada grupo, junto con otras variables predictoras. Se estipuló como estadísticamente significativo un valor de *p* menor que 0.05.

Resultados

La edad promedio del grupo con fractura de tobillo fue de 68.1 ± 10.7 años, mientras que la del grupo control fue de 68.2 ± 10.8 años, sin una diferencia significativa entre ellos. Hubo 183 mujeres y 46 varones, sin una diferencia en la proporción entre ellos en cada

grupo. Se constató mayor IMC en el grupo de fractura de tobillo (24.6 ± 3.3 kg/m² contra 23.6 ± 3.3 kg/m²; *p* = 0.029). No se encontraron diferencias en cuanto a la DMO entre los grupos, tanto para la región lumbar (*p* = 0.634), del cuello femoral (*p* = 0.145) o del trocánter (*p* = 0.207). A llevar a cabo el análisis de regresión logística, solo el IMC de 2 grupos no mostró un efecto significativo sobre el grupo de fractura de tobillo. El nivel de trauma solo se relacionó con el IMC y no con la DMO.

Discusión

Este estudio mostró que los pacientes con fractura de tobillo tienden a ser más jóvenes y tener mayor peso que los controles normales. La DMO no tuvo un impacto sobre la presencia de fracturas de tobillo luego de ajustar por el IMC, lo cual coincide con los resultados de estudios anteriores. La fractura de tobillo produce más internaciones que las fracturas de columna o muñeca, conocidas por ser causadas por osteoporosis. A diferencia del tobillo, las fracturas osteoporóticas se producen en regiones anatómicas alejadas del suelo, por lo que un trauma mínimo como una caída o tropiezo puede provocar una lesión. Por otro lado, el tobillo está cercano al suelo, lo que reduce sus probabilidades de sufrir un impacto. Es por esto por lo que el peso y la actividad tienen un papel importante en las fracturas de esta región.

Según investigaciones previas, los estrógenos son eficaces para prevenir fracturas de cadera y muñeca en mujeres posmenopáusicas, lo cual sugiere que estas hormonas protegen contra la osteoporosis. A pesar de que no existe un consenso claro, algunos estudios recientes sugirieron que las fracturas de tobillo podrían estar favorecidas por la osteoporosis. De esta manera, su prevención también sería posible, tal como en el caso de las fracturas de cadera y muñeca.

En un estudio anterior se observó que los sujetos que presentaban fractura de tobillo tenían un IMC mayor, y desde entonces se investigó la relación de estos factores con la DMO. En este trabajo, se encontró que la DMO no afectó la presencia de fracturas de tobillo, una vez corregida por IMC. Sin embargo, podría ser necesario llevar a cabo más estudios que tengan en cuenta la DMO periférica.

Algunas limitaciones de este estudio para tener en cuenta son su diseño retrospectivo, su tamaño muestral relativamente pequeño, y que el grupo control posiblemente no sea representativo de la población general.

Conclusiones

Se determinó que la DMO axial no fue un factor de riesgo presentar fractura de tobillo. Solo el IMC mostró aumentar la probabilidad de fractura de tobillo en este estudio. Por lo tanto, la evaluación de osteoporosis no debería tener en cuenta la presencia de una fractura de tobillo.

6 - Terapia Hormonal para la Prevención de Cuadros Crónicos en Mujeres Posmenopáusicas

Gartlehner G, Patel S, Viswanathan M y colaboradores

RTI International-University, Chapel Hill, EE.UU.

[Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force]

JAMA 318(22):2234-2249, Dic 2017

La menopausia coincide con un aumento en el riesgo de manifestar enfermedades crónicas como insuficiencia cardiovascular, osteoporosis y cáncer. Para este fin se emplea la terapia hormonal.

La menopausia aumenta el riesgo de presentar afecciones crónicas como enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, trastornos cognitivos y cáncer. La terapia hormonal emplea diversos regímenes de estrógeno y puede incluir progestágeno, particularmente en las pacientes que no fueron histerectomizadas. Está indicada para la prevención primaria de estas enfermedades en mujeres tanto con síntomas posmenopáusicos como sin síntomas.

La menopausia comienza pasados los 51 años, y una de las preguntas no resueltas es si la terapia hormonal debe comenzar antes de esta edad para lograr reducciones significativas de las afecciones antes mencionadas.

El objetivo de esta revisión fue conocer los beneficios y peligros de la terapia hormonal para la prevención de los cuadros crónicos para realizar una recomendación por parte del *US Preventive Services Task Force* (USPSTF). En años anteriores esta institución estuvo en contra de esta terapia.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de literatura médica en las bases de datos más empleadas en la actualidad; la búsqueda abarcó desde junio de 2011 hasta agosto de 2016, y se realizó una vigilancia pasada esta fecha, hasta julio de 2017, mediante alertas y búsquedas en revistas científicas de alto impacto para incluir estudios recientes. Dos investigadores revisaron y seleccionaron los artículos.

Los estudios incluyeron mujeres en edad cercana a la menopausia sanas y mujeres posmenopáusicas en tratamiento con terapia hormonal. Se incluyeron pacientes con síntomas menopáusicos y sin estos, si el objetivo del trabajo era la prevención de enfermedades crónicas o la seguridad de la terapia hormonal.

Se examinó el empleo de la terapia sistémica por cualquier vía de administración con estrógeno o una combinación de estrógeno con progestágeno durante al menos un año para la prevención primaria de afecciones crónicas.

Un investigador extrajo la información relacionada con el diseño, la intervención y el resultado, entre otros parámetros, de cada estudio, que fue posteriormente revisada por un segundo investigador.

Para el análisis estadístico se emplearon modelos de efectos aleatorios con el método de la varianza inversa. El resultado fue medido en todos los análisis cuantitativos como el riesgo relativo o el cambio perjudicial. Se asumió la significación estadística cuando los intervalos de confianza (IC) del 95% no fueron iguales a 1.

Resultados

Se hallaron 2241 citas, de las cuales se emplearon 68 artículos de una revisión previa y 18 fueron nuevos. Se abarcó un total de 40 058 mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas tratadas con estrógeno como monoterapia o combinado con progestágeno, controlado con placebo, para la prevención de enfermedades crónicas en Norteamérica, Europa y Nueva Zelanda. La duración promedio del seguimiento fue de 3.5 años, y el rango de edad abarcó de 53 a 79 años. La mayoría de las pacientes eran caucásicas.

En las pacientes que fueron medicadas con estrógenos como monoterapia hubo una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de tener fracturas debido a la osteoporosis y diabetes y en el riesgo a largo plazo para el cáncer de mama. Estos beneficios no persistieron al retirar la medicación. Por otro lado, no hubo reducciones de riesgo significativas para el cáncer colorrectal y de pulmón, enfermedad coronaria, demencia, calidad de vida y mortalidad por todas las causas; algunos de estos resultados tuvieron IC lo suficientemente amplios como para que existan efectos beneficiosos y perjudiciales clínicamente significativos. Estas estimaciones están basadas en metanálisis o estudios clínicos de gran envergadura.

La *Women's Health Initiative* (WHI) informó reducciones en el riesgo de fracturas en mujeres tratadas con estrógenos, en comparación con placebo (-53 fracturas cada 10 000 años-paciente; IC 95%: -69 a -31) y en el riesgo de presentar diabetes (-19 casos cada 10 000 años-paciente; IC 95%: -34 a -3).

Se hallaron 5 ensayos clínicos aleatorizados, con un tamaño muestral total de 13 000 pacientes, que informaron la incidencia del cáncer de mama. No pudieron agruparse los resultados debido a que se observó una heterogeneidad significativa. Sin embargo, WHI detectó una disminución no significativa en la incidencia, en comparación con placebo, durante un promedio de 7.2 años (-7 cada 1000 años-pacientes, IC 95%: -12 a 0.4).

En las pacientes que recibieron estrógenos y progestágeno se observó una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de cáncer colorrectal, fracturas provocadas por osteoporosis y diabetes; al abandonar la terapia el beneficio se mantuvo solamente para el cáncer colorrectal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el cáncer de cuello de útero, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, calidad de vida y mortalidad por todas las causas.

Cuatro estudios que abarcaron un total de 2000 mujeres comunicaron la incidencia de cáncer colorrectal. La WHI informó que esta terapia redujo

significativamente el riesgo para esta afección (-6 casos cada 1000 años-pacientes, IC 95%: -9 a -1). El ensayo HERS señaló un resultado similar durante 4.1 años de seguimiento, así como el estudio WISDOM; sin embargo, estas investigaciones no tuvieron la potencia estadística necesaria para detectar diferencias en las tasas.

La WHI encontró una reducción significativa en la aparición de nuevos casos de diabetes respecto de placebo (-14 casos cada 10 000 años-paciente, IC 95%: -34 a -3).

Por otro lado, 5 estudios informaron el riesgo de fracturas. Al agrupar estos trabajos y realizar un análisis de efectos mixtos se halló una reducción estadísticamente significativa (-44 casos cada 10 000 años-pacientes, IC 95%: -71 a -13).

Al analizar los riesgos se verificó que las pacientes que recibieron estrógenos como monoterapia tuvieron una posibilidad estadísticamente significativa mayor de manifestar enfermedad vesicular (según la WHI: 30 casos cada 10 000 años-paciente, IC 95%: 16 a 48), accidente cerebrovascular (según la WHI: 11 casos cada 10 000 años-paciente, IC 95%: 2 a 23), incontinencia urinaria (según la WHI y el estudio ULTRA: 1261 casos cada 10 000 años-paciente, IC 95%: 880 a 1689) y tromboembolismo venoso (según la WHI: 11 casos cada 10 000 años-paciente, IC 95%: 3 a 22), en comparación con placebo; estos riesgos no continuaron al retirar la medicación.

Para las mujeres que recibieron una terapia combinada de estrógenos y progestágeno se encontró un riesgo estadísticamente significativo para cáncer de mama metastásico, demencia, enfermedad de la vesícula, accidente cerebrovascular, incontinencia urinaria y tromboembolismo venoso.

Seis estudios comunicaron resultados para el cáncer de mama. Si bien estos fueron sumamente heterogéneos, la WHI fue el ensayo de mayor tamaño muestral e informó un aumento de 9 casos cada 10 000 años-pacientes (IC 95%: 1 a 19). Este riesgo permaneció durante 8.2 años.

Un metanálisis de 3 ensayos clínicos informó un aumento para el riesgo de enfermedad coronaria de 8 casos cada 10 000 años-pacientes (IC 95%: 0 a 18). Los aumentos de riesgo para demencia, enfermedad vesicular y tromboembolismo venoso fueron de 22 casos cada 1000 años-pacientes (IC 95%: 4 a 53), 21 casos cada 1000 años-pacientes (IC 95%: 10 a 34) y 21 casos cada 1000 años-pacientes (IC 95%: 12 a 33), respectivamente.

Discusión

Las mujeres que recibieron estrógenos como monoterapia o asociados con progestágeno tuvieron algunos beneficios, como la reducción del riesgo de diabetes o fracturas, pero también se observaron efectos perjudiciales relacionados con el incremento del riesgo de eventos tromboembólicos, enfermedad vesicular e incontinencia urinaria. La terapia combinada fue más perjudicial que la monoterapia; estos resultados fueron obtenidos a partir de mujeres sanas.

Sin embargo, una investigación reciente que realizó seguimiento a largo plazo de los estudios de la WHI antes mencionados demostró que estos tratamientos no se asociaron con incremento o disminución del riesgo por cualquier causa, del riesgo cardiovascular o la mortalidad por cáncer durante un seguimiento acumulado de 18 años.

Se ha propuesto que el inicio de la terapia hormonal posterior al inicio de la menopausia reduciría los riesgos de demencia, enfermedad cardiovascular y mortalidad, y que un inicio tardío no tendría los mismos efectos. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido corroborada. Revisiones recientes han encontrado sustento para este supuesto dado que, al estratificar a las pacientes de acuerdo con el momento de inicio del tratamiento, las que lo iniciaron de manera precoz (antes de los 10 años de diagnosticada la menopausia) tuvieron menor riesgo de mortalidad por todas las causas.

Esta investigación tuvo algunas limitaciones, ya que muchos estudios informaron baja adhesión al tratamiento, que llegó en algunos casos hasta el 50%, y las tasas de aparición de eventos fueron bajas, lo que limita la confianza respecto de los resultados. Además, la mayoría de las mujeres eran caucásicas.

En conclusión, la terapia hormonal para la prevención primaria de enfermedades crónicas en mujeres menopáusicas está asociada con algunos beneficios, pero posee efectos perjudiciales significativos. Las pruebas respecto de la seguridad y la eficacia de esta terapia no son concluyentes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157472

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

7 - Consecuencias en la Salud Ósea de la Interrupción del Tratamiento con Denosumab

Zanchetta M, Boalichuk J, Zanchetta J y colaboradores

Osteoporosis International 29(1):41-47, Ene 2018

La administración del anticuerpo monoclonal denosumab (DMAb) por períodos extensos (10 años) aumenta de manera constante la densidad del hueso cortical y esponjoso, fundamental para contrarrestar la reducción de la masa ósea provocada por el tratamiento supresor de hormonas sexuales, destinado a controlar el cáncer de próstata o de mama, y la osteoporosis presente en hombres y mujeres en la posmenopausia. No obstante, luego de la interrupción del tratamiento con DMAb aumenta el recambio óseo (incremento en el nivel de los marcadores), que supera el registrado en la etapa previa a la terapia con el anticuerpo. Si bien el bloqueo del ligando del receptor activado por el factor nuclear kappaB (RANKL), efectuado por el DMAb, es reversible, resulta fundamental comprobar el aumento en la fragilidad del hueso, que deriva en la incidencia de fracturas –en particular, en las vértebras–, debido al incremento acelerado de la pérdida de masa ósea en la cadera y la columna lumbar.

Los autores destacan que el DMAb, administrado en dos dosis anuales, puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal, dado que confiere un perfil adecuado de tolerabilidad y permite el cumplimiento continuado del tratamiento en pacientes proclives a presentar fracturas.

El objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto de la interrupción del tratamiento con DMAb en la incidencia de fracturas y la modificación en la densidad mineral ósea (DMO) en las distintas estructuras analizadas.

La población evaluada comprendió a mujeres posmenopáusicas (edad promedio: 81 ± 3.4 años [franja etaria de 76 a 89 años]) en las que se interrumpió el tratamiento con DMAb, efectuado en el estudio *Fracture REDuction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months* (FREEDOM), en el que se aplicaron dos dosis semestrales de 60 mg, durante 7 años. El estudio FREEDOM se complementó con un ensayo de extensión. De esta población fueron excluidas las pacientes que recibieron dos dosis o más en el intervalo de tratamiento, que presentaron hiperparatiroidismo primario, enfermedad cardiovascular descompensada, cáncer u otros cuadros clínicos que conducen a alteraciones en el tejido óseo; tampoco fueron incluidas las pacientes tratadas con terapia antirresortiva al interrumpir el DMAb (durante este período se aceptó la utilización de vitamina D y calcio).

Para determinar las consecuencias de la interrupción de la terapia con DMAb se establecieron las concentraciones de los siguientes marcadores

bioquímicos de recambio óseo: parathormona, fosfatasa alcalina total y específica de hueso, osteocalcina y vitamina D y niveles de calcio, fosfato y telopéptido C-terminal (CTX) en suero. También, mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) se evaluó la DMO del cuello femoral, la cadera y la columna lumbar (vértebras L1-L4) y, por medio de radiografías, las modificaciones en las estructuras óseas de la región torácica lateral y lumbar. Estas mediciones se efectuaron luego, en un intervalo promedio de 17 meses, después del cese de la terapia, y se compararon con las obtenidas al transcurrir 6 meses de la administración de la última dosis del anticuerpo. El uso de DXA durante el tratamiento con DMAb permitió contrastar los valores obtenidos con los registrados en ausencia de esta terapia, en el intervalo posterior de seguimiento.

En el análisis estadístico se utilizó la prueba de la *t* de Student pareada, de los rangos con signo de Wilcoxon, exacta de Fisher y el coeficiente de correlación de Pearson. Un valor de $p \leq 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Luego de un intervalo promedio de 17 meses (16 a 20 meses) de la interrupción del tratamiento con DMAb se registró una reducción significativa de la DMO de las diferentes estructuras evaluadas en 38 participantes. Esta reducción explicó el aumento en el porcentaje de pacientes con osteoporosis (44.7% con puntajes $T \leq -2.5$), respecto del registrado luego de 6 meses de la administración de la última dosis del anticuerpo (10.5%). En particular, se detectaron menores puntajes T promedio en la cadera (-1.7), el cuello femoral (-1.7) y la columna lumbar (-2.1), en comparación con los valores iniciales (en forma respectiva: -1.1, -1.3 y -1.5 puntos). Asimismo, la DMO promedio disminuyó en la cadera (0.794 mg/cm²), el cuello femoral (0.770 mg/cm²) y la columna lumbar (0.923 mg/cm²), en comparación con los valores iniciales (0.866 mg/cm², 0.820 mg/cm² y 1.005 mg/cm², respectivamente). Los autores destacan que la reducción de la DMO y los puntajes T promedio fue estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

El incremento promedio en la DMO, logrado con el tratamiento con DMAb, por 7 a 10 años, fue de 0.070 ± 0.055 g/cm² en la cadera, 0.112 ± 0.054 g/cm² en el cuello femoral y 0.231 ± 0.089 g/cm² en la columna lumbar, en tanto que la disminución de la DMO registrada luego de 17 meses de interrumpida la terapia fue del 8.4%, 6% y 8.1%, respectivamente; así, las pacientes experimentaron una reducción en el incremento alcanzado, en las estructuras antes mencionadas, del 103.3%, 44.6% y 35.5%, en ese orden.

Del total de participantes, 17 y 21 recibieron tratamiento con DMAb durante 7 y 10 años, respectivamente; sin embargo, la disminución en la masa ósea, en forma respectiva, de la cadera (-7.9%, -8.7% [$p = 0.59$]), el cuello femoral (-5.5%, -6.5%

[$p = 0.5$] y la columna lumbar (-7.3%, -8.5% [$p = 0.32$]), no mostró una variación estadística significativa al comparar los distintos intervalos de terapia.

El 13.15% ($n = 5$) de las pacientes tuvo fracturas, provocadas por la fragilidad ósea: 4 de ellas presentaron fracturas vertebrales (en una vértebra, en ausencia de síntomas [$n = 3$] y en 2 vértebras, provocadas por una caída [$n = 1$]) y solo en una paciente se detectó una fractura en la muñeca. No se registraron alteraciones asociadas que comprometieran el metabolismo óseo. El 50% de las pacientes utilizó dosis diarias de vitamina D ≥ 800 UI y de calcio ≥ 1 g, en tanto que las mujeres que presentaron fracturas no recibieron bisfosfonatos en la etapa posterior a la interrupción del tratamiento con DMAB.

Los valores promedio de los diferentes marcadores de recambio óseo superaron a los estimados; de esta forma, se registró una concentración de 23.7 ± 6.9 ng/ml de 25-hidroxivitamina D, de 55.2 ± 18.6 ng/ml de osteocalcina y de 996 ± 307 pg/ml de CTX, cuando los niveles respectivos debieron ser > 30 ng/ml, ≤ 42 ng/ml y 550 ± 226 pg/ml, respectivamente (valores de referencia en las mujeres premenopáusicas). Concretamente, en la franja etaria estudiada, las mujeres que tuvieron fracturas presentaron valores mayores de CTX (1064.2 ± 462 pg/ml) respecto de aquellas que no las tuvieron (986 ± 286 pg/ml); no obstante, la diferencia entre los grupos no fue significativa ($p = 0.73$).

No fue posible establecer los indicadores del aumento de la propensión a presentar fracturas en la evaluación del índice de masa corporal, la edad, la duración del tratamiento con DMAB, los valores de DMO y su disminución, la incidencia de fracturas previas al tratamiento y los marcadores bioquímicos de recambio óseo (comparación de los valores en las mujeres que presentaron fracturas y aquellas que no lo hicieron).

De acuerdo con los resultados obtenidos, la interrupción del tratamiento con DMAB en mujeres posmenopáusicas derivó en el aumento marcado del recambio óseo junto con la reducción significativa de la DMO en la cadera, el cuello femoral y la columna lumbar. Asimismo, se registró una incidencia de 13.15% de fracturas provocadas por la fragilidad ósea. Estas fracturas se produjeron, de manera predominante, en las vértebras, en tanto que la DMO se redujo en forma significativa en la columna lumbar, respecto de las demás regiones evaluadas.

Entonces, los investigadores destacaron que la utilización de DMAB por períodos extensos no logró revertir los procesos que conducen a una mayor disminución de la DMO en mujeres con propensión a presentar fracturas, ya que al interrumpir el tratamiento nuevamente se observa pérdida de masa ósea. En este sentido y de acuerdo con diversos estudios, el valor de la DMO en la etapa previa a la terapia y la edad de la paciente, entre otros factores intrínsecos, con independencia de la duración del tratamiento con DMAB, no produce un efecto diferencial en la reducción de masa ósea, que en el año posterior al cese de la

administración del anticuerpo es del 5% a 6% en el cuello femoral y de 6% a 8% en la columna lumbar y la cadera.

La interrupción del tratamiento con DMAB en mujeres posmenopáusicas causa la disminución significativa de la DMO en la cadera, el cuello femoral y la columna lumbar porque aumenta el recambio óseo en estas estructuras. Esta observación determina la importancia fundamental de prescribir una terapia que contrarreste la resorción ósea en pacientes que interrumpen el tratamiento con DMAB. En conclusión, señalan los autores, es necesario efectuar estudios adicionales, que identifiquen los indicadores potenciales de la mayor propensión a presentar fracturas en mujeres posmenopáusicas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157456

8 - Pérdida de Masa Ósea: Consecuencias de la Diabetes y la Obesidad

Leslie W, Morin S, Majumdar S, Lix L

Osteoporosis International 29(1):61-67, Ene 2018

Los pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) tienen mayor propensión a presentar fracturas, una consecuencia probable de la alteración de los sistemas óseo y muscular, como la fragilidad de los huesos, y la disminución en la calidad y la fuerza muscular. Si bien estas afecciones se correlacionan con el aumento de la densidad mineral ósea (DMO), diversos estudios postularon que también se verifica mayor resorción ósea, que concuerda con el incremento en suero de los niveles de la hormona paratiroidea, en asociación con la proporción de tejido adiposo y en ausencia de alteraciones en la concentración de vitamina D.

El objetivo del presente trabajo fue determinar si el aumento en la pérdida de DMO, en mujeres con obesidad y DBT2, explica su mayor propensión a presentar fracturas.

La población en estudio comprendió a mujeres con una edad promedio de 62.1 ± 9.8 años, obesidad y DBT2, sin cambios $> 10\%$ de su peso, en tratamiento con inhibidores de la aromatasa, glucocorticoides, estrógenos o fármacos para controlar la osteoporosis, sin terapia previa prolongada para esta enfermedad ($n = 4960$). En esta cohorte se estableció la variación de la DMO ($\text{g}/\text{cm}^2/\text{año}$) en el cuello femoral, la cadera y la columna lumbar (vértebras L1-L4), en un período promedio de 4.3 años, a partir de la información obtenida por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), determinada en los registros clínicos.

En el análisis estadístico se aplicó la prueba de la t de Student para muestras independientes y el análisis de varianza (ANOVA).

De acuerdo con las mediciones efectuadas por DXA, luego de ajustar por el efecto del índice de masa corporal (IMC) y la edad, las mujeres con DBT2

(n = 346) presentaron una reducción significativa ($p = 0.012$) de la DMO solo en el cuello femoral ($-0.0018 \text{ g/cm}^2/\text{año}$). Los investigadores destacan que, si bien la edad no afectó a la pérdida de masa ósea en las mujeres con DBT2 ($p > 0.2$ [ANOVA]), el aumento en el IMC se asoció con la disminución de esta pérdida. Por ello, la variable no ajustada (pérdida de DMO) no fue estadísticamente significativa ($p = 0.085$) en la mayor reducción de la masa ósea del cuello femoral, respecto de lo registrado en las pacientes que no presentaban DBT2 (n = 4614) (en forma respectiva: -0.0068 y $-0.0056 \text{ g/cm}^2/\text{año}$).

Al considerar la variable no ajustada (pérdida de masa ósea) en los grupos de mujeres con DBT2 y obesidad, los valores fueron equivalentes en la cadera (en forma respectiva: -0.0082 y $-0.0068 \text{ g/cm}^2/\text{año}$ [$p = 0.488$]) y disímiles en la columna lumbar, con mayor disminución de la masa ósea en pacientes sin DBT2 (-0.0026 y $-0.0050 \text{ g/cm}^2/\text{año}$, respectivamente [$p = 0.017$]).

El sobrepeso se correlacionó con una pérdida menor de masa ósea en la columna lumbar, respecto de lo observado en las mujeres con IMC adecuado. Esta variable se evaluó luego de ajustar el efecto de la DBT2 y la edad; no obstante, en este contexto, el aumento del IMC no afectó la disminución de la DMO en la cadera y el cuello femoral. Según los investigadores, es importante mencionar que, de acuerdo con los resultados obtenidos, un valor mayor de IMC en la obesidad no parece provocar el incremento de la pérdida de masa ósea. En concordancia, los puntajes T y Z de la DMO, ajustados por edad en las diferentes estructuras óseas analizadas en el inicio del estudio, fueron mayores con el aumento del IMC ($p < 0.001$). En este contexto, los valores también se incrementaron en mujeres con DBT2 ($p < 0.001$).

En el período estudiado, la tasa mayor de pérdida de masa ósea, promedio por año, se registró en el cuello femoral (0.7%) en comparación con la columna lumbar (0.4%).

Debido a los resultados observados en el presente trabajo fue posible determinar que la mayor incidencia de fracturas en mujeres con obesidad y DBT2 no se correlaciona con el aumento en la pérdida de masa ósea asociado con estas enfermedades. Por el contrario, el incremento del IMC no conlleva una mayor reducción de la DMO de la cadera y está asociado con la disminución en la pérdida de masa ósea en la columna lumbar.

Si bien se registró el aumento de la pérdida de la DMO en el cuello femoral de las pacientes con DBT2, el valor mayor de la DMO, característico de las mujeres con esta enfermedad, compensa y supera la disminución de la masa ósea en esta estructura. Al respecto, Schwartz y col. determinaron que, en mujeres blancas con DBT y una edad comprendida entre los 70 y 79 años, se registró un valor mayor de DMO en la cadera y reducción de la masa ósea solo en el cuello femoral, respecto de las pacientes sin DBT, en un período evaluado de 4 años o más. No obstante, en un estudio posterior de Schwartz y col., efectuado en mujeres de edad avanzada, con DBT

y fracturas osteoporóticas, también se registró una disminución marcada de la masa ósea de la cadera y la columna vertebral. Los expertos destacan que en el *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) se estableció que las mujeres con DBT, en la etapa de transición hacia la menopausia, presentan un incremento en la disminución de la masa ósea en la columna vertebral y de mayor significancia en la cadera, que parece deberse a un efecto combinado de la DBT y el cambio hormonal, que conduce a la aceleración de la pérdida de la DMO en las estructuras evaluadas en un período promedio de 3.1 años.

En períodos de evaluación de mayor extensión (12 años) se comprobó una tasa menor de recambio óseo, característica de las pacientes con DBT2, cuando se determinó la disminución en la pérdida de la masa ósea del radio (respecto de lo estimado), proceso en el que parece incidir el aumento en la concentración de los productos finales de la glucosilación o de la esclerostina.

Con respecto al efecto del sobrepeso y la obesidad en la disminución de la masa ósea, los autores aclaran que se obtuvieron resultados antagónicos. En este sentido, Lloyd y col. registraron una mayor reducción de la masa ósea del cuello femoral ($0.003 \text{ g/cm}^2/\text{año}$) en una población de ambos sexos, europea y afroamericana, con una franja etaria de 70 a 79 años, en el inicio de un período de estudio de 10 años, respecto del grupo con un valor de IMC adecuado ($p < 0.001$), en tanto que la DMO no mostró una variación significativa al comparar ambos grupos. A diferencia de estas observaciones, la evaluación efectuada en el SWAN determinó una menor disminución de la masa ósea en sujetos con valores superiores de IMC.

Entre los factores que pueden incidir en las observaciones disímiles obtenidas en pacientes con sobrepeso u obesidad, cabe destacar los cambios degenerativos en la columna lumbar, característicos de la edad avanzada, que conllevan a la alteración de los procesos óseos y al aumento de la DMO en esta estructura, junto con el efecto del panículo adiposo, de mayor significancia en el cuello femoral, que aumenta la alteración provocada por la modificación significativa del peso corporal.

Si bien el presente trabajo se efectuó en un tamaño poblacional adecuado para reproducir el efecto de la DBT y de los diferentes IMC, a excepción de las variaciones significativas de peso (los pacientes con estas características no participaron del estudio), la utilización de la información proveniente de historias clínicas es susceptible de no tener un criterio de consenso en la recomendación clínica respecto de las condiciones evaluadas. Además, los autores consideran que, de acuerdo con el promedio de edad de la población evaluada, predominaron las mujeres en etapa posmenopáusica, período que incide de manera significativa en la disminución de la masa ósea. En este sentido, esta predominancia explicó las tasas de pérdida de masa ósea obtenidas, características de las mujeres que no utilizan fármacos para el control de la osteoporosis y están en la fase posmenopáusica. Es importante mencionar, según los investigadores, la

**Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.**

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



Ingrese a

www.siicsalud.com/cis/td-tm.php

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

necesidad de realizar estudios adicionales que evalúen el efecto de las anomalías y los trastornos derivados de la DBT en la propensión para presentar alteraciones en la pérdida de masa ósea.

El aumento en la probabilidad de presentar fracturas en mujeres con DBT2 no se debe al incremento de la importancia clínica de la pérdida de masa ósea (si bien esta fue estadísticamente significativa en el cuello femoral). Esta reducción no tuvo porcentajes mayores en participantes con sobrepeso u obesidad, dado que el IMC no alteró el proceso de disminución de la DMO en la cadera y redujo este proceso en la columna lumbar.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157457

9 - Vulnerabilidad Elevada en los Hombres luego de una Fractura de Cadera

Riska L, Forsén L, Holvik K y colaboradores

Journal of the American Geriatrics Society 66(3):553-558, Mar 2018

Tanto el sexo femenino como la edad avanzada se asocian con el aumento de la incidencia de fracturas de cadera. De hecho, solo el 30% de este tipo de fractura sucede en los hombres, aunque se propuso que si esta población presenta fracturas tiene un estado de salud más desfavorable en comparación con las mujeres. El antecedente de fracturas de cadera se asocia con el aumento de la mortalidad, especialmente en hombres, quienes, además, presentan una expectativa de vida menor en comparación con las mujeres. Las comorbilidades también aumentan la mortalidad en pacientes con fracturas de cadera, aunque hasta el momento se desconoce la contribución exacta de las enfermedades preexistentes.

De acuerdo con los datos obtenidos en un estudio, existe una asociación entre la presencia de comorbilidades y la mortalidad posterior a las fracturas de cadera. En cambio, otros autores concluyeron que la mortalidad de estos pacientes no puede atribuirse solo a las comorbilidades preexistentes. Más aún, la consideración de las enfermedades crónicas principales solo disminuyó en forma leve el efecto de las fracturas de cadera sobre la mortalidad. De todos modos, la influencia del sexo sobre la presencia de comorbilidades y la mortalidad de los pacientes que tuvieron una fractura de cadera se evaluaron en pocos estudios, con resultados heterogéneos. Por ejemplo, en un estudio realizado en Dinamarca se halló que las diferencias asociadas con la presencia de comorbilidades según el sexo no influyeron sobre la mortalidad.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la influencia del sexo en la asociación de las

comorbilidades y la mortalidad en pacientes ancianos que tuvieron fracturas de cadera. Los autores analizaron si existen diferencias en las comorbilidades entre los hombres y las mujeres que presentan fracturas de cadera y en qué medida las diferencias relacionadas con el sexo se asocian con la mortalidad superior observada en hombres, en comparación con las mujeres.

Los autores utilizaron la información incluida en la base de datos electrónica NORHip, correspondiente a las internaciones hospitalarias de pacientes con fracturas de cadera, residentes en Noruega, y creada para los *Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies* (NOREPOS). En el presente estudio se utilizó la información correspondiente a 32 175 individuos, de 50 años en adelante, que habían presentado una fractura de cadera entre 2005 y 2008 y no tenían antecedentes de este cuadro. También se incluyó un grupo control, integrado por 96 410 individuos pertenecientes a la población general, identificados mediante el *Norwegian Population and Housing Census 2001*. En este caso, los participantes tuvieron una edad mayor o igual a 50 años y no habían tenido fracturas de cadera entre 1994 y 2004. El objetivo fue incluir 3 controles por paciente, aunque en el 0.2% de los casos no pudo cumplirse. Los datos de interés, obtenidos a partir del censo, fueron el año de nacimiento, el sexo, el estado civil, la cantidad de hijos, el nivel educativo y el país de residencia, entre otros.

Con el fin de valorar la presencia de comorbilidades, los autores recabaron información sobre los diagnósticos de relevancia definidos durante la internación, de acuerdo con el criterio del profesional tratante. Las comorbilidades se describieron de acuerdo con la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Luego, los autores estimaron el puntaje correspondiente al *Charlson Comorbidity Index* (CCI), un parámetro con valor pronóstico para evaluar la mortalidad de los pacientes que presentan fracturas de cadera. Para el cálculo se asigna un puntaje a cada comorbilidad según su gravedad. No se contó con información sobre la presencia de comorbilidades crónicas en los integrantes del grupo control; en consecuencia, la morbilidad evaluada en estos individuos se corresponde con la distribución hallada en la población general de ancianos sin antecedente de fracturas de cadera.

El análisis de la información se realizó mediante el programa Stata 14 e incluyó la consideración de parámetros continuos, como la edad de los participantes. El puntaje obtenido en el CCI se tuvo en cuenta para efectuar un análisis de varianza con el fin de estimar la proporción de fallecimientos en participantes con fractura de cadera. Asimismo, los autores tuvieron en cuenta las comorbilidades específicas y efectuaron un análisis de regresión con el fin de definir las características del grupo control y analizar por separado a los hombres y las mujeres. El período de seguimiento se extendió desde la fecha de admisión hasta los 365 días posteriores a la fractura. El riesgo de fallecimiento se analizó al año de seguimiento, ajustado según la edad, el sexo y

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

el resultado del CCI. Además, se realizaron análisis adicionales estratificados según la edad y se aplicaron modelos de regresión ajustados de acuerdo con variables como el año de nacimiento, el sexo y el país de residencia. La proporción de fallecimientos también se ajustó de acuerdo con la cantidad de comorbilidades, el estado civil, el estado migratorio, el nivel educativo y la existencia y la cantidad de hijos.

La información recabada permitió apreciar que las mujeres fueron, en promedio, 3 años mayores que los hombres en el momento de la fractura de cadera. Este cuadro tuvo lugar en individuos de 50 a 105 años. La proporción de hombres casados fue mayor en comparación con las mujeres, en tanto que la viudez fue más frecuente entre estas últimas. Los hombres presentaron mayor cantidad de comorbilidades en comparación con las mujeres. De acuerdo con los registros efectuados durante la internación y con los resultados del CCI, se observó la presencia de 2 comorbilidades o más principalmente entre los hombres. Una de cada 5 mujeres y 1 de cada 3 hombres fallecieron luego de la fractura de cadera.

El análisis llevado a cabo mediante la consideración de la edad y el país de residencia indicó que el riesgo de fallecimiento durante el año posterior a la fractura fue mayor ante la obtención de un puntaje superior en el CCI. Un puntaje de 0, 1 y 2 se asoció con una proporción de fallecimientos del 11%, 24% y 41% entre las mujeres, respectivamente. En cuanto a los hombres, las proporciones halladas fueron 22%, 38% y 52%, en ese orden. Con excepción de la enfermedad reumática, todas las comorbilidades fueron más frecuentes entre los hombres. El diagnóstico más prevalente en las mujeres fue la demencia. En cambio, no se observaron diferencias entre los hombres al evaluar la prevalencia de enfermedad pulmonar crónica y demencia. Durante el año de seguimiento fallecieron el 36% y 57% de las mujeres y los hombres con demencia, respectivamente. Los hombres presentaron una frecuencia superior de fallecimientos, en comparación con las mujeres, al considerar las diferentes comorbilidades.

El puntaje obtenido ante la aplicación del CCI se asoció con la mortalidad, tanto en hombres como en mujeres que habían presentado una fractura de cadera. Ante un puntaje mayor en el CCI, el riesgo relativo de fallecimiento también fue mayor, aunque los pacientes con fractura de cadera, que obtuvieron un puntaje de 0 en el CCI, presentaron mayor riesgo de fallecimiento en comparación con los controles. El exceso relativo de mortalidad fue mayor ante la edad más avanzada, tanto en hombres como en mujeres. Los hombres con fracturas de cadera presentaron el doble de riesgo de fallecimiento en comparación con las mujeres, aun al tener en cuenta la edad. Esta diferencia fue algo inferior ante la consideración de las comorbilidades. En este sentido, la diferencia entre los hombres y las mujeres disminuyó en la población con un puntaje mayor en el CCI. El análisis de regresión lineal indicó que el riesgo de fallecimiento, luego de un año de seguimiento, en el grupo control fue del 11% y 12% en mujeres y

hombres, respectivamente. El aumento del puntaje CCI se asoció con el incremento del riesgo de fallecimiento.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, los hombres que tienen una fractura de cadera presentan un nivel mayor de comorbilidades en comparación con las mujeres. El aumento de la cantidad de comorbilidades se asoció con el incremento de la frecuencia de fallecimientos, tanto en hombres como en mujeres. Si bien esta asociación fue más acentuada entre los primeros, la diferencia entre ambos sexos, ante la evaluación de las comorbilidades, no mostró una diferencia en la mortalidad luego de un año de seguimiento. Según lo informado por otros autores, en pacientes con fracturas de cadera se observa que los hombres presentan un mayor nivel de mortalidad en comparación con las mujeres; esta diferencia se observó aun en hombres de menor edad. El pronóstico desfavorable de los hombres, en comparación con las mujeres, parece deberse a las comorbilidades crónicas preexistentes. De todos modos, hasta el momento no se cuenta con información concluyente sobre la contribución de las comorbilidades en la mortalidad de los pacientes que tuvieron una fractura de cadera.

El seguimiento efectuado durante el año posterior a la fractura indicó que el riesgo de fallecimiento fue del doble entre los hombres en comparación con las mujeres. Esta diferencia disminuyó levemente al tener en cuenta las comorbilidades. El resultado coincidió con lo informado por otros autores. Más allá de las comorbilidades, es posible que existan factores adicionales relacionados con el sexo que influyen sobre el exceso de mortalidad observado entre los hombres, en comparación con las mujeres. El aumento de la mortalidad en pacientes con antecedentes de fracturas de cadera fue mayor al considerar los grupos de menor edad, posiblemente debido al incremento de la mortalidad general asociado con el incremento de la edad.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron la ausencia de información sobre las comorbilidades crónicas. La sensibilidad y la especificidad de la evaluación de las comorbilidades entre los pacientes con fracturas de cadera no fueron satisfactorias. Es posible que, debido a que la evaluación se realizó durante la internación, no se haya apreciado la prevalencia real de las comorbilidades. De todos modos, los investigadores indican que las comorbilidades aumentan el riesgo de fallecimiento de los pacientes con fracturas de cadera. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de administrar tratamientos. Los hombres con antecedente de fracturas de cadera tienen un pronóstico especialmente desfavorable, aun en ausencia de comorbilidades. En consecuencia, requieren un tratamiento más intensivo y un seguimiento más exhaustivo. Es necesario mejorar las estrategias para la prevención de las fracturas de cadera y la disminución de la mortalidad posterior. Esto debe implementarse en pacientes de ambos sexos.

Los hombres que presentan una fractura de cadera tienen un nivel más elevado de comorbilidades en comparación con las mujeres. La presencia de

comorbilidades se asocia con el exceso de mortalidad luego de un año de seguimiento, tanto en hombres como en mujeres. Esta asociación es más acentuada en hombres, pero no permite explicar las diferencias en la mortalidad entre ambos sexos. Es posible que existan factores vinculados con la fractura o con las características del tratamiento que permitan explicar el exceso de mortalidad en hombres, en comparación con las mujeres. En este sentido, los investigadores recomiendan evaluar el estado nutricional, el funcionamiento, el riesgo de caídas y las complicaciones posquirúrgicas, entre otros factores. De todos modos, los hombres que tienen una fractura de cadera son especialmente vulnerables, aun en ausencia de comorbilidades, lo que indica la importancia de aplicar una estrategia terapéutica adecuada.

 Información adicional en
www.siicSalud.com/dato/resic.php/157461

10 - Efectos de los Suplementos con Vitamina D sobre la Rigidez Arterial en Personas Afroamericanas

Raed A, Bhagatwala J, Dong Y y colaboradores

PLoS Medicine 12(12):1-13, Dic 2017

La deficiencia de vitamina D se asocia con factores de riesgo cardiovascular, mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. Las personas afroamericanas tienen predisposición a este trastorno y, justamente, la enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en este grupo racial.

La rigidez arterial (RA) es un predictor independiente de eventos cardiovasculares y mortalidad, pero, además, está involucrada en la fisiopatología, ya que amplifica la disfunción endotelial en los vasos. La RA también afecta la eyección y la perfusión cardíacas. La velocidad de la onda del pulso (VOP) es un método de referencia, no invasivo, para determinar la RA y, a su vez, es útil para evaluar la eficacia y los efectos terapéuticos en los estudios de intervención. Cada vez existen más pruebas que indican una correlación entre la deficiencia de vitamina D y la RA y, además, que la administración de suplementos parece reducir la morbilidad y la mortalidad por causa cardiovascular. Pocos estudios evaluaron previamente los efectos de los suplementos con vitamina D para disminuir la RA. Un ensayo publicado en 2010, por los mismos autores, halló que el suplemento con 2000 UI/día de vitamina D₃ contrarrestó la progresión de la RA en adolescentes afroamericanos. En otro estudio aleatorizado y controlado con placebo, de 2015, también efectuado por los mismos investigadores, la administración durante 16 semanas de un suplemento con vitamina D₃ mostró una relación de la dosis y la respuesta en el incremento en las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) en sujetos

afroamericanos con sobrepeso y deficiencia de vitamina D.

El objetivo de este estudio fue realizar un análisis secundario de esta última investigación, para evaluar si el suplemento con vitamina D₃ reduce la RA de modo dependiente de la dosis.

El presente estudio fue un análisis complementario de un ensayo aleatorizado y a doble ciego, realizado entre diciembre de 2011 y noviembre de 2012, publicado en 2015, comentado previamente, sobre los efectos de la dosis y la respuesta a los suplementos con vitamina D₃ sobre la RA en participantes afroamericanos con sobrepeso y deficiencia de vitamina D. Participaron 70 personas de raza afroamericana, de Augusta, Georgia, EE.UU., con una edad comprendida entre los 13 y 45 años y sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal de 25 kg/m² o más para los adultos o superior al percentil 85 para los adolescentes, según las tablas del *Center of Disease Control and Prevention*). Fueron excluidas las embarazadas o los pacientes en tratamiento farmacológico, que recibieran suplementos alimentarios o con enfermedades que influyesen sobre el metabolismo o el estado nutricional. Los participantes debían tener deficiencia de vitamina D, definida por concentraciones séricas de 25(OH)D de 20 ng/ml o menos en la visita de pesquisa.

Los sujetos fueron divididos al azar en cuatro grupos para recibir dosis de 18 000 UI/mes (600 UI/día), 60 000 UI/mes (2000 UI/día), 120 000 UI/mes (4000 UI/día) de vitamina D₃ o placebo durante 16 semanas. Se extrajeron muestras de sangre en ayunas al inicio y a las 8 y 16 semanas para la determinación de los niveles séricos de 25(OH)D. Al comienzo del estudio y a las 16 semanas se midió la presión arterial sistólica y diastólica y la RA mediante la VOP carotídea-femoral y carotídea-radial por tonometría por aplanamiento. En concordancia con las recomendaciones de la *American Heart Association*, la VOP carotídea-femoral fue el criterio principal de valoración de la RA.

Se utilizó un análisis aleatorizado de modelos mixtos para valorar el efecto de las diversas dosis de vitamina D₃ sobre la RA.

Participaron 70 personas, el 16% de sexo masculino y el 79%, con obesidad. La concentración sérica promedio basal de 25(OH)D fue de 14 ± 4 ng/ml. Las características de los grupos fueron similares en cuanto a la distribución por sexo, índice de masa corporal, estación del año, niveles séricos de 25(OH)D, valor de presión arterial, VOP carotídea femoral y carotídea radial al inicio.

Después de 8 semanas de administración del suplemento con 600 UI/día de vitamina D₃, las concentraciones séricas de 25(OH)D aumentaron en un 50% y, a las 16 semanas, ascendieron a 61.4%. En el grupo de 2000 UI/día, las cifras respectivas fueron del 91.8% y 126.4%, mientras que los porcentajes mayores de cambio se observaron en el grupo de 4000 UI/día, a las 8 semanas (168.4%). A las 16 semanas se alcanzó una meseta (161.7%). Las comparaciones *post hoc*

indicaron que las concentraciones séricas de 25(OH)D fueron significativamente superiores en el grupo de 4000 UI/día frente al grupo de 2000 UI/día luego de 8 semanas (35.7 ng/ml contra 30.5 ng/ml; $p < 0.01$), pero esto no sucedió después de las 16 semanas (34.8 ng/ml contra 36 ng/ml; $p = 0.61$).

En el modelo mixto se observó una tendencia significativa, lineal y descendente para la VOP carotídea-femoral ($p < 0.01$), con los valores siguientes según los grupos: 0.13 m/s (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.24 a 0.51 m/s) para placebo, 0.02 m/s (IC 95%: -0.34 a 0.38 m/s) para el grupo de 600 UI/día de vitamina D₃, -0.11 m/s (IC 95%: -0.50 a 0.27 m/s) para el grupo de 2000 UI/día y -0.70 m/s (IC 95%: -1.07 a -0.32 m/s) para el grupo de 4000 UI/día. Se observaron hallazgos similares para la VOP carotídea-radial ($p = 0.03$), cuyas cifras respectivas fueron 0.24 m/s (IC 95%: -0.45 a 0.92 m/s), 0.09 m/s (IC 95%: -0.54 a 0.73 m/s), -0.57 m/s (IC 95%: -1.20 a 0.07 m/s) y -0.61 m/s (IC 95%: -1.25 a 0.02 m/s). Las comparaciones *post hoc* indicaron que el descenso en la VOP carotídea-femoral, desde el inicio hasta las 16 semanas, fue significativamente superior en el grupo de 4000 UI/día de vitamina D₃ frente al grupo de 2000 UI/día (-10.4% contra -2%, respectivamente); algo similar se observó con la VOP carotídea-radial (-8% contra -7.4%, respectivamente). Los análisis de sensibilidad fueron similares al análisis aleatorizado de modelos mixtos.

En un análisis secundario, ajustado por la edad, el sexo, el índice de masa corporal y la estación del año, los hallazgos fueron similares. Los suplementos con vitamina D₃ no tuvieron efectos sobre la presión arterial sistólica y diastólica después de 16 semanas.

Según los autores, el presente fue el primer estudio aleatorizado y controlado sobre la relación entre las dosis de los suplementos con vitamina D₃ y la RA evaluada por la VOP en sujetos afroamericanos con sobrepeso y deficiencia de vitamina D. El hallazgo principal fue la mejoría en la RA con la administración de suplementos con vitamina D₃, de modo dependiente de la dosis. En pocos ensayos clínicos aleatorizados se evaluó el efecto de los suplementos con vitamina D sobre la RA determinada por la VOP y, además, los resultados fueron incongruentes, con divergencias atribuidas al diseño de los estudios y los instrumentos utilizados. Las investigaciones que utilizaron dosis inadecuadas y aquellos que administraron una única dosis al inicio o usaron dosis bajas (inferiores a 2000 UI/día) hallaron resultados negativos. Otras razones de las incongruencias se debieron a las diferencias en la duración del tratamiento (< 12 semanas), la forma de administración de la vitamina D (intramuscular en lugar de oral), los niveles de vitamina D antes y después de la intervención o que los participantes continuaron con deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) después de la intervención y la adhesión terapéutica.

Las personas afroamericanas tienen niveles menores de vitamina D y mayor RA, además de mayor morbilidad y mortalidad por causa cardiovascular, que

pueden atribuirse a ambos factores. Otro mecanismo a tener en cuenta es el sistema renina-angiotensina-aldosterona, ya que se demostró que el aumento en la expresión de renina y de la síntesis de angiotensina II puede incrementar el tono vascular y la RA. La vitamina D es capaz de suprimir la proliferación de las células del músculo liso vascular inducidas por la endotelina, la activación de los macrófagos y las calcificaciones vasculares; además, sus propiedades inmunomoduladoras varían el sistema inmunitario adquirido al reducir la inflamación, suprimir la proliferación de las células T y disminuir las citoquinas inflamatorias. En este estudio y en uno previo realizado por los mismos autores, los suplementos con vitamina D₃, en dosis de 2000 a 4000 UI/día, redujeron la RA en sujetos afroamericanos con sobrepeso y deficiencia de vitamina D. De hecho, el grupo que recibió la dosis más alta de vitamina D₃ (4000 UI/día) fue el que obtuvo beneficios mayores. Estos hallazgos se explican por la capacidad inmunomoduladora de las diferentes dosis de vitamina D y la relación de la dosis y la respuesta sobre la reducción de la inflamación y la síntesis de citoquinas. No obstante, las concentraciones séricas de 25(OH)D, después de 16 semanas de administración de suplementos, fueron similares en los grupos de 2000 UI/día y 4000 UI/día, pero superiores en el último grupo a las 8 semanas. A pesar de ello, los autores postulan que los mayores beneficios en el grupo de 4000 UI/día parecen deberse a las concentraciones séricas más elevadas de 25(OH)D, logradas con esta dosis a las 8 semanas (35.7 ng/ml contra 30.5 ng/ml con la dosis de 2000 UI/día) y que los niveles circulantes de 25(OH)D deben mantenerse en 35 ng/ml o más, por más de 8 semanas, para obtener efectos beneficiosos sobre la RA.

Las fortalezas de esta investigación fueron su diseño a doble ciego, aleatorizado y controlado, la supervisión de la administración de las dosis de vitamina D₃ para lograr una adhesión terapéutica del 100% y que las dosis seleccionadas se basaron en las recomendaciones actuales (600 UI) y el nivel superior de ingesta tolerable (4000 UI/día) del *Institute of Medicine*. Por el contrario, las limitaciones principales fueron el tamaño escaso de la muestra y el mayor porcentaje de mujeres, aunque no hubo diferencias en los sexos entre los grupos y los resultados no difirieron cuando se realizó el ajuste por este factor.

En conclusión, los suplementos con vitamina D₃ mejoraron la RA de modo dependiente de la dosis en sujetos afroamericanos con sobrepeso y deficiencia de vitamina D. Según los autores, es necesaria la realización de más investigaciones, de mayor tamaño, para determinar si la administración de suplementos con vitamina D₃ reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en las poblaciones de alto riesgo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157463

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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 18 (2018) 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	¿Cuál de las siguientes no es una indicación para el uso de antiosteoporóticos en adultos mayores?	A) Puntaje FRAX bajo. B) Osteoporosis documentada. C) Fracturas ante traumatismos leves. D) Aparición de una segunda fractura. E) Fracturas por traumatismo grave.
2	¿Qué parámetro influye sobre el riesgo de fracturas por fragilidad?	A) La densidad ósea. B) La microarquitectura ósea. C) La geometría ósea. D) La resistencia ósea. E) Todas son correctas.
3	¿Cuáles de los conceptos siguientes son verdaderos acerca de las líneas de cemento óseas?	A) Se consideran el límite del osteón. B) Sirven como material de unión entre el osteón y los elementos circundantes. C) No hay concordancia en cuanto a la composición básica. D) Son impermeables. E) Las respuestas A, B y C son correctas.
4	¿Cuáles son las características clínicas del hiperparatiroidismo primario normocalcémico?	A) La presencia de parathormona (PTH) elevada, con calcio total e ionizado normales, sin causas secundarias. B) La presencia de PTH elevada, con calcio total normal, pero calcio iónico elevado, sin causas secundarias. C) La presencia de PTH elevada, con calcio total e ionizado normales, causado por deficiencia de vitamina D. D) La presencia de PTH normal, con calcio total e ionizado elevados, sin otras causas secundarias. E) La presencia de hormona paratiroidea elevada, con calcio total e ionizado disminuidos, sin causas secundarias.
5	¿Cuánto aumenta el riesgo de fractura de tobillo la presencia de osteoporosis?	A) Lo incrementa al doble que el de personas sin osteoporosis. B) Lo incrementa solo si se ha producido una fractura de cadera previamente. C) El riesgo de fractura de tobillo en pacientes con osteoporosis es menor. D) El riesgo de fractura de tobillo no se ve afectado por la osteoporosis. E) La relación entre la fractura de tobillo y la osteoporosis nunca fue evaluada.
6	¿Qué afecciones aumentan su riesgo de aparición al administrar terapia hormonal en mujeres menopáusicas?	A) Eventos tromboembólicos, enfermedad vesicular y alopecia. B) Eventos tromboembólicos, diabetes e incontinencia urinaria. C) Eventos tromboembólicos, enfermedad vesicular e incontinencia urinaria. D) Eventos tromboembólicos, diabetes y osteoporosis. E) Eventos tromboembólicos, enfermedad vesicular y osteoporosis.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Puntaje FRAX bajo.	El tratamiento con antiosteoporóticos está indicado para los pacientes con osteoporosis documentada, para los adultos que han presentado fracturas ante un traumatismo leve y para los adultos que tienen puntajes FRAX elevados. Las fracturas por traumatismo grave, sin embargo, también pueden asociarse con osteoporosis y con riesgo de nuevas fracturas.	A
2	Todas son correctas.	La aparición de fracturas por fragilidad se asoció con la afectación de la densidad, la microarquitectura, la geometría y la resistencia ósea.	E
3	Las respuestas A, B y C son correctas.	Las líneas de cemento se consideran el límite del osteón y sirven como material de unión entre el osteón y los elementos circundantes. No hay concordancia en cuanto a su composición básica. Previamente, se creía que eran impermeables.	E
4	La presencia de parathormona (PTH) elevada, con calcio total e ionizado normales, sin causas secundarias.	El Grupo de Trabajo Internacional de Hiperparatiroidismo Primario reconoció el hiperparatiroidismo primario normocalcémico como una entidad separada, caracterizado por valores elevados de PTH, concentración de calcio total e ionizado normal y ninguna causa secundaria de estos trastornos. Más tarde se propuso que podría ser la primera fase de un trastorno que, luego, evolucionaría a hipercalcemia.	A
5	El riesgo de fractura de tobillo no se ve afectado por la osteoporosis.	En un estudio de casos y controles, se observó que no existe una relación entre la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas de tobillo, de manera independiente del índice de masa corporal.	D
6	Eventos tromboembólicos, enfermedad vesicular e incontinencia urinaria.	Las mujeres que recibieron estrógenos como monoterapia o asociados con progestágeno tuvieron algunos beneficios, como la reducción del riesgo de diabetes o fracturas, pero también se observaron efectos perjudiciales relacionados con el aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, enfermedad vesicular e incontinencia urinaria.	C

GADOFEROL®. Solución Oral. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada frasco de 2 ml de GADOFEROL® contiene: Colecalciferol (Vitamina D3 100.000 UI) 2,5 mg. Excipientes c.s.p. ACCION TERAPEUTICA: 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 plasmáticos 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. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: 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. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACION: 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. Fecha de última revisión ANMAT: Jul-2015.

MARVIL®70 Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada comprimido recubierto contiene: alendronato 70 mg (como alendronato monosódico trihidrato 91,37 mg) y excipientes c.s. ACCION TERAPEUTICA: Inhibidor específico no hormonal de la resorción ósea. Antiosteopéxico y antiosteoporótico. INDICACIONES: Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Tratamiento para aumentar la masa ósea en varones con osteoporosis. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: La dosis recomendada es 1 comprimido/semana. Debe ingerirse íntegramente y de una sola vez, por lo menos media hora antes de la ingestión de la primera comida, bebida o medicamento del día, acompañado de un vaso con agua corriente potable, solamente. Debe ingerirse al levantarse a la mañana, con un vaso lleno de agua corriente (no menos de 200 ml) y los pacientes no deben recostarse durante al

menos 30 minutos y hasta después de su primera comida del día. No debe tomarse al acostarse ni antes de levantarse por la mañana. No deben masticarse ni triturarse, ni dejar que se disgreguen en la boca por el potencial riesgo de ulceración orofaríngea. No seguir estas instrucciones puede aumentar el riesgo de experiencias adversas esofágicas. En el caso de omitir la dosis semanal, se debe tomar el comprimido en la mañana siguiente de haberlo recordado. No se deben tomar 2 dosis (comprimidos) el mismo día, pero se debe mantener el esquema de dosis de un comprimido semanal, en el día de la semana que se ha elegido, originalmente. Los pacientes deben recibir calcio y vitamina D suplementarios, si su ingesta dietaria es inadecuada. No se ha definido aún la duración del tratamiento. Los pacientes que reciben bisfosfonatos deberían ser evaluados en forma regular, para verificar la necesidad de continuar con el tratamiento. En el caso de suspensión del tratamiento, se debe analizar en forma periódica el riesgo de fractura del paciente.

CONTRAINDICACIONES: Anormalidades del esófago que demoran el vaciado esofágico tales como la estenosis o acalasia. Incapacidad para mantenerse de pie o sentado erguido durante por lo menos 30 minutos. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Hipocalcemia. **ADVERTENCIAS:** puede provocar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior; los médicos deberán advertir a los pacientes que ante cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción adversa esofágica, deben suspender la administración y solicitar atención médica. Es muy importante que el paciente cumpla con las instrucciones para la administración del producto; en caso de incapacidad mental, se deberá realizar el tratamiento bajo estricta supervisión. Se debe tener precaución en pacientes con trastornos activos del aparato gastrointestinal superior o con antecedentes en el último año de sangrado gastrointestinal activo, úlcera péptica, cirugía del tracto gastrointestinal superior u otras (piroloplastía). Existe información controvertida con respecto a la posibilidad de desarrollar cáncer de esófago en pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos orales. Se debe interrumpir la administración si se presentan síntomas de dolor musculoesquelético grave. Se ha reportado osteonecrosis de mandíbula, generalmente asociada con extracción y/o infección local dental; deben tenerse en cuenta realizar antes de comenzar el tratamiento con bisfosfonatos, un examen odontológico y otras conductas preventivas adecuadas, en pacientes con factores de riesgo. En algunos pacientes se han informado fracturas atípicas, de baja energía o por traumatismo de bajo impacto, de la diáfisis femoral; debe sospecharse una fractura atípica y realizarse una evaluación para descartar fractura de fémur, a todo paciente con antecedente de exposición a bisfosfonatos que presente dolor en el muslo o en la ingle. **PRECAUCIONES:** Deben considerarse las causas de la osteoporosis que no sean la deficiencia de estrógenos, edad y uso de glucocorticoides. La hipocalcemia debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con alendronato, así como otros trastornos que afectan el metabolismo mineral. En pacientes con estas condiciones, el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia deben monitorearse durante la terapia con alendronato. Se pueden presentar pequeñas disminuciones asintomáticas de calcio y fosfato sérico, especialmente en los pacientes con osteítis deformante y en pacientes que reciben glucocorticoides. Asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D es especialmente importante en los pacientes con osteítis deformante o que reciben glucocorticoides. Insuficiencia Renal: No se recomienda el uso de alendronato en los pacientes con CLcr <35 mL/min. Este medicamento contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, intolerancia a la lactasa Lapp o absorción insuficiente de glucosa-galactosa. Interacciones farmacológicas: La ranitidina intravenosa demostró duplicar la biodisponibilidad del alendronato oral. Suplementos de calcio/Antiácidos: Es probable que los suplementos de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales interfieran con la absorción de alendronato. Por lo tanto, los pacientes deben esperar por lo menos media hora después de tomar alendronato antes de tomar cualquier otro medicamento oral. Aspirina: la incidencia de los eventos adversos gastrointestinales superiores aumentó en los pacientes que habían recibido tratamiento concomitante con dosis diarias de alendronato superiores a los 10 mg y productos que contenían aspirina. Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs): El alendronato puede administrarse con precaución en pacientes que toman AINEs. Embarazo: Existe un riesgo teórico de daño fetal si una mujer queda embarazada después de terminar un ciclo de tratamiento con bisfosfonatos. No debe ser utilizado durante el embarazo. Lactancia: No debe ser utilizado durante el amamantamiento. Uso pediátrico: No está indicado su uso en pacientes pediátricos. Uso geriátrico: No puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores. Habilidad para conducir vehículos: Algunos efectos adversos que han ocurrido con alendronato podrían alterar la habilidad para conducir máquinas. **REACCIONES ADVERSAS:** Frecuentes u ocasionales. Gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, regurgitación ácida, enfermedad por reflujo gastroesofágico, náuseas, distensión abdominal, constipación, diarrea, disfagia, flatulencias, gastritis, úlcera gástrica, úlcera esofágica. Musculoesqueléticas: dolor, calambres; Neurológicas: cefalea. Hallazgos de Pruebas de Laboratorio: disminuciones asintomáticas, leves y transitorias en calcio y fosfato séricos. En el uso posterior a la comercialización: reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y con poca frecuencia angioedema; síntomas transitorios de mialgia, malestar y con poca frecuencia fiebre; hipocalcemia sintomática, por lo general en asociación con condiciones predisponentes; edema periférico; esofagitis, erosiones esofágicas, úlceras esofágicas, con poca frecuencia estenosis o perforación esofágica y ulceración orofaríngea, úlceras gástricas o duodenales; raramente osteonecrosis localizada de la mandíbula; dolor de los huesos, las articulaciones y/o los músculos, inflamación articular; fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur; mareos y vértigo; exacerbación de asma bronquial; rash (ocasionalmente con fotosensibilidad), prurito, alopecia, con poca frecuencia reacciones dérmicas severas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; con poca frecuencia uveítis, en raras ocasiones escleritis o epiescleritis; linfopenia, síntomas pseudo-gripales. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES:** MARVIL® 70: Se presenta en envases conteniendo 4 comprimidos recubiertos. 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. Fecha de última revisión ANMAT: SEPT-2015.

MARVIL[®] 70

EL ALENDRONATO
MÁS VENDIDO DE ARGENTINA¹

ALENDRONATO²⁻³:

- ➔ El bisfosfonato más utilizado mundialmente
- ➔ Primera línea de tratamiento de la osteoporosis
- ➔ Demostrada reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales



MARVIL[®] 70

ALENDRONATO 70 mg

UNA TOMA SEMANAL

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 4 comprimidos



MARVIL[®], es sintetizado en la única planta farmoquímica del país con aprobación de la FDA para la síntesis de bisfosfonatos, que produce un principio activo de elevada calidad y disolución garantizada⁴.



1) IMS auditoria. Abr-2018. 2) Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010; 17: 25-53. 3) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int (2013) 24:23-57. 4) Roldan E. et al Forsh/Drug Res 2005;55 (2):93.

Para más información sobre MARVIL[®] 70 visite www.gador.com.ar



IOMA

PAMI
INSSJP



Gador 
Al Cuidado de la Vida

Gadofe[®]rol

VITAMINA D₃
Colecalciferol 100.000 UI

Más allá del sol

- Mejora la absorción de calcio y fósforo favoreciendo la mineralización ósea ¹
- Aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas ¹
- Previene la osteomalacia y el raquitismo ¹
- Favorece la cantidad y calidad ósea ¹
- Apto para diabéticos ²
- Libre de gluten ²

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

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

2. Datos en archivos Gador.



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

