

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- Prevención de infecciones en las cirugías de cadera
Walter Iglesias, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Salud Ósea luego de una Cirugía Bariátrica
Gagnon C, Schafer A
Journal of Bone and Mineral Research Plus
2(3):121-133, May 2018 6

2 - Papel de la Vitamina D Nutricional en el Tratamiento de la Osteoporosis
Hou Y, Wu C, Lu K y col.
Clinica Chimica Acta 484:179-191, Sep 2018..... 8

3 - Los Resultados Cardiovasculares del Romosozumab y el Papel Protector del Alendronato
Asadipooya K, Weinstock A
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology
39(7):1343-1350, Jul 2019 9

4 - Tratamiento Farmacológico de la Osteoporosis en la Colangitis Biliar Primaria: Revisión Sistemática y Metanálisis
Danford C, Ezaz G, Bonder A y col.
Journal of Clinical Densitometry 1-14, May 2019 11

5 - Vitamina D y Enfermedades Autoinmunitarias
Illescas-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela Ruiz V
Life Sciences 233, Sep 2019 13

6 - ¿La Hipovitaminosis D se Asocia con Fibromialgia? Revisión Sistemática
Martins Y, Cardinali C, Ravanelli MI, Brunaldi K
Nutrition Reviews 1-19, Ago 2019..... 16

Novedades seleccionadas

7 - Vitamina D, Osteoporosis y Desempeño Físico
Dhaliwal R, Mikhail M, Aloia J y col.
Contemporary Clinical Trials 65:39-45, Feb 2018 20

8 - Masa Ósea y Resistencia Insulínica
Rønne M, Heidemann M, Mølgaard C y col.
Bone 122:1-7, May 2019..... 21

9 - Ibandronato Mensual por Vía Intravenosa en los Pacientes que Responden Poco a los Bisfosfonatos Orales
Hagino H, Sakai A, Miyakoshi N y col.
Journal of Bone and Mineral Metabolism, May 2019..... 23

10 - Bisfosfonatos contra la Necrosis Avascular No Femoral
Agarwala S, Vijayvargiya M
Journal of Orthopaedic Surgery and Research
14(1):112, Abr 2019 25

11 - Vitamina D y Desarrollo Óseo en el Feto
Vafaei H, Asadi N, Namazi N y col.
Bone 122:136-142, May 2019..... 26

Contacto directo 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

Gador en Reumatología, Osteología y Endocrinología

CALCIMAX®

Citrato de calcio UltraDenso

CALCIMAX® FORTE

Citrato de calcio UltraDenso

CALCIMAX® D3

Citrato de calcio UltraDenso
Vitamina D3

CALCIMAX® D3 400

Citrato de calcio UltraDenso
Vitamina D3

GADOFEROL®

Vitamina D3
Colecalciferol 100.000 UI

CORTIPYREN® B4 – B8 – B40

Meprednisona

MARVIL® 70

Alendronato 70 mg

ADROMUX®

Ácido ibandrónico 150 mg

ALLOPURINOL GADOR

Allopurinol 100 – 300 mg

ALLOPURINOL GADOR RETARD

Allopurinol 300 mg

FEBUXTAT®

Febuxostat 80 mg

ALPLAX® 0,25 – 0,5 – 1 – 2

Alprazolam

DANANTIZOL®

Metimazol 5 mg

DANANTIZOL® 20

Metimazol 20 mg

DOLVAN® 50 – 75 – 100 AP

Diclofenac sódico

DOLVAN® FLEX

Diclofenac sódico 75 mg
Pridinol 4 mg

CLINADOL® FORTE

Flurbiprofeno 100 mg

CLINADOL® FORTE AP

Flurbiprofeno 200 mg

Para mayor información sobre nuestros productos visite: www.gador.com.ar



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martino, 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 Cortezezi, Pablo Costanzo, Candela Fernández, Diana González, María Silvia Larroude, José Luis Mansur, María Susana Moggia, Beatriz Oliveri, Marta Pastrana, Helena H. Salerni, León A. Schurman, Paula Rey, Eduardo Vega, María Belén Zanchetta, Susana Noemí Zeni.

Fuentes científicas

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

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

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

A - Prevención de infecciones en las cirugías de cadera *Prevention of infections in hip surgeries*

Entrevista exclusiva a

Walter Iglesias

Hospital Naval Puerto Belgrano, Bahía Blanca, Argentina

Las cirugías de cadera son una de las más frecuentes en la mayoría de los centros hospitalarios con servicio de Ortopedia y Traumatología. Las infecciones en los reemplazos de cadera suelen tener consecuencias drásticas para el paciente y su familia, aumento de costos para las instituciones y complicaciones para el profesional. Por tales motivos, se deben extremar las conductas de prevención prequirúrgicas, intraquirúrgicas y posquirúrgicas. No todos los centros cuentan con la misma infraestructura ni las mismas instalaciones, por lo cual se dificulta realizar un estudio comparativo entre los diferentes centros. En nuestro caso, no poseemos quirófanos con flujo laminar, y por ser un hospital escuela, tenemos obligaciones docentes. Se realizó un estudio retrospectivo de las cirugías de cadera del Hospital Naval Puerto Belgrano entre enero de 2011 y diciembre de 2013, en el cual se evaluaron 114 cirugías, incluidas aquellas por fracturas tanto mediales como laterales, así como las intervenciones por artrosis y revisiones. Las fracturas suman 84 casos (73.68%), las artrosis de cadera 22 (19.30%) y las revisiones 8 (7.02%). Los dos tercios de los pacientes fueron mujeres, con una edad promedio de 79 años. Se utilizó antibioticoterapia intraquirófanica con cefalotina 1 g y, en el posoperatorio, con gentamicina 160 mg/día y cefalotina 1 g cada 6 horas hasta el alta hospitalaria. Luego del alta, se continuó con cefadroxilo 500 mg cada 12 horas por vía oral durante 8 días. En todos los casos se empleó la vía posterolateral para las artroplastias y la lateral para las osteosíntesis. Se administró heparina de bajo peso molecular como profilaxis posoperatoria de la trombosis venosa profunda. Las curaciones de las heridas posquirúrgicas se realizaron en el servicio por parte de personal médico. De las 114 cirugías analizadas, hubo 4 casos de infección; uno de los casos fue en una fractura lateral (0.88%), otro de los casos en una artrosis (0.88%) y los dos restantes en una fractura periprotésica (revisión, 1.75%). El índice de infecciones luego de analizar los tres grupos fue del 3.5%. Las fracturas mediales no registraron infecciones. Los 4 casos se trataron de infecciones agudas, una de las cuales fue superficial y 3, profundas. Los 2 casos de in-

fección en las revisiones de cadera eran pacientes añosos, diabéticos y con sobrepeso (índice de masa corporal > 30 kg/m²). Se cultivaron diferentes gérmenes patógenos para cada caso: caso 1: *Pseudomonas* sensible; caso 2: *Escherichia coli* y *E. faecalis*; caso 3: *Acinobacter*; Caso 4: *Pseudomonas* multiresistente. En el caso 1, el paciente no cumplió las indicaciones médicas, por lo que se realizaron curaciones en el domicilio. En ninguno de los casos fue necesario efectuar la extracción del material. Todos los pacientes fueron tratados con antibioticoterapia específica para cada germen patógeno y *toilette* quirúrgica según necesidad. Como resultado, se verificó que los casos que nuestro servicio trata pacientes añosos, los cuales suelen presentar cuadros de índole general o afecciones asociadas, tanto pulmonares como urinarias, que complican la cicatrización de la herida quirúrgica y, por lo tanto, estos sujetos son más propensos a presentar infecciones. La paciente del caso 2 falleció por complicaciones sistémicas. La aparición de un proceso infeccioso luego de una cirugía de cadera es la complicación más temida, y existen medidas que nos ayudan a evitarlas. Se dispone de antibioticoterapias empíricas de rutina y específicas según el caso, flujo laminar en los quirófanos y cemento con antibióticos. También, hay otros factores que influyen en los resultados, como ser la experiencia del equipo quirúrgico, los tiempos de cirugía y el estado general del paciente.

Del estudio se desprende que nuestro índice de infecciones es del 3.5%, considerando tanto los reemplazos primarios como las revisiones, lo cual resulta aceptable si tomamos en consideración todas las variables. Si bien el uso de la antibioticoterapia en el servicio es excesivo, nos sirve para intentar disminuir los riesgos de infecciones ante la falta de condiciones ideales. En el caso de las cirugías de revisión, la tasa de infecciones es más alta que la aceptada, pero nuestra casuística es baja como para ser tenida en cuenta. No todos los centros cuentan con las condiciones ideales, pero con la sistematización de las cirugías, la concientización del personal sanitario y el esmero en los procedimientos se pueden disminuir los índices de infección para el bien de todos.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Autoevaluación del artículo

Las cirugías de cadera son una de las más frecuentes en la mayoría de los centros hospitalarios con servicio de Ortopedia y Traumatología.

Es cierto acerca de las cirugías de cadera:

A, La infección es una de las principales causas para que fracase la artroplastia de cadera; B, Es importante prevenir las complicaciones; C, La prevención de la infección de la cirugía se debe realizar no solo con antibióticos; D, Ninguna es cierta; E, Todas son ciertas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/153832

Cómo citar este artículo

Iglesias W. Prevención de infecciones en las cirugías de cadera. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 19(4):4-5, Oct 2019.

How to cite this article

Iglesias W. Prevention of infections in hip surgeries. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 19(4):4-5, Oct 2019.

Bibliografía recomendada

- Benítez E, Pesciallo C, Lopreite FA, et al. Infección en artroplastia total de cadera y rodilla. Congreso Argentino de Ortopedia y Traumatología. Diciembre 2008.
- Cahill JL, Jadbolt B, Scarvell JM. Quality of life after infection in total joint replacement. *J Orthopaedic* 16(1):58-65, 2008.
- Charnley J. A sterile-air operating theatre enclosure. *Br J Surg* 51:195-202, 1964.
- Charnley J. Postoperative infections after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room. *Clin Orthop* 87:167-187, 1972.
- Davis N, Curry A, Gambhir AK. Intraoperative bacterial contamination in operations for joint replacement. *J Bone Joint Surg [Br]* 81-B:886-889, 1999.
- Dunbar MJ. Antibiotic bone cements: their use in routine primary total joint arthroplasty is justified. *Orthopedics* 32(9), 2009.
- Engesaeter LB, Espehaug B, Atle Lie S. Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? *Acta Orthop* 77(3):351-358, 2006.
- Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 74:644-651, 2003.
- Engh CA, Massin P. Cementless total hip arthroplasty using the anatomic medullary locking stem. *Clin Orthop* 249:141-158, 1989.
- Ha'eri GB, Wiley AM. Total hip replacement in a laminar flow environment with special reference to deep infections. *Clin Orthop* 148:163-168, 1980.
- Hooper GJ, Rothwell AG, Stringer M. Revision following cemented and uncemented primary total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 91(4):451-458, 2009.
- Lopreite FA, Garabano G, Nazur G, Mana Pastrían D, Del Sel H. El cementado y su posible relación con la infección aguda en las artroplastias totales de cadera. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 77:45-51, 2012.
- Mathius PG, Neut D, Busscher HJ. Perioperative contamination in primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 433:136-139, 2005.
- Småbrekke A, Espehaug B, Havelin LI. Operating time and survival of total hip replacements. *Acta Orthop Scand* 75(5):524-532, 2004.

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 - Salud Ósea luego de una Cirugía Bariátrica

Gagnon C, Schafer A

Université Laval, Québec, Canadá; University of California, San Francisco, EE.UU.

[Bone Health after Bariatric Surgery]

Journal of Bone and Mineral Research Plus 2(3):121-133, May 2018

En esta revisión se resumen los hallazgos recientes sobre los efectos perjudiciales que la cirugía bariátrica tiene en la salud ósea, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y las posibles estrategias terapéuticas.

La cirugía bariátrica se ha convertido en una herramienta muy utilizada en el abordaje de la obesidad por su eficacia para lograr la pérdida de peso; el control glucémico en pacientes diabéticos; el alivio de comorbilidades como la dislipidemia, la apnea obstructiva del sueño y la enfermedad cardiovascular, y la disminución de la mortalidad asociada con el trastorno. No obstante, cada vez más datos señalan que el procedimiento afecta negativamente la salud ósea. Los autores de la presente revisión se propusieron hacer un bosquejo de los hallazgos recientes respecto del impacto de la cirugía bariátrica sobre distintos aspectos de la salud ósea, resumir algunos de los posibles mecanismos subyacentes, plantear estrategias para promover la salud esquelética y sugerir algunas guías de investigación futuras.

Resumen de los procedimientos bariátricos

La cirugía bariátrica se clasifica en restrictiva, malabsortiva o mixta. Las cirugías restrictivas, que limitan el consumo de alimentos al reducir el tamaño del estómago, incluyen la banda gástrica ajustable laparoscópica (BGAL) y la gastrectomía en manga (GM). La GM tiene, además, un componente de malabsorción.

Las cirugías mixtas, además del componente restrictivo, limitan la absorción de alimentos y nutrientes. Incluyen el puente gástrico en Y de Roux (PGYR) y la derivación biliopancreática con cruce duodenal (DBP-CD).

Efectos óseos luego de la cirugía bariátrica

Riesgo de fractura

A pesar de la heterogeneidad en la metodología y los resultados en los estudios sobre cirugía bariátrica

y riesgo de fracturas, los autores resaltaron varios hallazgos en común. Primero, los pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía bariátrica son principalmente mujeres de entre 30 y 40 años, una significativa minoría de las cuales tienen antecedentes de fractura, más probablemente del miembro inferior distal. Segundo, el riesgo de fractura varía según el procedimiento efectuado; así, la BGAL no parece asociarse con un incremento del riesgo a corto plazo (aproximadamente 2.2 años de seguimiento); por el contrario, el PGYR y la DBP-CD aumentan el riesgo relativo. No hay datos suficientes respecto de la GM. Tercero, los estudios epidemiológicos sugieren que el PGYR y la DBP-CD están asociados con un incremento del riesgo de fracturas en sitios osteoporóticos (miembros superiores, columna, cadera, fémur y pelvis). Finalmente, existe una tendencia temporal respecto del riesgo de fractura, con un pico entre los 2 y los 5 años posquirúrgicos, seguido de una meseta y un segundo pico entre los 8 y los 11 años posteriores a la operación.

Recambio óseo, masa ósea y microarquitectura ósea

Se han empleado recientemente estudios por imágenes como la absorciometría dual de rayos X para el análisis de la densidad mineral ósea (DMO), la tomografía computarizada cuantitativa (TCC) para evaluar la DMO volumétrica (vDMO) en el esqueleto axial o la TCC de alta resolución (TCC-AR) para evaluar vDMO, microestructura y fortaleza estimada en el esqueleto apendicular.

Marcadores de recambio óseo. Diversos informes señalan el incremento en la concentración de marcadores de recambio óseo, como el telopéptido C-terminal sérico (CTx) luego de la cirugía bariátrica, que típicamente aumenta un 200% durante el primer año posoperatorio. También se observa un aumento en los marcadores bioquímicos de formación ósea. Al comparar los distintos procedimientos, los estudios indican un aumento del recambio óseo en PGYR, GM y DBP-CD, con resultados incongruentes en BGAL.

Masa ósea. Luego del PGYR, la DMO disminuye en el esqueleto axial, más notablemente la DMO por área (aDMO) en el fémur proximal y la columna lumbar. También se observó pérdida de la DMO en el esqueleto apendicular luego del procedimiento. El hallazgo de deterioro tanto en sitios que soportan peso como en los que no (tibia y radio) sugiere que los efectos esqueléticos en el PGYR son sistémicos.

Parece haber un patrón en los cambios luego del PGYR, con disminución de la DMO observable desde



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

6 meses posquirugía y persistente en el tiempo, incluso luego de la estabilización del peso. Los efectos del procedimiento sobre la masa ósea podrían afectar en particular a las pacientes posmenopáusicas, en las que se observa mayor pérdida de DMO en el cuello del fémur, la tibia y la columna vertebral, al comparar con mujeres premenopáusicas y hombres.

En cuanto a otros procedimientos, luego de la BGAL la aDMO parece disminuir moderadamente en la cadera (pero no en la columna), aunque la disminución es menor que en el PGYR y la pérdida mineral ósea global es comparable con la informada en procedimientos no quirúrgicos de manejo del peso. Posterior a la GM, se ha observado disminución de la DMO, aunque en menor grado que luego del PGYR y con limitaciones metodológicas.

Microarquitectura ósea. Un estudio en pacientes adultos sometidos a DBP-CD informó aumento del volumen osteoide y disminución del grosor cortical 4 años después de la cirugía en biopsias de cresta ilíaca. También se observó deterioro trabecular y cortical en participantes sometidos a PGYR, GM y BGAL. Los informes mostraron pérdida de fortaleza tanto en la tibia como en el radio, en concordancia con el mayor riesgo de fracturas.

Mecanismos potenciales de los cambios óseos posquirúrgicos

Factores nutricionales

Luego de todos los tipos de cirugía bariátrica, en especial PGYR y DBP-CD, pueden observarse deficiencias de vitamina D, calcio y proteínas. Luego del PGYR, la absorción de calcio disminuye incluso con niveles óptimos de vitamina D; al mismo tiempo, aumenta la concentración de hormona paratiroidea (PTH) y disminuye la excreción urinaria de calcio. En presencia de malabsorción y consumo bajo de vitamina D y calcio luego de la cirugía bariátrica, es común detectar hiperparatiroidismo secundario, con una frecuencia de hasta el 40% en la BGAL, 57% en la GM, 74% en el PGYR y 70% en la DBP-CD, a los 5 años posintervención, según diversos estudios. Del mismo modo, aumenta la concentración de aminoácidos como reflejo del catabolismo muscular.

Disminución de la carga mecánica

La espectacular pérdida de peso disminuye la carga mecánica sobre el esqueleto, con posibles efectos perjudiciales sobre la masa y la microarquitectura óseas. Los informes indican aumento de los niveles de esclerostina, secretada por los osteoclastos, cuya producción se correlaciona con incremento del recambio óseo y menor aDMO; los estudios indican una correlación entre el nivel de pérdida de peso y la disminución de la aDMO en el fémur proximal. No obstante, puesto que también se observa deterioro de la DMO en sitios esqueléticos de poca demanda de carga e incluso que la pérdida de masa ósea continúa luego de estabilizarse el peso, es posible que la modificación de la carga sea un factor contribuyente, pero no suficiente, para explicar el deterioro óseo posquirúrgico.

Factores hormonales

Según distintos estudios, con la pérdida de tejido adiposo aumentan los niveles de adiponectina, factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) y testosterona total, y disminuyen los niveles de leptina, estradiol e insulina; además, la mayoría de los procedimientos bariátricos conducen al incremento del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y del péptido YY, con efectos variables sobre la grelina. Aún queda por dilucidar la importancia de estos cambios sobre la salud ósea posquirúrgica.

Composición corporal y grasa de la médula ósea

La cirugía bariátrica conduce a pérdida de masa muscular, sobre todo en los primeros 6 meses de la operación. Hay una relación directa entre el nivel de pérdida muscular, la disminución de la DMO y el deterioro estructural óseo, según los estudios citados por los autores.

La relación entre la grasa de la médula ósea y el tejido óseo es más difícil de determinar. Algunos estudios han sugerido que el incremento posquirúrgico del tejido graso en la médula ósea está asociado con disminución de la masa ósea y mayor riesgo de fracturas vertebrales, pero los resultados no son concluyentes.

Implicaciones clínicas

Los autores proponen estrategias prequirúrgicas y posquirúrgicas de promoción de la salud ósea. Las estrategias prequirúrgicas incluyen valoración bioquímica (medición de los niveles de 25(OH)D y tratamiento de la deficiencia de vitamina D) y determinación de la DMO mediante DXA o TCC según los lineamientos de detección para la población general y en casos específicos.

Las estrategias posquirúrgicas abarcan la nutrición, la valoración bioquímica, el ejercicio y la medición de la DMO. En cuanto a la nutrición, recomiendan el consumo de citrato de calcio en dosis de 1200 mg/día a 1500 mg/día en pacientes sometidos a PGYR, GM y BGAL; en pacientes sometidos a DBP-CD sugieren el consumo de 1800 mg/día a 2400 mg/día, administración de vitamina D3, 3000 UI con titulación de la dosis hasta alcanzar niveles de 25(OH)D iguales o mayores de 30 ng/ml, y 60 a 75 g/día de proteínas. Respecto de la valoración bioquímica, plantean la medición de los valores de calcio, albúmina, PTH y 25(OH)D cada 6 meses durante 2 años y luego anualmente; de ser necesario, sugieren añadir mediciones de calcio urinario de 24 horas. En relación con el ejercicio físico, aconsejan al menos 150 minutos por semana de actividad aeróbica moderada, además de entrenamiento de fortaleza (2 a 3 veces por semana) y valoración de la DMO cuando esté indicada. Finalmente, recomiendan la administración de fármacos antirresortivos en pacientes con riesgo moderado y grave de presentar fracturas, solo si se han tratado las causas secundarias posibles de osteoporosis y únicamente en presencia de valores normales de 25(OH)D, calcio y PTH, y advierten que deben administrarse por vía parenteral.

Propuestas de investigación

Es importante que los estudios futuros determinen con mayor precisión el impacto de los diversos procedimientos bariátricos sobre el riesgo de fracturas –en particular en mujeres posmenopáusicas, hombres, adultos mayores en general y adolescentes–, el perfil de cambios posquirúrgicos óseos a largo plazo y la importancia de ampliar los estudios clínicos aleatorizados y controlados, para implementar estrategias de prevención y tratamiento eficaces.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/160564

2 - Papel de la Vitamina D Nutricional en el Tratamiento de la Osteoporosis

Hou Y, Wu C, Lu K y colaboradores

Taipei Medical University, Taipei; Tri-Service General Hospital; Fu-Jen Catholic University, New Taipei City, Taiwán (República de China)

[Role of Nutritional Vitamin D in Osteoporosis Treatment]

Clinica Chimica Acta 484:179-191, Sep 2018

En esta reseña se analizó el efecto de la vitamina D sobre las células óseas y sus beneficios para el tratamiento de la osteoporosis.

La osteoporosis es un trastorno esquelético sistémico caracterizado por una disminución de la masa ósea y una alteración en la microarquitectura del tejido óseo, definido por la Organización Mundial de la Salud como una reducción de la masa ósea y la calidad del hueso del 50% cada una. Los agentes antirresortivos, como los bisfosfonatos, son de elección en el tratamiento porque pueden mantener la masa ósea. La vitamina D interviene en la salud esquelética y el metabolismo mineral, y por su acción directa sobre los osteoblastos y osteoclastos y la interacción con tejidos no esqueléticos, como los extraóseos, la hormona paratiroidea (PTH), el intestino o el páncreas, permite mantener el equilibrio entre el recambio óseo y el crecimiento óseo. Hay receptores de vitamina D (RVD) en osteoblastos, osteoclastos y osteocitos que regulan la remodelación del hueso para mantener la salud ósea. Diversos estudios y metanálisis y la *American Society of Bone and Mineral Research* indicaron los beneficios de los suplementos con vitamina D en la salud ósea. Esta última señaló los beneficios de los suplementos de vitamina D junto con el calcio para el tratamiento de la osteoporosis, aunque se desconoce la concentración sérica óptima de la vitamina. Los polimorfismos de nucleótidos únicos de los RVD influyen en la respuesta individual a los suplementos con esa vitamina. En esta reseña se analizó el efecto de la vitamina D sobre las células óseas y sus beneficios para el tratamiento de la osteoporosis.

Efectos de la vitamina D sobre los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos

Los RVD se distribuyen en la superficie de los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos e intervienen en la regulación de la remodelación ósea.

El metabolito activo de la vitamina D, la 1,25-dihidroxitamina D_3 ($1,25[OH]_2D_3$) regula la osteoblastogénesis de las células estromales de la médula ósea mediante las vías autocrinas y paracrinas, mientras que al activar los RVD y el factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) estimula la osteoblastogénesis de las células estromales mesenquimáticas. En las células madre pluripotenciales, la $1,25(OH)_2D_3$ incrementa la expresión de osteocalcina y disminuye la de fosfatasa alcalina no específica de los tejidos y RUNX2 (*Runt-related transcription factor 2*), que promueve la transición osteoblasto-osteocito. Después de la transcripción del RVD en los osteoblastos, se expresa la osteopontina, un estimulador de la osificación, y su activación induce la osificación del hueso e inhibe la calcificación vascular. La expresión de LPR5 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 5*) se produce en los osteoblastos luego de la osteoblastogénesis inducida por la activación de RVD.

La $1,25(OH)_2D_3$ estimula la formación de osteoclastos por la inducción de un factor de diferenciación de osteoclastos asociado con la membrana en los osteoblastos. En vivo, los suplementos con análogos de la vitamina D aumentan la masa ósea al disminuir la resorción ósea mediante la inhibición de la señalización RANK (*Receptor Activator of Nuclear Factor κ -B*) y su ligando (RANKL). En concentraciones fisiológicas de vitamina D los osteoclastos están bien regulados a fin de mantener la remodelación ósea normal.

El efecto directo de la vitamina D sobre los osteocitos es poco claro, aunque la vitamina D influye sobre la homeostasis del calcio. También influye sobre la actividad de los osteoblastos, los osteoclastos y los osteocitos, lo que indica efectos sobre la formación, la resorción y la calidad óseas. En concentraciones fisiológicas, mantiene una tasa normal de resorción y formación óseas mediante la señal RANKL/osteoprotegerina (OPG). En dosis farmacológicas, la vitamina D activa inhibe la diferenciación de los osteoblastos y la viabilidad de los osteoclastos, aunque inhibe la resorción ósea a una tasa más alta que la formación ósea, lo cual influye sobre la calidad y cantidad de hueso. La supresión de la formación ósea desregula la remodelación ósea normal.

Deficiencia de vitamina D: efectos sobre la cantidad de hueso y pérdida de la calidad

La vitamina D afecta la interacción entre los osteoblastos, los osteoclastos y los osteocitos y su deficiencia se relaciona con una masa ósea insuficiente o una remodelación ósea inadecuada, huesos frágiles y aumento del riesgo de fracturas. La insuficiencia de vitamina D se asoció con absorción intestinal de calcio disminuida y activación secuencial de la PTH. La deficiencia de vitamina D se relacionó con

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

incremento de la resorción ósea, absorción insuficiente del calcio y el fosfato, disminución en la actividad de los osteoblastos y pérdida secuencial en la cantidad de hueso. Las características histopatológicas de la deficiencia de vitamina D con respecto a la pérdida de la cantidad de hueso comprenden una matriz ósea no mineralizada excesiva, disminución en el volumen óseo y formación prematura del hueso. Las concentraciones séricas disminuidas de vitamina D se vincularon con un incremento del recambio óseo y una disminución del volumen óseo en ancianos y mujeres posmenopáusicas.

Efectos de la vitamina D nutricional sobre la osteoporosis: entre la remodelación ósea y la inflamación

La deficiencia de vitamina D es un factor predictivo de baja calidad y cantidad ósea y la concentración farmacológica de la vitamina D activa puede provocar daño en los osteoclastos. La vitamina D nutricional brinda un microambiente de concentraciones fisiológicas de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) para el tejido óseo que reflejan los niveles de vitamina D. La vitamina D nutricional, más que la vitamina D activa, permite la activación de los osteoblastos y mantiene las concentraciones séricas de 25(OH)D₃. No se establecieron las concentraciones óptimas de 25(OH)D, pero puede recomendarse una dosis diaria de 1000 UI en menores de un año que reciben fórmula enriquecida, de 1500 UI en los amamantados mayores de 6 meses, de 3000 UI en los mayores de un año y de 8000 UI en los adultos jóvenes para mantener una adecuada salud ósea.

Vitamina D nutricional para los trastornos con alto recambio óseo

Cuando se trata de un trastorno con alto recambio óseo, el suplemento con vitamina D nutricional, junto con agentes antirresortivos, es beneficioso para mantener la DMO. Su modulación sobre los osteoblastos y la evitación de la sobrepresión de los osteoclastos disminuyen la ventana terapéutica. A diferencia de la vitamina D activa, la acción de la vitamina D nutricional sobre la formación ósea es dependiente de la dosis.

Vitamina D para el tratamiento de los trastornos con bajo recambio óseo

Durante el tratamiento con agentes antirresortivos en los trastornos con bajo recambio óseo debe agregarse vitamina D nutricional. El tratamiento con esta vitamina disminuye la inflamación y el estrés oxidativo en los osteoclastos y rescata la viabilidad de los osteocitos y osteoblastos, lo cual recupera la actividad de remodelación en los estados de bajo recambio óseo.

Efectos extraesqueléticos de la vitamina D nutricional en el tratamiento de la osteoporosis

La vitamina D ayuda en el tratamiento de la osteoporosis, ya que funciona como un modulador antiinflamatorio y esto puede mejorar la resorción ósea excesiva.

Polimorfismos de nucleótidos únicos

La variación genética, los polimorfismos genéticos y la modificación epigenética son importantes en la aparición de la osteoporosis. En los seres humanos, los polimorfismos de nucleótidos únicos de los genes involucrados en la remodelación ósea o el estímulo de los cambios osteolíticos fueron predictores de la osteoporosis de aparición precoz y de fracturas. Los polimorfismos de los RVD predicen la respuesta clínica a los agentes antirresortivos. La aplicación de la genotipificación y la regulación transcripcional y la modificación epigenética podrían ser importantes en el tratamiento de la osteoporosis, incluso la predicción del efecto terapéutico de la vitamina D nutricional en conjunto con otros fármacos.

Conclusión

Los suplementos con vitamina D nutricional cumplen un papel en el tratamiento de la osteoporosis al afectar el número de osteoblastos, osteoclastos y osteocitos en el hueso. Si bien los agentes antirresortivos son indispensables en el tratamiento de la osteoporosis, antes de utilizarlos debe determinarse el estado del recambio óseo. Debido a la presencia de una ventana terapéutica entre la formación del hueso y la antirresorción cuando se utilizan los antirresortivos, la terapia combinada con anabólicos mostró una mejoría más acusada en la cantidad y la calidad del hueso. La vitamina D nutricional activa los osteoblastos y mantiene las concentraciones séricas de 25(OH)D₃, contribuye al mantenimiento de la supervivencia de los osteoblastos y ejerce efectos pleiotrópicos, además de los óseos. Por ende, los suplementos con vitamina D nutricional son cruciales para el tratamiento de los trastornos con recambio óseo alto o bajo. Los datos clínicos indican que la vitamina D nutricional debe utilizarse en el tratamiento de la osteoporosis.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/160237

3 - Los Resultados Cardiovasculares del Romosozumab y el Papel Protector del Alendronato

Asadipooya K, Weinstock A

University of Kentucky, Lexington; New York University School of Medicine, Nueva York, EE.UU.

[Cardiovascular Outcomes of Romosozumab and Protective Role of Alendronate]

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology
39(7):1343-1350, Jul 2019

El presente estudio analiza la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares asociadas con el tratamiento con romosozumab y de qué manera se podrían reducir mediante un nuevo enfoque terapéutico.

El romosozumab es un anticuerpo monoclonal antiesclerostina que aliviaría los síntomas de la osteoporosis. Sin embargo, su uso estaría asociado con

efectos adversos cardiovasculares. La osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares compartirían factores de riesgo y procesos fisiopatológicos, entre otros. La calcificación vascular sería el nexo entre la pérdida ósea y los eventos cardiovasculares. En este contexto, la calcificación coronaria sería un proceso activo similar al desarrollo óseo.

El objetivo de la presente revisión fue discutir los mecanismos fisiopatológicos posibles de la aparición de complicaciones cardiovasculares después del tratamiento con romosozumab, y la manera de reducir los eventos cardiovasculares en sujetos medicados con romosozumab.

Romosozumab, ventajas óseas y eventos cardiovasculares

Según un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas, el romosozumab sería más eficaz que el alendronato para prevenir fracturas. No obstante, se observó que las pacientes tratadas con romosozumab habrían tenido mayor incidencia de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares durante el primer año (0.8% contra 0.3%). Además, la incidencia de eventos cardiovasculares graves ajustados fue mayor en el grupo tratado con romosozumab que en el grupo tratado con alendronato en los primeros 12 meses (2.5% contra 1.9%), esta diferencia se habría mantenido estable durante los segundos 12 meses después de medicar a todos los pacientes con alendronato (6.5% contra 6.1%). Esto parecería indicar que el alendronato reduciría los eventos cardiovasculares graves en pacientes tratados con romosozumab. Un estudio que evaluó la eficacia del romosozumab en hombres con osteoporosis indicó que este anticuerpo parecería aumentar de manera significativa la densidad mineral ósea. Sin embargo, en los sujetos tratados con romosozumab se detectó un aumento en la incidencia de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares, en comparación con el grupo control. Por otro lado, una investigación llevada a cabo en mujeres posmenopáusicas concluyó que entre el romosozumab y el placebo no existirían diferencias significativas en lo referido a los efectos adversos cardiovasculares graves. Otro estudio indicó que, en comparación con la teriparatida, el tratamiento con romosozumab tendría menos efectos adversos graves (8% contra 11%). La incidencia de eventos cardiovasculares provocados por el romosozumab sería mayor que la del placebo en los hombres, pero en mujeres posmenopáusicas sería similar, mientras que en pacientes tratados previamente con alendronato, sería menor. Además, pasar de romosozumab a alendronato contra alendronato provocaría una diferencia estable en los eventos cardiovasculares.

La vía de señalización *wingless/integrate* (Wnt) como mecanismo compartido de los sistemas óseo y cardiovascular

Estudios previos habrían demostrado el papel de vía de señalización Wnt- β -catenina en el desarrollo del esqueleto, la diferenciación de los adipocitos, la homeostasis cardiovascular, la aterosclerosis, la calcificación vascular, el metabolismo de los lípidos y de la glucosa. La expresión de los genes Wnt parecería afectar de manera directa la función de los osteocitos y los osteoblastos y reduciría la actividad de los osteoclastos. El papel que tendría la vía de señalización Wnt- β -catenina en la formación ósea, la calcificación vascular, el remodelado cardiovascular y las adaptaciones estructurales, así como la habilidad del romosozumab para activar la vía Wnt podría explicar, al menos parcialmente, los efectos adversos que se observan en los sujetos medicados con romosozumab. La proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP4, por su sigla en inglés) podría inhibir la señalización Wnt- β -catenina. En los seres humanos, el déficit de LRP4 incrementaría la formación ósea y la esclerosteosis. La LRP5 y la LRP6 tendrían papeles fundamentales en el desarrollo óseo, el metabolismo de la glucosa, el metabolismo de los lípidos y la aterosclerosis.

La vía Wnt en la enfermedad cardiovascular

Según estudios, la vía Wnt tendría un papel protector en la aterosclerosis. La alteración y la inhibición de la señalización Wnt canónica estarían asociadas con la arterosclerosis y la osteoporosis, así como con complicaciones cardíacas. Los niveles plasmáticos de proteína 1 relacionada con Dickkopf (DKK1, por su sigla en inglés), un inhibidor de la señalización Wnt, permitirían pronosticar eventos cardíacos adversos graves. El aumento de los niveles plasmáticos de esclerostina incrementaría el riesgo de aterosclerosis en pacientes diabéticos. Las proteínas Wnt parecen influenciar numerosas células involucradas en el sistema cardiovascular. En las células endoteliales, la Wnt3a puede provocar disfunción endotelial, y la Wnt5a parece promover la inflamación endotelial. En pacientes con aterosclerosis se han detectado niveles elevados de Wnt5a circulante. En el cerebro, la activación de la catenina- β endotelial alteraría las uniones interendoteliales. En la aterosclerosis el sistema vascular estaría hiperpermeable, y la permeabilidad de las células endoteliales modularía la infiltración leucocitaria a la pared de los vasos sanguíneos. La señalización de la catenina- β endotelial modularía la capacidad migratoria de los leucocitos y monocitos. Además, las Wnt regularían el estado inflamatorio monocito/macrófago. Las Wnt también tendrían un papel importante en la biología de las células del músculo liso vascular.

Esclerostina, hueso y vasos sanguíneos

Una de las principales fuentes de esclerostina son los osteocitos. La esclerostina inhibiría la formación ósea y

reduciría la captación de colesterol interactuando con la LRP4, LRP5 y LRP6, lo que regularía por disminución la señalización Wnt y disminuiría la translocación de la catenina- β al núcleo. La relación entre la esclerostina tanto con la calcificación arterial como con los eventos cardíacos sería controvertida y no estaría del todo clara. Podría existir una correlación bidireccional entre la esclerostina, la señalización Wnt y los eventos cardiovasculares o la calcificación vascular.

Los bisfosfonatos y las consecuencias cardiovasculares

Los bisfosfonatos, cuya estructura molecular es similar a la de los pirofosfatos, podrían suprimir la resorción ósea. Además, parecerían inhibir la calcificación y reducir la resorción ósea mediante la desorganización de la hidroxiapatita. El alendronato es un bisfosfonato que contiene nitrógeno, el cual parecería entrar al osteoclasto e inhibir una enzima clave provocando la supresión de la resorción ósea. Además, tendría efectos beneficiosos sobre los lípidos, aunque esto es discutido. El tratamiento con alendronato en dosis altas parecería reducir los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). El alendronato también podría reducir la fibrosis durante el proceso de remodelación en el miocardio. Al bloquear la síntesis de colágeno tipo I, el alendronato podría tener efectos tanto beneficiosos como deletéreos sobre el desarrollo y la estabilización de las placas ateroscleróticas. Hay que mencionar que, en ratones de experimentación, los bisfosfonatos habrían provocado inflamación y ruptura de la placa. Los efectos de los bisfosfonatos sobre los resultados cardiovasculares son controvertidos. Estos podrían disminuir la calcificación de la pared arterial y la mortalidad cardiovascular, pero no tendrían efecto sobre los eventos cardíacos. En la aterosclerosis, los bisfosfonatos afectarían la homeostasis del calcio a nivel de la pared vascular.

Conclusiones

Todavía se desconoce cuál es la manera apropiada de usar el romosozumab sin aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares. Los estudios indican que el romosozumab aumentaría la incidencia de efectos cardiovasculares adversos, pero al agregar alendronato estos efectos adversos no aumentarían, y el pretratamiento con bisfosfonatos disminuiría la incidencia de eventos cardiovasculares. Es por esto que los autores del presente trabajo proponen un estudio que analice los efectos cardiovasculares en sujetos medicados con romosozumab, en comparación con placebo, en pacientes que hayan recibido alendronato antes o simultáneamente con romosozumab y placebo. Tanto el pretratamiento como el tratamiento concomitante con alendronato podrían prevenir los probables efectos deletéreos del romosozumab sobre el sistema cardiovascular. La Wnt tendría una correlación bidireccional con la aterosclerosis. Bloquear la esclerostina podría aumentar la captación de lípidos. El alendronato disminuiría los efectos nocivos del romosozumab mediante sus efectos sobre el

metabolismo de los lípidos. Los autores del presente estudio hacen notar que existen otros agentes que podrían reducir la captación de lípidos y mejorar el resultado clínico del tratamiento con romosozumab.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/160900

4 - Tratamiento Farmacológico de la Osteoporosis en la Colangitis Biliar Primaria: Revisión Sistemática y Metanálisis

Danford C, Ezaz G, Bonder A y colaboradores

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[The Pharmacologic Management of Osteoporosis in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis]

Journal of Clinical Densitometry 1-14, May 2019

Si bien el alendronato se asoció con mejoras significativas de la densidad mineral ósea en pacientes con osteoporosis secundaria a colangitis biliar primaria, se dispone de muy poca evidencia de buena calidad para establecer conclusiones firmes. En estos pacientes, la osteoporosis obedecería a la menor formación de hueso, un fenómeno que explicaría la falta de eficacia de los agentes tradicionales contra la resorción ósea.

La osteoporosis (OP) es aproximadamente 4 veces más frecuente en los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) respecto de controles comparables en edad y sexo. La CBP, antes denominada cirrosis biliar primaria, es una enfermedad progresiva asociada con múltiples complicaciones. La prevalencia estimada de OP en los enfermos con CBP es cercana al 30%, pero aumenta de modo considerable en los estadios avanzados de la enfermedad y en los pacientes que están en lista de espera para recibir un trasplante hepático.

La OP de la columna vertebral representa un importante factor de riesgo de fracturas cuya incidencia se ha estimado en hasta el 14% en el transcurso de 2 años. La prevalencia de las fracturas en los sujetos que deberán ser sometidos a un trasplante de hígado es de alrededor del 22%. El abordaje de las fracturas se complica en gran medida en los pacientes con enfermedad hepática, con índices altos de morbimortalidad. Por lo tanto, el reconocimiento precoz y el tratamiento oportuno de la OP vinculada con la CBP son esenciales para mejorar la evolución clínica de los pacientes.

Los mecanismos fisiopatológicos que participan en la OP, en los enfermos con CBP, se conocen muy poco, un fenómeno que complica el tratamiento adecuado. La situación es más compleja, aun si se tiene en cuenta que los pacientes con CBP suelen tener mal estado general. Las guías de la *American Association for the Study of Liver Diseases* recomiendan los suplementos de calcio y vitamina D, sobre la base de los estudios en mujeres con OP posmenopáusica, y el uso de alendronato a partir de los datos referidos en un estudio clínico aleatorizado (ECA) en pacientes con CBP. Sin

embargo, la OP de la posmenopausia se caracteriza por la mayor resorción ósea, mientras que la OP asociada con la CBP obedece esencialmente a la menor formación de hueso, de modo que la extrapolación de los hallazgos de los trabajos en la OP posmenopáusicas podría ser inapropiada. El propósito de la presente revisión sistemática con metanálisis fue resumir la evidencia disponible hasta la fecha para el tratamiento de la OP en la CBP, en ECA que analizaron el riesgo de fracturas, la densidad mineral ósea (DMO) y los efectos adversos del tratamiento farmacológico contra la OP en enfermos con CBP.

Métodos

El estudio siguió las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, con un protocolo establecido de antemano. Se incluyeron ECA publicados en inglés hasta 2017 en los que se compararon distintos agentes, respecto del placebo o la falta de intervención, en pacientes con CBP. Los artículos se identificaron a partir de una búsqueda bibliográfica en PubMed, Embase, la *Web of Science*, la *Cochrane Library* y el sitio *clinicaltrials.gov*.

Se tuvieron en cuenta el diseño del estudio, la población analizada, la intervención, los parámetros de eficacia clínica y los efectos adversos. Las fracturas y la mortalidad por cualquier causa fueron criterios principales de valoración, en tanto que el cambio de la DMO en la columna lumbar o el cuello femoral a los 12 o 24 meses fue un criterio secundario. La calidad de los estudios se determinó con la escala *Cochrane Risk of Bias*; los estudios pudieron tener riesgo alto, bajo o incierto de sesgo, según la metodología aplicada.

Los datos se agruparon con metanálisis de efectos aleatorios; la heterogeneidad se estableció con el estadístico I^2 (los valores $> 50\%$ indican heterogeneidad significativa). Se evaluaron por separado los estudios con bisfosfonatos o con terapia de reemplazo hormonal (TRH) y se analizaron en conjunto y por separado los estudios con bisfosfonatos de distinta generación (etidronato, de primera generación, $n = 2$; alendronato, de tercera generación, $n = 1$). Sin embargo, para la valoración del riesgo de fracturas solo se tuvieron en cuenta el estudio de Lindor y colaboradores con etidronato y el trabajo de Zein y colaboradores con alendronato, ya que en el ensayo de Wolfhagen con etidronato y en el de Ormarsdottir y colaboradores con TRH no se produjeron fracturas en ninguno de los grupos. El cambio de la DMO se analizó para todos los bisfosfonatos y para los bisfosfonatos separados por generación. Los dos estudios de TRH se analizaron en conjunto para los cambios de la DMO y los efectos adversos. La probabilidad de sesgo se determinó con gráficos de embudo y modelos de regresión de Egger. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos. La calidad de la evidencia se estableció con el sistema GRADE.

Resultados

Once de los 435 artículos identificados reunieron los criterios de inclusión: tres con bisfosfonatos, dos con TRH, uno con ácido ursodesoxicólico (UDCA), uno con ácido obeticólico (OCA), uno con ciclosporina A, uno con vitamina K, uno con calcitriol y uno con fluoruro de sodio. La muestra global para los análisis estuvo integrada por 584 pacientes, pero 305 de ellos estuvieron incluidos en los estudios con UDCA y OCA; en los 9 trabajos restantes se analizaron 15.5 enfermos en promedio por grupo. Los pacientes tenían 56.6 años en promedio y 94% eran mujeres. Solo se incluyeron hombres ($n = 34$) en los estudios con bisfosfonatos y en el ensayo con OCA. Diez estudios incluyeron dos grupos de análisis, mientras que en el trabajo con OCA se analizaron tres grupos de pacientes (5 a 10 mg de OCA por día, 10 mg de OCA por día y placebo).

Solo el estudio con alendronato (para los trabajos con bisfosfonatos), un trabajo con TRH y el ensayo con OCA se consideraron con riesgo bajo de sesgo. Los trabajos restantes presentaron riesgo alto o incierto. No se encontraron indicios de sesgo sistemático.

Prevención de fracturas (criterio principal de valoración)

Ningún estudio tuvo poder suficiente ni demostró beneficios en la prevención de fracturas (incluido el análisis conjunto de bisfosfonatos de primera y de tercera generación).

Cambios en la DMO (criterio secundario de valoración)

En el análisis global, la TRH mejoró significativamente la DMO de la columna lumbar a los 24 meses respecto del placebo o la falta de intervención (diferencia promedio estandarizada [DPE] = 0.69; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.11 a 1.26; $p = 0.02$; $I^2 = 0\%$). Sin embargo, no se refirieron cambios significativos en la DMO del cuello femoral a los 24 meses (DPE = 1.79; IC 95%: -0.96 a 4.55; $p = 0.2$; $I^2 = 93.6\%$).

El análisis conjunto para los bisfosfonatos de primera y de tercera generación no reveló mejoría de la DMO respecto del placebo o la falta de intervención (DPE para la DMO de la columna lumbar = 0.41; IC 95%: -0.95 a 1.45; $p = 0.68$; $I^2 = 85.7\%$; DPE para la DMO del cuello femoral = 0.21; IC 95%: -0.39 a 0.82; $p = 0.49$; $I^2 = 51.8\%$). Los dos estudios con etidronato no revelaron cambios en la DMO respecto del placebo o la falta de intervención; en cambio, el único estudio con alendronato (un agente de tercera generación) mostró mejorías significativas en la DMO de la columna lumbar (0.09 ± 0.03 g/cm² respecto de -0.003 ± 0.03 g/cm² DE, $p = 0.005$) y el cuello femoral (0.012 ± 0.04 g/cm², respecto de -0.019 ± 0.04 g/cm² DE, $p = 0.046$), en comparación con el placebo, al año de valoración.

Los estudios con fluoruro de sodio, calcitriol, vitamina K y ciclosporina A hallaron una disminución significativamente inferior de la DMO a los 12 y 24 meses, respecto del placebo o la falta de intervención. En ningún trabajo se registraron

mejoras de la DMO en comparación con los valores basales. El beneficio observado con fluoruro de sodio desapareció en el análisis con ajuste según el uso de ciclosporina A.

Efectos adversos

La TRH se asoció con un incremento significativo de la incidencia de efectos adversos; 10 de 24 pacientes en los grupos de TRH, en comparación con 2 de 25 de los enfermos en los grupos de control, interrumpieron el tratamiento por efectos adversos (*odds ratio* [OR] = 8.82; IC 95%: 1.64 a 47.4; $p = 0.01$; $I^2 = 0\%$). Los restantes estudios, incluidos aquellos con bisfosfonatos, calcitriol, vitamina K, fluoruro de sodio, OCA o UDCA, no encontraron mayor incidencia de efectos adversos.

Calidad de la evidencia

Para la valoración del riesgo de fracturas y el cambio de la DMO la evidencia fue de muy baja calidad por el riesgo alto o incierto de sesgo, la incoherencia entre los estudios y la falta de precisión. La evidencia para el riesgo aumentado de efectos adversos con la TRH fue de baja calidad, en tanto que para el estudio con alendronato, la evidencia para la mejora de la DMO también fue de baja calidad. Aunque este ensayo se consideró con riesgo bajo de sesgo, la fortaleza global de la evidencia estuvo reducida por la imprecisión, el tamaño reducido de la muestra y la falta de estudios adicionales.

Discusión

Hasta la fecha no se dispone de alternativas farmacológicas eficaces para el tratamiento de la OP en pacientes con CBP. Los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis confirman la falta de evidencia de buena calidad que avale el uso de los fármacos convencionales. En comparación con el placebo, el análisis global de los bisfosfonatos no sugirió que sean eficaces para reducir el riesgo de fracturas o mejorar la DMO. El etidronato, un bisfosfonato de primera generación, es alrededor de 1000 veces menos eficaz que el alendronato, un agente de tercera generación. Incluso así, diversos estudios indicaron que el etidronato mejora la DMO de la columna lumbar y el cuello femoral en mujeres posmenopáusicas con OP. Aunque la evidencia fue de muy poca calidad, el etidronato, en cambio, no sería útil en las pacientes con OP secundaria a CBP. Por el contrario, en el único estudio con alendronato (un bisfosfonato de tercera generación) utilizado en 17 pacientes se comprobó un aumento del 10.4% en la DMO de la columna lumbar a los 12 meses respecto del placebo. En el trabajo se incorporaron 34 enfermos, con un solo hombre y una única mujer premenopáusica. Aunque no tuvo poder suficiente para demostrar beneficios en relación con la reducción de la incidencia de fracturas, la mejoría de la DMO sería clínicamente relevante. Se estimó que el aumento de la DMO en la columna vertebral en un 8% predice una disminución del riesgo de fracturas del 54%. Por el momento, los resultados obtenidos en la presente investigación no avalan la eficacia de los bisfosfonatos en la OP vinculada con la CBP ni la descartan. La

evidencia, de poca calidad, indica que el alendronato –y por extrapolación otros bisfosfonatos de tercera generación– podrían ser de ayuda en estos enfermos. La OP de la CBP y la OP de la posmenopausia obedecerían a distintos mecanismos fisiopatogénicos, un fenómeno que explicaría las diferencias en los efectos de los agentes que inhiben la resorción ósea. Los resultados ponen de manifiesto la necesidad de disponer de agentes específicos para el tratamiento de la OP en la CBP.

En conclusión, la bibliografía disponible es insuficiente para establecer conclusiones acerca de la utilidad de distintos agentes contra la OP en pacientes con CBP. Los estudios analizados incluyeron pocos enfermos, tuvieron un seguimiento breve y presentaron riesgo alto de sesgo. La evidencia, aunque de poca calidad, sugiere que el alendronato, y por extrapolación otros bisfosfonatos de tercera generación, podrían ser útiles para mejorar la DMO. En las investigaciones futuras será necesario incorporar un número suficiente de hombres y de mujeres premenopáusicas, ya la que fisiopatología de la OP posmenopáusica es diferente de la de la OP que ocurre en la CBP.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160903

5 - Vitamina D y Enfermedades Autoinmunitarias

Illescas-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela Ruiz V

University of Granada, Granada, España

[*Vitamin D and Autoimmune Diseases*]

Life Sciences 233, Sep 2019

La mayoría de las células del sistema inmunitario expresan receptores para la vitamina D, una vitamina que ejerce funciones esenciales en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal. La deficiencia o la insuficiencia de vitamina D podrían favorecer la aparición o la progresión de diversas enfermedades autoinmunitarias.

El receptor de la vitamina D (VDR, por su sigla en inglés) y la enzima de activación, 1-alfa-hidroxilasa, se expresan en los riñones, el páncreas, la próstata, el intestino, las plaquetas y las células del sistema inmunitario, de modo que la vitamina D ejercería funciones importantes en estos órganos no esqueléticos.

La incidencia de las enfermedades autoinmunitarias (EA) ha aumentado de manera progresiva en las últimas décadas, sobre todo en los países occidentales. La pérdida de la tolerancia inmunitaria y el daño de los tejidos sanos son las principales características de las EA. Las EA endocrinas, reumáticas y gastrointestinales son las que aumentaron de manera más pronunciada, posiblemente en relación con cambios en los hábitos dietéticos, la polución ambiental y el mayor nivel de estrés.

Las EA se han vinculado con los niveles insuficientes de vitamina D, la cual cumple una función importante en el sistema inmunitario. En el presente artículo se analizó el papel de la vitamina D en la aparición de las EA.

Vitamina D

La vitamina D es un esteroide liposoluble que cumple funciones esenciales en los seres humanos. Se origina en la piel expuesta a la luz ultravioleta o se ingiere con diversos alimentos en la dieta, en forma de vitamina D₂ o ergocalciferol (alimentos de origen vegetal) o vitamina D₃ o colecalciferol (alimentos de origen animal). La forma activa de la vitamina D o calcitriol se sintetiza en el organismo a partir del colecalciferol por la acción de dos hidroxilasas: la primera de ellas (CYP2R1) en el hígado, que induce la formación de calcidiol o 25-hidroxicolecalciferol, y la segunda, la 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1), que transforma el calcidiol en calcitriol en el riñón. Los niveles séricos de calcitriol están fuertemente determinados por el equilibrio entre la 1-alfa-hidroxilasa, la 24-hidroxilasa (CYP24A1), el factor de crecimiento de fibroblastos-23 y la hormona paratiroidea. El riñón es el principal órgano para la producción de la forma activa de la vitamina D o calcitriol, el metabolito que regula numerosas funciones celulares por medio de la unión a los receptores nucleares específicos, presentes en la mayoría de las células del organismo. Los niveles fisiológicos de vitamina D son cercanos a los 30 ng/ml; la concentración < 20 ng/ml aumenta considerablemente el riesgo de sufrir diversos trastornos.

Autoinmunidad

Las EA son consecuencia de la pérdida de la tolerancia inmunitaria, mecanismo por el cual el organismo reconoce sus propias moléculas o células; el resultado es la destrucción de los tejidos sanos. La etiología de las EA no se conoce en su totalidad, pero se cree que participan factores genéticos, hormonales y ambientales.

Vitamina D y autoinmunidad

Diversos estudios revelaron efectos beneficiosos de la vitamina D contra la aparición de algunas EA. Todas las células del sistema inmunitario expresan VDR y, por ende, son susceptibles a la modulación por el calcitriol. Otras células, como las células dendríticas (CD), los macrófagos y los linfocitos T y B, pueden sintetizar calcitriol porque expresan 1-alfa-hidroxilasa. El calcitriol afecta la maduración y la migración de diferentes subtipos de CD y la producción de citoquinas y factores quimiotácticos. La interacción entre el calcitriol y el VDR en las CD favorece el estado de tolerancia, con menor síntesis de citoquinas proinflamatorias, como interleuquina (IL) 6, IL-12, IL-23 y factor de necrosis tumoral alfa, mayor producción de citoquinas

antiinflamatorias, entre ellas IL-8 e IL-10, y reducción de la expresión de antígenos de clase I y II del sistema mayor de histocompatibilidad, y de moléculas de coestimulación, entre ellas CD40, CD83 y CD86.

El calcitriol suprime la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas y, por lo tanto, la síntesis de anticuerpos. Asimismo, reduce las subpoblaciones de linfocitos colaboradores (*helper*) Th1 y Th17 e induce la diferenciación de linfocitos T CD4⁺ productores de IL-4 (Th2). También estimula la actividad de células reguladoras que suprimen la respuesta inmunitaria. Todos estos efectos explicarían, en parte, los beneficios de la vitamina D contra las EA.

Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 obedece a la destrucción selectiva de las células beta del páncreas. El aporte de calcitriol, en las primeras etapas de la enfermedad, reduce los niveles de autoanticuerpos y retrasa la destrucción de las células beta. Por ende, los suplementos de vitamina D o análogos se consideran más preventivos que curativos. Sin embargo, en una revisión sistemática y metanálisis se refirieron mejoras de los índices de control de la glucemia luego del aporte de vitamina D, de modo que este podría considerarse una modalidad terapéutica adyuvante.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) se caracteriza por la destrucción de las glándulas exocrinas; en algunos estudios se encontraron niveles séricos reducidos de vitamina D en los pacientes con SS respecto de los controles. Según algunos grupos, el aporte de vitamina D podría ser un abordaje profiláctico.

Enfermedades autoinmunitarias de la glándula tiroidea

Se observó una correlación entre la deficiencia de vitamina D y ciertos trastornos autoinmunitarios de la glándula tiroidea. Además, las hormonas tiroideas contribuyen a mantener los niveles de vitamina D en el espectro de la normalidad. Sin embargo, los resultados obtenidos con el aporte de vitamina D en pacientes con enfermedades autoinmunitarias de la glándula tiroidea no fueron concluyentes.

Esclerosis múltiple

Los niveles bajos de vitamina D podrían incrementar el riesgo de aparición y recurrencia de la esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central. El aporte de 500 a 2000 UI de vitamina D por día se asoció con efectos beneficiosos sobre la neuritis óptica y los índices de recaída. Sin embargo, la administración de dosis más altas se acompañó una de evolución clínica desfavorable. La vitamina D podría actuar, de manera sinérgica, con el interferón beta.

Lupus eritematoso sistémico

Se refirió que la prevalencia de esta enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por el compromiso

de múltiples órganos y sistemas y la presencia de anticuerpos antinucleares, es más alta en los pacientes con deficiencia de vitamina D. Sin embargo, los hallazgos de los estudios que analizaron los efectos del aporte de colecalciferol no han sido concluyentes. En algunos de ellos la intervención no redujo de manera significativa los marcadores inmunológicos de la enfermedad, mientras que en otros se comprobó mejoría de la fatiga y cambios importantes en los niveles de autoanticuerpos y citoquinas proinflamatorias. En estos estudios la dosis de vitamina D administrada estuvo entre 2000 UI por día y 50 000 UI por semana; sin embargo, los efectos no parecen vincularse a la dosis.

Enfermedades reumáticas autoinmunitarias

La deficiencia de vitamina D es común en estos trastornos, asociados con daño articular, dolor importante, incapacidad significativa y mayor riesgo de mortalidad.

En un estudio con pacientes con artritis reumatoidea no se observaron correlaciones significativas entre los niveles séricos de vitamina D y la actividad de la enfermedad; no obstante, la deficiencia de vitamina D es más común en los pacientes con AR y podría ser un factor relevante en su aparición o progresión. Por el momento, la evidencia no es suficiente para establecer conclusiones firmes al respecto.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La deficiencia de vitamina D se vinculó a la aparición de enfermedad inflamatoria intestinal (EII): enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa. En la EC, la vitamina D inhibe la diferenciación de las subpoblaciones linfocitarias Th1 y Th17 y la síntesis de citoquinas inflamatorias en el tracto gastrointestinal; además, contribuiría en el mantenimiento de la microbiota (la cual cumple un papel decisivo en la función del sistema inmunitario de las mucosas) y reduciría la inflamación. La homeostasis intestinal se asocia con la expresión de VDR y con menor producción de IL-6 por las células epiteliales. Se considera que el aporte de vitamina D es una opción eficaz y segura en los pacientes con EC. La dosis debe ajustarse según la edad de los enfermos.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por la proliferación exagerada de queratinocitos que expresan VDR. En un estudio se observaron niveles reducidos de vitamina D (21.05 ng/ml en promedio) en los pacientes con psoriasis; además, 44% de ellos presentaron concentraciones por debajo de 20 ng/ml.

El tratamiento tópico con el análogo de la vitamina D, calcipotriol, modula la expresión de citoquinas proinflamatorias y la síntesis de psoriasisina y koebnerisina, involucradas en la amplificación de las reacciones inmunitarias, y estimula la síntesis de IL-10, una citoquina antiinflamatoria.

Suplementos de vitamina D

Los niveles óptimos de vitamina D aún no se han determinado. Según las guías de 2011 de Holick y

colaboradores, avaladas por la *US Endocrine Society*, la deficiencia de vitamina D se define en presencia de niveles séricos de calcidiol < 50 nmol/l (20 ng/ml), en tanto que la insuficiencia de vitamina D se considera en los pacientes con niveles séricos de 50 a 74.9 nmol/l (20 a 29.9 ng/ml). Los niveles normales son de 75 a 250 nmol/l (30 a 100 ng/ml).

En una revisión sistemática de los niveles séricos de calcidiol en poblaciones de cinco continentes, la concentración promedio estuvo por debajo de 50 nmol/l en el 37.3% de los estudios. Los valores más altos se observaron en los trabajos de los Estados Unidos, en tanto que el riesgo de concentraciones más bajas fue más elevado entre los recién nacidos y los sujetos de edad avanzada institucionalizados, de diversas poblaciones.

Numerosos factores, entre ellos la latitud, los hábitos nutricionales y otros factores de vida, determinan los niveles séricos de vitamina D. Por lo tanto, la dosis óptima de vitamina D depende de la edad, el uso simultáneo de otros fármacos (como anticonvulsivos y glucocorticoides), el embarazo y la presencia de obesidad o EA. La administración de 100 UI de vitamina D induciría un aumento de los niveles séricos de calcidiol en alrededor de 1 ng/ml. Sin embargo, se requieren estudios que permitan determinar cuáles son los niveles séricos óptimos de vitamina D en poblaciones específicas, por ejemplo, en los sujetos con obesidad o de edad avanzada, las embarazadas, los niños, los individuos de piel oscura, las personas que permanecen la mayor parte del día en el interior de su vivienda, los sujetos con alteraciones del metabolismo de la vitamina D (por ejemplo, expresión inadecuada de CYP27B1) o con expresión defectuosa de VDR, los pacientes con enfermedades crónicas como alergia o asma, los enfermos con compromiso del sistema inmunitario y en los sujetos que residen en ciudades localizadas a altas latitudes geográficas.

Según un estudio se requieren 4000 y 5000 UI por día de vitamina D para mantener niveles séricos de 25(OH)D de 32 ng/ml (80 nmol/l) y de 40 ng/ml (100 nmol/l) respectivamente. La dosis de vitamina D para los esquemas de reemplazo debe calcularse en función del peso corporal.

El calcidiol se considera la forma ideal de aporte en los sujetos de edad avanzada con deficiencias o tratados con dosis altas de corticosteroides; de hecho, es 5 veces más eficaz que el colecalciferol. Sin embargo, este último es el preparado de elección en los protocolos de aporte y el más utilizado en los estudios clínicos. Los análogos de la vitamina D, por ejemplo el alfalcidiol, también serían más eficaces que el colecalciferol a corto plazo.

Las recomendaciones de la *US Endocrine Society* para prevenir o tratar la deficiencia y la insuficiencia de vitamina D varían en función de la edad: 400 a 1000 UI (10-25 µg) de vitamina D por día en los niños de 0 a 1 año, 600 a 1000 UI/día (15-25 µg/día) en los niños de más edad y 1500 a 2000 UI/día (37.5 a 50 µg/día) en los adultos. Diversos grupos sugieren que el aporte regular de 2000 a 4000 UI de vitamina D por día

es suficiente para disminuir el riesgo de aparición y recidiva de diversas enfermedades, incluidas ciertas EA y algunos cánceres. Además, se estima que se requieren 2990 UI/día para alcanzar niveles séricos de calcidiol de 50 nmol/l o más altos en el 97.5% de los sujetos sanos. Recientemente un grupo recomendó el aporte de suplementos de 400 a 2000 UI por día para evitar o normalizar la deficiencia de la vitamina, en relación con la edad, el peso corporal, la etnia, la presencia de ciertas enfermedades y la utilización de diversos fármacos. Los efectos adversos (hipercalcemia e hipercalcemia) son raros y, por lo general, se observan cuando se ingieren dosis muy altas durante períodos prolongados. Sin embargo, los suplementos deben indicarse con mucha precaución en los pacientes con enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, enfermedad ósea metastásica o síndrome de Williams, asociados con un mayor riesgo de hipercalcemia o hipercalcemia.

Conclusiones

La deficiencia y la insuficiencia de la vitamina D parecen aumentar el riesgo de aparición o de progresión de ciertas EA; en la mayoría de los estudios se observaron efectos beneficiosos preventivos o curativos. Si bien la dosis óptima sigue siendo tema de debate, no hay duda acerca de la necesidad de fomentar hábitos de vida saludables destinados a mantener niveles adecuados de vitamina D, a fin de evitar la aparición de ciertas EA y de otras enfermedades.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160907

6 - ¿La Hipovitaminosis D se Asocia con Fibromialgia? Revisión Sistemática

Martins Y, Cardinali C, Ravanelli MI, Brunaldi K

State University of Maringa, Maringa, Brasil

[Is Hypovitaminosis D Associated with Fibromyalgia? A Systematic Review]

Nutrition Reviews 1-19, Ago 2019

La prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con fibromialgia y la relación causal no se conocen con precisión. Incluso así, la información en conjunto sugiere que el aporte de vitamina D podría considerarse una forma de terapia adyuvante en los enfermos con fibromialgia.

La síntesis de vitamina D en la piel expuesta a la luz solar representa el 80% de la demanda diaria de la vitamina; el 20% restante se obtiene con la ingesta de productos de origen vegetal (ergocalciferol o vitamina D₂) o animal (colecalfiferol o vitamina D₃).

La vitamina D pertenece a la familia de reguladores nucleares esteroides de la transcripción; los efectos obedecen a la interacción entre la vitamina D y los receptores específicos (VDR, por su sigla en inglés), un factor de transcripción para más de 200 genes que

participan en la proliferación y diferenciación celular, la apoptosis y la angiogénesis. Los VDR se expresan en múltiples órganos y no solo en aquellos que representan blancos tradicionales para la vitamina.

La exposición insuficiente a la luz solar, la obesidad, el color de la piel, la estación del año, la latitud, el estilo de la vestimenta, la ingesta insuficiente, los síndromes de malabsorción y las enfermedades hepáticas y renales son algunas de las causas de hipovitaminosis D. A la inversa, la hipovitaminosis D podría participar en enfermedades metabólicas, autoinmunitarias y musculoesqueléticas. Diversos estudios sugirieron que en los pacientes con artritis o fibromialgia (FM), los niveles reducidos de 25-hidroxivitamina D₃ (25[OH]D₃) se asocian con dolor crónico; sin embargo, los mecanismos involucrados en la asociación entre el dolor y la vitamina D todavía no se conocen.

El dolor crónico generalizado es el principal síntoma en los pacientes con FM, un trastorno de etiología desconocida, aunque probablemente vinculado a factores neurológicos, genéticos, psicológicos, inmunológicos y del sueño. La FM y el síndrome de fatiga crónica se consideran síndromes de sensibilización central, con acumulación de síntomas somáticos, sin alteraciones en los tejidos periféricos.

La pregabalina y el milnaciprán son algunos de los fármacos utilizados para el alivio de los síntomas de la FM. La *European League Against Rheumatism* (EULAR) hace hincapié en las alternativas terapéuticas no farmacológicas, entre ellas los cambios nutricionales, en general, y el aporte de vitamina D, en particular. Sin embargo, la evidencia que avala la asociación entre la hipovitaminosis D y la FM no es concluyente. En este contexto, el objetivo de la presente revisión sistemática fue determinar el estado de la vitamina D en pacientes con FM y analizar la asociación entre la vitamina D, el dolor y otros criterios de valoración en estos enfermos.

Métodos

La revisión sistemática siguió las pautas del *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) y las guías *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Los artículos se identificaron a partir de una búsqueda bibliográfica en PubMed, LILACS, Scopus, SciELO, Cochrane y Embase. Solo se consideraron los artículos publicados en inglés, español o portugués, entre 2000 y 2018. En los estudios se debían incluir pacientes con diagnóstico de FM y con determinaciones de los niveles séricos de vitamina D. Se tuvieron en cuenta las características de los enfermos (edad y sexo), las características de los estudios (país, objetivos, tamaño de la muestra, criterios diagnósticos, criterios de exclusión, parámetros analizados y sesgo), los umbrales para la vitamina D, el estado de la vitamina D en los pacientes con FM, la asociación entre la vitamina D y los síntomas de FM, y el protocolo de aporte de vitamina D.

La calidad de los estudios seleccionados se determinó con el *National Institutes of Health's Quality Assessment Tool for Observational Cohort and*

Cross-Sectional Studies, de 14 preguntas que permiten evaluar la calidad metodológica de cada artículo. El puntaje máximo posible es 14 y los puntajes más altos indican mayor fortaleza de la evidencia y calidad metodológica.

Resultados

A partir de la búsqueda se identificaron 297 artículos, 26 de los cuales fueron aptos para la síntesis cualitativa. Los estudios se publicaron entre 2003 y 2018 y se llevaron a cabo en países de 4 continentes: Turquía (n = 8), Arabia Saudita (n = 2), Egipto (n = 2), el Reino Unido (n = 2), Irán (n = 2), Brasil (n = 2), Israel (n = 1), Paquistán (n = 1), Kuwait (n = 1), Singapur (n = 1), Austria (n = 1), España (n = 1), Suiza (n = 1) y Chile (n = 1).

Las muestras de estudio incluyeron entre 11 y 205 pacientes, con un total de 2787 sujetos de 17 a 75 años (1706 pacientes con diagnóstico de FM y 1081 controles sanos o con dolor localizado); en 10 trabajos no se incluyeron grupos control.

En la mayoría de los casos el diagnóstico de FM se basó en los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990; solo en 4 investigaciones se aplicaron los criterios del ACR de 2010 y en 3 estudios se utilizaron los dos grupos de criterios. En una investigación se aplicaron los códigos diagnósticos de la *International Classification of Diseases* (ICD-9); en un estudio no se especificaron los criterios diagnósticos aplicados.

En general se evaluaron mujeres, en su mayoría premenopáusicas; solo 7 estudios analizaron hombres y mujeres, pero incluso así la prevalencia de mujeres fue de más del 50%.

Vitamina D

En todos los participantes se efectuaron mediciones de los niveles de 25(OH)D en la sangre; el umbral que definió la deficiencia fue muy variable: de 8 a 30 ng/ml. En 3 estudios no se especificó el umbral aplicado. La concentración plasmática de vitamina D estuvo entre 4.76 ± 1.46 ng/ml y 37.51 ± 18.78 ng/ml en los pacientes con FM, y entre 9.91 ± 6.47 ng/ml y 38.23 ± 16.18 ng/ml en los sujetos de los grupos control.

En 16 estudios se comparó el estado de la vitamina D en pacientes y controles; se diagnosticó hipovitaminosis D en enfermos con FM de 6 trabajos, en controles de un estudio y en ambos grupos en 9 ensayos. En 18 investigaciones se especificó el momento del año en el que se efectuaron las mediciones de vitamina D: en cualquier momento del año (n = 3), solo durante el invierno (n = 4) o solo durante el verano (n = 9); en 2 estudios también se realizaron mediciones en otros momentos del año. El color de la piel se refirió en 3 trabajos.

Valoración de los síntomas de FM

En 21 estudios se determinaron la intensidad y la gravedad del dolor, la calidad de vida y otros síntomas; en 5 artículos no se aplicó ninguna medición sintomática. En la mayoría de las investigaciones se aplicó el *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ)

para conocer el estado funcional de los enfermos (desempeño físico, bienestar, estado laboral, dolor, fatiga, cansancio matutino, rigidez, ansiedad y depresión). También se aplicaron escalas visuales analógicas (EVA) y el recuento de puntos dolorosos (*tender point count*, TPC) para valorar la intensidad del dolor y el número de puntos con dolor a la presión, respectivamente. Otras variables sintomáticas evaluadas fueron localización del dolor, calidad de vida, depresión, trastornos del sueño, trastornos de la movilidad y el equilibrio, cefaleas, y otros aspectos físicos, emocionales y sociales.

El dolor, la calidad de vida, la ansiedad y la depresión se asociaron con el estado de la vitamina D en 13 estudios; se observaron correlaciones negativas entre el estado de la vitamina D y los parámetros de dolor, la depresión, las cefaleas y los trastornos del sueño. En cambio, se encontró una correlación positiva entre el estado de la vitamina D y el equilibrio. En 4 estudios se refirieron asociaciones entre los niveles de vitamina D y la intensidad del dolor, la hipersensibilidad al dolor mecánico, la gravedad de los síntomas, la depresión y la ansiedad. En 4 investigaciones no se observaron correlaciones entre el estado de la vitamina D y los parámetros de dolor.

Suplementos terapéuticos

Un total de 449 enfermos con FM recibieron vitamina D₂ o vitamina D₃. En 4 ensayos los grupos de control (n = 67) incluyeron a sujetos sanos con hipovitaminosis D y a pacientes con FM y niveles normales o reducidos de vitamina D. Los sujetos de los grupos de control recibieron placebo o no fueron tratados; sólo una investigación tuvo un diseño a doble ciego.

El esquema terapéutico más utilizado fue el de 50 000 UI de vitamina D₃ por semana durante 8 a 12 semanas; también se indicaron dosis únicas altas de vitamina D₃ (600 000 UI) o vitamina D₂ (300 000 UI). El período de seguimiento se prolongó de 1 a 12 meses.

Después del tratamiento, todos los pacientes presentaron niveles normales de vitamina D; en 7 estudios la intervención con vitamina D se asoció con efectos positivos sobre la percepción del dolor, los síntomas musculoesqueléticos, la depresión y la calidad de vida. Cabe destacar que los hallazgos no fueron concordantes para la calidad de vida y los síntomas subjetivos, no así para la percepción del dolor y la atenuación clínica, a excepción de los síntomas cognitivos.

Calidad de los estudios

El puntaje de calidad metodológica fue de 8.9 en promedio (7 a 12). Todos los estudios tuvieron objetivos precisos y aplicaron criterios rigurosos y específicos para la selección de las poblaciones. Sin embargo, solo 14 estudios refirieron el período analizado.

Discusión

La FM es una enfermedad crónica de etiología desconocida, con una prevalencia de 2% a 3% en la

población general. Los síntomas característicos incluyen dolor generalizado, fatiga, trastornos del sueño y del estado de ánimo, alteraciones cognitivas, hiperalgesia y alodinia. Aunque los criterios diagnósticos del ACR de 1990 han sido muy utilizados, fueron muy criticados porque sólo se refieren al dolor, sin tener en cuenta otras manifestaciones clínicas muy comunes en la enfermedad. Además, no consideraron las diferencias en la sensibilidad al dolor entre hombres y mujeres.

En 2010 y 2011 estos criterios fueron modificados y actualizados; se excluyó el TPC, que fue reemplazado por el número de regiones con dolor, según el índice de dolor generalizado (*widespread pain index*, WPI), y se incorporaron escalas para la medición de la gravedad de otras manifestaciones clínicas, como fatiga, síntomas cognitivos, cefaleas, depresión y dolor en la parte inferior del abdomen (*symptom severity scale*, SSS). La sumatoria del WPI y la SSS aporta el puntaje de gravedad de la FM. No obstante, estos criterios tampoco se consideraron suficientemente precisos o específicos, de modo que en 2016 el ACR propuso nuevos criterios diagnósticos.

Si bien en la mayoría de los trabajos evaluados en la presente revisión se aplicaron los criterios del ACR de 1990, la concordancia diagnóstica entre los criterios de 1990 y 2010/2011 se estimó en más del 85%.

En los últimos años la deficiencia de vitamina D se asoció con dolor muscular generalizado y con FM y, de hecho, en algunos de los trabajos seleccionados se observaron relaciones entre el estado de la vitamina D, el dolor y la hipersensibilidad. Se considera que los cambios en el procesamiento sensitivo son característicos de la FM; en consecuencia, los pacientes con FM refieren dolor en respuesta a estímulos que no ocasionan dolor en los sujetos sanos. Los VDR se expresan fuertemente en el sistema nervioso central y periférico y, por lo tanto, es posible que los niveles bajos de vitamina D afecten la modulación de la transmisión de los estímulos dolorosos. Sin embargo, los mecanismos involucrados en la asociación entre el dolor crónico en la FM y la deficiencia de vitamina D siguen sin conocerse.

En conclusión, y aunque no fue posible establecer afirmaciones precisas para esta vinculación, el aporte de vitamina D fue beneficioso para el alivio de ciertos síntomas de la FM. Por ende, parece razonable considerarlo para estos enfermos, si bien el protocolo óptimo todavía no se determinó.

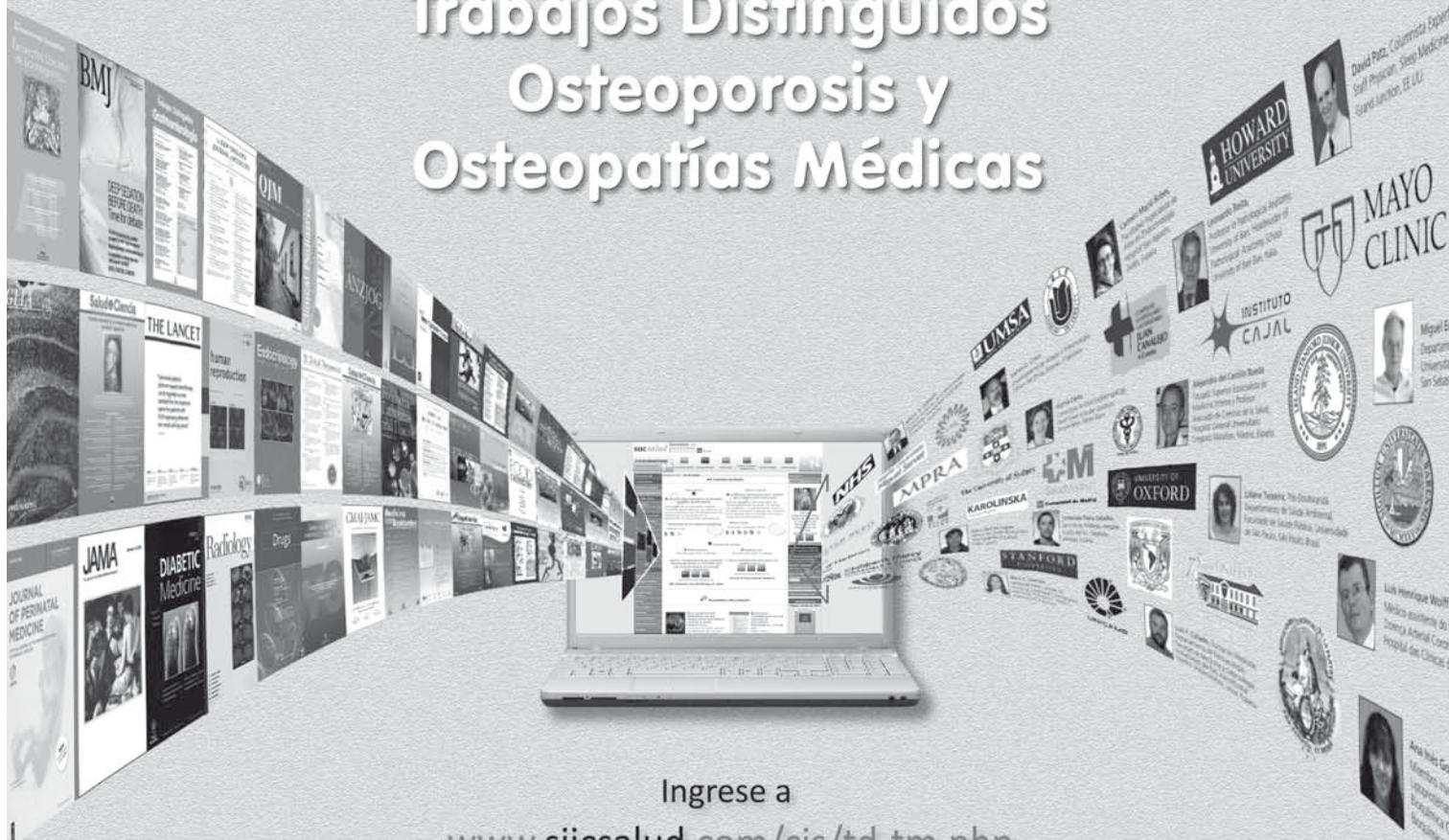
 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160908



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

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingresa 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

7 - Vitamina D, Osteoporosis y Desempeño Físico

Dhaliwal R, Mikhail M, Aloia J y colaboradores

Contemporary Clinical Trials 65:39-45, Feb 2018

La hipovitaminosis D es un trastorno prevalente en los ancianos. Los expertos han determinado que una concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) ≥ 50 nmol/l es adecuada para la salud ósea, y que la ingesta diaria recomendada de vitamina D es de 600 UI/día para adultos < 70 años y de 800 UI/día para adultos > 70 años. Algunos expertos recomiendan, incluso, ingestas diarias mayores para alcanzar valores plasmáticos por encima de 75 nmol/l.

Estas recomendaciones no tienen en cuenta aspectos genéticos y étnicos. Algunos estudios indican que los estadounidenses afroamericanos tienen mayor densidad mineral ósea (DMO) y menor prevalencia de fracturas que los estadounidenses de etnia blanca, a pesar de tener valores más bajos de 25(OH)D plasmática, lo que cuestiona el valor de esta medición como biomarcador apropiado de salud ósea en esta población.

Otros estudios recientes, sin embargo, confirman la reducción en el riesgo de caídas con el aporte complementario de vitamina D a personas ancianas. La vitamina D está ligada al desempeño físico y a la fuerza muscular. La debilidad muscular, la pérdida de función en los miembros inferiores y la menor estabilidad contribuyen al riesgo de caídas en los ancianos. Si bien existen estudios que demostraron los efectos protectores del aporte complementario de vitamina D en ancianos de etnia blanca, no existen suficientes estudios similares en la población de ancianos de etnia negra.

En una investigación exploratoria previa, los autores del presente estudio observaron que el aporte complementario de vitamina D₃ aumentaba la fuerza muscular y reducía el recambio óseo. En el presente estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con un placebo (*Physical performance, Osteoporosis prevention with vitamin D in older African Americans* [PODA]), los investigadores analizaron el efecto de la administración de vitamina D₃ sobre la pérdida ósea y sobre el desempeño físico, en un grupo de mujeres ancianas de etnia negra.

El estudio PODA administró vitamina D₃ durante 3 años a mujeres posmenopáusicas de etnia negra, mayores de 60 años. Se incluyeron mujeres cuyos padres, y al menos 3 de los abuelos, fueran afroamericanos. Se excluyeron las mujeres con valores basales de 25(OH)D plasmática ≤ 8 ng/ml (20 nmol/l)

y ≥ 26 ng/ml (65 nmol/l), con enfermedad ósea metabólica, con DMO menor de 2.5 desviaciones estándar (DE) de los valores de referencia, con antecedentes de fracturas osteoporóticas o con tratamientos previos (medicamentos que afectan el metabolismo óseo, el calcio o la vitamina D).

Un total de 260 participantes fueron asignadas aleatoriamente para recibir vitamina D3 (n = 130) o un placebo (n = 130). La dosis de vitamina D fue determinada en forma enmascarada, según el valor de 25(OH)D basal de cada paciente, y varió entre 2400 UI/día y 4800 UI/día. La dosis fue ajustada trimestralmente. Se administraron también aportes complementarios de calcio en ambos grupos.

Al inicio del estudio se tomaron datos antropométricos, de función neuromuscular, de fuerza, de actividad física, de hábitos nutricionales, de ingesta diaria de calcio, de antecedentes (tabaquismo, alcoholismo, fracturas, entre otros), de DMO y de metabolismo fosfocálcico. La función neuromuscular fue evaluada por la prueba *Short Physical Performance Battery* (SPPB), por la fuerza de prensión palmar con un dinamómetro, y por la prueba de la distancia recorrida en 6 minutos (6MWD, por su sigla en inglés).

Las variables principales de resultado del estudio fueron la modificación del desempeño físico y de la DMO, en respuesta a la administración de vitamina D₃. La variable secundaria de resultado fue la incidencia de caídas y la incidencia de fracturas.

Los datos se presentan como medias, medianas, DE y rangos intercuartílicos. Los riesgos se expresan como *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La normalidad de las distribuciones se evaluó con histogramas y con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre los grupos para las variables continuas fueron examinadas con la prueba del orden con signo de Wilcoxon (variables sin distribución normal) y con la prueba de la *t* para dos variables independientes (variables con distribución normal). Los valores extremos fueron detectados con el método de Horn. La prueba exacta de Fisher fue utilizada para comparar las variables categóricas. Las relaciones entre las variables clínicas y demográficas y el valor de 25(OH)D plasmática fueron examinadas con el coeficiente de correlación de Pearson y de Spearman. Las relaciones entre variables fueron también analizadas por diagramas de dispersión y por regresión lineal. Se utilizaron modelos de regresión multivariada para categorizar las potenciales variables de confusión. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos para un valor de $p < 0.05$.

La media de edad de la población incluida fue 68.2 años (rango: 65.4 a 72.5 años). No hubo diferencias significativas entre los grupos en el índice de masa corporal (IMC), la condición general de salud, la prevalencia de tabaquismo, la ingesta de alcohol, la masa muscular, la concentración plasmática de 25(OH)D (total y libre), la fuerza de prensión y la ingesta diaria

de calcio. Las participantes del grupo de vitamina D₃ mostraron un desempeño físico inicial superior al grupo control en el puntaje SPPB (media = 12 [rango: 10 a 12], frente a media = 11 [rango: 10 a 12], respectivamente; $p = 0.009$) y en el puntaje 6MWD (media = 407 [rango: 357 a 453], frente a media = 387 [324 a 432], respectivamente; $p = 0.015$).

El valor de 25(OH)D libre predijo significativamente el puntaje SPPB para velocidad de la marcha (OR = 1.32, IC 95%: 1.06 a 1.63; $p = 0.012$) en el modelo de regresión logística. El cálculo indicó un 32% de incremento en la probabilidad de tener mayor velocidad de marcha por cada pg/ml de aumento en la 25(OH)D libre. El valor de 25(OH)D libre en plasma predijo también la fuerza de prensión palmar en un modelo de regresión lineal ($p = 0.023$). El modelo ajustado estimó un aumento de la fuerza de prensión de 1.42 libras por cada pg/ml de aumento de la 25(OH)D. Ninguna de las mediciones de desempeño físico mostraron asociación con los valores basales de 25(OH)D.

El estudio PODA es el primero en mostrar una asociación entre el valor de la 25(OH)D plasmática libre y el desempeño físico en mujeres ancianas de etnia negra. El estudio halló una relación positiva significativa entre la 25(OH)D libre y la velocidad de marcha, la fuerza de prensión palmar y el puntaje 6MWD iniciales. En modelos ajustados, un incremento de la 25(OH)D libre predijo un aumento de la fuerza de prensión palmar y mayor probabilidad de aumento en la velocidad de marcha. El valor de 25(OH)D total basal no influyó el desempeño físico ni la masa muscular.

El estudio halló una correlación inversa entre el IMC y la 25(OH)D libre. Los investigadores adelantan la hipótesis que este hallazgo puede deberse a las mayores concentraciones de la proteína de unión con la vitamina D informadas en las personas con mayor peso corporal. En estudios previos se demostró que la 25(OH)D total no reflejaba la actividad biológica en ancianos de etnia negra, lo que sugiere que la 25(OH)D libre es un marcador biológico superior a la 25(OH)D total. Los autores señalan que los biomarcadores que se propongan como indicadores funcionales de la vitamina D deben también relacionarse con la absorción del calcio, con las concentraciones de hormona paratiroidea, con la DMO, con la manifestación de caídas y de fracturas, con el desempeño físico y con la fuerza muscular. Otros estudios tampoco encontraron correlaciones entre la DMO y las concentraciones de 25(OH)D en ancianos de etnia negra, mientras que esta correlación sí se encontró en los de etnia blanca.

El desempeño físico es el resultado de muchos factores que afectan la masa muscular y la fuerza. Los autores observaron en el estudio una asociación entre la 25(OH)D libre y el desempeño físico (velocidad de marcha, 6MWD y fuerza de prensión palmar). La información disponible señala un efecto directo de la vitamina D sobre la función muscular, probablemente al prevenir la acumulación de grasa intramuscular. La mayor concentración de 25(OH)D libre produce regulación hacia el aumento de los receptores de vitamina D.

La disfunción muscular puede, incluso, preceder a la aparición de signos bioquímicos de enfermedad ósea en la hipovitaminosis D. La disminución del desempeño físico, combinada con la pérdida de matriz ósea, aumenta la incidencia de caídas y de fracturas en ancianos. Las mayores concentraciones de 25(OH)D se han asociado con menor riesgo de caídas en esta población, aunque los datos provenientes de estudios longitudinales son conflictivos. Algunas investigaciones mostraron declinación en el desempeño físico con la hipovitaminosis D, mientras que otros no pudieron hacerlo. Los ancianos de etnia negra constituyen una población subrepresentada en los estudios de vitamina D, a pesar de tener menores valores de 25(OH)D que los ancianos de etnia blanca, por lo cual, los autores diseñaron este estudio en ancianas de etnia negra.

Los autores mencionan fortalezas y debilidades del estudio. Entre las fortalezas se cuenta el diseño aleatorizado, el grupo control con un placebo y la consideración de variables de confusión en el análisis. Por otro lado, los resultados del ensayo no pueden ser extrapolados a otras poblaciones, como hombres de etnia negra, mujeres de otras etnias o pacientes con enfermedades crónicas.

En conclusión, los resultados del estudio PODA sugieren la utilidad de la concentración plasmática de 25(OH)D libre como factor de predicción del desempeño físico y del riesgo de caídas en ancianas de etnia negra. Los hallazgos indican la conveniencia de estudios longitudinales prospectivos que analicen el efecto de la administración complementaria de vitamina D en esta población.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/160249

8 - Masa Ósea y Resistencia Insulínica

Rønne M, Heidemann M, Mølgaard C y colaboradores

Bone 122:1-7, May 2019

La masa ósea aumenta durante la infancia y la adolescencia, hasta alcanzar un pico; la identificación de los factores que influyen sobre el desarrollo óseo podría ayudar a disminuir el riesgo de osteoporosis en etapas posteriores de la vida.

Estudios citados por los autores han informado la existencia de una asociación positiva entre la masa ósea y la concentración de insulina en ayunas en diferentes edades, aunque dicha asociación parece ser sensible a la composición corporal; a su vez, la composición corporal ha sido relacionada con los niveles de masa ósea en niños y adolescentes. Informes previos sugieren que la vinculación entre masa ósea e insulina en ayunas o la resistencia insulínica, expresada mediante el modelo homeostático de evaluación de la resistencia insulínica (*homeostasis model assessment of insulin resistance*, HOMA-IR), podría ser dependiente del sexo. No obstante, ciertos estudios con seguimiento a corto plazo no refuerzan tal asociación.

Investigaciones adicionales han comunicado que otros factores, como la concentración de osteocalcina (OC), marcador de formación ósea, y el nivel de actividad física (AF), relacionada positivamente con la masa ósea en la infancia y la adolescencia, podrían influir sobre la resistencia insulínica en niños, aunque tal influencia aún no ha sido completamente establecida.

En vista de lo expresado, los autores plantearon como objetivos del estudio examinar la asociación entre resistencia insulínica y masa ósea en niños y adolescentes sanos y determinar si la composición corporal, el nivel de AF o las concentraciones de OC influyen sobre tal correlación.

El estudio *Childhood Health Activity and Motor Performance School Study, Denmark (CHAMPS-study DK)* fue de tipo longitudinal y observacional, previamente descrito. Se invitó a participar a niños con edades de entre 6 y 11 años al inicio; el rango de edad del subestudio presente fue de 7.7 a 12.0 años. Fueron excluidos los participantes con diabetes o enfermedad ósea; para el análisis estadístico se incluyó a los participantes con al menos un examen de seguimiento (a los 2 años y el último seguimiento luego de más de 6 años), además del examen de base. El proyecto fue aprobado por un comité de ética; la participación fue voluntaria y los niños podían retirarse en cualquier momento. Los padres dieron el consentimiento informado por escrito.

Se determinó el contenido mineral óseo en cuerpo completo, menos la cabeza (CMO CCMC), mediante absorciometría dual de rayos X (DXA), en tres puntos distintos del tiempo. El porcentaje de masa adiposa total (%MA), obtenido igualmente con DXA, fue utilizado en combinación con el peso como medida de la composición corporal. Antes del escaneo con DXA se midió la altura y peso. El estado de maduración fue definido como los años desde la edad del pico de crecimiento (EPC) al momento del examen; la madurez fue calculada sobre la base de la edad y la altura del niño según metodología previa. Se emplearon los puntajes Z de referencia propuestos por la OMS para el cálculo de sobrepeso y obesidad, sobre la base de la medición del índice de masa corporal (IMC).

Se midieron los niveles sanguíneos de glucosa, insulina y OC; se empleó el HOMA-IR como marcador de resistencia insulínica.

El grado de AF se cuantificó mediante un acelerómetro que los participantes llevaban consigo en la cadera derecha durante las horas de vigilia; el análisis estadístico incluyó a los participantes con un mínimo de 3 días de registro de al menos 10 horas cada día. Según metodología previa, la AF fue clasificada de moderada a vigorosa (AFMV) o vigorosa (AFV).

Finalmente, en cuanto al análisis estadístico, los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos; para las comparaciones entre los sexos se emplearon pruebas de la t no

pareadas. Mediante modelos lineales de efectos fijos se analizó asociación de los distintos factores con la CMO CCMC durante el seguimiento. El modelo básico fue ajustado por la variable del CMO CCMC al inicio del estudio y, para el seguimiento, por las variables de sexo, madurez, altura y área ósea y HOMA-IR; los análisis fueron estratificados según sexo. Se diseñaron modelos adicionales para incluir las variables de composición corporal, AFMV, AFV y concentración de OC.

En cuanto al perfil de características de los participantes, el promedio de edad al inicio del estudio fue 9.6 años; el 83.6% de los participantes mostró un IMC dentro del rango normal; el 16.4% tuvo sobrepeso, el 3.4% de los cuales eran obesos. La glucosa en ayunas durante el seguimiento fue, en promedio, 3.5 a 6.4 mmol/l, y la insulina en ayunas estuvo entre 0.9 μ UI/ml y 23.41 μ UI/ml.

Hubo una asociación significativa e inversa entre el HOMA-IR y el CMO CCMC en varones de entre 10 y 17 años, en los exámenes de seguimiento, luego del ajuste estadístico para madurez, sexo, altura y área ósea y valores iniciales de CMO CCMC ($p < 0.001$). Los análisis adicionales, estratificados según el sexo, confirmaron la diferencia entre ambos sexos; la asociación no se demostró en las niñas, en ninguno de los modelos. Ajustes adicionales para composición corporal, AFMV, AFV u OC no arrojaron cambios significativos en la asociación.

Tanto la AFMV como la AFV estuvieron positivamente asociadas con el CMO CCMC en ambos sexos, sin que se demostrase interacción con el HOMA-IR.

La composición corporal mostró, igualmente, estar significativamente vinculada con el CMO CCMC en el mismo sentido, en niños y niñas; mientras que el %MA se relacionó negativamente con el CMO CCMC, la asociación de esta última variable con el peso fue positiva.

Los varones con mayor HOMA-IR mostraron niveles menores de CMO CCMC. La asociación no se modificó significativamente luego del ajuste estadístico por las variables de composición corporal, AF u OC. No se registró vinculación entre el CCMC CMO y el HOMA-IR en niñas, lo que sugiere, según los investigadores, que la resistencia insulínica influye sobre la masa ósea de manera dependiente del sexo, en niños entre los 10 y los 17 años; los resultados concuerdan con los de estudios previos. Puesto que los participantes eran aparentemente sanos, los autores adujeron que los valores elevados de HOMA-IR se debieron a mayor concentración de insulina, más que a glucosa elevada. Los autores plantearon que el fenómeno podría explicarse, al menos parcialmente, por la disminución de la sensibilidad de los tejidos al efecto anabólico de la insulina; del mismo modo, sugirieron que diferencias en la concentración hormonal y la distribución de la grasa corporal podrían influir sobre la discrepancia sexual manifestada.

La AF no influyó significativamente sobre la asociación; aunque un mayor nivel de AFV, sugirieron los autores, podría contrarrestar parcialmente la relación negativa entre HOMA-IR y CMO CCMC en

adolescentes, no se observó una relación directa entre ambos.

La OC tampoco afectó de manera significativa la asociación descrita. Aunque los autores informaron una relación negativa entre la OC y el CMO CCMC, en concordancia con otros estudios, los resultados entre diversas investigaciones han sido incongruentes; el papel exacto de la OC en el metabolismo de la glucosa y el remodelado óseo en los seres humanos, especialmente en niños, aún debe ser bien dilucidado.

En cuanto a las fortalezas del estudio, resaltaron el seguimiento largo, la medición objetiva de la AF y la OC, el tamaño de la muestra y la aparente buena salud general de los participantes, que facilitarían la extrapolación a la población general.

Respecto de las limitaciones, los autores reconocieron la elevada tasa de abandono antes del último examen de seguimiento; la baja prevalencia de obesidad, que podría requerir la ejecución de estudios con mayor cantidad de participantes obesos; el uso del HOMA-IR, un indicador indirecto de resistencia insulínica, aunque ha demostrado ser confiable en estudios epidemiológicos; la medición de la OC total, no la forma hipocarboxilada, que parece ser la funcionalmente activa; la falta de valoración del consumo de calcio y vitamina D, y la ausencia de medición del nivel de AF basal, del grado de AF acuática y de la parte superior del cuerpo. Finalmente, la relación entre el CMO CCMC y el HOMA-IR de seguimiento y su interpretación fueron no longitudinales, aunque el riesgo de sesgo de causalidad inversa fue disminuido al considerar el CMO CCMC de inicio.

En conclusión, los autores recalcaron la asociación negativa significativa entre HOMA-IR y masa ósea en niños, ausente en niñas; el HOMA-IR podría, entonces, influir sobre la masa ósea de manera dependiente del sexo en niños y adolescentes, independientemente de la composición corporal o la AF.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160565

9 - Ibandronato Mensual por Vía Intravenosa en los Pacientes que Responden Poco a los Bisfosfonatos Orales

Hagino H, Sakai A, Miyakoshi N y colaboradores

Journal of Bone and Mineral Metabolism, May 2019

Los bisfosfonatos son los agentes de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis (OP), con la finalidad de reducir el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. En este contexto, las guías vigentes no recomiendan el uso de ningún agente en particular.

Los bisfosfonatos que se administran por vía oral tienen una biodisponibilidad de solo 0.63% a 1.8%, que se reduce aún más en presencia de alimentos. Además, no todos los enfermos tratados con estos agentes presentan el aumento esperado de la densidad

mineral ósea (DMO). Por estos motivos se han creado fármacos que pueden administrarse diariamente, por semana, por mes o en esquemas intermitentes por vía oral, como también bisfosfonatos que se administran mensualmente, cada 3 meses o una vez por año, por vía intravenosa (i.v.). Ibandronato, alendronato, risedronato, minodronato y zoledronato en distintas dosis y esquemas son los bisfosfonatos disponibles en Japón. En ese país, el ibandronato i.v. (1 mg) y el ibandronato oral (100 mg), ambos una vez por mes, son opciones aprobadas para el tratamiento de la OP. En el estudio MOVER, el ibandronato i.v. mensual (0.5 mg/1 mg) no fue inferior en comparación con el risedronato oral una vez por día (2.5 mg) en el transcurso de 3 años en cuanto a la aparición de nuevas fracturas vertebrales en sujetos de Japón con OP primaria. El ibandronato i.v. mensual también fue igual de eficaz que el risedronato oral diario en la reducción de la frecuencia de fracturas vertebrales. En el análisis a los 3 años del estudio MOVER también se observó un aumento significativo de la DMO promedio de cadera en los enfermos con fracturas vertebrales o sin ellas tratados con 1 mg de ibandronato i.v. En un estudio a gran escala, prospectivo, de observación y de vigilancia posterior a la comercialización se confirmó la seguridad del ibandronato i.v. La información en conjunto indica que el ibandronato i.v. u oral induce aumentos importantes de la DMO de la columna lumbar y la cadera total y que es eficaz para la prevención de fracturas en los pacientes con OP. Sin embargo, por ahora se dispone de poca información para el abordaje de los enfermos que responden poco al tratamiento oral con bisfosfonatos.

El objetivo del presente estudio fue establecer la eficacia del ibandronato i.v. en pacientes de Japón con OP asistidos en la práctica diaria. Los pacientes no presentaron aumento de la DMO de la columna lumbar luego de la terapia con bisfosfonatos por vía oral durante 1 a 3 años.

El estudio *the effect of MOntly ibandronate iV injected on the low-responders to pre-Existing oral bp treatMEnt for the osteoporosis patIENTs* (MOVEMENT) fue una investigación multicéntrica, prospectiva y de intervención realizada en 52 centros de Japón, entre 2015 y 2018. Se incorporaron enfermos de ambos sexos, de 50 años o más, con poca respuesta (índice de cambio < 0% en la DMO de columna lumbar) al tratamiento inicial con bisfosfonatos por vía oral (alendronato, minodronato o risedronato), a pesar de la buena adhesión a la terapia (75% o más alta en el año previo). Los pacientes continuaron recibiendo el esquema que utilizaban o pasaron al tratamiento con ibandronato i.v. una vez por mes, en dosis de 1 mg, a cualquiera de los otros 2 bisfosfonatos para uso por vía oral o a la dosis modificada del bisfosfonato que recibían. Se permitió la ingesta de calcio y vitamina D.

Los pacientes asignados al ibandronato i.v. (grupo 1) recibieron ibandronato en dosis de 1 mg por mes, en tanto que los asignados a terapia oral con bisfosfonatos (grupo 2) fueron tratados con alendronato (5 mg por día o 35 mg por semana), minodronato (1 mg por día o

50 mg por mes) o risedronato (2.5 mg por día, 17.5 mg por semana o 75 mg por mes).

El criterio principal de valoración fue el cambio en la DMO en la columna lumbar (L1 a L4) entre el inicio y los 12 meses en el grupo 1. Los criterios secundarios de valoración consistieron en los cambios en la DMO de la columna lumbar a los 6 meses y en la cadera total a los 6 y 12 meses, el índice de respuesta (porcentaje de pacientes con aumento de la DMO de la columna lumbar > 0% a los 6 y 12 meses), los cambios en los niveles séricos de los marcadores de recambio óseo (telopéptido C-terminal del colágeno de tipo 1 en el suero [sCTX], fosfatasa ácida tartrato resistente, isoforma 5b [TRACP-5b] y propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo 1 [P1NP]) a los 3 y 12 meses y el índice de estructura ósea de la cadera (*hip structure analysis* [HSA] *index*) a los 6 y 12 meses en el grupo 1: momento transversal de inercia (*cross-sectional moment of inertia*, CSMI); módulo de sección (*section modulus*, SM) e índice de pandeo (*buckling ratio*, BR) en la parte angosta del cuello femoral, la región intertrocanterea y la diáfisis femoral. Se realizaron análisis con puntajes de propensión (PP) para la comparación de poblaciones semejantes de enfermos. Se tuvieron en cuenta los efectos bioquímicos relacionados con el calcio y los efectos adversos en general y por órganos, según el *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Se determinó retrospectivamente la incidencia de reacciones de fase aguda, como síntomas similares a los de la gripe, pirexia, artralgias, daño articular y mareos, en el transcurso de los tres primeros días posteriores a la terapia. La DMO se valoró con densitometría. Los análisis de eficacia se realizaron en el grupo de análisis completo (*full analysis set*, FAS). En los análisis con PP, estimados con modelos de regresión logística, cada paciente del grupo 1 se comparó con un paciente del grupo 2. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t*, de Wilcoxon y de *chi* al cuadrado, según el caso. La incidencia de fracturas clínicas se comparó entre los grupos con pruebas de McNemar.

Los grupos 1 y 2 estuvieron integrados por 240 y 141 enfermos, respectivamente; 209 (87.1%) y 125 (88.7%) de ellos, en el mismo orden, completaron los 12 meses de seguimiento. Globalmente, las características clínicas basales fueron comparables en ambos grupos. La edad promedio fue de 74.8 años y 74.3 años en los grupos 1 y 2, en ese orden; los participantes fueron, en su mayoría, mujeres. Los niveles séricos de 25(OH)D₃ al inicio fueron de 15.92 ng/ml en el grupo 1 y de 15.86 ng/ml, en promedio, en el grupo 2.

A los 12 meses se registró un aumento significativo en la DMO de la columna lumbar en el grupo 1, de ibandronato i.v. (criterio principal de valoración: 2.7%; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.22 a 3.18; $p < 0.0001$); el cambio también fue significativo a los 6 meses (1.92%; IC 95%: 1.45 a 2.40; $p < 0.0001$). El porcentaje promedio de cambio en la DMO de la cadera total en el grupo 1 también fue significativamente en aumento, respecto de los valores de inicio, a los 6 meses (0.76%; IC 95%: 0.43 a 1.08; $p < 0.0001$) y a

los 12 meses (0.78%; IC 95%: 0.41 a 1.15; $p < 0.0001$).

El índice de respuesta fue elevado a los 6 meses (72.3%; 141 de 195 enfermos) y a los 12 meses (78%; 145 de 186 pacientes). Se comprobaron aumentos significativos en el porcentaje promedio de cambio desde el inicio para todos los marcadores de recambio óseo en el grupo 1 a los 12 meses (FAS: sCTX, 15.9%, $p < 0.0001$; TRACP-5b, 7.2%, $p < 0.0001$; P1NP, 8.5%, $p = 0.0019$).

En el grupo 2 se observó un aumento numérico en el porcentaje promedio de cambio respecto de los valores basales para la DMO de la columna lumbar a los 6 meses (1.98%; IC 95%: 1.45 a 2.51) y a los 12 meses (2.25%; IC 95%: 1.63 a 2.86) y para la DMO de la cadera total a los 6 meses (0.59%; IC 95%: 0.09 a 1.08) y a los 12 meses (0.61%; IC 95%: 0.03 a 1.19). El índice de respuesta en el grupo 2 fue de 71.7% (86 de 120 enfermos) y de 73.9% (85 de 115 pacientes) a los 6 y 12 meses, respectivamente.

A los 12 meses se observaron mejorías significativas respecto de los registros basales en los índices HSA en el grupo 1: parte angosta de cuello femoral (CSMI: 0.020 cm⁴; $p = 0.0437$), región intertrocanterea (BR: - 0.119; $p = 0.0025$) y diáfisis femoral (CSMI: 0.021 cm⁴; $p = 0.0125$; SM: 0.011 cm³; $p = 0.0246$). Al analizar la DMO de la columna lumbar se observaron aumentos de todos los factores en los dos grupos de tratamiento. En particular, en el grupo 1 el porcentaje promedio de cambio desde el inicio hasta los 12 meses en la DMO de la columna lumbar fue numéricamente mayor en los pacientes que cambiaron la terapia con risedronato (4.2%; IC 95%: 3.2 a 5.3) respecto de los que cambiaron el tratamiento con alendronato (2%; IC 95%: 0.7 a 3.3) o minodronato (2.2%; IC 95%: 1.6 a 2.8).

En los análisis con PP se incluyeron 108 enfermos en cada grupo. No se observaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros valorados, pero el porcentaje promedio de cambio de P1NP y TRACP-5b en el grupo 1 fue numéricamente inferior en comparación con el observado en el grupo 2, en tanto que el porcentaje promedio de cambio de sCTX en el grupo 1 fue numéricamente más alto que el observado en el grupo 2. La incidencia de fracturas clínicas no difirió de manera significativa entre los grupos (2.8% en ambos). El cambio promedio en los índices HSA tampoco difirieron (mejoraron) entre los grupos 1 y 2 en el análisis con PP.

En el grupo 1 los efectos adversos más frecuentes fueron las lesiones, las intoxicaciones y las complicaciones vinculadas al procedimiento (13.2% de los casos), seguidos de los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (11.5%), las infecciones (9.8%) y los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo (3.4%). En el grupo 2 los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones (10%), los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (7.1%) y las lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento (3.6%). En el grupo 1 un paciente presentó un quiste pancreático y otro refirió mareos.

Tres efectos adversos en dos pacientes del grupo 1 (artralgias, daño articular y mareos) se consideraron reacciones de fase aguda, pero fueron de intensidad leve y no se vincularon al tratamiento (a excepción de los mareos).

En el presente estudio se evaluó la eficacia del tratamiento con ibandronato por vía intravenosa en pacientes con OP primaria que no respondieron satisfactoriamente a la terapia oral con bisfosfonatos durante 1 a 3 años. Los que recibieron ibandronato por vía intravenosa presentaron al año un aumento significativo de la DMO de la columna lumbar de 2.70% respecto de los valores basales; el índice de respuesta fue del 78%, no se produjeron efectos adversos nuevos y no ocurrieron modificaciones en el tipo o la intensidad de las reacciones adversas por fármacos. La DMO ósea de la cadera también se incrementó de manera significativa y el efecto estuvo avalado por un aumento sustancial de diversos índices del HSA a los 12 meses; el índice de respuesta fue de más del 70% a los 6 y a los 12 meses. Se observó un incremento, respecto del inicio, en todos los marcadores de recambio óseo, sin supresión excesiva de TRACP-5b.

La falta de respuesta al tratamiento con bisfosfonatos sigue siendo un aspecto de preocupación en el contexto de la terapia de la OP. El fenómeno obedece a múltiples factores, entre los que se destacan falta de adhesión, ingesta inadecuada de calcio y vitamina D, malabsorción, enfermedades concomitantes, factores metabólicos, falta de eficacia y esquemas incorrectos de administración. Cabe destacar que la definición de "respuesta escasa" varía de modo considerable según cada bisfosfonato. Los hallazgos del presente estudio demuestran que el cambio a la terapia oral con bisfosfonatos a la terapia con ibandronato por vía intravenosa es una alternativa eficaz y segura en los pacientes con respuesta inadecuada al primer esquema de tratamiento. Por lo tanto, este abordaje podría ser clínicamente beneficioso en la asistencia rutinaria de los pacientes con OP primaria.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160902

10 - Bisfosfonatos contra la Necrosis Avascular No Femoral

Agarwala S, Vijayvargiya M

Journal of Orthopaedic Surgery and Research 14(1):112, Abr 2019

La osteonecrosis o necrosis avascular (ONA) es un trastorno que afecta la arquitectura ósea y que conduce a la destrucción y el colapso del hueso, con aparición de artritis secundaria. Los sitios afectados con mayor frecuencia son la cabeza femoral y el húmero proximal, seguidos de la rodilla (fémur distal y tibia proximal), el astrágalo, el escafoides y, más rara vez, el capitel humeral, el semilunar de la muñeca, las vértebras y los huesos faciales. La interrupción de la

irrigación sanguínea al hueso puede ser originada por una causa traumática o por una causa no traumática. Las causas no traumáticas de la ONA más frecuentes incluyen el alcoholismo, el uso de corticosteroides, el lupus eritematoso sistémico, la drepanocitosis y las hemoglobinopatías.

La presentación clínica de la ONA depende del sitio afectado y del estadio de la enfermedad. El dolor es el síntoma inicial en la mayoría de los casos. La movilidad articular puede estar preservada en los primeros estadios, pero aparece un deterioro gradual a medida que la enfermedad progresa hacia el estadio artrítico avanzado.

Los objetivos del tratamiento de la ONA son evitar la progresión de la enfermedad, prevenir el colapso óseo, calmar el dolor y preservar la movilidad articular. Las estrategias de tratamiento son múltiples y abarcan modalidades conservadoras, clínicas y quirúrgicas, aunque no hay un protocolo terapéutico estandarizado. Varias farmacoterapias (iloprost, nifedipina, oxígeno hiperbárico) han dejado de utilizarse por falta de evidencia de beneficios significativos. La intervención quirúrgica sigue siendo la única opción terapéutica para las secuelas de la ONA, especialmente en la cadera y la rodilla. Si bien la artrodesis proporciona buen control del dolor, conlleva una restricción significativa en el nivel de actividad. Por otra parte, las artrodesis que se realizan en personas jóvenes requieren al menos una revisión quirúrgica con el correr de los años.

Las limitaciones del tratamiento quirúrgico para la ONA han llevado a la búsqueda de otros abordajes no quirúrgicos que detengan el proceso de la enfermedad y que prevengan la progresión a un estadio artrítico tardío. Los bisfosfonatos han mostrado resultados promisorios en la ONA de la cabeza femoral. Se informó en estudios prospectivos controlados que el alendronato retarda la progresión de la ONA, previene el colapso óseo, mejora los resultados clínicos y evita la artroplastia. Otros estudios mostraron que la combinación alendronato-ácido zolendrónico tiene una efectividad aún superior.

La mayoría de los estudios analizaron los resultados del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con ONA de la cabeza femoral. La hipótesis de los autores de este estudio es que el tratamiento combinado con alendronato oral y ácido zolendrónico intravenoso (A-AZ) es beneficioso para el tratamiento de los pacientes con ONA en sitios diferentes de la cabeza femoral.

Se evaluaron retrospectivamente los datos de 20 pacientes con diagnóstico de ONA en sitios diferentes al de la cabeza femoral, tratados con A-AZ entre 2009 y 2015 en un solo centro en Mumbai, India. Solo se incluyeron pacientes con ONA de causa no traumática, en estadios tempranos (estadio I y II). Dos pacientes se perdieron en el seguimiento y fueron excluidos del análisis.

Los pacientes fueron examinados al inicio, a las 6 semanas, a los 3 meses, cada 6 meses en los primeros 2 años y anualmente a partir de allí. En las visitas de seguimiento se evaluaron clínicamente el

grado de dolor, la amplitud de movimiento articular y el requerimiento de analgésicos. Se utilizó una escala visual analógica (EVA) para estimar la intensidad del dolor (de 0 a 10). La evaluación radiológica se hizo con radiografías simples y con resonancia magnética (RM).

Se consideró fracaso clínico cuando el paciente requería una intervención quirúrgica por dolor o discapacidad. Se consideró fracaso radiológico la progresión al estadio de artritis o de colapso.

Los pacientes recibieron inicialmente una dosis intravenosa única de AZ (5 mg), seguida de alendronato oral (70 mg por semana) durante un año. Todos recibieron aporte complementario diario de calcio (500 mg) y de vitamina D (400 UI). Se administraron analgésicos a solicitud del paciente. Se indicó el uso de bastones en los primeros 3 meses del tratamiento.

Se utilizó la prueba del orden con signo de Wilcoxon para determinar el nivel de significación estadística. La normalidad de los valores se constató con la prueba de Shapiro-Wilk. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

El grupo de estudio quedó constituido por 18 pacientes con ONA en sitios no femorales (cabeza del húmero: 5, astrágalo: 4, semilunar: 3, escafoides: 2, meseta tibial: 2, cabeza del segundo metatarsiano: 2). La edad promedio del grupo al inicio de la enfermedad fue 38.6 años (rango: 18 años a 66 años). El grupo estaba compuesto por 12 hombres y 6 mujeres. El tiempo promedio de seguimiento fue 35.3 meses (rango: 14 meses a 56 meses).

El puntaje promedio en la EVA se redujo de 7.72 al comienzo del tratamiento a 3.12, en un tiempo promedio de 4.3 semanas (rango: 3 semanas a 13 semanas). A partir de este momento se observó una disminución gradual del puntaje de la EVA al año, a los 2 años y al final del seguimiento. En concordancia con el descenso del puntaje de la EVA, se observó una disminución del 50% en el requerimiento de analgésicos en las primeras 6 semanas, que persistió hasta el final del seguimiento. La amplitud de movimiento articular mejoró significativamente en todos los pacientes y llegó a límites normales al año de tratamiento.

A los 6 meses de seguimiento, la RM mostró la resolución completa del edema de médula ósea en 13 pacientes, reducción $> 50\%$ en 4 pacientes y reducción $< 50\%$ en un paciente. El 94.4% de los pacientes (17 de 18) tuvieron resolución completa del edema de médula ósea al año del tratamiento. Al final del seguimiento se observó colapso óseo radiológico en 6 de 18 pacientes. Un solo paciente (ONA del semilunar) requirió cirugía (artrodesis de muñeca).

No se registraron efectos colaterales que obligaran a suspender el tratamiento. Dos pacientes refirieron molestias gástricas iniciales, que desaparecieron con la continuación del tratamiento sin necesidad de medidas específicas.

En esta serie de pacientes los autores informan que de 18 pacientes con ONA en sitios diferentes de la cabeza femoral, solo 2 tratados con la combinación A-AZ progresaron al estadio de artritis y solo uno

requirió cirugía, en un seguimiento promedio de 34.3 meses. El tratamiento brindó alivio del dolor y evitó la progresión radiológica a largo plazo.

La ONA de la cabeza humeral fue el diagnóstico más frecuente en este grupo de pacientes ($n = 5$). Se presenta habitualmente en varones de entre 20 años y 50 años y el tratamiento de elección para los estadios III y IV y V es la artroplastia quirúrgica. Ninguno de los pacientes con ONA humeral incluidos en este estudio requirió cirugía, aunque los estadios del trastorno eran bajos (I y II).

Los pacientes con ONA del astrágalo en este estudio ($n = 4$) mostraron progresión del estadio de la enfermedad al final del seguimiento, pero ninguno requirió cirugía. En el caso de los pacientes con ONA del escafoides ($n = 2$), ninguno mostró empeoramiento del estadio con el tratamiento. Entre los pacientes con ONA del semilunar (enfermedad de Keinbock, $n = 3$) solo uno requirió cirugía por progresión de la enfermedad al final del seguimiento.

El estudio incluyó a 2 pacientes con ONA de la cabeza del metatarsiano (enfermedad de Frieberg). Ambos pacientes evolucionaron satisfactoriamente con el tratamiento y no mostraron avance del estadio de la enfermedad. En el caso de los 2 pacientes con ONA de la meseta tibial, ambos estaban asintomáticos al finalizar el período de seguimiento.

Los autores reconocen las limitaciones metodológicas del estudio de series de pacientes, en especial por carecer de un diseño prospectivo controlado, aleatorizado y con doble enmascaramiento. El número de pacientes fue también pequeño debido a lo infrecuente de la patología. Aun así, los autores destacan que este estudio es, entre los estudios publicados hasta ahora, el que cuenta con mayor número de pacientes con tratamiento no quirúrgico de ONA en sitios diferentes de la cabeza femoral. La comparación de los resultados frente a controles históricos muestra alivio precoz del dolor y mejoría en la historia natural de la enfermedad con el tratamiento administrado.

En conclusión, la administración combinada de ácido zolendronico por vía intravenosa en forma anual y de alendronato oral en pacientes con ONA en sitios diferentes de la cabeza femoral brindó alivio del dolor, evitó la progresión radiológica a largo plazo y disminuyó el requerimiento de intervención quirúrgica, con adecuada tolerabilidad.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/160892

11 - Vitamina D y Desarrollo Óseo en el Feto

Vafaei H, Asadi N, Namazi N y colaboradores

Bone 122:136-142, May 2019

La vitamina D es fundamental para la regulación del calcio y el fósforo en el organismo y participa en numerosos procesos fisiológicos adicionales. Su

deficiencia es muy común en las embarazadas, según informes previos citados por los autores. De acuerdo con los estudios observacionales, hay controversia respecto del papel que puede tener su administración durante el embarazo sobre el desarrollo óseo fetal. El objetivo de este estudio clínico –prospectivo, a doble ciego y controlado con placebo– fue evaluar el efecto de la administración de vitamina D en dosis baja durante el embarazo sobre los parámetros antropométricos fetales.

El estudio se inició con 140 embarazadas del sur de Irán desde etapas tempranas del embarazo (2 semanas de ausencia de menstruación). Los criterios de inclusión fueron: primigrávidas sanas de entre 25 y 30 años, con índice de masa corporal (IMC) normal. Los criterios de exclusión fueron: hábito tabáquico, consumo de alcohol, multigravidez, anomalías congénitas o cromosómicas, diabetes mellitus, enfermedad tiroidea, enfermedad hepática, enfermedad mental, y complicaciones del embarazo como hipertensión, preeclampsia, ruptura prematura de membranas, sangrado vaginal intenso y amenaza de parto prematuro. Las participantes fueron asignadas al azar a uno de dos grupos: tratamiento con vitamina D o placebo. Para el análisis estadístico final se emplearon los datos de 130 embarazadas (68 en el grupo de vitamina D y 62 en el grupo control). Antes de iniciar la administración de vitamina D o de placebo se realizaron estudios de rutina de laboratorio para embarazadas. El estudio fue aprobado por un comité de ética.

Se establecieron tres grupos de participantes según la concentración sérica de 25(OH)D al final del estudio: grupo con niveles deficientes (< 20 ng/ml), grupo con niveles insuficientes (20 a 30 ng/ml) y grupo con niveles suficientes (> 30 ng/ml), para el ajuste entre los grupos de tratamiento y de control según el nivel y la distribución de 25(OH)D.

El grupo de tratamiento recibió 1000 UI de vitamina D por día desde las 2 semanas de ausencia de menstruación; el grupo placebo recibió una cápsula del mismo color que la del grupo de tratamiento, pero con almidón. El tratamiento y el placebo se administraron hasta el último estudio ecográfico, a las 34 semanas de gestación. Ambos grupos recibieron los cuidados prenatales tradicionales; durante cada visita de cuidado prenatal se controló el consumo tanto del tratamiento como del placebo.

Respecto de los estudios ecográficos, la longitud cefalocaudal (LCC) y la longitud femoral (LF) se midieron a las 13 semanas de gestación; luego, a las 18 y a las 34 semanas se midieron, además de la LF y la longitud del húmero (LH), el diámetro metafisario proximal (DMP), el diámetro diafisario medio (DDM) y el diámetro metafisario distal (DMD) en el húmero y el fémur. El mismo ecografista, que desconocía la asignación de las participantes en cada grupo, realizó las mediciones cada trimestre.

En cuanto al análisis estadístico, para la comparación de los grupos se empleó la prueba de *chi* al cuadrado o la prueba de la *t* pareada y no pareada, según el caso.

Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

No hubo diferencias significativas en edad, niveles iniciales de 25(OH)D y presencia o ausencia de actividad física entre los grupos.

La clasificación según los niveles de 25(OH)D fue la siguiente: 19.1% de las embarazadas del grupo de tratamiento y 17.7% del grupo control tuvieron niveles suficientes, 13.2% del grupo de tratamiento y 19.4% del grupo control mostraron niveles insuficientes y 67.6% del grupo de tratamiento y 62.9% del grupo control mostraron niveles deficientes.

Con respecto a los parámetros antropométricos fetales, no hubo diferencia significativa en la LCC ni en la LF entre los grupos en el primer trimestre del embarazo. Por el contrario, en el segundo trimestre la LF fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo control; la magnitud del cambio de este parámetro del primero al segundo trimestre también fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento. La LF en el tercer trimestre fue mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo control, aunque no hubo diferencia significativa en la magnitud del cambio del segundo al tercer trimestre entre ambos grupos.

Por su parte, la LH fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo control tanto en el segundo como en el tercer trimestre, aunque la diferencia en la magnitud del cambio del segundo al tercer trimestre no alcanzó la significación estadística entre el grupo de tratamiento y el grupo control.

En cuanto a DMP, DDM y DMD, tanto en el fémur como en el húmero, el patrón de resultados fue similar: los valores fueron mayores en el grupo de tratamiento que en el grupo control en el segundo y el tercer trimestre; del mismo modo, la magnitud del cambio del segundo al tercer trimestre en estos parámetros fue mayor en el grupo de tratamiento.

El hallazgo del incremento en la longitud y el diámetro del fémur y del húmero con la administración de vitamina D no concuerda con otros estudios publicados sobre el tema. Es posible que el efecto de la vitamina D varíe a lo largo del tiempo de manera diferencial sobre distintas variables. Los autores indican que factores biológicos, demográficos, geográficos, climatológicos y variables en el estilo de vida pueden influir sobre las concentraciones de vitamina D en distintas partes del mundo. La deficiencia de vitamina D podría conducir a complicaciones del embarazo, como preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, ruptura prematura de membranas y amenaza de parto prematuro con incremento en la tasa de cesáreas.

En estudios previos se halló una relación entre los niveles bajos de vitamina D y alteraciones en el neurodesarrollo, defectos del cierre del tubo neural,

disminución de la circunferencia cefálica, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso para la edad gestacional y macrosomía. Por el contrario, la administración adecuada de vitamina D en el embarazo está relacionada con desarrollo normal de la inteligencia infantil, buena salud psicológica y funcionamiento adecuado del sistema cardiovascular, según varios estudios citados.

Aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone la administración de 400 a 600 UI de vitamina D por día durante el embarazo, los autores advierten que no hay un consenso definitivo entre los expertos sobre este punto. A pesar de ello, defienden la dosis utilizada en su estudio al reiterar que se observaron efectos positivos de la vitamina sobre el desarrollo óseo fetal sin que se advirtieran efectos adversos ni tóxicos.

La dosis recomendada de vitamina D capaz de tener un efecto positivo sobre la salud fetal ósea podría variar según la época del año, los factores maternos biológicos y demográficos, la exposición a la luz solar y otras variables. Uno de los objetivos que las investigaciones futuras sobre el tema deberían alcanzar incluye la dosis óptima de vitamina D para distintas zonas geográficas y en diferentes épocas del año. También se debería evaluar con mayor precisión el efecto del inicio del tratamiento en etapas tempranas del embarazo e, incluso, antes de la concepción.

Los investigadores mencionan como principales fortalezas de su estudio la aleatorización y la presencia de un grupo de control; asimismo, admiten ciertas limitaciones: en primer lugar, el uso exclusivo de ecografía 2D no permitió estudiar las interacciones óseas hormonales y químicas; en segundo lugar, ciertos artefactos visuales propios de la técnica ecográfica podrían haber interferido a la hora de determinar los límites óseos.

En conclusión, y puesto que según los estudios citados la prevalencia de deficiencia de vitamina D en las embarazadas es elevada, recomiendan la administración del complemento desde las etapas iniciales del embarazo, e incluso posiblemente antes de la concepción, para mejorar los parámetros de desarrollo óseo fetal. Señalan que el incremento en el número de estudios aleatorizados y controlados permitirá comprender más profundamente la relación entre la vitamina D y la gestación.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160569



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

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 19 (2019) 29

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

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono
 desea consultar al Dr. lo siguiente:

.....

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

..... Firma Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
1	Prevenición de infecciones en las cirugías de cadera Salud Ósea luego de una Cirugía Bariátrica	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. W. Iglesias. Hospital Naval PUerto Belgrano, Bahía Blanca, Argentina • Dra. A. L. Schafer. Department of Medicine, University of California, San Francisco, California, EE.UU.
2	Papel de la Vitamina D Nutricional en el Tratamiento...	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. K. Lu. Fu-Jen Catholic University, New Taipei City, Taiwán (República de China)
3	Los Resultados Cardiovasculares del Romosozumab...	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. K. Asadipooya. Division of Endocrinology and Molecular Medicina, University of Kentucky, Lexington, Kentucky, EE.UU.
4	Tratamiento Farmacológico de la Osteoporosis...	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. A. Bonder. Division of Gastroenterology and Hepatology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.
5	Vitamina D y Enfermedades Autoinmunitarias	<ul style="list-style-type: none"> • Dra. C. Ruiz. Department of Nursing, University of Granada, Granada, España
6	¿La Hipovitaminosis D se Asocia con Fibromialgia?...	<ul style="list-style-type: none"> • Dra. K. Brunaldi. Department of Physiological Sciences, State University of Maringa, Maringa, Parana, Brasil
7	Vitamina D, Osteoporosis y Desempeño Físico	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. R. Dhaliwal. Upstate Medical University, University of New York, Siracusa, EE.UU.
8	Masa Ósea y Resistencia Insulínica	<ul style="list-style-type: none"> • Dra. M. S. Rønne. Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Dinamarca
9	Ibandronato Mensual por Vía Intravenosa...	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. H. Hagino. School of Health Science, Tottori University, Tottori, Japón
10	Bisfosfonatos contra la Necrosis Avascular No Femoral	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. S. Agarwala. Department of Orthopedics, P.D. Hinduja National Hospital and Medical Research Centre, Mumbai, India
11	Vitamina D y Desarrollo Óseo en el Feto	<ul style="list-style-type: none"> • Dra. N. Namazi. Obstetrics and Gynecology Department, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Irán

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 19 (2019) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	Según los datos de una revisión reciente, ¿en cuál grupo poblacional se observa mayor pérdida de densidad mineral ósea luego de la cirugía bariátrica?	A) Hombres. B) Mujeres premenopáusicas. C) Mujeres posmenopáusicas. D) Adolescentes. E) Ninguno de las anteriores.
2	¿Cuáles son los efectos de la vitamina D sobre las células óseas?	A) Infiuye sobre la actividad de los osteoblastos. B) Infiuye sobre la actividad de los osteoclastos. C) Infiuye sobre la actividad de los osteocitos. D) Tiene efectos sobre la formación, la resorción y la calidad óseas. E) Ninguno de los anteriores.
3	¿De qué manera se podrían reducir los efectos cardiovasculares adversos del romosozumab?	A) Con tratamiento previo con alendronato. B) Con tratamiento simultaneo con alendronato. C) Todas las respuestas anteriores son correctas. D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta. E) El romosozumab no provoca efectos adversos cardiovasculares.
4	¿Cuál de los siguientes bisfosfonatos podría ser útil para el tratamiento de la osteoporosis en la colangitis biliar primaria?	A) El alendronato. B) El etidronato. C) Ambos. D) Ningún bisfosfonato es eficaz. E) Depende de la duración de la enfermedad hepática.
5	¿Cuáles son las enfermedades autoinmunitarias en las cuales el aporte de vitamina D podría ser útil?	A) La esclerosis múltiple. B) El lupus eritematoso sistémico. C) La diabetes tipo 1. D) La enfermedad de Crohn. E) Todas ellas.
6	¿Cuáles son los aspectos de la fibromialgia que podrían mejorar más con el aporte de vitamina D?	A) La percepción del dolor. B) Los síntomas musculoesqueléticos. C) La depresión. D) La calidad de vida. E) Todos ellos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Mujeres posmenopáusicas.	Diversos factores, que incluyen los cambios hormonales, pueden explicar la mayor pérdida de densidad mineral ósea en las mujeres posmenopáusicas, en relación con otros grupos poblacionales. Los estudios futuros sobre el tema deben contribuir a diseñar e implementar estrategias preventivas y terapéuticas eficaces.	C
2	Tiene efectos sobre la formación, la resorción y la calidad óseas.	La vitamina D influye sobre la actividad de los osteoblastos, los osteoclastos y los osteocitos, lo que indica efectos sobre la formación, la resorción y la calidad óseas.	D
3	Todas las respuestas anteriores son correctas.	Según un estudio, para reducir los efectos cardiovasculares adversos asociados con el uso de romosozumab podría utilizarse tratamiento previo o concomitante con alendronato.	C
4	El alendronato.	En una revisión sistemática reciente, el alendronato se asoció con mejoras de la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el cuello femoral. Sin embargo, la evidencia disponible es de poca calidad y se requieren más estudios para establecer conclusiones firmes al respecto.	A
5	Todas ellas.	Aunque no se dispone de evidencia firme en ningún caso, la información en conjunto sugiere que el aporte de vitamina D podría ser beneficioso en estas y otras enfermedades.	E
6	Todos ellos.	En una revisión sistemática reciente de 26 trabajos, la intervención con vitamina D se asoció con efectos positivos en todos estos aspectos de la enfermedad.	E

Calcimax[®]

4

OPCIONES DE CALCIO
PARA PROTEGER
REALMENTE AL HUESO

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

Calcimax[®]
Cittrato de calcio ultradenso

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

Calcimax[®] Forte
Cittrato de calcio ultradenso

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



Calcimax[®] D3
Cittrato de calcio ultradenso
Vitamina D3

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

Calcimax[®] D3 400
Cittrato de calcio ultradenso
Vitamina D3

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



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



Gadofe[®]rol

VITAMINA D₃
Colecalciferol 100.000 UI

Más allá del sol

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



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



Presentación:

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

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