

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

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Perspectiva de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre la Salud Ósea
van Bodegraven A, Bravenboer N
Osteoporosis International 31(4):637-646, 2020 4

2 - Asociación entre Síndrome de Intestino Irritable y Osteoporosis: una Revisión Sistemática y Metanálisis
Wongtrakul W, Charoengnam N, Ungprasert P
Osteoporosis International 31:1049-1057, 2020 6

3 - Osteoporosis en Adultos Mayores
Bree Johnston C, Dagar M
Medical Clinics of North America 104(5):873-884, Sep 2020 8

4 - Patogénesis de la Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides y Opciones de Tratamiento
Chotiyamwong P, McCloskey E
Nature Reviews Endocrinology 16:437-447, Abr 2020 10

5 - Salud Ósea en Pacientes con Enfermedades Hepáticas
Danford C, Trivedi H, Bonder A
Journal of Clinical Densitometry 23(2):212-222, Abr 2020 12

6 - Seguimiento a Largo Plazo luego de un Tratamiento con Denosumab para Osteoporosis; Rebote Asociado con Hipercalcemia, Hiperplasia Paratiroidea, Pérdida de Densidad Mineral Ósea Grave y Fracturas Múltiples: Caso Clínico
Maugars Y, Guillot P, Darrieutort-Laffite C y col.
Journal of Medical Case Reports 14(130):1-8, Ago 2020 14

7 - Salud Ósea luego de una Cirugía Bariátrica: Actualización
Saad R, Habli D, El Sabbagh R, Chakhtoura M
Journal of Clinical Densitometry 23(2):165-181, Abr 2020 15

Novidades seleccionadas

8 - Estudio Transversal para Evaluar a la EPOC como Factor de Riesgo Independiente para Osteoporosis y Fracturas
Adas-Okuma M, Maeda S, Lazaretti-Castro M y col.
Osteoporosis International 31(4):687-697, Abr 2020 18

9 - Tratamiento Prolongado con Corticoides Inhalatorios y Fracturas por Fragilidad en Mujeres de Edad Avanzada
Ng B, Leslie W, Chen W y col.
Osteoporosis International 31(6):1155-1162, Jun 2020 20

10 - Relaciones entre la Resistencia a la Insulina, la Calidad Ósea y la Cantidad de Hueso
de Araújo I, Parreiras-e-Silva L, de Paula F y col.
Osteoporosis International 31(6):1125-1133, Jun 2020 22

11 - Deportes de Impacto: Relación con la Densidad Ósea en Adolescentes
Ribeiro Agostinete R, Vlachopoulos D, Araújo Fernandes R y col.
Archives of Osteoporosis 15:1-10, Abr 2020 24

12 - Asociaciones entre la Pérdida de Peso desde Principios de la Edad Adulta y la Salud Ósea en Años Posteriores de la Vida
Shen Z, Yu C, Li L y col.
Archives of Osteoporosis 15(1):1-10, Abr 2020 26

Contacto directo 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 30



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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

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

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

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Osteoporosis y Osteopatías Médicas

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección científica

Dr. José Luis Mansur

Comité de expertos

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

Fuentes científicas

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

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

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 - Perspectiva de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre la Salud Ósea

van Bodegraven A, Bravenboer N

Location Vrije Universiteit, Ámsterdam, Países Bajos

[Perspective on Skeletal Health in Inflammatory Bowel Disease]

Osteoporosis International 31(4):637-646, 2020

El objetivo del tratamiento respecto de la salud ósea en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es la prevención de las fracturas. Por ello, es fundamental identificar a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con riesgo incrementado. Esto puede realizarse mediante la determinación de los niveles de calcio y vitamina D al menos una vez por año, y absorciometría de rayos X de energía dual en todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con riesgo aumentado de osteoporosis.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende una respuesta inflamatoria desequilibrada originada en la mucosa intestinal, con impacto sistémico, de carácter crónico y asociada con recaídas, e incluye 2 fenotipos diferentes: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Su incidencia está en aumento a escala mundial y parece vincularse con la industrialización y los hábitos alimentarios relacionados. Suele aparecer en la segunda o tercera década de la vida, aunque puede presentarse a cualquier edad. La EII se caracteriza por períodos de enfermedad activa (recaída) y períodos de remisión. La EII diagnosticada en niños y en adultos se asocia con osteopenia, osteoporosis y riesgo de fracturas. La salud ósea implica un metabolismo óseo equilibrado, necesario para el crecimiento y el mantenimiento del tejido óseo y la prevención de fracturas debido a trauma mecánico de baja energía. La densidad ósea es un biomarcador de salud ósea y puede medirse mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, por su sigla en inglés). Para el diagnóstico de alteración de la salud ósea en pacientes con EII se emplea la medición con DXA. Los marcadores del recambio óseo en sangre y orina no se utilizan en la práctica clínica en estos pacientes, como tampoco la biopsia ósea o la tomografía computarizada.

La etiología de la pérdida ósea en la EII es multifactorial e incluye ingestión insuficiente de calcio, vitamina D, magnesio y potasio; tabaquismo; baja exposición a la luz solar; bajo pico de masa ósea; bajo

índice de masa corporal (IMC), y disminución de la actividad física. Otros factores implicados comprenden una alimentación desequilibrada y un microbioma intestinal disbiótico. Asimismo, intervienen factores asociados con la EII de por sí, como por ejemplo, el tratamiento con corticoides (en contraste con los efectos beneficiosos de la terapia anti-factor de necrosis tumoral [TNF]), el déficit de hormonas sexuales, la lesión gastrointestinal debido a la inflamación prolongada que puede conducir a malabsorción y aumento de los requerimientos por la filtración intestinal (la EII, en particular la EC, puede afectar la absorción de calcio y vitamina D) y también la inflamación subyacente asociada con la EII. En principio, para mejorar la salud ósea en estos pacientes pueden indicarse medidas simples que incluyen el cambio del estilo de vida y de la alimentación, los suplementos nutricionales, la cesación tabáquica, evitar el empleo prolongado de fármacos no convenientes y aumentar la actividad física.

Inflamación y salud ósea

Varios estudios han mostrado el aumento de los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias, como el TNF-alfa, la interleuquina (IL) 1beta, la IL-6 y la IL-7, en pacientes con EII. La EC se asocia con concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias Th1, como IL-2, IL-17, interferón-gamma (IFN-gamma) y TNF-alfa, mientras que la CU se vincula con aumento de citoquinas Th2, como IL-4, IL-5 e IL-13.

Las células Th1, Th2 y Th17 se encuentran implicadas en la patogenia de la EII mediante la regulación de redes de citoquinas inflamatorias. Todos estos factores proinflamatorios resultan potencialmente deletéreos para el metabolismo óseo, y pueden ser responsables de la pérdida de hueso y del aumento del riesgo de fracturas. El TNF-alfa, la IL-1beta y la IL-6 aumentan la síntesis del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL, por su sigla en inglés) por preosteoblastos y, de este modo, promueven la génesis de osteoclastos. La unión de estas citoquinas a sus receptores aumenta la activación de las vías de las proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK, por su sigla en inglés), factor nuclear kappa B (FN-κB) y quinasas amino terminales de c-Jun (JNK, por su sigla en inglés), lo que causa pérdida ósea excesiva y disminución de la densidad mineral ósea (DMO). El TNF-alfa inhibe la activación de R-espondina-2 (RSPO2) que es importante para la maduración de los osteoblastos, lo que deriva en disminución de la masa ósea. La IL-12, un mediador de células T, también es una citoquina proinflamatoria observada en pacientes con EII. También se ha



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

estudiado el efecto de citoquinas antiinflamatorias derivadas de células T, como IFN-gamma e IL-4, que inhiben la génesis de osteoclastos. En pacientes con EC, la génesis de osteoclastos aumenta mediante la activación de células T. En resumen, a nivel del tejido óseo, los perfiles de citoquinas asociados con Th1 parecen promover la resorción ósea por osteoclastogénesis, mientras que los vinculados con Th2 pueden contrarrestar este efecto. El equilibrio entre los perfiles Th1 y Th2 puede, en definitiva, determinar el resultado sobre la salud ósea.

Por otro lado, ha llamado la atención la serotonina sintetizada por las células enterocromafines del duodeno. En estudios en ratones, las concentraciones séricas elevadas de serotonina se asociaron con osteoporosis debido a la disminución de la proliferación de osteoblastos mediante la activación de receptores 5-HT_{1B} de preosteoblastos. Se han demostrado concentraciones elevadas de serotonina en pacientes con colitis, lo que puede conducir a osteoporosis en individuos con EII. En contraste, la inhibición de la serotonina a nivel intestinal podría constituir una opción terapéutica para la osteoporosis. Esto se encuentra en etapa de estudio en modelos con animales de experimentación.

Vitamina D

Recientemente se ha descrito un efecto inmunomodulador de la vitamina D sobre el sistema inmunitario innato y sobre el adaptativo. En los pacientes con EII, la vitamina D podría tener influencia sobre la evolución de la enfermedad. Los niveles de vitamina D suelen ser bajos en pacientes con EII debido a la disminución de la exposición a la luz solar, la dieta deficiente y la disminución de la absorción intestinal posterior a la cirugía. Los bajos niveles de vitamina D se asocian con hiperparatiroidismo secundario, que se caracteriza por incremento del recambio óseo que conduce a baja masa ósea y aumento de la incidencia de fracturas.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento respecto de la salud ósea en pacientes con EII es la prevención de las fracturas. Por ello, es fundamental identificar a los pacientes con EII con riesgo incrementado. Esto puede realizarse mediante la determinación de los niveles de calcio y vitamina D al menos una vez por año, y DXA en todos los pacientes con EII con riesgo aumentado de osteoporosis. Dichos factores de riesgo comprenden antecedentes familiares de osteoporosis, IMC bajo, tabaquismo, EII crónica activa y corticoterapia, especialmente superior a 3 meses.

Los pacientes con EII con alta carga de enfermedad suelen presentar diversas formas de malnutrición, incluido un IMC bajo. Un IMC bajo en adultos suele acompañarse de osteopenia y disminución de la fuerza muscular, mientras que en niños se vincula con bajo pico de masa ósea. En la EII, el aporte suplementario de vitamina D puede verse afectado por la alteración de la absorción intestinal. La disminución de la actividad

física, también relacionada con disminución de la exposición a la luz solar, es muy prevalente en sujetos con enfermedades crónicas y, por tanto, en aquellos con EII. Por ello, se recomiendan modificaciones del estilo de vida que comprenden actividad física, exposición solar y aporte de suplementos dietarios. Por otro lado, debería evitarse, en la medida de lo posible, el empleo prolongado y en altas dosis de corticoides. En caso contrario, en estos pacientes está indicado el tratamiento con calcio y vitamina D en aquellos con bajo riesgo de fracturas por fragilidad, mientras que los bisfosfonatos por vía intravenosa (o un fármaco protector óseo si estos están contraindicados) en aquellos con riesgo moderado a alto. Los autores proponen altas dosis diarias de ambos, 1 g de calcio y 800 UI de vitamina D para asegurar una adecuada biodisponibilidad. La terapia estricta de la EII en sí misma puede también mejorar la salud ósea, así como los efectos antiinflamatorios de la vitamina D. En dos metanálisis recientes sobre bisfosfonatos en pacientes con EII, su empleo se encontró beneficioso. La vía de administración sugerida es la intravenosa por los trastornos de absorción potenciales debidos a la inflamación intestinal vinculada, incluidos los individuos sin antecedente de cirugía intestinal.

Asimismo, los pacientes con EII presentan riesgo aumentado de déficit de hormonas sexuales, lo cual debe corregirse para mejorar la salud ósea. También debe considerarse el aporte suplementario de vitamina B12 en pacientes con déficit de esta sustancia.

Como se ha mencionado previamente, el proceso inflamatorio subyacente a la EII tiene influencia negativa sobre el metabolismo óseo. Por tanto, se considera que el tratamiento antiinflamatorio específico, como la terapia anti-TNF, puede inducir efectos beneficiosos sobre la salud ósea. También, la inhibición de citoquinas proinflamatorias, como IL-12 e IL-23, con ustekinumab puede reducir el RANKL. Esto no ha sido fundamentado en estudios clínicos. Un agente terapéutico más reciente para el tratamiento de la osteoporosis es el denosumab, un inhibidor de RANKL. No obstante, este fármaco no ha sido evaluado en pacientes con EII. Esto podría deberse a una desventaja desde el punto de vista teórico. La inhibición de RANKL con denosumab podría afectar la función del FN-κB, que es central en la inflamación y, por tanto, en caso de inflamación crónica como ocurre en la EII. Aun así, los autores destacan que resulta interesante que el denosumab no se relaciona con mayor riesgo de actividad inflamatoria o con riesgo incrementado de infecciones. Esto ha sido estudiado en la artritis reumatoidea, pero no en la EII, y se han propuesto efectos sobre la formación de hueso más que sobre su resorción, dados los niveles elevados de fosfatasa alcalina ósea.

Los autores concluyen que debe evaluarse el compromiso de la salud ósea en pacientes con EII mediante DXA, en la práctica clínica, con radiografía de columna en caso de sospecha primaria de osteoporosis o secundaria al hallazgo incidental en la tomografía abdominal para el estudio de la EII. La evaluación del grado de inflamación intestinal y de los fármacos con

impacto sobre el hueso, como corticoides o inhibidores del TNF, forma parte de la determinación del riesgo sobre la salud ósea. Los autores señalan que al tratar el compromiso de la salud ósea en pacientes con EI, el foco debe ponerse en el aporte suplementario de calcio y vitamina D y en los cambios del estilo de vida. Los fármacos para mejorar la salud ósea deberían elegirse sobre la base del razonamiento fisiopatológico corroborado por escasos estudios científicos en la población de riesgo. Los agentes introducidos en forma más reciente no están suficientemente documentados para su empleo regular en pacientes con EI con riesgo en su salud ósea.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164400

2 - Asociación entre Síndrome de Intestino Irritable y Osteoporosis: una Revisión Sistemática y Metanálisis

Wongtrakul W, Charoenngam N, Ungprasert P

Mahidol University, Bangkok, Tailandia; Cleveland Clinic, Cleveland, EE.UU.

[The Association between Irritable Bowel Syndrome and Osteoporosis: a Systematic Review and Meta-analysis]

Osteoporosis International 31:1049-1057, 2020

En la presente revisión sistemática y metanálisis los autores demostraron un riesgo significativamente incrementado de osteoporosis en pacientes con síndrome de intestino irritable.

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional crónico del intestino que afecta a aproximadamente un 10% de la población mundial. El diagnóstico de este cuadro, de acuerdo con los criterios de Roma IV, comprende la presencia de dolor abdominal recurrente en promedio al menos una vez por semana durante 3 meses, junto con la alteración del hábito evacuatorio (diarrea, estreñimiento o ambos), luego de la exclusión de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad celíaca y cáncer colorrectal. Con respecto a la fisiopatología, parecen intervenir múltiples mecanismos, incluidos trastorno de la barrera intestino-cerebro, dismotilidad, modificaciones neuroplásticas posinflamatorias, activación inmunitaria, alteraciones de la microbiota, alteración del metabolismo de la serotonina, hiperalgesia visceral, malabsorción de ácidos biliares y mutaciones del gen *SCN5A*.

La osteoporosis se caracteriza por pérdida de masa ósea y de la integridad estructural, que causa fragilidad e incremento del riesgo de fracturas. Los factores de riesgo tradicionales comprenden edad avanzada, sexo femenino, antecedentes

familiares, consumo inadecuado de calcio, déficit de absorción intestinal de vitamina D, inactividad física, pérdida de peso, tabaquismo, consumo de alcohol, presencia de enfermedades inflamatorias crónicas, y recientemente se ha agregado la presencia de SII. Los mecanismos propuestos para el incremento del riesgo de osteoporosis en pacientes con SII comprenden estado inflamatorio crónico, hiperactivación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, tabaquismo y deficiencias nutricionales. Los autores realizaron la presente revisión y metanálisis para investigar si los pacientes con SII presentan riesgo aumentado de osteoporosis y fracturas osteoporóticas, en comparación con una población sin SII.


Métodos

Los autores realizaron una revisión sistemática en las bases de datos Embase y Medline hasta septiembre 2019, para identificar todos los artículos publicados sobre el riesgo de osteoporosis, de fractura osteoporótica o de ambas, en pacientes con SII. Se seleccionaron estudios transversales, de casos y controles o de cohorte en los que se evaluara si los pacientes con SII presentaban riesgo incrementado de osteoporosis, de fractura osteoporótica o de ambas, en comparación con los individuos sin este cuadro clínico.

Resultados

Los autores identificaron un total de 319 artículos (61 de Medline y 258 de Embase). Descartaron 51 trabajos duplicados, por lo que quedaron 268 artículos para la revisión de títulos y resúmenes. Excluyeron 245 de estos porque no cumplían los criterios de inclusión respecto del tipo de trabajo y de diseño. Como resultado, los autores realizaron revisión del texto completo de 23 artículos y excluyeron a 19 de estos porque no evaluaban la asociación de interés. Por otro lado, encontraron un estudio adicional de Google Académico. Finalmente, los autores incluyeron en el presente metanálisis 4 estudios de cohorte y uno transversal que, en total, comprendieron 526 633 participantes (el tamaño de la muestra osciló entre 6306 y 317 857). Los 5 trabajos incluidos investigaron la relación entre SII y osteoporosis, y 3 de ellos, también la relación entre SII y fractura osteoporótica. De los estudios incluidos, 2 provenían de Estados Unidos, 2 de Taiwán y uno de Corea del Sur. La edad promedio de los participantes con SII osciló entre 46.4 y 51.8 años. Todas las investigaciones eran de alta calidad, con bajo riesgo de sesgos.

El análisis conjunto mostró que los pacientes con SII presentaron riesgo significativamente aumentado de osteoporosis, en comparación con los individuos sin SII, con un cociente de riesgos (*risk ratio*) agrupado de 1.95 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.04 a 3.64). La heterogeneidad estadística fue elevada. Para el metanálisis de osteoporosis se realizaron 2 análisis de sensibilidad. El primero de ellos se realizó por la posibilidad de duplicación de pacientes, dado que dos de los estudios utilizaron la misma base de datos nacional de cobertura, aunque en diferentes años.

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

Se decidió incluir solo uno de estos trabajos en el metanálisis, dado que comprendía mayor número de pacientes. El segundo análisis de sensibilidad se efectuó por la preocupación por la elevada heterogeneidad entre los estudios. Finalmente, los autores excluyeron del metanálisis el único estudio transversal.

Con respecto al riesgo de fractura osteoporótica en pacientes con SII, el análisis conjunto mostró que los pacientes con SII presentaban riesgo más elevado de fractura osteoporótica que los individuos que no padecían este cuadro, con un cociente de riesgos agrupado de 1.58. No obstante, no se alcanzó significación estadística en este metanálisis (IC 95%: 0.95 a 2.62). La heterogeneidad estadística fue elevada. Los autores realizaron un análisis de sensibilidad para el metanálisis de fractura osteoporótica para evaluar la elevada heterogeneidad entre los estudios, y excluyeron el único trabajo transversal.

Discusión

El presente análisis representa la primera revisión sistemática y metanálisis que permitió identificar todos los estudios que compararon el riesgo de osteoporosis, de fractura osteoporótica o de ambas, entre pacientes con SII y sin este cuadro clínico. El análisis conjunto de aproximadamente 530 000 participantes mostró un riesgo aumentado aproximadamente 2 veces de osteoporosis y 1.5 veces de fractura osteoporótica, en pacientes con SII, si bien en el último caso no se alcanzó significación estadística. Los autores consideran que esto último podría deberse al menor número de trabajos incluidos. A continuación, proponen los mecanismos implicados en dicha relación.

El primer mecanismo posible comprende la inflamación crónica, dado que se considera un factor de riesgo conocido para la aparición de osteoporosis y de fractura osteoporótica. Los autores aclaran que las pruebas epidemiológicas sobre el riesgo incrementado de osteoporosis y fractura osteoporótica probablemente estén mejor documentadas que las de artritis reumatoidea, dado que los estudios que incluyeron diferentes grupos étnicos han demostrado resultados similares, en forma concluyente. También se observa riesgo incrementado de osteoporosis en otros trastornos inflamatorios crónicos, como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, EII y sarcoidosis. Los niveles aumentados de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) inhiben la actividad osteoblástica al inhibir la diferenciación de osteoblastos e inducir la apoptosis de osteoblastos. El TNF-alfa también estimula la osteoclastogénesis al potenciar al factor nuclear kappa B y la actividad de proteína quinasa activada por estrés/quinasa c-Jun N-terminal, lo que resulta en un desequilibrio en el remodelado óseo hacia el aumento de la resorción ósea. Estudios recientes han sugerido que la inflamación crónica también desempeña un papel en la patogenia del SII. Por ejemplo, en pacientes con SII se observan niveles aumentados de citoquinas proinflamatorias como interleuquina (IL)-6, IL-8 y TNF-alfa. Los autores señalan que el incremento de estas citoquinas proinflamatorias podría ser resultado de la

inflamación de la mucosa, la neuroinflamación y las modificaciones de las vías neuroendocrinas y del gen del receptor de glucocorticoides. De hecho, se observa inflamación sistémica y neuroinflamación persistente en varios trastornos psicológicos que se asocian estrechamente con el SII, como el síndrome de estrés postraumático, el antecedente de abuso en la niñez y el trastorno de ansiedad. Además, algunos estudios también mostraron infiltración de la mucosa colónica por células del sistema inmunitario y aumento de la activación de linfocitos T y B en el duodeno de pacientes con SII.

La segunda posible explicación de la relación entre osteoporosis y SII comprende la sobreactivación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Los niveles séricos elevados de cortisol no solo inhiben en forma directa la proliferación y diferenciación de osteoblastos, sino que inhiben la síntesis de hormona del crecimiento y de hormonas esteroides gonadales, lo que puede acelerar la pérdida ósea.

Un tercer mecanismo se relaciona con las deficiencias nutricionales. Se ha sugerido que en los pacientes con SII es frecuente la malabsorción de ácidos biliares, lo que afecta la formación de micelas y la absorción de vitamina D junto con las grasas dietarias, lo que conduce a un riesgo elevado de déficit de vitamina D, en comparación con la población general. Suele aconsejarse a los pacientes con SII con intolerancia a la lactosa evitar los productos lácteos, lo que puede conducir al consumo inadecuado de calcio. Más aún, un elevado número de pacientes con SII presentan intolerancia a los alimentos grasos. Esto, sumado a la malabsorción de grasas, puede conducir a pérdida de peso y menor índice de masa corporal, lo que constituye otro factor de riesgo para osteoporosis.

El tabaquismo es otro posible factor implicado en el nexo entre SII y osteoporosis, ya que es un factor predisponente para ambas entidades clínicas.

El tratamiento del SII también puede desempeñar un papel en la aparición de osteoporosis. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que suelen indicarse para mejorar la motilidad, la peristalsis, la secreción intestinal y la hipersensibilidad intestinal pueden acelerar el proceso de pérdida ósea. Los ISRS pueden, de hecho, aumentar la serotonina intestinal, que se une al receptor Htr 1b en la superficie de los osteoblastos e inhibe su proliferación.

Los autores argumentan, sobre la base de los resultados del presente metanálisis, que el SII podría considerarse otro trastorno gastrointestinal que puede predisponer a los pacientes a presentar osteoporosis, además de la EII y la enfermedad celíaca. Por ello, debería incluirse el seguimiento y la intervención temprana en pacientes con SII para prevenir la aparición de osteoporosis, especialmente aquellos que ya presentan otros factores de riesgo para esta afección. Estas medidas comprenden ejercicios con peso o de fortalecimiento muscular, consumo adecuado de calcio y vitamina D y rastreo de osteoporosis mediante densitometría ósea en una edad más temprana.

Conclusión

En la presente revisión sistemática y metanálisis, los autores demostraron un riesgo significativamente incrementado de osteoporosis en pacientes con SII. Esto puede implicar la intervención temprana para prevenir la aparición de osteoporosis, como los ejercicios de fortalecimiento muscular, el consumo adecuado de calcio y vitamina D y el rastreo temprano de osteoporosis mediante densitometría ósea. Sin embargo, los autores admiten que se requieren más investigaciones para confirmar la eficacia y rentabilidad de este abordaje.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164402

3 - Osteoporosis en Adultos Mayores

Bree Johnston C, Dagar M

Banner University Medical Center, Phoenix, EE.UU.

[*Osteoporosis in Older Adults*]

Medical Clinics of North America 104(5):873-884, Sep 2020

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por disminución de la masa ósea y alteraciones en la arquitectura del hueso. En esta reseña se presenta la prevalencia y los factores de riesgo de osteoporosis, las complicaciones, la pesquisa, el diagnóstico y las medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas.

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por disminución de la masa ósea y alteraciones en la arquitectura del hueso. Sus consecuencias son la alteración en la fuerza del hueso y un incremento en el riesgo de fracturas. Por ello, se considera una enfermedad silente, ya que es frecuente que no provoque síntomas hasta que aparece la primera fractura; el dolor por fractura es, a menudo, el primer síntoma de presentación. Las fracturas pueden provocar dolor crónico, discapacidad, depresión, internación en geriátricos, reducción de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. La Organización Mundial de la Salud define la osteoporosis según la densidad mineral ósea (DMO) y el puntaje T, y considera osteoporosis cuando ante un puntaje $T \leq 2.5$; por su parte, la osteopenia y la DMO disminuida se definen como un puntaje T entre -1 y -2.5. En esta reseña se presenta la prevalencia y los factores de riesgo de osteoporosis, las complicaciones, la pesquisa, el diagnóstico y las medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas.

Prevalencia y factores de riesgo

La variación mundial en la incidencia y prevalencia de la osteoporosis es difícil de determinar debido al subdiagnóstico. Se estima que la osteoporosis afecta a 200 millones de mujeres en todo el mundo:


aproximadamente una décima parte de las mujeres de 60 años, una quinta parte de las de 70 años, dos quintas partes de aquellas de 80 años y dos tercios de las mujeres de 90 años. Una de cada 3 mujeres mayores de 50 años experimentará fracturas osteoporóticas, al igual que 1 de cada 5 hombres mayores de 50 años.

Los factores de riesgo de osteoporosis son el sexo, la edad, la raza, los antecedentes familiares, el tamaño corporal, las hormonas sexuales, los trastornos del peso corporal, el calcio y la vitamina D, ciertos fármacos, los factores vinculados con el estilo de vida y las comorbilidades, que se analizan a continuación. Las mujeres tienen mayor riesgo que los hombres. El riesgo aumenta con la edad. Los afroamericanos tienen un riesgo inferior de osteoporosis que los asiáticos, hispanos y blancos no hispanos. La osteoporosis en familiares de primer grado aumenta el riesgo. Las personas pequeñas y de complexión delgada tienen más riesgo. La amenorrea, la menopausia y la insuficiencia ovárica prematura, el hipogonadismo en los hombres, la tirotoxicosis, el panhipopituitarismo y la hiperprolactinemia aumentan el riesgo. El índice de masa corporal $< 17 \text{ kg/m}^2$, la anorexia nerviosa y la cirugía bariátrica malabsortiva son causas de trastornos del peso que incrementan el riesgo. Una dieta de por vida baja en calcio y vitamina D es un factor de riesgo para osteoporosis. Los anticonvulsivos, los corticoides ($> 5 \text{ mg/día}$ de prednisona o equivalente por 3 meses o más), los antagonistas/agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, las tiazolidindionas y los inhibidores de la aromatasa son fármacos asociados con aumento del riesgo. Un estilo de vida inactivo o el reposo o la inmovilización prolongada en cama, el hábito de fumar y el consumo excesivo de alcohol aumentan el riesgo de osteoporosis. Por último, con respecto a las comorbilidades que incrementan el riesgo de osteoporosis se citan a la hipercalcemia, la osteogénesis imperfecta, la homocistinuria, la hemocromatosis, la enfermedad por almacenamiento de glucógeno, la fibrosis quística, la enfermedad celíaca, el síndrome de Cushing, la enfermedad inflamatoria intestinal y la diabetes mellitus.

Complicaciones de la osteoporosis

Las fracturas óseas son la complicación más grave de la osteoporosis. Las fracturas pueden producirse en cualquier sitio óseo, pero son más comunes en la cadera y las vértebras. Debido a la arquitectura debilitada del hueso vertebral, las fracturas menores pueden provocar, con el tiempo, fracturas por compresión y cifosis. Las fracturas vertebrales son las fracturas osteoporóticas más prevalentes, pero paradójicamente las más subdiagnosticadas, y son predictores del riesgo futuro de fracturas (en 5 veces para las fracturas vertebrales y en 2 a 3 veces para las fracturas en otros sitios).

Las fracturas de cadera se producen generalmente después de una caída y se asocian con 15% a 20% de aumento de la tasa de mortalidad en el primer año, con mayor tasa de mortalidad en los hombres que en las mujeres, seguido de un riesgo 2.5 veces

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

mayor de fracturas futuras. Las fracturas vertebrales torácicas múltiples pueden producir enfermedad pulmonar restrictiva y empeoramiento de la función pulmonar en mujeres con enfermedad pulmonar preexistente. Las fracturas lumbares pueden disminuir los volúmenes entre las costillas y la pelvis; alterar la anatomía abdominal; comprimir los órganos internos (especialmente el sistema gastrointestinal); generar dorsalgia, discapacidad prolongada, alteración en la autoimagen, aislamiento social, depresión, restricción posicional y mayor mortalidad.

Medidas no farmacológicas para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis

Una vez alcanzado el pico de masa ósea (a mediados y finales de la mediana edad), el objetivo de la prevención consiste en reducir la tasa de pérdida ósea. Las estrategias de prevención comprenden la nutrición, el ejercicio y los factores de estilo de vida. Las primeras incluyen una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. La ingesta de calcio recomendada para mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 70 años es de 1200 mg/día. La mayoría de los adultos no necesitan suplementos de calcio. La *US Preventive Services Task Force* concluyó que hay pruebas insuficientes para recomendar los suplementos con calcio para la prevención primaria. La ingesta recomendada de vitamina D es de 600 a 800 UI al día, lo que puede ser difícil de lograr solo con la dieta. La detección de la deficiencia de vitamina D no se recomienda de forma rutinaria en adultos asintomáticos, pero puede considerarse en pacientes con alto riesgo de deficiencia de vitamina D.

La realización de actividades de resistencia o que soportan peso, la mayoría o todos los días de la semana, puede ayudar a mantener la masa muscular y la DMO, mientras que los programas estructurados de ejercicio y equilibrio, como Tai chi, pueden ayudar a reducir las caídas. Se recomienda evitar el hábito de fumar y el consumo excesivo de alcohol. Todos los adultos mayores deben recibir asesoramiento en las estrategias de prevención de caídas, como el ejercicio, especialmente el entrenamiento en la fuerza y el equilibrio, la reducción o eliminación de los fármacos sedantes o hipnóticos, y las modificaciones ambientales.

Herramienta de evaluación del riesgo de fractura y pesquisa

La evaluación de riesgo se realiza generalmente mediante la *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), una herramienta que ayuda a predecir el riesgo a 10 años de un paciente de presentar fractura osteoporótica grave de cadera u otra localización. Se validó en pacientes no tratados, de 40 a 90 años, en múltiples países y de diferentes razas. Las restricciones comprenden que está limitado a solo 4 razas en los EE.UU. (blanca, negra, hispana y asiática) y la falta de validación en pacientes tratados.

La *US Preventive Service Task Force* de los EE.UU. y otras sociedades recomiendan las pruebas de detección de osteoporosis en todas las mujeres partir de los 65 años. Se debe realizar un cribado en la cadera y la

columna mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). Se debe considerar en los hombres cuando existen factores de riesgo. Los intervalos en los cuales debe efectuarse la pesquisa son controvertidos.

Diagnóstico

El diagnóstico de osteoporosis se puede realizar en presencia de una fractura por fragilidad, especialmente en la columna, la cadera, la muñeca, el húmero, la costilla o la pelvis, sin medición de la DMO o por un puntaje T de no más de 2.5 desviaciones estándar en cualquier sitio por DXA.

Tratamiento

Todos los hombres y mujeres que cumplan los criterios para el diagnóstico de osteoporosis deben recibir asesoramiento sobre medidas preventivas no farmacológicas que comprendan ejercicio, dieta, dejar de fumar y reducir el riesgo de caídas y recibir tratamiento farmacológico. Las pruebas acerca de los beneficios del tratamiento farmacológico son más sólidas en las mujeres que en los hombres. Las pruebas son insuficientes para determinar la eficacia comparativa de los diferentes fármacos para el tratamiento de la osteoporosis. La elección de la terapia debe basarse en la seguridad, el costo, la conveniencia y otros factores relacionados con el paciente. Los agentes antirresortivos comprenden bisfosfonatos, denosumab, moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM, por su sigla en inglés) y terapia con estrógenos/progestágenos. Los agentes anabólicos comprenden a la hormona paratiroidea/análogos de proteínas relacionadas con la paratiroides –teriparatida y abaloparatida– y el anticuerpo monoclonal romosozumab.

Los bisfosfonatos constituyen la terapia de primera línea para la osteoporosis dada su eficacia, seguridad y costo. El uso de bisfosfonatos intravenosos debe reevaluarse después de 3 años de tratamiento, y solo debe continuarse en pacientes con riesgo significativo de fracturas futuras. La duración máxima de la terapia para los bisfosfonatos intravenosos es de 6 años. El uso de bisfosfonatos orales debe reevaluarse después de 5 años de uso y solo debe continuarse en las personas con riesgo significativo de fracturas futuras. La duración máxima del tratamiento en estos casos es de 10 años.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que actúa sobre la resorción ósea, sobre el mediador RANKL, con inhibición de la formación y supervivencia de los osteoclastos. Se demostró que aumenta la DMO y reduce la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas. Se debe considerar este agente cuando hay contraindicaciones para la terapia con bisfosfonatos. El riesgo de fractura vertebral parece aumentar tras la interrupción del tratamiento con denosumab, y debe continuarse indefinidamente o continuarse con la administración de otro agente.

El riesgo de fracturas atípicas de fémur aumenta con la duración del uso de bisfosfonatos y denosumab; esta complicación es rara, pero potencialmente grave.

El raloxifeno es un SERM que inhibe la resorción ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales, pero

no hay pruebas de que reduzca el riesgo de fracturas de cadera, y por esa razón se considera un agente de segunda línea. El tamoxifeno es otro SERM que se utiliza para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama, pero no debe emplearse como agente de primera línea para la osteoporosis.

La terapia de reemplazo con hormonas sexuales puede ayudar a evitar la pérdida ósea en hombres y mujeres que tienen otras indicaciones para su uso, pero no debe emplearse para la osteoporosis establecida debido a la falta de eficacia.

La teriparatida y la abaloparatida son agentes anabólicos que estimulan la formación ósea y activan la remodelación ósea. No se consideran agentes de primera línea para la mayoría de los pacientes debido al costo.

El romosozumab es un anticuerpo anti-esclerostina monoclonal que aumenta la DMO y reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales. Se asoció con mayor riesgo de eventos cardiovasculares graves. Solo debe considerarse su uso ante el fracaso terapéutico con otros agentes y en pacientes con bajo riesgo de desenlaces adversos cardiovasculares.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resic.php/164408

4 - Patogénesis de la Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides y Opciones de Tratamiento

Chotiyamwong P, McCloskey E

Mahidol University, Bangkok, Tailandia; University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido

[Pathogenesis of Glucocorticoid-induced Osteoporosis and Options for Treatment]

Nature Reviews Endocrinology 16:437-447, Abr 2020


El uso prolongado de glucocorticoides se asocia con complicaciones como la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG), que es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria y la causa iatrogénica más común de la enfermedad. La OIG continúa como una entidad poco reconocida y subtratada. En esta reseña se analizaron, la epidemiología, la patogenia y el tratamiento de esta entidad.

Los glucocorticoides endógenos tienen un papel potencial importante en la homeostasis ósea, mientras que los exógenos se utilizan como agentes antiinflamatorios o inmunosupresores desde hace décadas, y muchos pacientes los requieren por tiempo prolongado. El uso prolongado de glucocorticoides se asocia con complicaciones como la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG), que es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria y la

causa iatrogénica más común de la enfermedad. Los glucocorticoides aumentan principalmente la resorción ósea durante la fase inicial (el primer año de tratamiento) al incrementar la diferenciación y maduración de los osteoclastos. También, inhiben la osteoblastogénesis y promueven la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, lo que provoca la disminución de la formación de hueso durante el uso a largo plazo. Durante la fase inicial, se observa una tasa rápida de pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), de aproximadamente el 6% al 12% durante el primer año de tratamiento, y una fase a largo plazo con una tasa más lenta de pérdida de la DMO de alrededor del 3% por año, a partir de entonces. Sin embargo, se encontró una enorme heterogeneidad en la susceptibilidad individual a los efectos adversos esqueléticos. La OIG continúa como una entidad poco reconocida y subtratada. En esta reseña se analizaron, la epidemiología, la patogenia y el tratamiento de la OIG.

Epidemiología

El riesgo de fracturas aumenta con la exposición pasada y actual a glucocorticoides. Las regiones esqueléticas predominantemente comprometidas por la OIG son principalmente los huesos esponjosos, como las vértebras o el fémur proximal. La incidencia de fracturas está influida por la duración del tratamiento con glucocorticoides (dosis acumulada) y la dosis actual. La interrupción de la terapia se asoció con reducción del riesgo de fracturas. Los hombres, si bien reciben tratamiento con glucocorticoides por afecciones similares a las de las mujeres y tienen aumento considerable del riesgo de fracturas, en general son subdiagnosticados porque se percibe que su riesgo de fracturas es inferior al de las mujeres. El efecto de la administración de glucocorticoides por vías diferentes de la oral sobre el riesgo de fracturas es menos claro que para el suministro oral. Los pulsos intravenosos en dosis de hasta 1000 mg de metilprednisolona durante 3 días, utilizados generalmente para el tratamiento agudo de enfermedades autoinmunes graves, no parecen estar asociados con una pérdida ósea estadísticamente significativa. Los glucocorticoides por vía inhalatoria pueden estar vinculados con mayor riesgo de fracturas, pero sin disminución en la DMO. Sin embargo, en estos casos es difícil analizar el efecto debido a la exposición concurrente frecuente a glucocorticoides orales. Si bien hay pocas pruebas, los efectos esqueléticos de los glucocorticoides tópicos parecen ser inferiores a los producidos por los administrados por otras vías. No se demostró aumento del riesgo de fracturas con los glucocorticoides administrados de forma tópica en ojos, orejas, fosas nasales, piel o vía rectal. Por último, los glucocorticoides modificados, como el deflazacort, un derivado de oxazolona de la prednisolona, con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora, constituye una opción de tratamiento adicional, con producción de OIG de menor gravedad y menor restricción del crecimiento en comparación con otros esteroides. La menor restricción del crecimiento causada por el deflazacort lo hace útil en los pacientes pediátricos. Sin embargo,

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

la dosis necesaria para alcanzar o mantener la eficacia antiinflamatoria equivalente es, con frecuencia, superior a lo previsto, lo que podría afectar las ventajas en cuanto a la seguridad. La comprensión del verdadero efecto de los glucocorticoides sobre el riesgo de fracturas se complica por la coexistencia con otros factores de riesgo de fracturas, como los vinculados con las enfermedades subyacentes (enfermedades inflamatorias), la mayor edad, el índice de masa corporal disminuido, la disminución en la DMO, la prevalencia de fracturas, el hábito de fumar, el consumo excesivo de alcohol, las caídas frecuentes y los antecedentes familiares de fractura de cadera. Por último, la sensibilidad individual a los efectos beneficiosos y adversos de los glucocorticoides parece estar influida por los polimorfismos del receptor glucocorticoide y por la actividad de la enzima 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa.

Patogénesis

Efectos sobre las células óseas

La fisiopatología de la OIG se manifiesta principalmente como una alteración o disminución en la formación ósea a largo plazo, con aumento de la resorción ósea en la fase inicial (el primer año después de iniciar el tratamiento). Los glucocorticoides inhiben la osteoblastogénesis y promueven la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos, mientras prolongan la vida útil de los osteoclastos. En los últimos años, cobró atención el papel de la autofagia y su modulación por los glucocorticoides en las células óseas, especialmente en los osteoblastos.

El estímulo inicial de la expresión del ligando del receptor del activador del factor nuclear-kappaB (RANKL) de los osteoblastos y osteocitos existentes, lleva al aumento de la resorción ósea y la pérdida rápida de hueso. La disminución de la osteoblastogénesis y el aumento de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos reducen la formación de hueso y, a largo plazo, retroalimenta una reducción de las señales para la osteoclastogénesis.

Efectos indirectos sobre el metabolismo óseo

El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1, por su sigla en inglés) promueve la formación ósea por el estímulo de la síntesis de colágeno tipo I, con supresión de la degradación del colágeno óseo y la apoptosis de osteoblastos. Sin embargo, los glucocorticoides suprimen la transcripción del gen del IGF-1, un efecto que puede revertirse por la hormona paratiroidea (PTH), lo que le otorga un papel potencial a las terapias basadas en PTH para el tratamiento de la OIG.

La homeostasis del calcio también se ve afectada negativamente por los glucocorticoides. Los glucocorticoides reducen la capacidad intestinal para absorber calcio y también inhiben la reabsorción de calcio por el túbulo renal. Estos estímulos hipocalcémicos podrían contribuir a la aparición de hiperparatiroidismo secundario. Los glucocorticoides también parecen afectar directamente la secreción

de PTH, por lo que el incremento en el número y la afinidad de los receptores de PTH en las células esqueléticas podría mejorar la sensibilidad a la PTH. Sin embargo, aunque este estado hiperparatiroideo podría contribuir a la pérdida ósea en la fase inicial, no parece ser un factor importante en la OIG a largo plazo. Los glucocorticoides también alteran la secreción de la hormona del crecimiento y de gonadotrofinas.

Riesgo de pérdida muscular y caídas

Además de su efecto sobre la salud ósea, los glucocorticoides influyen negativamente sobre la masa muscular y la fuerza, con el consiguiente aumento en el riesgo de caídas. Los mecanismos de atrofia muscular inducida por glucocorticoides no están bien establecidos.

Evaluación del riesgo de fracturas y tratamiento

Se recomienda la evaluación del riesgo de fracturas mediante herramientas como FRAX en todos los pacientes tratados con glucocorticoides, preferiblemente en el momento del inicio del tratamiento.

El tratamiento no farmacológico, como mejorar la nutrición (especialmente en la ingesta de vitamina D y calcio), las estrategias para la reducción del riesgo de caídas, el ejercicio regular de resistencia o ejercicios que soportan peso, evitar el consumo excesivo de alcohol y no fumar debe recomendarse en todos los pacientes que reciben tratamiento con glucocorticoides a largo plazo.

Debe minimizarse el uso de glucocorticoides orales en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento mediante la utilización de la dosis mínimamente eficaz y, si es posible, el uso de fármacos ahorradores de esteroides, como azatioprina y metotrexato.

Si bien no hay pruebas que indiquen que los agentes contra la osteoporosis que se utilizan en la osteoporosis posmenopáusica no sean apropiados en la OIG, los datos sobre su eficacia para reducir el riesgo de fracturas en pacientes con OIG son menos sólidos que en el contexto de la osteoporosis posmenopáusica. Actualmente, las opciones de tratamiento comprenden los agentes antirresortivos que inhiben la actividad de los osteoclastos y reducen el recambio óseo, como denosumab y los bisfosfonatos orales e intravenosos, hasta los agentes anabólicos que estimulan el recambio óseo con un equilibrio a favor de la formación ósea (por ejemplo, teriparatida).

Se recomienda el tratamiento farmacológico antiosteoporótico en pacientes con riesgo de fracturas lo antes posible, y continuarlo mientras reciba dosis moderadas o elevadas de glucocorticoides. También, se recomienda considerar el tratamiento en las personas de 70 años o más o en aquellas tratadas con 7.5 mg/día o más de prednisolona.

Los bisfosfonatos son los agentes más utilizados en la OIG y los aprobados para esta indicación son el alendronato y el risedronato orales, y el ácido zoledrónico intravenoso. Sin embargo, el cumplimiento con estos agentes es bastante bajo, y

es aun inferior en los pacientes con efectos adversos gastrointestinales. Las infusiones intravenosas de ácido zoledrónico constituyen una alternativa de primera línea, especialmente en los pacientes con problemas gastrointestinales o cumplimiento deficiente. El ácido zoledrónico está contraindicado en sujetos con disminución en la función renal. Una reseña sistemática de Cochrane sobre el uso de bisfosfonatos para la OIG concluyó que redujeron significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, con datos que se extienden a 24 meses, con evidencia de alta certeza. Sin embargo, como se señaló anteriormente, el efecto sobre otras fracturas es algo menos seguro, dado el menor efecto en sitios no vertebrales y los tamaños pequeños de las muestras. Los estudios epidemiológicos, indicaron beneficios.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano para RANKL, el principal regulador del desarrollo y la actividad osteoclástica. Se administra por inyección subcutánea cada 6 meses para el tratamiento de la osteoporosis.

Dado que la inhibición de la formación ósea tiene un papel principal en la patogenia de la OIG, los agentes anabólicos óseos como la teriparatida pueden ser una opción terapéutica. La teriparatida también tiene un perfil de seguridad favorable.

Por último, en todos los tratamientos instaurados es importante un seguimiento adecuado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164409

5 - Salud Ósea en Pacientes con Enfermedades Hepáticas

Danford C, Trivedi H, Bonder A

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Bone Health in Patients with Liver Diseases]

Journal of Clinical Densitometry 23(2):212-222, Abr 2020

La osteoporosis constituye la enfermedad ósea más común en los pacientes con enfermedad hepática crónica, y se debe a menor formación de tejido óseo, inflamación crónica, efectos tóxicos directos o fármacos utilizados para tratar la enfermedad de base. Se considera que los bisfosfonatos tienen efectos favorables sobre este tipo de osteoporosis.

La osteoporosis es la enfermedad ósea más común en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (EHC), ya sea que cursen con cirrosis o con colestasis, o sin ellas. La osteoporosis en estos pacientes causa aumento en la prevalencia de fracturas y contribuye significativamente a la morbilidad.

La fisiopatogenia de la osteoporosis en la enfermedad hepática varía con la etiología. En la cirrosis y en la colestasis, la causa principal es la disminución de la formación de tejido óseo, a diferencia de la osteoporosis posmenopáusica, que se caracteriza por un aumento de la reabsorción ósea. El efecto tóxico directo del alcohol y del hierro ha sido señalado en la enfermedad hepática alcohólica y en la hemocromatosis, respectivamente. La inflamación crónica parece ser el factor causal en la hepatitis viral y en el hígado graso no alcohólico (HGNA).

Los estudios sobre tratamiento de la osteoporosis en esta población son escasos y no concluyentes, enfocados mayoritariamente en los pacientes postrasplante hepático y en los aquellos con colangitis biliar primaria (CBP). El tratamiento principal es la administración de bisfosfonatos, que disminuyen la reabsorción ósea, aunque no hay estudios que demuestren su efectividad en la reducción de la incidencia de fracturas.

En esta revisión, los autores se plantearon el objetivo de resumir el conocimiento existente sobre osteoporosis en las enfermedades hepáticas, especialmente la patogénesis, los tratamientos actuales y los tratamientos emergentes.

Hepatopatías y osteoporosis


Carga de morbilidad

La enfermedad metabólica ósea es una complicación común de la EHC, y se la ha denominado a veces osteodistrofia hepática. Incluye tanto la osteomalacia (menor mineralización ósea) como la osteoporosis (disminución de la masa ósea). Se acepta actualmente que la osteoporosis es la principal enfermedad ósea en las EHC en general, y en la CBP en particular. La mayoría de los datos sobre hepatopatías crónicas y osteoporosis provienen de los pacientes con colestasis, aunque existe evidencia de osteoporosis en la mayoría de las hepatopatías crónicas, desde la hepatitis viral hasta el HGNA. La prevalencia de osteoporosis y de fracturas en la EHC es variable, de acuerdo con la etiología y con el grado de disfunción hepática. La osteoporosis incrementa el riesgo de fracturas, con aumento de la morbilidad en el paciente con EHC.

La osteoporosis se define sobre la base de los valores de densidad mineral ósea (DMO), medida por densitometría de rayos X de energía dual. Las prevalencias informadas de osteoporosis en la EHC son del 30% (entre 20% y 45%) en la CBP, de entre el 15% y el 32% en la colangitis esclerosante primaria, de entre el 25% y el 45% en la hemocromatosis hereditaria, del 27.7% en la enfermedad de Wilson, del 42.0% en el déficit de alfa-1 antitripsina, del 15% en la hepatitis B, del 42.9% en la hepatitis C, del 34% en la hepatopatía alcohólica, y de entre el 20% y el 43% en la cirrosis de cualquier etiología.

Fisiopatogenia

Los estudios sobre la fisiopatogenia de la osteoporosis en la EHC fueron realizados principalmente en

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

pacientes con CBP, aunque se cree que los mecanismos descritos para esta enfermedad son comunes a otras hepatopatías con colestasis. La causa de la osteoporosis parece ser principalmente la disminución de la formación de hueso, aunque en algunas circunstancias puede haber también aumento de la reabsorción. Los estudios histomorfométricos han mostrado disminución del número de osteoblastos, de la velocidad de osteoneogénesis y de la osteocalcina sérica, con disfunción osteoblástica y formación de hueso defectuoso.

La disfunción osteoblástica es un proceso multifactorial causado por osteoblastogénesis disminuida y por apoptosis osteoblástica aumentada. Pueden estar reducidas las concentraciones de algunos factores plasmáticos estimulantes (factor de crecimiento insulínico tipo 1 [IGF-1], vitamina K), y aumentadas las de factores inhibidores (bilirrubina, sales biliares, fibronectina). Algunos pacientes con EHC y osteoporosis pueden tener aumento de la reabsorción ósea (hepatopatías en mujeres posmenopáusicas y en hombres con hipogonadismo).

La hipocalcemia y la hipovitaminosis D pueden presentarse en pacientes con colestasis, lo que lleva a hiperparatiroidismo secundario y aumento de la reabsorción ósea. El aporte complementario de vitamina D a estos pacientes normaliza los valores plasmáticos, pero no mejora la DMO.

El estado inflamatorio sistémico puede jugar un papel en la osteoporosis relacionada con la hepatitis viral y con el HGNA. El factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa, por su sigla en inglés) es un potente agente que estimula la osteoclastogénesis, y se encuentra elevado en estas 2 enfermedades. El hipogonadismo se asocia con aumento de reabsorción ósea en la hemocromatosis y en la hepatopatía alcohólica, sumado al efecto tóxico directo del hierro y del alcohol. La disminución de la actividad física puede jugar un papel en la osteoporosis del HGNA, de la cirrosis y del postrasplante hepático.

Algunos fármacos pueden afectar la DMO, como el tenofovir, el interferón, la ribavirina, los inmunosupresores y los corticoides. La aceleración de la reabsorción ósea es frecuente después del trasplante hepático, y se cree que está asociada con los corticoides. El tacrolimus y la ciclosporina previenen la reabsorción de calcio en el tubo contorneado distal e inhiben la expresión del receptor de vitamina D.

Prevención y tratamiento

Las medidas generales para prevenir la pérdida de tejido óseo incluyen evitar el uso de tabaco y de alcohol, tener adecuada ingesta de calcio y actividad física frecuente. Se recomienda una dieta balanceada, ingesta diaria de 1200 mg de calcio y de 800 UI de vitamina D, y ejercicios con carga de peso.

El tratamiento de la osteoporosis debe iniciarse en todo paciente con un puntaje T < -2.5. La *National Osteoporosis Foundation* (NOF) recomienda el tratamiento de pacientes con una fractura previa vertebral o de cadera, con riesgo a 10 años de fractura de cadera $\geq 3\%$, o con riesgo de fractura

$\geq 20\%$ según el índice FRAX. Los pacientes con CBP y aquellos postrasplante deben iniciar el tratamiento antiosteoporótico con puntajes T < -1.5 y < -1, respectivamente. Un estudio informó que el tratamiento pretrasplante con ibandronato se asociaba con mejoría en la DMO y con menor tasa de fracturas a los 12 meses postrasplante.

No existe consenso sobre la duración del tratamiento. La NOF recomienda que el tratamiento no sea indefinido, sino que se mantenga por entre 2 años y 5 años, según la valoración del riesgo individualizado. Si bien la utilidad del aporte complementario de vitamina D y de calcio en el paciente con osteoporosis no ha sido comprobada de manera coincidente, se recomienda en general su administración.

Los bisfosfonatos reducen la reabsorción ósea, aumentan la DMO y disminuyen el riesgo de fracturas en la osteoporosis posmenopáusica. La efectividad en las EHC no ha sido claramente comprobada, en parte debido a que los estudios realizados han sido pequeños, con escaso número de pacientes y con seguimiento insuficiente. Los estudios con los nuevos bisfosfonatos (ibandronato, pamidronato, zolendronato) han sido más promisorios, pero no concluyentes. Algo similar ha ocurrido con el uso de bisfosfonatos postrasplante hepático. Si bien el beneficio real de los bisfosfonatos en la EHC y en el postrasplante aún no está definido, se recomienda en general su utilización en las EHC con osteoporosis.

Los estrógenos tienen un potente efecto antirresortivo óseo. Si bien se utilizaron ampliamente en la osteoporosis posmenopáusica, el temor de incrementar la colestasis frenó su utilización en el paciente con EHC. Varios estudios de observación y algunos ensayos controlados y aleatorizados en pacientes con CBP no mostraron empeoramiento de la enfermedad hepática con el uso de estrógenos y de otros tratamientos de reemplazo hormonal. El reemplazo hormonal con estrógenos o progesterona presenta aumento del riesgo de eventos adversos, como cefaleas, hemorragias vaginales, tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica y cáncer mamario.


La testosterona también se ha utilizado en hombres con hemocromatosis e hipogonadismo. En general, se ha informado el incremento de la DMO, pero no la disminución del riesgo de fracturas. Dada la disponibilidad de otras opciones terapéuticas, no se recomienda actualmente la hormonoterapia para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con EHC, en ausencia de hipogonadismo primario.

Se han intentado otras opciones terapéuticas en pacientes con EHC y osteoporosis, incluidos el fluoruro de sodio, la calcitonina, el raloxifeno, los compuestos sintéticos recombinantes de la hormona paratiroidea (teriparatide), la vitamina K y la vitamina D. Los estudios han sido escasos, con problemas metodológicos y con pequeño tamaño muestral.

Conclusiones

La osteoporosis constituye la enfermedad ósea más común en pacientes con EHC, y puede encontrarse

en individuos tanto con colestasis y cirrosis como sin ellas. A diferencia de la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis de la EHC se debe a menor formación de tejido óseo, inflamación crónica, efectos tóxicos directos o fármacos utilizados para tratar la enfermedad hepática. Ningún tratamiento ha demostrado claramente reducir el riesgo de fracturas en los pacientes con EHC, pero los bisfosfonatos mejoran la DMO y se cree que tienen efecto favorable sobre la incidencia de fracturas a largo plazo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164411

6 - Seguimiento a Largo Plazo luego de un Tratamiento con Denosumab para Osteoporosis; Rebote Asociado con Hipercalcemia, Hiperplasia Paratiroidea, Pérdida de Densidad Mineral Ósea Grave y Fracturas Múltiples: Caso Clínico

Maugars Y, Guillot P, Darrieurtort-Laffite C y colaboradores

Nantes University Hospital, Nantes, Francia

[Long-term Follow up after Denosumab Treatment for Osteoporosis – Rebound Associated with Hypercalcemia, Parathyroid Hyperplasia, Severe Bone Mineral Density Loss, and Multiple Fractures: a Case Report]

Journal of Medical Case Reports 14(130):1-8, Ago 2020

El denosumab es un fármaco que se administra de forma intravenosa para el tratamiento de la osteoporosis. La interrupción de su administración provoca rebotes con efectos adversos graves, como fracturas.

Durante el tratamiento con denosumab es necesario tener en cuenta algunas señales y eventos adversos, debido a que la interrupción del tratamiento puede provocar una pérdida ósea acelerada con aplastamiento vertebral, hipercalcemia, hiperparatiroidismo y osteonecrosis. En este caso clínico se discute una nueva observación con las manifestaciones previamente mencionadas y los problemas de diagnóstico que esto genera. Esta situación podría haber sido evitada con un mejor conocimiento de estas manifestaciones del rebote.

Presentación del caso clínico

Una mujer de 64 años, ex fumadora y con artrosis de rodilla, hernia de hiato, pólipos colónicos, hipertensión y alergia a la amlodipina, tuvo una primera fractura vertebral en la segunda vértebra lumbar (L2) debido a un accidente deportivo en 2004. La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) reveló un puntaje de osteoporosis lumbar de -3.2. Los niveles de hormona paratiroidea (PTH), calcio y fósforo eran normales, y el de vitamina D era bajo. Fue incluida en el protocolo

FREEDOM, que comparaba el tratamiento con denosumab en dosis de 60 mg subcutáneas, cada seis meses, junto con aporte suplementario de vitamina D y calcio frente a placebo, para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en enero de 2005. Tres años después se reveló que había sido asignada al grupo de denosumab. Durante esos tres años la paciente tuvo empeoramiento de la fractura en L2, junto con fracturas en T5 y T8. Esta paciente continuó en la extensión del protocolo por seis años más para, finalmente, retirarse con una última inyección de denosumab en julio de 2013. No se registraron fracturas durante este período, y la DXA demostró un aumento del 22.3% en la densidad mineral ósea de la región lumbar y del 17.0% en la cadera izquierda. Además, los niveles de calcio continuaban siendo normales.


En mayo de 2014 la paciente manifestó dolor espinal que no remitía con analgésicos y que requirió tratamiento con fármacos opioides. En junio de 2014 se realizó una evaluación de la zona por radiografía que reveló fracturas en T4, T5, T9, T10, T11, L1, L2 y L3. La gammagrafía ósea reveló hiperseñales en todas estas zonas, excepto en L2, T5 y algunas costillas. Al realizar estudios de resonancia magnética se encontraron hiperseñales en T4, T9, T10, T11 y L1. T5, T8 y L2 fueron fracturas vertebrales antiguas, sin edema. Los ensayos bioquímicos revelaron hipercalcemia, hipercalcemia y valores de PTH, fosfatemia y 1,25-dihidroxivitamina D normales. La creatinina y la electroforesis de proteínas plasmáticas presentaron valores normales, al igual que la fórmula sanguínea, el cortisol y la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Los niveles del colágeno cruzado carboxiterminal (CTX) fueron muy altos, aunque su interpretación en este contexto es controvertida.

Un análisis de DXA realizado un año después de la última inyección de denosumab reveló pérdidas en la densidad de masa ósea lumbar del 6.0%.

Esta asociación de fracturas, dolor de espalda e hipercalcemia sugirió una neoplasia, lo que llevó a que se ejecutaran exploraciones sistemáticas, biopsia vertebral, hiperparatiroidectomía y tiroidectomía, esto último debido a la presencia de bocio. Un estudio de tomografía computarizada mostró un bocio multinodular heterogéneo. La biopsia de T4 arrojó resultados normales, aunque una imagen de esta zona sugirió la presencia de necrosis. Al realizar una biopsia de la glándula paratiroides extraída se encontró hiperplasia nodular. Además, la tiroidectomía total llevó al hallazgo de bocio distrófico, con nódulos macrovasculares y un microcarcinoma de 1 mm, sin adenopatías asociadas.

La calcemia llegó a niveles normales luego de la cirugía, junto con la PTH; en octubre de 2016 se realizó una nueva densitometría ósea en la cual se encontraron pérdidas de aproximadamente el 16% en la cadera izquierda y la zona lumbar.

Se administró risedronato, que fue mal tolerado, y zoledronato. Luego de dos infusiones de este fármaco se estabilizó la pérdida ósea lumbar, pero continuó

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

la pérdida de cadera total. Los niveles de calcio permanecieron normales y no se observaron fracturas de ningún tipo.

Discusión

Esta paciente incorporada en el estudio clínico FREEDOM tuvo mejoras en los últimos tres años, en los cuales no se registraron fracturas vertebrales y se observó un ascenso en la densidad mineral ósea, sin efectos secundarios. Sin embargo, aproximadamente diez meses después de finalizado el tratamiento hubo una serie de fracturas vertebrales y en costillas, asociada con hipercalcemia, lo que sugirió la presencia de un tumor maligno. Luego de una evaluación que incluyó análisis histopatológicos de las vértebras fracturadas, se descartó esta hipótesis. En la paratiroides se observó hiperplasia sin adenoma, por lo que se tuvo que considerar el hiperparatiroidismo coincidental. Esta paciente tenía niveles de PTH y calcio sérico normales antes de la administración de denosumab, y un análisis retrospectivo encontró que el aumento anormal en la calcemia fue posterior a los ocho años de tratamiento con este fármaco; sin embargo, se encontró en informes de casos posteriores que la hipercalcemia podría ser subsiguiente a la interrupción de la terapia y que remitió a las dos semanas de administrar una inyección de denosumab.

En este caso, la calcemia fue alta luego de los ocho años de tratamiento y no hubo determinaciones de PTH, por lo que es difícil establecer el momento de instalación del hiperparatiroidismo. Además, es difícil determinar si el tratamiento enmascaró la hipercalcemia, y la cirugía a la que fue sometida la paciente hace imposible conocer el curso espontáneo de este cuadro.

Se han comunicado casos similares de rebote con hipercalcemia en pacientes tratados con denosumab. El primero de ellos tuvo bajos niveles de PTH y un resultado favorable al cabo de varios meses, mientras que el segundo tuvo resultados favorables luego de una alta dosis de denosumab. El remodelado óseo observado en ausencia de fracturas podría deberse al aumento en la reabsorción ósea, que, además, provocaría la hipercalcemia.

Al administrar alendronato, la paciente recuperó niveles de calcio normales dentro de los cinco meses.

En este estudio, la paciente tuvo una concentración de PTH bien controlada, con normalización de la calcemia a las 24 horas. El paratiroidismo terciario fue descartado debido a que se observaron valores normales de fosfato, creatinina y calcemia. Sin embargo, al administrar denosumab se registró un aumento de 22 veces el nivel basal de PTH. A causa de la intervención quirúrgica no es posible determinar el curso natural de la hipercalcemia; esta operación se realizó debido a que se sospechaba la presencia de un carcinoma paratiroideo.

El efecto rebote fue informado luego de interrumpir la administración de denosumab en dosis oncológicas (120 mg mensuales por nueve meses), y se observaron siete aplastamientos de vértebras no malignos a los


15 meses de la última inyección del fármaco. Se ha registrado que el riesgo de fracturas vertebrales es mayor si los tratamientos son largos y los pacientes tienen osteoporosis.

Se han comunicado ocho casos de hipercalcemia en niños tratados con denosumab, que era administrado en presencia de tumores de células gigantes, displasia fibrosa y enfermedad juvenil de Paget. En estos casos, la hipercalcemia fue grave a veces, y se produjo de forma temprana, aunque el contexto no es comparable al de los pacientes adultos. En estos casos la hipercalcemia remite de forma espontánea o con zoledronato.

En la paciente de esta reseña, el descubrimiento de un microcarcinoma tiroideo papilar parece ser casual. Se ha propuesto un efecto antitumoral para el denosumab, aunque esta hipótesis fue rebatida en un metanálisis que describe mayor riesgo de neoplasias primarias en pacientes tratados con denosumab, en comparación con el alendronato. Estos datos no son útiles para sacar conclusiones respecto del caso de este trabajo.

En conclusión, es importante considerar el efecto rebote con hiperreabsorción ósea en pacientes que hayan interrumpido un tratamiento con denosumab. Este efecto rebote puede tomar la forma de pérdida de densidad mineral ósea, fracturas vertebrales o hipercalcemia transitoria; este último síntoma puede estar asociado con enfermedades óseas malignas o hiperparatiroidismo.

Para evaluar este efecto rebote es necesario realizar mediciones de calcio plasmático y CTX de forma temprana, antes de que se manifiesten fracturas vertebrales. Una monitorización posible sería la evaluación de estos dos marcadores bioquímicos seis meses después de la última inyección, y dos a tres meses luego de esta evaluación. Un incremento requiere que se realice la prevención de fracturas.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/164414

7 - Salud Ósea luego de una Cirugía Bariátrica: Actualización

Saad R, Habli D, El Sabbagh R, Chakhtoura M

American University of Beirut Medical Center, Beirut, Líbano

[Bone Health following Bariatric Surgery: An Update]

Journal of Clinical Densitometry 23(2):165-181, Abr 2020

Las tasas de obesidad aumentan de forma alarmante en todo el mundo y el tratamiento más eficaz disponible en este momento para la pérdida de peso es la cirugía bariátrica.

Las tasas de obesidad en la población general se han triplicado en los últimos 40 años y en la actualidad el 13% de la población es obesa. Este cuadro aumenta el riesgo de complicaciones metabólicas, cardiovasculares y cáncer, además de

afectar la calidad de vida e incrementar la mortalidad. Se han propuesto abordajes médicos y quirúrgicos para el manejo del peso corporal, y la cirugía bariátrica es considerada como la mejor de todas las estrategias disponibles. En la actualidad, las cirugías bariátricas más empleadas son la gastrectomía en manga superior (GS) y el *bypass* gástrico en Y de Roux (BGYR).

La consecuencia adversa más frecuente de la cirugía bariátrica es la pérdida ósea. Esta disminución de masa ósea parece ser multifactorial, aunque han sido descritas deficiencias nutricionales, particularmente de vitamina D y de calcio. Estas deficiencias generan hiperparatiroidismo secundario y resorción ósea excesiva.

Por otra parte, los cambios hormonales producidos por el cambio anatómico y la pérdida de masa corporal grasa afectan el metabolismo óseo; en este sentido, se conoce la existencia de receptores de adiponectina en osteoblastos y en macrófagos de la médula ósea. La grelina disminuye luego de la cirugía bariátrica y tiene un impacto en la masa ósea, mientras que la insulina promueve la proliferación osteoblástica.

El objetivo de esta revisión fue describir la evidencia clínica disponible respecto de los cambios en la densidad mineral ósea y en el riesgo de fracturas luego de la cirugía bariátrica, así como resumir las guías clínicas disponibles respecto del cuidado del paciente bariátrico y las intervenciones para mejorar la salud ósea.

Metodología

Se condujo una búsqueda sistemática en las bases de datos de información médica más usuales, con palabras clave relacionadas con cirugía bariátrica, fracturas, densidad de masa ósea y suplementos de calcio y vitamina D. Se realizaron búsquedas de estudios clínicos y de guías clínicas de reemplazo de nutrientes luego de una cirugía bariátrica.

Marcadores de recambio óseo e hiperparatiroidismo secundario

Los marcadores óseos se incrementan luego de una cirugía bariátrica, lo cual da idea de un estado de recambio óseo. El telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (CTX) se incrementa a los diez días de una operación de BGYR, mientras que el propéptido de procolágeno N-terminal tipo 1 (P1NP) tiene un retraso en su cambio, lo cual da idea de una actividad osteoblástica aumentada en respuesta a la resorción ósea, que sería el trastorno principal.

En estudios observacionales se encontró que el telopéptido N-terminal de colágeno tipo 1 (NTX) y el CTX se incrementan entre el 50% y el 200% al cabo de uno o dos años de una cirugía de BGYR respecto de los niveles iniciales. Por otro lado, los marcadores de formación ósea se incrementan, pero en niveles menores respecto de los niveles previos a la cirugía, y este aumento fue heterogéneo al comparar estudios.

En un estudio reciente a largo plazo se encontró que los marcadores de recambio óseo disminuyeron a los dos años de la cirugía de BGYR, pero se mantuvieron por encima de sus niveles basales.

El hiperparatiroidismo secundario es frecuente luego de la cirugía bariátrica, debido a deficiencias de calcio y vitamina D, aunque las tasas de aparición difieren respecto del procedimiento quirúrgico empleado: esta deficiencia fue detectada en el 33% al 50% de los pacientes con *bypass* gástrico (BG) y 18% a -26% de los pacientes con GS o banda gástrica ajustable (BGA). Se han detectado tasas a los cinco años que se encuentran entre el 40% y el 70%.

Densidad de masa ósea

Se encontraron dos metanálisis respecto de la variación en el índice de masa corporal luego de una cirugía bariátrica, en los cuales se registró una disminución de entre el 5% y el 9% respecto de los niveles iniciales en el área lumbar.

Luego de un BGYR, no se informaron cambios significativos a los 12 meses, aunque algunos estudios señalan una disminución temprana en la densidad ósea de la superficie lumbar (6 meses de la operación) del 2% al 6%, que llegó hasta el 7% al año.

Dos estudios observacionales encontraron que, al comparar BGYR con GS, los pacientes tratados con la primera técnica tuvieron una pérdida ósea mayor en la cadera y el cuello del fémur, aunque no hubo cambios entre ambas técnicas.

Se encontró que los principales predictores de pérdida ósea luego de una cirugía bariátrica fueron la pérdida paralela de masa ósea en sitios del cuerpo que soportan peso, como la cadera, con la pérdida de masa magra y de los niveles de calcio, 25-hidroxivitamina D y hormona paratiroidea (PTH). El aumento de CTX a los diez días de una cirugía de BGYR también da idea de la resorción ósea excesiva.

Riesgo de fracturas

En metanálisis recientes se comunicó un riesgo de fracturas un 29% mayor en pacientes obesos tratados con cirugía bariátrica, respecto de sus controles obesos. Sin embargo, sus resultados deben ser interpretados cuidadosamente.

Al evaluar el riesgo de fracturas en pacientes operados respecto de controles, dos estudios realizados en el Reino Unido no encontraron aumento en el riesgo de fracturas, en comparación con los controles obesos, a los dos y a los cuatro años de realizada la cirugía. Por otra parte, un estudio a largo plazo realizado en Taiwán encontró aumento del riesgo del 21% de cualquier tipo de fractura en los pacientes operados, a los 4.4 años de realizada la cirugía; asimismo, una investigación realizada en Suecia arrojó resultados similares.

El riesgo de presentar cualquier tipo de fractura se correlaciona con la edad, la presencia de comorbilidades metabólicas, la pérdida de peso, la deficiencia de vitamina D, el índice de masa corporal inicial y los antecedentes de fracturas. Este riesgo aumenta a los dos años de la cirugía.

Guías clínicas para pacientes sometidos a cirugía bariátrica

Las recomendaciones respecto de la evaluación de parámetros óseos y musculares varían, aunque la mayoría de las guías clínicas recomiendan mediciones iniciales antes de cualquier cirugía bariátrica y un seguimiento posquirúrgico para todos los procedimientos por, al menos, cinco años. Algunas asociaciones recomiendan un seguimiento de 24 horas de la excreción urinaria de calcio, y solo dos recomiendan la evaluación periódica de marcadores de recambio óseo, particularmente NTX urinario o plasmático.

Respecto del aporte suplementario y el ejercicio, todas las guías recomiendan el aporte de suplementos de citrato de calcio de 800 mg a 2400 mg diarios, aunque la evidencia clínica para esta recomendación está basada en ensayos clínicos de tamaño muestral reducido.

Por otro lado, las dosis recomendadas de vitamina D también son variables, con un rango de 800 UI diarias para procedimientos restrictivos y 50 000 UI tres veces diarias en casos de malabsorción grave. Estas recomendaciones están basadas en opinión de expertos. Un metanálisis reciente de seis estudios clínicos concluyó que son necesarias dosis de 2000 UI diarias para alcanzar un nivel de 30 ng/ml de 25-hidroxivitamina D.

Ninguna de las guías recomienda el empleo de agentes activos óseos luego de una cirugía bariátrica, pero sí lo hacen con el uso de bisfosfonatos en pacientes con osteoporosis.

Se recomiendan, además, 150 minutos de actividad física semanales y una ingesta de 60 a 120 gramos diarios de proteínas.

Conclusiones

Esta revisión describe el conocimiento disponible respecto de la pérdida ósea y el aumento del riesgo de fracturas en pacientes que fueron intervenidos con cirugía bariátrica. La mayor parte de esta pérdida ósea tiene lugar durante los primeros dos años posteriores, y el riesgo de fracturas se incrementa luego. Estos primeros dos años son la ventana de oportunidad para realizar intervenciones que mejoren la salud ósea.


La evidencia disponible ha sido recolectada sobre mujeres operadas con la técnica de BGYR; los datos respecto de la técnica GS son escasos.

Los estudios sobre la densidad mineral ósea son limitados en cuanto a su tamaño muestral y a la falta de poder para detectar diferencias significativas en las comparaciones. Son necesarios metanálisis para detectar factores de riesgo potenciales. Los datos relacionados con fracturas son muy heterogéneos y no permiten conclusiones definitivas.

Las guías clínicas actuales respecto de la salud ósea luego de una cirugía bariátrica están basadas en estudios observacionales y pequeños ensayos piloto. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en intervenciones como aporte

suplementario de vitamina D y calcio, para identificar las dosis óptimas y minimizar la pérdida ósea posquirúrgica. Se desconocen los beneficios respecto del empleo de agentes activos óseos al momento de contrarrestar la pérdida ósea.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164415

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

8 - Estudio Transversal para Evaluar a la EPOC como Factor de Riesgo Independiente para Osteoporosis y Fracturas

Adas-Okuma M, Maeda S, Lazaretti-Castro M y colaboradores


Osteoporosis International 31(4):687-697, Abr 2020

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye la cuarta causa de muerte a nivel mundial. El proceso inflamatorio asociado con la enfermedad se extiende más allá de los pulmones y conduce a enfermedad cardiovascular, trastornos psiquiátricos, anemia y sarcopenia. La osteoporosis es asimismo una comorbilidad asociada con la EPOC que ha ganado relevancia dado que aumenta el riesgo de fracturas y la morbimortalidad asociada con la enfermedad. La osteoporosis comprende la modificación de la microarquitectura ósea, la disminución de la masa ósea, o ambas, lo que conduce a aumento de riesgo de fracturas. Actualmente se emplea la densitometría ósea (absorciometría de rayos X de energía dual, DXA) para estimar el riesgo de fractura. El puntaje T comprende el número de desviaciones estándar (DE) de la comparación del valor de la densidad mineral ósea (DMO) del sujeto con el valor promedio de DMO de la población adulta joven del mismo sexo. De acuerdo entonces con el valor de puntaje T, el sujeto se clasifica en normal (puntaje $T \geq -1$, presencia de osteopenia (puntaje $T < -1$ y > -2.5) o de osteoporosis (puntaje $T \leq -2.5$). La EPOC se asocia con incremento de la incidencia de fracturas. Las fracturas vertebrales, que son una complicación frecuente de la enfermedad, con una prevalencia entre 24% y 79%, comprometen la función pulmonar. Asimismo, en pacientes con EPOC con fractura de cadera aumenta el riesgo de mortalidad. La osteoporosis tiene un papel reconocido sobre la morbimortalidad en pacientes con EPOC y aun así no se considera adecuadamente durante el seguimiento en estos pacientes. Por ello, los autores realizaron el presente estudio para evaluar la prevalencia de osteopenia, osteoporosis y fracturas en una población de pacientes con EPOC y para identificar los potenciales factores de riesgo de fracturas en esta cohorte.

Los participantes del grupo EPOC (GEPOC) comprendieron pacientes en seguimiento en el Centro de Rehabilitación Pulmonar de la Escuela Paulista de Medicina de la Universidad Federal de San Pablo, Brasil. El grupo incluyó pacientes de ambos sexos mayores de 40 años con diagnóstico de EPOC estable que no habían utilizado glucocorticoides en los tres meses previos. De acuerdo con los resultados de la espirometría, el GEPOC fue subdividido en dos subgrupos (GOLD I/II y GOLD III/IV) de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. El grupo control (GC) incluyó voluntarios (miembros de la universidad

o compañeros de los pacientes) y miembros de la comunidad que no habían fumado por más de un año, y con ausencia de enfermedad pulmonar y espirometría normal. Fueron excluidos participantes medicados con fármacos que pudieran afectar la masa ósea (con excepción de calcio y vitamina D) o con enfermedades crónicas, cáncer activo, insuficiencia renal, hiperparatiroidismo primario e hipertiroidismo. De 199 sujetos reclutados, fueron excluidos 27. La cohorte final comprendió 91 participantes del GEPOC (49 GOLD I/II y 42 GOLD III/IV) y 81 individuos emparejados por edad y sexo en el GC. El presente estudio fue de tipo transversal y su objetivo fue evaluar la prevalencia de osteopenia, osteoporosis y fracturas en una población de pacientes con EPOC e identificar los potenciales factores de riesgo de fractura. La recolección de datos se llevó a cabo entre agosto de 2012 y diciembre de 2014. Todos los participantes respondieron un cuestionario sobre antecedentes médicos, consumo de alcohol, hábito de fumar, medicación habitual, número de ocasiones de requerimiento de glucocorticoides orales en el año previo, fracturas en los cinco años previos debido a caídas o a otras causas (con excepción de fractura de cráneo, manos y pies) y actividad física al menos dos veces por semana. Los autores investigaron parámetros de laboratorio que incluyeron mediciones de los niveles de hormona paratiroidea (PTH), 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX, por su sigla en inglés), propéptido amino terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP, por su sigla en inglés), osteocalcina, calcemia total, creatinina y tirotrófina (TSH). También se realizaron mediciones antropométricas que incluyeron peso, altura, e índice de masa corporal (IMC), y se realizó DXA de columna lumbar, fémur y corporal total. Los investigadores realizaron radiografías a 162 sujetos (85 GEPOC y 77 GC), de tórax frente y perfil y de columna lumbar para la detección de fracturas de columna torácica o lumbar. Solo consideraron las fracturas grado II o III de acuerdo con la evaluación semicuantitativa de Genant. El término "fracturas totales" comprendió el número de fracturas informadas por el paciente más las detectadas mediante radiografía.

Los autores encontraron predominio de hombres en ambos grupos (60.4% en el GEPOC y 58% en el GC), pero la distribución de participantes por sexo y edad fue comparable en ambos grupos. La práctica de actividad física (al menos dos veces por semana) y el consumo de alcohol fue comparable entre los dos grupos, pero el tabaquismo y el antecedente de tabaquismo fueron significativamente más frecuentes en el GEPOC. Ambos grupos presentaban distribuciones comparables de las comorbilidades de hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia y enfermedad coronaria, así como medicación con diuréticos, insulina y agentes antidiabéticos. En comparación con los sujetos en el GC, aquellos en el GEPOC presentaron menor peso e IMC así como diferencias en la composición corporal

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

señaladas por menor masa magra apendicular, índice de masa grasa e índice de Baumgartner. Los niveles séricos de calcio total y TSH fueron comparables en ambos grupos. El valor promedio de creatinina fue significativamente superior en el GEPOC frente al GC, pero todos los pacientes presentaban función renal normal. En el GEPOC se observó, con respecto a los niveles séricos de parámetros metabólicos óseos, mayor nivel de PTH y menor nivel de 25(OH)D y CTX, en comparación con el GC. Los valores promedio de DMO fueron inferiores en el GEPOC frente al GC en todos los sitios evaluados. En el GEPOC, los valores promedio de DMO fueron significativamente mayores en pacientes GOLD I/II frente a GOLD III/IV en todos los sitios: L1-L4 ($1098 \pm 0.2 \text{ g/cm}^2$ frente a $0.988 \pm 0.18 \text{ g/cm}^2$, respectivamente; $p < 0.01$), cuello femoral ($0.889 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$ frente a $0.83 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$, respectivamente; $p < 0.03$), y cadera total ($0.942 \pm 0.14 \text{ g/cm}^2$ frente a $0.883 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$, respectivamente; $p < 0.04$). Las tasas de osteopenia y de osteoporosis resultaron significativamente mayores en el GEPOC en comparación con el GC. Los pacientes del GEPOC presentaron 2.4 veces mayor probabilidad de presentar osteopenia frente al GC y 2.6 veces mayor probabilidad de tener osteoporosis, frente al GC. Por otro lado, las fracturas debido a caídas en los cinco años previos fueron más frecuentes en el GEPOC frente al GC. Los pacientes con enfermedad pulmonar más grave también presentaron mayor porcentaje de caídas con fracturas (grupo GOLD I/II 26.5%, grupo GOLD III/IV 47.6% y GC 7.4%; $p < 0.01$). El porcentaje de pacientes con fracturas vertebrales observadas en la radiografía no resultó significativamente diferente entre los grupos. No obstante, cuando se realizó el análisis de acuerdo con el sexo, los hombres con EPOC presentaron una frecuencia mayor a 4 veces de fracturas en la radiografía que los hombres en el GC ($p = 0.01$). Un análisis similar en mujeres no mostró diferencias significativas. Los pacientes del GEPOC presentaron mayor prevalencia de fracturas totales en comparación con el GC. En los participantes del GEPOC, las fracturas fueron más prevalentes en aquellos con enfermedad pulmonar más grave (GC 17.2%, GOLD I/II: 51% y GOLD III/IV: 64.2%; $p < 0.01$). Esta diferencia persistió significativa cuando los análisis se hicieron teniendo en cuenta el sexo. Asimismo, los datos de densitometría ósea y de composición corporal fueron diferentes en hombres del GEPOC en comparación con hombres en el GC. Estas diferencias no fueron significativas en las mujeres. En la comparación entre los GEPOC y CG, los hombres con fracturas en la radiografía fueron de mayor edad (72.2 ± 7.4 años frente a 65.3 ± 9.3 años; $p = 0.008$) y presentaron mayor grado de tabaquismo (96.6 ± 31.4 paquetes-año frente a 41.5 ± 26.8 paquetes año; $p < 0.01$) en comparación con aquellos sin fracturas verificadas en las radiografías. Los hombres con fracturas presentaron menor DMO a nivel del cuello femoral en comparación con aquellos sin fracturas (0.828 ± 0.126 frente a $0.942 \pm 0.166 \text{ g/cm}^2$, respectivamente; $p = 0.008$) y cadera total (0.9 ± 0.137 frente a $1.013 \pm 0.172 \text{ g/cm}^2$,

respectivamente; $p = 0.01$). Cuando los autores analizaron sólo a los hombres con EPOC, aquellos con fracturas en las radiografías fueron también de mayor edad que aquellos sin fracturas (72.5 ± 6.03 frente a 66.2 ± 9.72 años, respectivamente; $p = 0.03$) y presentaron mayor grado de tabaquismo (96.6 ± 31.4 frente a 42.1 ± 27.6 paquetes-año; $p < 0.01$), pero los valores de DMO no resultaron diferentes entre los pacientes con fracturas o sin ellas: L1-L4 (1.048 ± 0.19 frente a 1.093 ± 0.19 , respectivamente; $p = 0.649$), cuello femoral (0.823 ± 0.14 frente a 0.884 ± 0.13 , respectivamente; $p = 0.146$) y cadera total (0.894 ± 0.15 frente a 0.941 ± 0.13 , respectivamente; $p = 0.343$). Con respecto a las fracturas totales, el *odds ratio* (OR) de fractura fue 4.7 veces mayor en el GEPOC frente al GC.

En el presente estudio, los autores encontraron que los pacientes con EPOC presentaron menor DMO que los controles, y 2.6 veces mayor probabilidad de osteoporosis. También presentaron aproximadamente cinco veces mayor probabilidad de fracturas óseas en comparación con los controles. Los hombres con EPOC tuvieron mayor número de fracturas vertebrales observadas en las radiografías que los hombres del GC y mayor número de caídas que resultaron en fracturas. Los autores resaltan la relevancia clínica de esto, dado que las fracturas vertebrales pueden reducir aún más la capacidad pulmonar, con mayor limitación y empeoramiento del cuadro respiratorio. Las fracturas de cadera en pacientes con EPOC se asociaron con mayor mortalidad entre los hombres frente a las mujeres. Por tanto, los autores sugieren evaluar más estrechamente a los hombres con EPOC respecto de la fragilidad ósea. Asimismo resaltan que de acuerdo con los resultados obtenidos, la DMO no permite detectar en forma completa los determinantes de la fuerza ósea en EPOC. Para el mismo puntaje T, los pacientes del GEPOC presentaron mayor probabilidad de fractura (4.7 veces) frente al GC. Por ello, sugieren considerar otros factores en forma adicional, como la evaluación con radiografía de columna torácica y lumbar para detectar fracturas vertebrales, aun en individuos asintomáticos. La fisiopatología de la enfermedad ósea en la EPOC parece implicar menor masa ósea, menor calidad ósea y parámetros sugestivos de bajo remodelado óseo, menor actividad osteoblástica y mayor prevalencia de fracturas vertebrales.

En este estudio, esto se ve reflejado por la menor concentración sérica de CTX, un marcador de recambio óseo. La hipoxemia crónica podría ser una de las causas de menor masa ósea. Los pacientes con EPOC presentaron mayor nivel de PTH posiblemente debido a niveles bajos de 25(OH)D, menor IMC y masa grasa y masa magra. Los autores concluyen que el presente estudio mostró aumento de la prevalencia de fragilidad ósea y fracturas en pacientes con EPOC, independientemente de la masa ósea, dado que las fracturas ocurrieron en individuos con osteopenia u osteoporosis.



9 - Tratamiento Prolongado con Corticoides Inhalatorios y Fracturas por Fragilidad en Mujeres de Edad Avanzada

Ng B, Leslie W, Chen W y colaboradores

Osteoporosis International 31(6):1155-1162, Jun 2020

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracterizan por la inflamación crónica de las vías aéreas e inflamación sistémica de bajo nivel, pero constante. Ambas enfermedades son una causa importante de morbilidad en mujeres de edad avanzada; la EPOC, además, parece asociarse con diversas manifestaciones extrapulmonares, como osteoporosis (OP) y fracturas por fragilidad.

Los corticoides inhalatorios (CI) representan la terapia antiinflamatoria de mantenimiento de primera línea; asimismo, los CI en combinación con agonistas beta adrenérgicos de acción prolongada o antimuscarínicos de acción prolongada, se prescriben con mucha frecuencia en pacientes con EPOC moderada a grave, con la finalidad de reducir el riesgo de exacerbaciones agudas de la enfermedad.

Diversos estudios sugirieron que los fármacos antiinflamatorios que se utilizan en el asma y la EPOC aumentarían el riesgo de fracturas, de manera dependiente de la dosis; sin embargo, en la mayoría de estos estudios se consideraron dosis altas de CI y se incluyeron, esencialmente, hombres.

Las fracturas por OP son particularmente prevalentes en mujeres de edad avanzada, en parte como consecuencia de los cambios hormonales asociados con pérdida importante de masa ósea. Por lo tanto, la seguridad ósea de los CI en mujeres de edad avanzada con EPOC asistidas en el ámbito de la práctica clínica debe conocerse bien.

A partir de un registro poblacional de densitometría ósea de la provincia de Manitoba, Canadá, en el presente estudio se analizan las asociaciones entre el uso de CI y el riesgo a largo plazo de fracturas en mujeres de edad avanzada con asma o EPOC.

El registro de densidad mineral ósea (DMO) recibe información de todos los servicios de la provincia de Manitoba en los cuales se realizan densitometrías. Los datos de este registro se pueden conectar con la información del *Manitoba Centre for Health Policy Data Repository*. Para el presente estudio se utilizaron los resultados de densitometrías realizadas entre 1 de abril de 1996 y 31 de marzo de 2013.

Para la investigación de diseño retrospectivo se incluyeron mujeres de 40 años como mínimo, con valoración basal de la DMO en el período mencionado. Se identificaron aquellas pacientes con diagnóstico de asma o EPOC, según los códigos de la *International Classification of Diseases, 9th Revision (ICD-9)* y *10th Revision (ICD-10)*. La fecha índice se correspondió con el

momento en el que se realizó la primera determinación de DMO; el seguimiento se prolongó hasta la aparición de la primera fractura no traumática, la muerte, la emigración o el final del estudio.

El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la aparición de la primera fractura no traumática de cadera, fracturas clínicas vertebrales o fracturas de húmero o antebrazo (fracturas mayores por OP). La aparición de fracturas vertebrales clínicas no traumáticas fue el criterio secundario de valoración. A partir de la *Drug Program Information Network* se identificaron las pacientes expuestas a CI (dosis, como equivalentes en μg de beclometasona, y duración). La variable primaria de exposición fue el uso total de CI en los 12 meses que siguieron a la fecha índice (como total de días y cantidad total). La variable secundaria de exposición fue el uso de CI en la totalidad del seguimiento (duración y cantidad). La intensidad de la exposición se expresó como cociente de posesión de medicación (*medication possession ratio* [MPR]) y como dosis anual promedio. La cantidad de uso se calculó en equivalentes de beclometasona ($\mu\text{g}/\text{año}$). Para cada definición de exposición, la utilización de CI se clasificó en cuatro categorías: no exposición y exposición baja, intermedia y alta en terciles. Las asociaciones entre el uso de CI, luego de la determinación basal de DMO, y los índices a largo plazo de fracturas mayores por OP (criterio principal de valoración) y de fracturas clínicas vertebrales (criterio secundario de valoración) se estimaron con modelos proporcionales de Cox; se calcularon los *hazard ratio* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). En los modelos se realizó ajuste según la enfermedad respiratoria principal (asma o EPOC) y dos índices de gravedad de la enfermedad respiratoria -el número de internaciones por asma o EPOC, y el número de consultas por asma o EPOC-, en todos los casos en los tres años previos a la fecha índice. También se realizó ajuste según los factores de riesgo de fracturas, valorado con el *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX®); se incluyó ajuste según la intensidad del tratamiento con corticoides por vía oral y el uso de fármacos para la OP (bisfosfonatos, calcitonina, estrógenos por vía sistémica, raloxifeno y teriparatida).

Fueron evaluadas 6880 mujeres de 64.6 años en promedio (62.1% con EPOC, y 37.9%, con asma). El seguimiento tuvo una duración promedio de 7.7 años. El 40.2% de las pacientes utilizó CI en el año posterior a la fecha índice, en tanto que el 59.6% recibió estos fármacos en algún momento del seguimiento. El 20.1% y 48.4% de las pacientes utilizaron corticoides por vía oral y fármacos para la OP, respectivamente, en el primer año que siguió a la fecha índice, mientras que el 48.1% y 57.7%, en el mismo orden, lo hizo en algún momento del seguimiento. Se confirmó una fractura mayor por OP en 810 pacientes (11.8%) durante el período de estudio: 228 enfermas (3.3%) con fracturas vertebrales, 239 mujeres (3.5%) con fracturas de cadera, 157 mujeres (2.3%) con fracturas de húmero, y 302 pacientes (4.4%) con fracturas de antebrazo.

En comparación con las pacientes no expuestas a CI, no se observaron diferencias significativas en el riesgo

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

de fracturas mayores por OP para ninguno de los grupos de uso de CI, en el primer año que siguió a la fecha índice (p global = 0.90, respecto de la no exposición; tercil inferior, HR: 1.07; IC 95%: 0.86 a 1.32; tercil medio, HR: 1.06; IC 95%: 0.84 a 1.35; tercil superior, HR: 1.08; IC 95%: 0.85 a 1.36). En cambio, el tercil superior para la exposición a corticoides por vía oral en el primer año posterior a la fecha índice se asoció con 57% más riesgo de fracturas mayores por OP (HR: 1.57; IC 95%: 1.22 a 2.02). Los resultados no se vieron afectados por el diagnóstico ($p = 0.50$). Asimismo, en términos de la gravedad, las consultas previas por asma o EPOC no se asociaron con el criterio de valoración (p global = 0.83). Por el contrario, el número más alto de internaciones por asma o EPOC en los tres años previos se asoció con riesgo aumentado de fracturas mayores por OP (p global = 0.03).

La cantidad de uso de CI en el año posterior a la fecha índice (en terciles) no se asoció con riesgo significativamente elevado de fracturas mayores por OP, en comparación con las pacientes no expuestas a estos fármacos (p global = 0.67, respecto de la no exposición; HR para el tercil más bajo: 1.05; IC 95%: 0.84 a 1.30; HR para el tercil intermedio: 1.03; IC 95%: 0.82 a 1.29; HR para el tercil superior: 1.17; IC 95%: 0.91 a 1.49).

No se registraron diferencias significativas en el riesgo de fracturas mayores por OP entre los terciles de exposición a CI, en todos los años de observación luego de la fecha índice, en comparación con las pacientes no tratadas con CI (p global = 0.62, respecto del no uso; HR para el tercil más bajo: 1.02; IC 95%: 0.84 a 1.26; HR para el tercil intermedio: 1.14; IC 95%: 0.93 a 1.41; y HR para el tercil más alto: 1.05; IC 95%: 0.84 a 1.32). En comparación, la exposición a corticoides orales en el tercil superior se asoció con 32% más riesgo de fracturas mayores por OP (HR: 1.32; IC 95%: 1.08 a 1.61). Los resultados no estuvieron afectados por el diagnóstico de enfermedad respiratoria ($p = 0.38$) o por el número de consultas previas por asma o EPOC ($p = 0.79$), pero sí por el número de internaciones previas por asma o EPOC, asociado con mayor riesgo de fracturas mayores por OP (p global = 0.02).

El uso de CI, en cantidades anuales, no se asoció con riesgo significativamente elevado de fracturas mayores por OP, respecto de la no utilización de estos fármacos (p global = 0.58, respecto del no uso; tercil inferior, HR: 1.03; IC 95%: 0.84 a 1.26; tercil intermedio, HR: 1.15; IC 95%: 0.93 a 1.42; tercil superior, HR: 1.03; IC 95%: 0.82 a 1.30).

En comparación con las pacientes no expuestas a CI, no se registraron diferencias significativas entre las tratadas con estos fármacos y la incidencia de fracturas clínicas vertebrales, entre los tres grupos de exposición, en el primer año que siguió a la fecha índice (días de administración, $p = 0.73$; cantidades administradas, $p = 0.67$) o en todos los años de observación luego de la fecha índice (MPR, $p = 0.56$; cantidades anuales, $p = 0.65$).

Los resultados del presente estudio indican que el uso prolongado de CI no se asocia con riesgo aumentado

de fracturas mayores por OP; por lo tanto se confirma el perfil de seguridad favorable a largo plazo de los CI en mujeres de edad avanzada.

La utilización de CI, en todas las intensidades de uso (días y dosis), no se asoció con mayor riesgo de fracturas mayores por OP, en comparación con la no exposición a estos fármacos. Los modelos incluyeron diversos factores de confusión, como índices de gravedad de las enfermedades respiratorias, edad, índice de masa corporal, antecedentes familiares de fracturas de cadera, hábito de fumar, puntaje T de cuello femoral, diagnóstico de artritis reumatoidea, consumo importante de alcohol, antecedente de fracturas y utilización de corticoides por vía oral y fármacos para la osteoporosis. En un estudio previo realizado por los autores con la misma metodología, la exposición a CI en el tercil más alto se asoció con una reducción moderada de la DMO de cadera en mujeres de edad avanzada con asma o EPOC, pero sin efectos adversos en relación con la exposición leve a moderada a CI. Asimismo, los resultados en general coinciden con los de trabajos anteriores. Los hallazgos obtenidos en la presente ocasión fortalecen la seguridad del uso prolongado de CI, en términos de la salud ósea, de manera independiente del número de días de uso y la dosis, en mujeres de edad avanzada con asma o EPOC. La utilización de los registros aportados por una base nacional de datos aporta validez a la información, ya que limita el sesgo asociado con la información referida; además, se aplicaron diversas medidas como indicador de la intensidad del tratamiento con CI y se incluyó ajuste según numerosas variables de confusión.

El presente estudio aporta información adicional en términos de la seguridad de los CI sobre el riesgo de fracturas mayores por OP en mujeres de edad avanzada con asma o EPOC.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164403

10 - Relaciones entre la Resistencia a la Insulina, la Calidad Ósea y la Cantidad de Hueso

de Araujo I, Parreiras-e-Silva L, de Paula F y colaboradores

Osteoporosis International 31(6):1125-1133, Jun 2020

La información en conjunto avala una relación entre el índice de masa corporal (IMC) alto y diversas enfermedades graves. La obesidad central y la resistencia a la insulina son componentes principales de la compleja red que vincula la obesidad, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares.

La resistencia a la insulina no parece asociarse con efectos deletéreos sobre la masa ósea, cuya valoración es esencial para el diagnóstico de la osteoporosis (OP). Sin embargo, la densidad mineral ósea (DMO) no permite conocer la calidad ósea ni detectar defectos óseos que podrían conferir mayor susceptibilidad a las fracturas.

En 2014, la Organización Mundial de la Salud estableció criterios diagnósticos de OP en función de las valoraciones de DMO. Sin embargo, las fracturas óseas tienen lugar en pacientes con un amplio espectro de DMO, de modo que la determinación de la DMO sería útil para identificar sólo un grupo particular de enfermos con riesgo aumentado de fracturas, es decir aquellos que tienen cantidad reducida de masa ósea.

En cambio, los defectos de la calidad ósea explicarían el riesgo aumentado de fracturas por fragilidad, en enfermos con DMO normal o aumentada. La obesidad, la diabetes y diversas enfermedades genéticas infrecuentes se asocian con resistencia a la insulina y con mayor riesgo de fracturas por fragilidad, de manera independiente de la masa ósea.

La hiperinsulinemia se asocia con efectos anabólicos sobre el hueso; sin embargo, las asociaciones entre el tejido adiposo visceral (TAV) y la DMO no se conocen con precisión. De hecho, la restricción calórica que se indica para promover la disminución del peso corporal y aumentar la sensibilidad a la insulina se asocia con pérdida de masa ósea.

A diferencia de otros depósitos corporales de tejido adiposo, el tejido adiposo de médula ósea (TAM) se expande en el contexto de la restricción calórica y se ha referido una asociación negativa entre el TAM y la DMO.

El puntaje óseo trabecular (*trabecular bone score* [TBS]) se creó con la finalidad de captar variaciones en la escala de grises de los píxeles en la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) de columna lumbar; el TBS se vincula con la microarquitectura del hueso y se ha sugerido que podría ser de valor para detectar fragilidad ósea, asociada con la obesidad, la diabetes tipo 2 y otras enfermedades.

La información global indica que existen interacciones complejas entre el hueso y el tejido adiposo, y que la resistencia a la insulina determina, en parte, la calidad del hueso. El objetivo del presente estudio fue analizar la asociación entre los parámetros que reflejan resistencia a la insulina, como el modelo de la homeostasis (HOMA-RI), el TAV y los lípidos intrahepáticos, la DMO y el TBS. También se analizaron las vinculaciones entre el TAM o la composición lipídica del TAM con la DMO o el TBS. Los depósitos de tejido adiposo se estimaron por resonancia magnética; mediante espectroscopia con ^1H se determinó la cantidad y la calidad de TAM.

Para el presente estudio transversal se incluyeron 56 pacientes (36 mujeres, 19 de ellas posmenopáusicas). Se tomaron muestras de sangre en ayunas para la determinación de los niveles séricos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), calcio, fósforo, creatinina, fosfatasa alcalina, insulina, parathormona (PTH), 25-hidroxitamina D (25[OH]D) y factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF, por su sigla en inglés). La resistencia a la insulina se estimó con el modelo HOMA-RI a partir de los valores de insulina y glucosa en ayunas.

La DMO en todas las localizaciones esqueléticas y el TBS de columna lumbar se determinaron con DXA;

el TBS se expresó como el valor promedio de L1 a L4 y específicamente en L3. Debido a que las variaciones en el tejido adiposo influyen en la determinación de la DMO y dado que la adiposidad troncal reduce los valores del TBS, para el presente estudio se incluyeron pacientes con IMC de 17.5 a 33.6 kg/m^2 . Se realizó RM y espectroscopia por RM (^1H -RM) de L3. Mediante RM se determinaron el TAV, el TAM, el tejido adiposo subcutáneo (TAS) y los lípidos intrahepáticos. Las correlaciones se determinaron con pruebas de Pearson y modelos de regresión.

Los pacientes incluidos tenían entre 19 y 70 años, talla de 1.47 a 1.84 m, peso de 42.8 a 97.8 kg e IMC de 17.5 a 33.6 kg/m^2 ; 24 de los 56 participantes tenían más de 50 años.

Los niveles séricos de glucosa fueron de 73 a 105 mg/dl (cinco pacientes presentaron valores de glucemia de 100 a 105 mg/dl); la concentración de insulina fue de 2.4 a 28 $\mu\text{UI}/\text{ml}$, en tanto que los niveles de HbA_{1c} fueron de 4.5 a 6.4% (14 pacientes tuvieron niveles de HbA_{1c} de 5.7% a 6.4%). Los valores del HOMA-RI estuvieron entre 0.44 y 5.1. Por lo tanto, ningún participante tuvo diagnóstico de diabetes tipo 2, a juzgar por los valores de glucosa en ayunas y de HbA_{1c} .

Los valores de TBS en L1 a L4 fueron de 1.02 a 1.65 (1.4 ± 0.14); en L3, TBS fue de 1.17 a 1.77 (1.4 ± 0.14). Se comprobaron variaciones importantes en los valores de los todos los depósitos de tejido adiposo: TAS (de 7438 a 37 731 mm^2), TAV (de 433 a 16 553 mm^2), lípidos intrahepáticos (de 0 a 22.65%) y TAM (de 10.6% a 69.1%).

Para las fracciones de lípidos saturados (8.9 a 42.6) y no saturados (de 0.4 a 9.5) se observaron los mismos patrones. En el subgrupo de mujeres no se observaron diferencias significativas en la DMO (L1 a L4, cadera total y cuello femoral) o los valores del HOMA-RI entre las pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas; sin embargo, el TBS fue más alto en las participantes premenopáusicas, en comparación con las pacientes posmenopáusicas.

Se comprobó una correlación inversa entre la edad y los parámetros óseos; no obstante, en comparación con la correlación para la DMO de columna lumbar (L1 a L4: $r = -0.28$; $p < 0.03$), el TBS presentó una correlación negativa más fuerte con la edad ($r = -0.63$; $p < 0.0001$). La edad se correlacionó, de manera positiva, con el TAM ($r = 0.56$; $p < 0.001$) y con los lípidos saturados ($r = 0.70$; $p < 0.001$), pero no con los lípidos no saturados ($r = -0.10$; $p = 0.42$).

Se observó una asociación positiva entre el peso corporal y la DMO de columna lumbar ($r = 0.36$; $p < 0.01$); en cambio, el peso se asoció negativamente con el TBS ($r = -0.25$; $p = 0.05$). El peso corporal también se asoció, de manera positiva, con el TAS, el TAV y los lípidos intrahepáticos, pero no con el TAM.

No se observaron relaciones entre el HOMA-RI y la DMO en cualquier localización esquelética, pero el HOMA-RI se asoció negativamente con el TBS ($r = -0.52$; $p < 0.0005$). El HOMA-RI se asoció de manera positiva con el TAV ($r = 0.42$; $p < 0.005$) y con los lípidos intrahepáticos ($r = 0.44$; $p < 0.005$), pero no con el TAM.

El análisis de regresión confirmó la asociación entre el HOMA-RI y el TBS ($R^2 = 0.23$; $p < 0.0005$), la cual persistió incluso después del ajuste por edad e IMC ($R^2 = 0.54$; $p < 0.01$). El TBS se asoció significativamente con el TAS, el TAV y los lípidos intrahepáticos; sin embargo, las asociaciones no persistieron en los modelos con ajuste por edad e IMC.

Ningún parámetro vinculado con la resistencia a la insulina (TAV, lípidos intrahepáticos y HOMA-RI) se asoció con la DMO. El TAM se asoció, de manera negativa, con la DMO y con el TBS. Aunque los valores de lípidos saturados se asociaron negativamente con el TBS ($R^2 = 0.32$; $p < 0.005$), los valores de lípidos no saturados no se relacionaron con el TBS ($R^2 = 0.01$; $p = 0.62$).

Los resultados del presente estudio indican que la DMO es una herramienta poco eficiente para detectar OP en pacientes con obesidad central. La DMO no se asoció con el HOMA-RI, un parámetro que refleja resistencia a la insulina. La DMO tampoco se asoció con el TAV ni con los lípidos intrahepáticos, una causa y una consecuencia de la resistencia a la insulina, respectivamente. El TAM se asoció, de manera inversa, con la DMO y el TBS y los lípidos saturados en el TAM se asociaron negativamente con el TBS. Los hallazgos son particularmente relevantes en el contexto actual de la prevalencia creciente de sobrepeso y obesidad, ambos asociados con efectos sumamente deletéreos para la salud.

El reconocimiento de la OP en pacientes con sobrepeso y obesidad supone desafíos considerables, clínicos y en el área de investigación. Los hallazgos del presente estudio indican que ciertos parámetros relevantes, como la resistencia a la insulina, el TAV y los lípidos intrahepáticos, no se asocian de manera negativa con la cantidad de masa ósea, valorada como DMO en la DXA. En cambio, estos parámetros, como también el TAM y los lípidos saturados, presentan correlaciones inversas con la calidad ósea, determinada con el TBS en la DXA.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/resiic.php/164404

11 - Deportes de Impacto: Relación con la Densidad Ósea en Adolescentes

Ribeiro Agostinete R, Vlachopoulos D, Araújo Fernandes R y colaboradores

Archives of Osteoporosis 15:1-10, Abr 2020

Los primeros 20 años de vida son claves para la adquisición de densidad ósea, y según algunos estudios, el 50% de la densidad mineral ósea (DMO) se adquiere

durante la niñez y la adolescencia.

Este incremento en la DMO disminuiría el riesgo de osteoporosis al permitir lograr la masa mineral ósea máxima. El crecimiento óseo está determinado, de manera significativa, por factores no modificables como la genética y las hormonas. Sin embargo, algunos factores ambientales, como la actividad física y la nutrición, pueden alterar el contenido mineral óseo y la DMO durante el crecimiento.

Los efectos de la actividad física sobre la salud ósea se pueden sustentar sobre el aumento de la acción de las hormonas anabólicas y las proteínas, como la hormona de crecimiento, entre otras. Además, pueden inducirse cambios óseos adaptativos mediados por contracciones musculares inducidas por la actividad física.

La actividad deportiva brinda múltiples beneficios fisiológicos, y la carga de peso sobre el esqueleto sería el componente clave en la adaptación ósea.

Esta carga depende de varios factores, como la superficie, la frecuencia, la intensidad y el volumen de actividad para cada deporte. Hay hipótesis que consideran que los deportes de impacto podrían generar mayor acumulación ósea, frente a aquellos sin impacto.

El presente estudio buscó comparar los efectos a largo plazo de los deportes de impacto (básquet, karate y judo) y de los deportes sin impacto (natación) sobre la acumulación ósea y la DMO, a lo largo de 18 meses, en participantes adolescentes.

Este estudio fue de diseño longitudinal, a partir de una gran cohorte, y se llevó a cabo en la ciudad de Presidente Prudente (Brasil) desde octubre de 2013 hasta mayo de 2015.

Los criterios de inclusión fueron: edad entre 9 y 17 años al inicio del estudio, no ingerir medicación que pudiera alterar el metabolismo óseo, participación regular en las clases de educación física (2 horas por semana), entre otros.

Al inicio, se incorporaron al estudio 184 participantes (108 varones y 76 mujeres); luego de 9 meses, 126 adolescentes completaron la segunda visita y, finalmente, solo 71 adolescentes completaron la tercera visita a los 18 meses. El abandono del estudio por 113 participantes fue principalmente por desinterés y ausencias en las visitas agendadas, entre otras causas.

El grupo control se constituyó por 20 adolescentes. Los deportes a realizar fueron categorizados según el potencial de impacto osteogénico; el grupo de deportes de impacto, con 33 adolescentes: básquet con 8 varones, karate con 5 varones y 8 mujeres, y judo con 6 varones y 6 mujeres. El grupo de deporte sin impacto se conformó por 18 adolescentes, 11 varones y 7 mujeres.

Los atletas mencionaron el tiempo en meses de práctica de la actividad deportiva, y los entrenadores brindaron información adicional sobre el volumen y la frecuencia de entrenamiento (medido en minutos diarios y número de días a la semana).

Se realizaron mediciones de estatura y altura en sedestación con un tallímetro, y se midió la masa corporal mediante una escala electrónica.

La DMO por área (DMOa), la masa magra y la

masa grasa se midieron en un laboratorio mediante absorciometría de rayos x de energía dual.

La DMO aparente se calculó mediante una ecuación.

Las mediciones antropométricas se emplearon para calcular los años desde el pico de velocidad de incremento de altura por medio de fórmulas predictivas. Esta medida informaría sobre los años restantes para llegar al pico de velocidad de altura.

Se empleó un cuestionario realizado por un nutricionista para investigar sobre los hábitos de consumo de alimentos ricos en vitamina D. Los adolescentes informaron la frecuencia de consumo durante las semanas previas a las evaluaciones.

En total, 71 niños y adolescentes (42 varones y 29 mujeres) se incluyeron finalmente en el estudio.

El grupo control demostró valores significativamente más bajos para la altura y la masa magra, y valores elevados de grasa corporal y grasa a nivel torácico, frente al grupo de deportes sin impacto.

El grupo de deportes sin impacto presentó un volumen de entrenamiento mayor que el grupo de deportes de impacto.

Las comparaciones de DMOa arrojaron resultados similares en todos los grupos a nivel espinal, aunque el grupo de deportes de impacto presentó una DMOa mayor a nivel de los miembros superiores, los miembros inferiores y el cuerpo completo excepto la cabeza (CCEC).

Los participantes del grupo de deportes sin impacto presentaron menor DMO aparente en CCEC, en comparación con aquellos del grupo de deportes de impacto.

El grupo de deportes sin impacto presentó menores valores de DMOa a nivel de los miembros superiores, en comparación con el grupo de deportes de impacto, a los 9 y a los 18 meses.

Además, el grupo control presentó menor DMOa a nivel de los miembros superiores, en comparación con el grupo de deportes de impacto, al inicio del estudio y a los 18 meses.

Hubo diferencias significativas entre los valores de DMOa a nivel de los miembros inferiores entre los grupos: el grupo de deportes sin impacto tuvo valores significativamente menores, en comparación con el grupo de deportes de impacto, y valores menores que el grupo control, a los 9 meses.

A nivel espinal, el grupo de deportes de impacto presentó valores significativamente superiores del DMOa, en comparación con el grupo de deportes sin impacto, al inicio.

El grupo de deportes sin impacto mostró valores significativamente menores de DMO aparente que el grupo de deportes de impacto y el grupo control, tanto a los 9 como a los 18 meses.

El tiempo y el deporte practicado afectaron de manera significativa la DMO aparente.

El presente estudio demostraría que la realización de deportes de impacto, como el básquet y las artes marciales, por parte de los adolescentes y los niños, puede afectar de manera diferente el incremento de la masa ósea, lo que se demuestra por mayores valores

de parámetros como la DMOa y la DMO aparente, al compararse con adolescentes que practican actividades deportivas sin impacto. Esto confirmaría que los deportes de impacto son benéficos para el incremento óseo.

Es posible que la exposición prolongada a los deportes de impacto pueda aumentar la carga mecánica a nivel de la matriz ósea, ya que deportes como el básquet o las artes marciales involucran movimientos complejos como saltos, carrera y cambios de dirección, entre otros, que generarían compresión y tensión ósea. Este estrés metabólico podría estimular la formación ósea.

Un estudio encontró que los jugadores de básquet tenían mayor contenido mineral óseo a nivel de los miembros superiores e inferiores que los individuos control. Otra investigación demostró que luego de 9 meses de practicar judo, se mejoraba de manera significativa el incremento del DMOa, en comparación con sujetos control.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo se ven sustentados por los obtenidos en un estudio transversal que involucró a adolescentes futbolistas, nadadores y ciclistas, en el cual se concluyó que los que practicaban deportes en los que se manejan cargas, como el fútbol, tendrían mayor masa ósea, geometría y rigidez que en aquellos que practican deportes como la natación.

El estudio actual informó que los nadadores presentaron menor DMOa y DMO aparente que los adolescentes del grupo de deportes de impacto.

Los nadadores tuvieron mayores valores de masa magra que los controles, lo que enfatizaría una relación positiva entre la masa magra y el DMOa. Por ello, se efectuaron ajustes por la masa magra para analizar la asociación entre la participación en deportes y el DMOa y la DMO aparente.

Algunas de las conclusiones del estudio indicarían que la participación en actividades en las que la gravedad no tendría un papel preponderante, como la natación, podría vincularse de manera negativa con el desarrollo óseo del CCEC.

Dado que durante la natación los movimientos se realizan en plano horizontal, la producción de fuerza proviene principalmente de los miembros superiores, por lo que los miembros inferiores solo actuarían en la estabilización.

Algunas de las limitaciones de la presente investigación fueron que los participantes se incluyeron según el deporte practicado y no de manera aleatorizada; entre los criterios de inclusión, no debían encontrarse practicando deportes organizados o supervisados durante un mínimo de 3 meses (tiempo suficiente para reducir las capacidades físicas); además, el número mínimo de la muestra se alcanzó solo cuando se reunieron los participantes de ambos sexos, lo que limitó los análisis específicos por sexo, al igual que los análisis que consideraron deportes específicos.

Según los autores, el presente estudio indicaría que los adolescentes involucrados en deportes de impacto acumularían mayor DMOa y DMO aparente, en comparación con adolescentes que practican deportes sin impacto, durante un período de 18 meses.

Consideran que la práctica de natación a largo plazo podría no ser beneficiosa para el desarrollo óseo durante la adolescencia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/164405

12 - Asociaciones entre la Pérdida de Peso desde Principios de la Edad Adulta y la Salud Ósea en Años Posteriores de la Vida

Shen Z, Yu C, Li L y colaboradores

Archives of Osteoporosis 15(1):1-10, Abr 2020

La pérdida de peso es un objetivo cada vez más común en la población general, pero fundamentalmente entre adultos jóvenes y de mediana edad. Estudios previos pusieron especial atención en los efectos de la ganancia de peso en la edad adulta y las consecuencias desfavorables sobre la salud; sin embargo, los efectos de la pérdida de peso desde los primeros años de la vida adulta, sobre la salud en general y la salud ósea a largo plazo no se conocen con precisión.

En algunos estudios, la pérdida de peso desde la etapa intermedia de la adultez hasta años posteriores de la edad adulta, como también en los años que siguen a la menopausia, se asoció con riesgo aumentado de fracturas de cadera y con disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Algunos estudios prospectivos, realizados en países occidentales y en su mayoría en mujeres, mostraron que la pérdida de peso desde la adultez temprana se asocia con riesgo incrementado de fracturas de cadera y con reducción de la DMO, en años posteriores de la vida. Sin embargo, la asociación podría ser diferente para otras localizaciones esqueléticas, como extremidades superiores y columna vertebral. Los escasos estudios en este sentido mostraron resultados no uniformes y se llevaron a cabo en pacientes posmenopáusicas u hombres de 65 años o más.

Además, los hallazgos observados en poblaciones occidentales podrían no ser aplicables a sujetos asiáticos. De hecho, en pacientes de Occidente, los intentos por bajar de peso se producen sobre todo en pacientes con obesidad u obesidad mórbida, mientras que en los enfermos orientales es común que pacientes con peso normal o sobrepeso intenten perder peso, en relación con aspectos culturales locales.

El objetivo de la *China Kadoorie Biobank* (CKB) con la inclusión de medio millón de sujetos, fue analizar la asociación entre la pérdida de peso al largo plazo,


desde los primeros años de la edad adulta hasta edades intermedias, y el riesgo a diez años de internaciones por fracturas óseas. En una muestra de alrededor del 5% de la población del CKB se determinó la DMO de calcáneo, como marcador de la salud ósea, y se determinaron las asociaciones entre este parámetro y la pérdida de peso a largo plazo. Por último, se identificó la etapa de pérdida de peso que más se asocia con la DMO.

El CKB es un estudio prospectivo de cohorte con 512 715 pacientes de 30 a 79 años de diez regiones geográficamente diversas de China. Los participantes fueron reclutados entre junio de 2004 y julio de 2008 y fueron seguidos hasta su deceso o la aparición de morbilidad. Cada 4 a 5 años se realizan nuevos estudios en alrededor del 5% de los participantes (aproximadamente 25 000 habitantes). El primer estudio de seguimiento se realizó en 2008, y el segundo, entre 2013 y 2014. Para la presente investigación se utilizaron los datos basales, con seguimiento hasta 2016, y los del segundo estudio (reevaluación).

En ambos momentos de valoración, los participantes completaron cuestionarios *online* que permitieron conocer el estado sociodemográfico (edad, sexo, nivel educativo, ocupación, ingresos económicos del hogar y estado civil), los hábitos de vida (tabaquismo, consumo de alcohol, dieta y actividad física), los antecedentes clínicos personales (cáncer, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fracturas y estado de salud) y, en las mujeres, el estado menopáusico. Se calculó el índice de masa corporal (IMC). En ambas valoraciones, los participantes refirieron su peso a los 25 años y se calcularon los cambios de peso entre el inicio del estudio (basal) y la reevaluación, con un intervalo promedio de 7.98 años. Las modificaciones del peso corporal desde los 25 años se clasificaron en categorías de pérdida de peso ≥ 5 kg, pérdida de peso de 2.5 a 4.9 kg, pérdida o aumento ≤ 2.4 kg, aumento de 2.5 a 4.9 kg, aumento de 5 a 9.9 kg, aumento de 10 a 14.9 kg y aumento ≥ 15 kg. La mortalidad y las morbilidades específicas se conocieron mediante el cruce de datos con otros sistemas nacionales de salud; específicamente se analizaron las internaciones asociadas con fracturas en cualquier localización esquelética.

En la reevaluación, con el 5% de las participantes, se incluyó la determinación de la DMO de calcáneo, valorada con ultrasonido cuantitativo. Se calculó el índice de rigidez, a partir de la velocidad del sonido y la atenuación ultrasónica de banda ancha.

El presente estudio incluyó dos partes. En primer lugar se utilizaron los datos basales y del seguimiento para todos los participantes del CKB, con la finalidad de determinar las asociaciones entre los cambios de peso corporal desde los 25 años hasta el primer estudio y el riesgo posterior de internaciones por fracturas. Se excluyó a los pacientes con diagnóstico clínico de fracturas, cáncer o accidente cerebrovascular en los últimos cinco años, ya que todas estas situaciones se pueden asociar con pérdida de peso, mayor riesgo de fracturas, limitaciones para la movilidad y mayor riesgo

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

de caídas. En segundo lugar se utilizaron los datos de la reevaluación para determinar los efectos del cambio de peso desde los 25 años (25 años hasta primer estudio [basal] y datos basales hasta la reevaluación) sobre la DMO; la muestra para este análisis abarcó 21 453 enfermos.

Mediante modelos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratio* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%); la fortaleza de las asociaciones se determinó con diversos análisis de sensibilidad, por ejemplo en relación con la ingesta de aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao y suplementos de vitaminas, y la prevalencia de asma, enfermedad renal crónica, artritis reumatoidea y trastornos psiquiátricos. Se incluyeron análisis estratificados para conocer si las asociaciones observadas se mantenían luego de considerar diversas características basales, como el sexo, la edad, la residencia, el IMC basal y a los 25 años, el hábito de fumar, el nivel de actividad física, la ingesta de suplementos con calcio, hierro o cinc, la ingesta de productos lácteos y el estado menopáusico. Se consideraron tres amplias categorías de cambio de peso: pérdida de 2.5 kg o más, pérdida o ganancia de 2.4 kg o menos y aumento de 2.5 kg o más.

Al inicio se analizaron 411 812 pacientes de 50.8 años en promedio (57.5% de sexo femenino); el 47.9% residía en áreas urbanas. El IMC promedio fue de 21.9 kg/m² a los 25 años y de 23.8 kg/m² al inicio del estudio. La mediana del cambio de peso entre los 25 años y el inicio del estudio fue de 4.4 kg; el 20.7% perdió peso y el 58.5% presentó ganancia de peso.

Los participantes con pérdida de peso de 5 kg o más desde los 25 años hasta el inicio del estudio tuvieron el IMC más alto a esa edad y el IMC más bajo al inicio; estos sujetos por lo general fueron hombres de mayor edad, residentes de áreas rurales, fumadores, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y con mal estado de salud según su propia referencia.

La edad promedio de los 21 453 participantes en el momento del segundo estudio fue de 58.4 años; el 61.3% era de sexo femenino y el 43.6% residía en áreas urbanas. El IMC fue de 24.2 kg/m². La mediana del intervalo entre el inicio y el nuevo estudio fue de 7.98 años y la mediana de cambio de peso en este período fue de 0.8 kg (rango intercuartílico de 5.1 kg). Los participantes con la mayor pérdida de peso tuvieron los valores más bajos de DMO, en comparación con otros sujetos con características basales similares.

Durante una mediana de seguimiento de 10.1 años (4.1 millones de persona-años) se registraron 13 065 primeras internaciones por fracturas, incluidos 3411 eventos (26.1%) en extremidades superiores, 3640 (27.9%) fracturas en extremidades inferiores, 1973 fracturas (15.1%) en columna vertebral, 220 eventos (1.8%) en pelvis, 1222 (9.4%) en cadera, 1445 (11.1%) otras fracturas centrales, y 2106 (16.1%) otros eventos esqueléticos.

Luego del ajuste según las características sociodemográficas, los hábitos de vida y el peso a los 25 años, los cambios de peso durante la vida adulta

se asociaron con el riesgo de cualquier fractura y de fractura de cadera (p para la tendencia = 0.003 y < 0.001 , respectivamente).

En comparación con los participantes en quienes el peso se mantuvo estable (± 2.4 kg), los HR ajustados para los participantes con pérdida de peso de 5 kg o más fueron de 1.07 (IC 95%: 1.01 a 1.14) para cualquier fractura, y de 1.39 (IC 95%: 1.17 a 1.66) para las fracturas de cadera ($p = 0.017$ y $p < 0.001$, respectivamente).

El ajuste según el peso al inicio del estudio, en vez del peso a los 25 años, no afectó sustancialmente las asociaciones (HR de 1.06; IC 95%: 1.01 a 1.13, y HR de 1.23; IC 95%: 1.03 a 1.46 para cualquier fractura y para las fracturas de cadera, respectivamente). El cambio de peso, por lo general, no se asoció con el riesgo de fracturas de extremidades superiores, fracturas de extremidades inferiores, fracturas vertebrales, fracturas de pelvis, otras fracturas centrales y cualquier tipo de fractura (p para la tendencia > 0.00625 en todos los casos). La asociaciones observadas entre el cambio de peso y cualquier tipo de fractura, fracturas de cadera y los otros seis grupos de fracturas fueron uniformes en hombres y mujeres (p para la interacción > 0.00625 en todos los casos). En los análisis estratificados no se observaron interacciones clínicamente relevantes, es decir con el significado estadístico especificado de $p < 0.00625$; la única excepción fue la asociación entre la pérdida de peso y el riesgo de otras fracturas centrales, la cual fue más fuerte entre los participantes de menos de 65 años (p para la interacción < 0.001).

El cambio de peso entre los 25 años y la reevaluación (segundo estudio) se asoció, de manera positiva, con las tres mediciones de DMO, especialmente luego del ajuste por el peso a los 25 años (p para la tendencia < 0.0167).

En comparación con los individuos con peso estable (± 2.4 kg), los sujetos que perdieron 5 kg o más de peso tuvieron la DMO más baja, con β de -4.52 (IC 95%: -5.08 a -3.96) para la atenuación ultrasónica de banda ancha, β de -4.83 (IC 95%: -6.98 a -2.67) para la velocidad del sonido, y β de -4.36 (IC 95%: -5.22 a -3.49) para el índice de rigidez.

Cuando se consideró el sexo, las asociaciones entre el cambio de peso y la DMO tendieron a ser más fuertes en las mujeres (en todos los casos, p para la interacción < 0.0167). Asimismo, la asociación entre las mediciones de DMO y los cambios de peso en la edad adulta fueron esencialmente atribuibles a las modificaciones que ocurrieron en la primera etapa (desde los 25 años hasta el inicio del estudio).


En la población china de regiones rurales y urbanas, la pérdida de peso de 5 kg o más desde los primeros años de la edad adulta hasta la etapa intermedia de la vida se asoció con un mayor riesgo de fractura de cadera y con DMO más baja en años posteriores de la vida. El CKB se realizó en diez regiones de China entre 2004 y 2008; al inicio del estudio, los pacientes refirieron su peso a los 25 años de edad; este dato se indagó nuevamente en el momento del segundo estudio.


Según el presente estudio prospectivo a gran escala en sujetos de mediana edad y de edad avanzada de

China, la pérdida de peso de 5 kg o más desde los primeros años de la adultez hasta la etapa intermedia de la adultez se asoció con 39% más riesgo de fractura de cadera a los diez años, en comparación con los sujetos en quienes el peso corporal se mantuvo estable, y con DMO más baja en años posteriores de la vida. En cambio, no se observaron asociaciones con el riesgo de fracturas en otras localizaciones esqueléticas, según otras categorías de cambio de peso corporal.

En el *Iowa Women's Health Study* con 26 814 mujeres de 55 a 69 años, la pérdida sostenida de peso entre los 18 años y el inicio del estudio se asoció con riesgo aumentado de fractura de cadera, pero no con mayor riesgo de fracturas en general. Los resultados del presente estudio confirman estas observaciones y demuestran que el riesgo de fracturas en otras localizaciones esqueléticas no se ve afectado por la pérdida de peso entre el inicio y la etapa intermedia de la vida adulta. Los hallazgos del presente estudio realizado en la población de China avalan la teoría de que la pérdida prolongada de peso, desde los primeros años de la edad adulta, se asocia con efectos deletéreos sobre la salud ósea en años posteriores de la vida.

Las observaciones del presente estudio prospectivo a gran escala indican que la pérdida de peso de 5 kg o más desde el inicio hasta la mitad de la edad adulta se asocia con riesgo aumentado de fractura de cadera y con DMO más baja en años posteriores de la vida. Por lo tanto, los beneficios y los riesgos de la pérdida de peso sobre la salud ósea a largo plazo deben ser tenidos muy en cuenta para evitar o retrasar la pérdida rápida de masa ósea.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164406

 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 20 (2020) 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 archivos, 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	Perspectiva de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal...	● Dr. A. A. van Bodegraven. Department of Gastroenterology, Location Vrije Universiteit, Amsterdam UMC, Ámsterdam, Países Bajos
2	Asociación entre Síndrome de Intestino Irritable...	● Dr. P. Ungprasert. Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EE.UU.
3	Osteoporosis en Adultos Mayores	● Dra. C. Bree Johnston. Division of Geriatrics, General Internal Medicine, and Palliative Medicine, Banner University Medical Center, Department of Medicine, University of Arizona College of Medicine, Phoenix, Arizona, EE.UU.
4	Patogénesis de la Osteoporosis Inducida...	● Dr. E. V. McCloskey. Department of Oncology and Metabolism, Academic Unit of Bone Metabolism, University of Sheffield, The Mellanby Centre for Bone Research, Sheffield, Reino Unido
5	Salud Ósea en Pacientes con Enfermedades Hepáticas	● Dr. A. Bonder. Division of Gastroenterology and Hepatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.
6	Seguimiento a Largo Plazo luego de un Tratamiento...	● Dr. Y. Maugars. Rheumatology Department, Nantes University Hospital, Nantes, Francia
7	Salud Ósea luego de una Cirugía Bariátrica...	● Dra. M. Chakhtoura. Calcium Metabolism and Osteoporosis Program, WHO Collaborating Center for Metabolic Bone Disorders, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Líbano
8	Estudio Transversal para Evaluar a la EPOC...	● Dra. M. G. Adas-Okuma. Discipline of Endocrinology, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), Universidade Federal de São Pulo, San Pablo, Brasil
9	Tratamiento Prolongado con Corticoides...	● Dr. W. D. Leslie. Department of Internal Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá
10	Relaciones entre la Resistencia a la Insulina...	● Dr. F. J. A. de Paula. Department of Internal Medicine, Ribeirão Preto Medical School, Ribeirão Preto, San Pablo, Brasil
11	Deportes de Impacto: Relación con la Densidad...	● Dr. R. Ribeiro Agostinete. Laboratory of InVestigation in Exercise (LIVE), Department of Physical Education, São Paulo State University (UNESP), Presidente Prudente, San Pablo, Brasil
12	Asociaciones entre la Pérdida de Peso...	● Dr. J. Lv. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing, China

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 20 (2020) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	Señale cuál de los siguientes factores está implicado en la etiología de la pérdida ósea en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII):	A) Déficit de calcio y vitamina D. B) Bajo índice de masa corporal. C) Bajo nivel de actividad física. D) Tratamiento con corticoides. E) Todas son correctas.
2	Señale cuál de los siguientes es un factor de riesgo para osteoporosis:	A) Edad avanzada. B) Inactividad física. C) Enfermedades inflamatorias crónicas. D) Síndrome de intestino irritable. E) Todas son correctas.
3	¿Cuáles son factores de riesgo de osteoporosis?	A) El sexo, la edad y la raza. B) Los antecedentes familiares. C) El tamaño corporal. D) La ingesta de calcio y vitamina D. E) Todas son correctas.
4	¿Cuál es la patogénesis de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG)?	A) Efectos sobre las células óseas. B) Efectos indirectos sobre el metabolismo óseo. C) Riesgo de pérdida muscular y caídas. D) A y B son correctas. E) Todas son correctas.
5	¿Cuál de las siguientes causas se ha considerado responsable de la osteoporosis en la hepatopatía crónica?	A) Disminución del número de osteoblastos. B) Disfunción osteoblástica. C) Disminución de la osteocalcina sérica. D) Todas son correctas. E) Ninguna es correcta.
6	¿Qué hormona se vio aumentada en una paciente con deterioro en la salud ósea debido a un rebote producido por la discontinuación de denosumab, con presencia de trastornos osteometabólicos y fracturas?	A) Hormona paratiroidea (PTH). B) Hormona luteinizante. C) Hormona liberadora de gonadotropinas. D) Cortisol. E) Todas las anteriores.
7	¿Con cuál de estos parámetros no se relaciona el riesgo de fracturas en pacientes sometidos a cirugía bariátrica?	A) Edad. B) Pérdida de peso. C) Tabaquismo. D) Comorbilidades metabólicas. E) Deficiencia de vitamina D.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento
1	Todas son correctas.	La etiología de la pérdida ósea en la EII es multifactorial, e incluye ingestión insuficiente de calcio, vitamina D, magnesio y potasio; baja exposición a la luz solar; bajo pico de masa ósea; bajo índice de masa corporal, y disminución de la actividad física.
2	Todas son correctas.	Los factores de riesgo para osteoporosis comprenden edad avanzada, sexo femenino, antecedentes familiares, consumo inadecuado de calcio, déficit de absorción intestinal de vitamina D, inactividad física, pérdida de peso, tabaquismo, consumo de alcohol, presencia de enfermedad inflamatoria crónica y, recientemente agregado, la presencia de síndrome de intestino irritable.
3	Todas son correctas.	Los factores de riesgo de osteoporosis son el sexo, la edad, la raza, los antecedentes familiares, el tamaño corporal, las hormonas sexuales, los trastornos del peso corporal, el calcio y la vitamina D, ciertos medicamentos, los factores vinculados con el estilo de vida y las comorbilidades.
4	Todas son correctas.	Todos ellos son efectos de los glucocorticoides.
5	Todas son correctas.	Las causas de la osteoporosis en las enfermedades hepáticas crónicas incluyen disminución de la formación de hueso, aumento de la reabsorción, disminución del número de osteoblastos, menor velocidad de osteogénesis, disminución de la osteocalcina sérica y disfunción osteoblástica con formación de hueso defectuoso.
6	Hormona paratiroidea (PTH).	En este caso clínico, el paciente tuvo una concentración de PTH bien controlada, con normalización de la calcemia a las 24 horas.
7	Tabaquismo.	El riesgo de presentar cualquier tipo de fractura se correlaciona con la edad, la presencia de comorbilidades metabólicas, la pérdida de peso, la deficiencia de vitamina D, el índice de masa corporal inicial y los antecedentes de fracturas. Este riesgo aumenta a los dos años de la cirugía.