

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

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

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

## Artículos distinguidos

- A- Activación de la vía osteogénica Wnt/beta-catenina por sales de estroncio en células de estirpe osteoblástica**  
*María Leonor Fernández Murga, SIIC* ..... 4

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

- 1 - La Incidencia de Hospitalización y Cirugía por Fracturas en Mujeres Aumenta de Manera Progresiva durante el Período Puerperal y de Lactancia: Un Estudio de Cohorte Retrospectivo Basado en Registros en Finlandia de 1999 a 2018**  
*Nyrhi L, Kuitunen I, Mattila V y col.*  
*Journal of Bone and Mineral Research* 37(7):1279-1286, Jul 2022 ..... 11
- 2 - Utilización de Tiazidas y Microestructura Esquelética: Resultados de un Estudio Multiétnico**  
*Huynh H, Fan L, Walker M y col.*  
*Bone Reports* 16(101589):1-6, May 2022 ..... 13
- 3 - La Exposición Acumulada a Estrógenos Endógenos Está Asociada con el Riesgo de Fracturas en la Posmenopausia: El Estudio Women's Health Initiative**  
*LeBlanc E, Hovey K, Crandall C y col.*  
*Journal of Bone and Mineral Research* 37(7):1260-1269, Jul 2022 ..... 15
- 4 - Bisfosfonatos y Densidad Mineral Ósea en Pacientes con Enfermedad Renal Terminal y Trasplante Renal: Una Experiencia de 15 Años en un Único Centro**  
*Hauck D, Nery L, Girgis C y col.*  
*Bone Reports* 16(101178):1-9, Mar 2022 ..... 18

- 5 - Artritis Asociada con Inhibidores de Punto de Control Inmunológico**  
*Ghosh N, Tiongson M, Bass A y col.*  
*Journal of Clinical Rheumatology* 27(8):371-322, Dic 2021 ..... 19

## Novedades seleccionadas

- 6 - Salud Ósea en Pacientes con Diabetes Tipo 1 de Larga Evolución y Bien Controlada**  
*Sewing L, Potasso L, Meier C y col.*  
*Journal of Bone and Mineral Research* 37(5):837-847, May 2022 ..... 21
- 7 - Ejercicios de Carga Ósea Comparado con Risedronato para la Prevención de la Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas**  
*Waltman N, Kupzyk K, Bilek L y col.*  
*Osteoporosis International* 33(2):475-486, Feb 2022 ..... 23
- 8 - Deficiencia de Vitamina D y Composición Corporal**  
*Doğan Y, Kara M, Kaymak B y col.*  
*Archives of Osteoporosis* 17(1):1-7, Abr 2022 ..... 24
- 9 - Tratamiento Eficaz del Hipoparatiroidismo Crónico con Citrato de Calcio**  
*Mihaela Naciu A, Tabbaco G, Palermo A y col.*  
*Journal of Bone and Mineral Research* 37(7):1251-1259, Jul 2022 ..... 26
- 10 - Empagliflozina y Homeostasis del Calcio y del Fósforo en Pacientes con Diabetes Tipo 2**  
*Rau M, Thiele K, Lehrke M y col.*  
*Bone Reports* 16(101175):1-6, Feb 2022 ..... 27

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)

Eliás 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. Largaia, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martino', Jorge Máspero, Marcelo Melero, 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:  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

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

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

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

Colección

Trabajos Distinguidos

# Osteoporosis y Osteopatías Médicas

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

### Dirección científica

Dr. José Luis Mansur

### Comité de expertos

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

### Fuentes científicas

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

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

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

## A - Activación de la vía osteogénica Wnt/beta-catenina por sales de estroncio en células de estirpe osteoblástica

### Activation of osteogenic Wnt/beta-catenine pathway by strontium salts in osteoblastic cells

María Leonor Fernández Murga  
Bioquímica, Investigadora-Profesora, Universidad de Valencia, Valencia, España

Antonio Cano, Médico, Universidad de Valencia, Valencia, España

Estrella Rubio Solsona, Bióloga, Universidad de Valencia, Valencia, España

#### Acceda a este artículo en siicsalud

[www.siicsalud.com/dato/experto.php/159546](http://www.siicsalud.com/dato/experto.php/159546)

Recepción: 17/09/2019 - Aprobación: 06/11/2019  
Primera edición: 11/11/2019

Enviar correspondencia a: M. L. Fernández Murga, Avda. Blasco Ibáñez 15, 46010, Valencia, España  
malefer@uv.es



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

#### Abstract

**Introduction:** Bone remodeling consists of coupled activities of bone resorption and formation, existing a balance between osteoblasts and osteoclasts activities in order to regulate osteogenesis. However, the mechanisms that regulate this process remain still unknown. The objective of this study was the *in vitro* analysis of the effect of different strontium and calcium salts in bone formation, mainly in the canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway. Materials and methods: MC3T3-E1 murine preosteoblasts were stimulated with strontium (Sr) salts (chloride, hydroxide and ranelate) and calcium chloride. Assays of proliferation, mineralization and determination of differentiation markers were carried out at different times and stimulus concentrations. The levels of beta-catenin protein and the expression of components of the Wnt pathway were determined. Intracytosolic calcium and strontium levels were quantified. Results: This study demonstrated the active role of strontium in cell proliferation, being SrRn the most potent inducer of mineralization and differentiation. SrRn activates the Wnt/beta-catenin canonical pathway, inducing the translocation of beta-catenin to the nucleus and regulating the genes expression of the pathway components (Wnt1 and LRP5). In addition, Sr penetrates into the cell cytoplasm more efficiently when it is bound to ranelate, regulating intracellular calcium levels. Conclusions: SrRn has been shown as the most potent inducer of osteogenesis, producing changes in the activation of the Wnt/beta-catenin pathway mediated by Wnt1 and LRP5 genes. The biological processes regulated by SrRn are a very useful source of information about new molecular targets for therapeutic purposes.

**Keywords:** osteogenesis, strontium ranelate, calcium, Wnt, beta-catenin

#### Resumen

**Introducción:** El remodelado óseo consiste en actividades acopladas de resorción y formación, existiendo un equilibrio entre osteoblastos y osteoclastos para regular la osteogénesis. Sin embargo, los mecanismos que desencadenan este proceso son desconocidos. El objetivo de este trabajo fue el estudio *in vitro* del efecto de diferentes sales de estroncio y calcio sobre la osteoformación, principalmente sobre la vía canónica de señalización Wnt/beta-catenina. **Materiales y métodos:** Se estimularon preosteoblastos murinos MC3T3-E1 con sales de estroncio (Sr) (cloruro, hidróxido y ranelato) y cloruro de calcio. Se realizaron ensayos de proliferación, mineralización y determinación de marcadores de diferenciación en diferentes tiempos y concentraciones de estímulo. Se determinaron los niveles de la proteína beta-catenina y la expresión de componentes de la cascada Wnt. Se cuantificaron los niveles de calcio y estroncio intracitosólico. **Resultados:** Este trabajo demuestra el papel activo del estroncio en la proliferación celular, y es el SrRn el inductor más potente de mineralización y diferenciación. El SrRn activa la vía canónica de Wnt/beta-catenina, induciendo la traslocación de beta-catenina al núcleo y regulando la expresión de componentes de la cascada (Wnt1 y LRP5). Además, el Sr penetra en el citoplasma celular más eficientemente cuando está unido al ranelato, regulando los niveles de calcio intracelular. **Conclusiones:** El SrRn se comportó como el inductor más potente de la osteogénesis, produciendo cambios en la activación de la vía Wnt/beta-catenina mediada por los genes Wnt1 y LRP5. Los procesos biológicos regulados por el SrRn son una fuente de información muy útil sobre nuevas dianas moleculares con fines terapéuticos.

**Palabras clave:** osteogénesis, ranelato de estroncio, calcio, Wnt, beta-catenina

#### Introducción

El tejido óseo de nuestro esqueleto se forma durante el crecimiento y se mantiene durante la vida adulta por una continua renovación de la matriz ósea, a través de lo

que se conoce como remodelado óseo. En él participan dos tipos celulares: los osteoclastos, que son las células que actúan durante la resorción ósea, y los osteoblastos que, por el contrario, son las células formadoras del hue-

so. Durante el crecimiento, la formación ósea excede a la resorción y, como resultado, hay una aportación positiva. Por su parte, en el envejecimiento se produce un desequilibrio que resulta en un balance óseo negativo.<sup>1</sup> La renovación ósea está ligada al inicio aleatorio de procesos de resorción, en los que la diferenciación y activación de los osteoblastos sigue a la de los osteoclastos. Por tal motivo, se ha puesto tradicionalmente más énfasis en conocer la biología y regulación de los osteoclastos, cuyo conocimiento es más completo que el de las células osteoformadoras. Sin embargo, existe una fuerte asociación entre ambos mecanismos, que lleva a que el control de los procesos de osteoformación, ligados a la actividad de los osteoblastos, esté influido por muchos mediadores liberados durante la resorción ósea.<sup>2</sup>

La observación de disfunciones esqueléticas asociadas con alteraciones de tipo hereditario, junto con hallazgos en modelos animales modificados genéticamente, han aportado conocimiento sobre sistemas reguladores cuya implicación en el metabolismo óseo no se hubiera sospechado. Este es el caso de sistemas moduladores tales como Wnt (*wingless*).<sup>2</sup> Wnt es un conjunto de 19 proteínas de secreción, con funciones determinantes en el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular. A nivel óseo, su vía canónica de actuación —llamada Wnt/ $\beta$ -catenina— define un sistema clave para la diferenciación de preosteoblastos a osteoblastos maduros. La asociación de Wnt/ $\beta$ -catenina con el hueso procede, entre otros hallazgos, a la presencia de mutaciones en la proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP5), con variaciones en la pérdida o ganancia de masa ósea según las mutaciones detectadas.<sup>3</sup> LRP5 actúa como correceptor de varias proteínas del sistema Wnt, como Wnt1 o Wnt3a, las cuales se unen al receptor putativo Frizzled para activar la cascada Wnt. El complejo ternario resultante estabiliza la proteína  $\beta$ -catenina, que se acumula en el interior de la célula y se transloca al núcleo activando genes diana de la osteogénesis.<sup>4-7</sup>

Numerosos estudios que utilizaron concentraciones variables de calcio (Ca) han demostrado la capacidad de este catión para inducir la activación de células óseas.<sup>8,9</sup> En este sentido, el estroncio (Sr) es un catión muy cercano al Ca en la tabla periódica, y también ha demostrado acciones farmacológicas sobre el metabolismo óseo.<sup>10,11</sup> En ciertos modelos experimentales estimula la osteoblastogénesis, lo que ha despertado interés sobre las vías capaces de promover la formación ósea.

A pesar de los efectos positivos del Sr en el hueso, los mecanismos moleculares y celulares subyacentes todavía no se conocen por completo, por lo que resulta particularmente atractivo el estudio del Sr como un posible agente estimulador de la vía canónica Wnt/ $\beta$ -catenina en el contexto de la osteogénesis. La hipótesis de este trabajo consiste en que la activación de la ruta osteogénica Wnt depende de la sal de Sr con la que se efectúe el estímulo, y en que el Sr es un activador osteogénico más potente que el Ca. Los resultados encontrados en este trabajo muestran diferencias en los efectos desencadenados en osteoblastos por las diferentes sales de Sr, lo que destaca la importancia del ácido ranélico en las acciones osteoformadoras.

## Materiales y métodos

### Cultivos celulares y tratamientos

Se empleó la línea celular preosteoblástica murina MC3T3-E1 (subclon 4) (ATCC® CRL-2593™, Sigma-Al-

drich, St. Louis, EE.UU.). Las células se mantuvieron en medio de cultivo compuesto por *Alpha Minimum Essential Medium* suplementado con 10% de suero bovino fetal, 2 mM L-glutamina, 100 U/ml penicilina y 100  $\mu$ g/ml estreptomina (Invitrogen, CA, EE.UU.), en una estufa de incubación a 37 °C y atmósfera húmeda de 5% CO<sub>2</sub>. Para la realización de los ensayos, las células fueron crecidas hasta una confluencia de 60%-70%. Antes de cualquier estímulo, se mantuvieron durante 24 horas en medio con 2.5% de suero bovino fetal. Tras este período, se trataron con ranelato de estroncio (SrRn, AK Scientific Inc, EE.UU.), cloruro de estroncio (SrCl<sub>2</sub>), cloruro cálcico (CaCl<sub>2</sub>) e hidróxido de estroncio (Sr[OH]<sub>2</sub>) (Sigma-Aldrich), en una concentración de 2 mM durante los tiempos especificados en cada experimento. Los estímulos se prepararon en el medio de crecimiento de las células. Para tratamientos prolongados, el 50% del medio de cultivo se renovó y se añadió el tratamiento correspondiente cada tres días.

### Ensayo de proliferación celular

Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos (4 x 10<sup>3</sup> células/pocillo) y se incubaron durante 48-72 horas con los estímulos ya descritos, a una concentración final de 2 mM. La proliferación celular se midió con el ensayo *Cell Proliferation ELISA II* (XTT-assay, Roche Applied Science, Mannheim, Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante. La absorbancia se midió a 450 y 650 nm a 37 °C en un lector de placas Victor™X3 2030 Multilabel Reader (Perkin Elmer, Massachusetts, EE.UU.).

### Ensayo de mineralización

La mineralización celular se cuantificó utilizando rojo alizarina (ARS, Sigma-Aldrich), un colorante orgánico capaz de unirse a depósitos de calcio de las células. Se emplea como marcador de la capacidad de formación de la matriz calcificada.<sup>12</sup> Las células MC3T3-E1 se sembraron en placas de seis pocillos y se sometieron a los tratamientos descritos, a una concentración final de 0.2 y 2 mM durante 7, 14 y 21 días. Las células se lavaron con *buffer* fosfato (PBS) y se fijaron con paraformaldehído 10% (Sigma-Aldrich) 15 minutos, y se trataron con solución de ARS (40 mM; pH 4.1) durante 20 minutos a temperatura ambiente. Para el estudio cuantitativo, se añadió ácido acético 10% (Sigma-Aldrich) durante 30 minutos; posteriormente, se recogió la suspensión celular y se incubó a 85 °C durante 10 minutos, seguido de 5 minutos en hielo; se recogió el sobrenadante tras centrifugar 5 minutos a 20 000 G y se le añadió hidróxido de potasio al 10%. Finalmente, se determinó la intensidad de la fijación de ARS midiendo la absorbancia a 405 nm en el lector de placas Victor™X3 2030 Multilabel Reader.

### Marcadores de diferenciación osteoblástica

La diferenciación celular se determinó cuantificando los niveles de osteocalcina (OCN) y fosfatasa alcalina (ALP). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos y se sometieron a los estímulos a 2 mM durante 3, 7, 14 y 21 días. Los cultivos se lavaron con PBS, se recogieron con Tritón X-100 0.1%-PBS y se sonicaron a 4 °C. Tras centrifugar a 4 °C a 20 000 G durante 5 min, la OCN se cuantificó en el sobrenadante de las células empleando el *kit* Osteocalcin ELISA (DRG Diagnostics, Marburg, Alemania), siguiendo las instrucciones del fabricante, y se cuantificó la absorbancia a 450 nm en el lector de placas.

La actividad ALP se determinó en el sobrenadante mediante el ensayo ALP Reagent (Thermo Scientific,

Massachusetts, EE.UU.), siguiendo las instrucciones del fabricante. Se determinó la absorbancia a 405 nm y 660 nm a 37 °C cada minuto durante 10 min en el lector de placas. En todas las determinaciones se utilizó el lector Victor™X3 2030 Multilabel Reader.

La concentración de proteína se determinó mediante el método colorimétrico de Bradford (BioRad, Hemel Hempstead, Reino Unido). La actividad ALP se expresa en microgramo de producto formado por minuto de reacción sobre la cantidad de proteína presente en el sobrenadante (U/mg).

### **Análisis mediante Western blot**

Los extractos proteicos totales se obtuvieron de las células tratadas con 2 mM de los estímulos durante 15, 30, 45 y 60 min y se homogeneizaron en *buffer* de lisis (50 mM Tris-HCl pH 7.4; 150 mM NaCl y 0.5% Nonidet P-4) al que se añadieron inhibidores de fosfatasa (1 mM ortovanadato sódico, 10 mM NaF) y proteasas (10 µg/ml aprotinina, 10 µg/ml leupeptina, 100 µM PMSF, Sigma-Aldrich) y se centrifugaron a 16 100 G, a 4 °C. Para obtener las fracciones de proteínas nucleares y citoplasmáticas se empleó el *kit NE-PER Nuclear and Cytoplasmic Extraction Reagents* (Fisher Scientific, Hampton, USA); 40 µg de proteína cuantificada mediante el ensayo Bradford se resolvieron en geles de 8%-12% SDS-PAGE y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (Hybond ECL, Fisher Scientific) con el equipo *Trans Blot Turbo Transfer System* (Biorad). Después del bloqueo (5% leche desnatada en polvo y 0.1% Tween 20 en PBS 1X), las membranas se incubaron con los anticuerpos primarios durante 16 horas:  $\beta$ -catenina (1:2000, Santa Cruz Biotechnology, Oregon, EE.UU.),  $\rho$ - $\beta$ -catenina (1:1000, Izasa, España),  $\beta$ -actina (1:2000, Sigma-Aldrich, Saint Louis, EE.UU.) como referencia para cuantificar el nivel de expresión relativa de proteína y  $\alpha$ -lamina A/C (1:2000, Cell Signaling) como marcador nuclear. Todos los lavados se realizaron con PBS-0.1% Tween 20. Los anticuerpos primarios se detectaron utilizando un anticuerpo anti-conejo acoplado a peroxidasa durante 1 hora (1:2000, Santa Cruz Biotechnology). Las proteínas se detectaron mediante quimioluminiscencia empleando ECL Detection Reagents (Fisher Scientific) en la cámara CCD LAS-3000 Imagen (Fujifilm).

### **Inmunofluorescencia**

Los estudios de inmunofluorescencia se realizaron con las células sembradas sobre cubreobjetos tratados con fibronectina 0.1% (Sigma-Aldrich) y se trataron con 2 mM de  $\text{CaCl}_2$  o SrRn durante 15, 30 y 60 minutos. Los cultivos se fijaron con paraformaldehído al 4% y se permeabilizaron con PBS-Tritón 0.1%. Las muestras se trataron con solución de bloqueo (3% albúmina sérica bovina [Sigma-Aldrich] en PBS 1X) y se incubaron con  $\beta$ -catenina (1:200) durante 1 hora. La detección se realizó con un anticuerpo anti-conejo IgG-FITC 1 hora (1:1000, Santa Cruz Biotechnology). Las preparaciones se incubaron con Hoechst 5 µg/ml en PBS 1X (Invitrogen) y se montaron sobre portaobjetos empleando *Slow Fade Gold antifade* (Invitrogen). Para la visualización se utilizó un microscopio de fluorescencia (Nikon Eclipse E400). Se emplearon cubreobjetos incubados con anticuerpo secundario para establecer el ruido de fondo antes de la adquisición de imágenes. El procesamiento de las imágenes y la cuantificación de la intensidad de fluorescencia se llevó a cabo utilizando ImageJ 1.45v.

### **Aislamiento de ARN y PCR-RT cuantitativa**

Las células sembradas se trataron con SrRn en diferentes tiempos y concentraciones de estímulo. El ARN total se aisló con el reactivo Trizol (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante, y se comprobó la cantidad y pureza obtenida determinando la absorbancia a 260 y 280 en Nanodrop ND-100 (Thermo Fisher Scientific, Wilmington). Se utilizó el *kit Maxima first strand cDNA Synthesis kit for RT-qPCR* (Thermo Scientific) para la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (PCR-RT). Las reacciones de PCR-RT a tiempo real se llevaron a cabo en un 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems) utilizando sondas Taqman de la misma casa comercial: Ctnnbip (Mm00517812\_m1), LRP5 (Mm01227476\_m1), Wnt1 Mm01300555\_g1 y GAPDH (Mm99999915\_g1), esta última para normalizar la expresión de los genes.

### **Cuantificación del calcio y estroncio intracitosólico**

Para estudiar la internalización del catión estroncio en las células, los cultivos se sometieron a los tratamientos durante tres días. El *pellet* celular se procesó en el Servicio de Espectrometría de Masas con fuente de Plasma de Acoplamiento Inductivo (ICP-masas de la Universidad de Valencia, Campus de Burjassot, Valencia, España). La medida del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico con Fura-2 se realizó como se describió previamente.<sup>13</sup> Las células se sembraron sobre cubreobjetos de 24 mm, y se incubaron en una solución HCSS (Gibco, ThermoFisher Scientific) suplementada con 30 mM de glucosa, 0.06% de ácido plurónico y 5 µM Fura-2AM (Molecular Probes) durante 30 minutos a 37 °C. Después se lavaron con HCSS 30 mM de glucosa 2 mM  $\text{CaCl}_2$  y se sometieron a los distintos tratamientos. La emisión de fluorescencia (510 nm) se analizó utilizando Metafluor para Leica desarrollado por Metamorph (Universal Imaging).

### **Análisis estadístico**

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa GraphPad Prism v5. Se determinó la distribución normal de los datos cuando fue necesario mediante la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov. Los experimentos se analizaron mediante la prueba de la *t* de Student. Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar de triplicados, valor máximo y valor mínimo. El nivel de significación estadística se estableció en valores de  $p < 0.05$ , para todas las variables analizadas.

## **Resultados**

### **El estroncio promueve la proliferación celular de preosteoblastos**

Numerosos trabajos han descrito el papel del Sr como inductor de la replicación osteoblástica.<sup>14-18</sup> Todos los estímulos indujeron significativamente la proliferación celular en comparación con el control, y el  $\text{CaCl}_2$  fue el estímulo que produjo el mayor grado de proliferación ( $p < 0.001$ ).

A las 48 horas, el porcentaje de proliferación es ligeramente mayor tras el tratamiento con  $\text{SrCl}_2$  con respecto al  $\text{Sr(OH)}_2$  ( $p < 0.0225$ ) y al SrRn ( $p = 0.0304$ ), mientras que a las 72 horas todas las sales de Sr produjeron un discreto, pero significativo, incremento en la proliferación celular respecto del control, sin encontrarse diferencias entre las sales. Estos resultados revelan un papel activo del Sr en la inducción de la proliferación celular.

### ***El SrRn incrementa la mineralización y diferenciación celular***

Es conocido que el Sr se incorpora a la matriz ósea, 19 por lo que en este trabajo se evaluó el impacto de las sales de Sr y  $\text{CaCl}_2$  en la capacidad de mineralización de preosteoblastos MC3T3-E1. Se observó un incremento de la mineralización de manera dependiente del tiempo y de la concentración del estímulo. Luego de tres días de tratamiento, en ningún caso se detectó mineralización (datos no mostrados). Sin embargo, a partir de los siete días de tratamiento, se produjo un aumento significativo de la mineralización inducida por SrRn con respecto al control ( $p = 0.0317$ ) y un efecto leve de las otras sales, incremento que se mantuvo tanto a los 14 días (datos no mostrados) como a los 21 días ( $p = 0.0317$ ). Estos resultados confirman el mayor efecto del Sr sobre la mineralización celular cuando está unido a ranelato.

Tanto ALP como OCN son marcadores de diferenciación osteoblástica, y un incremento en su actividad y expresión, respectivamente, se considera indicador del aumento de actividad de osteoblastos maduros. Para determinar el incremento de actividad osteoblástica inducida por los tratamientos, se analizaron los niveles de actividad ALP y concentración OCN a 3, 7, 14 y 21 días. La actividad ALP fue mayor en las células tratadas en todos los tiempos estudiados, respecto del control. Se observó una disminución de la actividad ALP a los siete días de tratamiento, para luego incrementar nuevamente su actividad, excepto con la sal SrRn, con la que se registra una actividad inferior respecto al control. El SrRn produjo una reducción progresiva en el tiempo de la actividad ALP.

Se observó un incremento de la concentración de OCN en los sobrenadantes de las células tratadas, con respecto al control, en función del tiempo. Este incremento fue mucho más evidente en las células tratadas con SrRn, detectándose el máximo a los 21 días. Por el contrario, la sal  $\text{Sr}(\text{OH})_2$  parece ser menos efectiva en inducir la expresión de OCN.

Estos resultados indican que el SrRn promueve una mayor diferenciación osteoblástica definida por los niveles de OCN, y sugieren el distinto comportamiento a nivel intracelular del catión cuando se encuentra en su forma ranélica.

### ***El SrRn promueve la translocación de $\beta$ -catenina***

Existen pocos estudios sobre las rutas osteogénicas en las que participa el Sr, puesto que solo un trabajo ha propuesto la relación del Sr con la señalización Wnt, en el cual han utilizado ranelato de sodio ( $\text{Na}_2\text{Rn}$ ) y  $\text{SrCl}_2$  para constituir la molécula.<sup>12</sup> Para estudiar el efecto del SrRn sobre la vía de Wnt se realizó un análisis mediante *Western blot* de las fracciones subcelulares, utilizando los anticuerpos  $\beta$ -catenina y  $\rho$ - $\beta$ -catenina. El tratamiento con  $\text{CaCl}_2$  produce un incremento inicial de  $\beta$ -catenina nuclear a 15 minutos, que coincide con la disminución de  $\rho$ - $\beta$ -catenina en el citosol, manteniéndose los niveles con poca variación hasta 60 minutos. Por el contrario, la fracción nuclear de  $\beta$ -catenina se incrementa tras el tratamiento con SrRn de manera progresiva cada 15 minutos, coincidiendo con la reducción de los niveles de  $\rho$ - $\beta$ -catenina citoplasmática (Figura 2A). Este efecto de traslocación nuclear de  $\beta$ -catenina no se observó al tratar con las sales  $\text{SrCl}_2$  y  $\text{Sr}(\text{OH})_2$  (datos no mostrados). En ambos casos, los niveles de  $\beta$ -catenina citoplasmática se mantuvieron constantes.

La traslocación nuclear de  $\beta$ -catenina mediada por SrRn se confirmó también mediante inmunofluorescencia. La cuantificación de la intensidad de fluorescencia reveló que la  $\beta$ -catenina nuclear se incrementa en presencia de SrRn, con respecto al control sin estímulo, además de observarse un aumento de sus niveles con el tiempo de estímulo. Con la sal  $\text{CaCl}_2$ , y al igual que ocurre con *Western blot*, hay un incremento inicial de  $\beta$ -catenina nuclear, pero este aumento no se mantiene con el tiempo de tratamiento, sino lo contrario, a 60 min se reduce con respecto al control. Estos resultados revelan que el SrRn promueve la activación continuada de la vía de Wnt/ $\beta$ -catenina en preosteoblastos murinos, ya que la desfosforilación de  $\beta$ -catenina permitiría su liberación del complejo de degradación en el citoplasma, favoreciendo así su traslocación nuclear.

### ***El SrRn activa la vía Wnt/ $\beta$ -catenina***

Para profundizar en el mecanismo molecular mediante el cual el SrRn induce la activación de la vía de Wnt/ $\beta$ -catenina, se estudió si la traslocación nuclear de  $\beta$ -catenina se acompaña con cambios en la expresión de genes que participan en esta cascada de señalización. No se observaron cambios en la expresión de  $\beta$ -catenina hasta después de 24 horas de tratamiento, tiempo en el que se verificó una reducción significativa de la expresión de  $\beta$ -catenina ( $p = 0.0021$ ). Estos hallazgos apuntan a que la traslocación nuclear de  $\beta$ -catenina no se regula vía el aumento de su expresión, sino que, a tiempos prolongados, el SrRn promueve la estabilidad del ARNm de  $\beta$ -catenina e inhibe su degradación.

En paralelo se estudió la expresión del ligando Wnt1 a diferentes tiempos y dosis de tratamiento. Se observó un pico de expresión de Wnt1 después de tres horas de tratamiento ( $p = 0.0016$ ), encontrando, además, que a ese tiempo el efecto del SrRn sobre dicho ligando es dependiente de la dosis y significativo en todos los casos. Estos resultados revelaron que el SrRn activa la cascada Wnt a tiempos breves y dosis bajas de tratamiento vía el ligando Wnt1. El máximo de expresión de Wnt1 se observó a las tres horas de estímulo, y analizamos si este cambio iba acompañado también de un cambio de expresión de LRP5, correceptor de Wnt. Se observó un incremento estadísticamente significativo de la expresión LRP5 dependiente de la concentración de estímulo. Estos resultados sugieren que el SrRn actúa a través del ligando Wnt1 y del receptor LRP5 para activar la cascada de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina.

### ***El estroncio penetra en las células cuando se encuentra en forma de sal ranélica y regula los niveles de calcio intracelular***

Poco se sabe del mecanismo de internalización del ion Sr al citosol; puede ingresar directamente a la célula o bien el efecto de activación que se observa se debe a una acción externa. Por tal motivo, se determinaron los niveles de Sr intracelular en preosteoblastos murinos tratados con las distintas sales de Sr durante tres días, mediante espectrometría de masas. Los resultados revelaron que hay mayor detección de Sr en el citoplasma de las células cuando se administra en forma de ranelato, en comparación con las otras sales estudiadas. Además, se confirmó mediante microscopía, utilizando la sonda Fura-2, que el SrRn penetra en las células regulando los niveles de Ca intracelular. Como se observa en la imagen, el tratamiento con SrRn reduce los niveles de Ca intracelular, que se

restablecen al añadir  $\text{CaCl}_2$ . Asimismo, el tratamiento con  $\text{SrCl}_2$  o  $\text{SrOH}_2$  no produce variaciones en los niveles de calcio intracelular. Estos hallazgos confirman nuevamente que el catión Sr unido al anión ranelato es responsable de los efectos de activación de la osteogénesis, y que el ácido ranélico influye en la eficiencia de internalización en preosteoblastos, lo que sugiere que esta introducción es fundamental para desencadenar los eventos celulares.

## Discusión

El SrRn es un agente antirresortivo aprobado en Europa para el tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura vertebral y de cadera que no pueden tolerar otros agentes antiosteoporóticos. Además, se recomienda su uso para tratar la osteoporosis en hombres con alto riesgo de fractura. Sin embargo, su mecanismo de acción no está claro todavía. Numerosos ensayos clínicos han mostrado que el Sr mejora significativamente la calidad ósea e incrementa la fuerza ósea a través de cambios en las propiedades de la matriz del hueso y la densidad mineral.<sup>20,21</sup> Estudios *in vitro* confirman la regulación mediada por Sr en la osteogénesis, mostrando que inhibe la resorción ósea inducida por osteoclastos, así como la activación y diferenciación de estos,<sup>22</sup> y que estimula la proliferación y diferenciación de preosteoblastos y la subsecuente función formadora de hueso mediada por estas células. El Sr también promueve la formación de nódulos similares a los de los huesos largos en cultivos osteogénicos, y acelera la adquisición del fenotipo osteoblástico en células preosteoblásticas.<sup>23</sup> Esta molécula resulta un atractivo modelo para estudiar y entender los mecanismos de osteoformación, área que no ha sido muy explotada hasta la fecha. El avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares que desencadenan la osteogénesis nos conduciría a nuevas dianas moleculares con potencial desarrollo de fármacos más efectivos, y es este el objetivo principal de nuestro trabajo de investigación.

En este estudio se comparó el efecto de tres sales de Sr diferentes sobre preosteoblastos murinos MC3T3-E1, utilizando  $\text{CaCl}_2$  como control de efecto positivo. Nuestros resultados demuestran que el Sr promueve la proliferación y diferenciación celular, así como la mineralización, pero su efecto es dependiente del anión al que está unido. La mineralización de la matriz ósea es el evento final de la osteogénesis.<sup>24</sup> En el medio de cultivo utilizado para el crecimiento de las células osteoblásticas está presente el fosfato orgánico, lo que nos permite estudiar la formación de depósitos minerales que contienen hidroxiapatita.<sup>25</sup> Entre los compuestos estudiados, el Sr unido al ranelato resultó ser el más potente inductor de la mineralización en comparación con las otras sales de Sr, e incluso la de Ca, utilizada como control positivo de mineralización. Este proceso estuvo acompañado por un discreto incremento de la actividad ALP asociado con el fenotipo de osteoblastos. Sin embargo, la mayor actividad ALP se observó con el Sr unido tanto al cloruro como al hidróxido, mostrando la variabilidad de la acción del catión según el soporte aniónico que lo acompañe. Es importante destacar que las células usadas en este estudio han sido ampliamente caracterizadas y resultan un excelente modelo para estudios de mineralización, pero presentan baja expresión de ALP. Se han caracterizado otros subclones de la misma línea celular que tienen una elevada actividad ALP y no tienen capacidad mineralizan-

te.<sup>26</sup> Además, es bien conocido que se necesita poca actividad ALP (0.05 U/mg) para obtener fósforo inorgánico *in vitro*.<sup>27</sup> Se ha observado que las células mesenquimáticas de médula ósea, con baja actividad ALP, fueron capaces de mineralizar.<sup>28</sup> Por lo tanto, la actividad ALP observada en las muestras estimuladas con SrRn sería suficiente para producir una matriz de mineralización. Esto último quedó demostrado con la inducción de la formación de focos mineralizados que progresó en los tiempos estudiados de 0, 7 y 21 días. Otros experimentos realizados con estímulos con ácido ascórbico necesitaron tiempos más prolongados para detectar focos de mineralización, de 2 a 3 semanas,<sup>27</sup> lo que demuestra la eficacia de la acción del SrRn. Acorde con nuestros resultados, la OCN también incrementó con el tiempo de estímulo y fue dependiente del tipo de sal, detectándose los máximos valores con SrRn en todos los tiempos estudiados. La OCN es una proteína no colágena de 5 kDa, característica del hueso, producida únicamente por células de estirpe osteoblástica, y se relaciona con el proceso de mineralización ósea.<sup>29</sup> Después de su síntesis, la mayor parte se incorpora a la matriz extracelular del hueso, pero pequeñas cantidades se liberan a la circulación, considerándose un marcador de formación y recambio óseo.<sup>30-32</sup> Bakker y colaboradores han informado, además, que la OCN reduce la osteoclastogénesis 1.9 veces. Este resultado demuestra la existencia de señales paracrinas entre osteoclastos y osteoblastos afectados positivamente por sales de Sr.<sup>33</sup> Puesto que el elevado grado de mineralización observado y el aumento de biomarcadores de osteoformación (OCN y ALP) solo los pueden ocasionar osteoblastos maduros, la sal SrRn resultó un excelente modelo para estudiar los procesos moleculares que desencadenan la osteogénesis o formación ósea.

En la última década se han sugerido algunos mecanismos del Sr que inducen la osteogénesis.<sup>34</sup> Uno de los mecanismos está relacionado con la activación de la ruta ERK. La segunda hipótesis es que el Sr puede inhibir la resorción ósea incrementando la osteoprotegerina (OPG) y decreciendo la activación del ligando del factor nuclear kappa- $\beta$  (RANKL) por los osteoblastos. La OPG es una proteína que inhibe al RANKL, necesario para la activación y diferenciación de osteoclastos, ocasionando la degradación ósea.<sup>34</sup> El tercer mecanismo es que, por su similitud con el Ca, el Sr podría ser capaz de activar al receptor sensor del calcio (CaSR), lo que resulta en la producción de inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) desencadenando la cascada MAPK con la replicación osteoblástica. Sin embargo, se ha descrito que ratones *knockout* [CaSR(-/-)] y la forma salvaje [CaSR(+/+)], han presentado un incremento de la replicación y diferenciación de osteoblastos en presencia de sales de Sr.<sup>35</sup> Tal vez, esta última cascada de señalización ha sido la más extensamente estudiada por los investigadores. Esto indica que el Sr actuaría también de forma independiente al CaSR, y que existirían otros mecanismos de acción. Nuestro trabajo demuestra la activación de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina en presencia de la sal SrRn. Detectamos mediante *Western blot* e inmunofluorescencia la traslocación nuclear de  $\beta$ -catenina desfosforilada cuando el Sr está unido al ácido ranélico, actuando a través del ligando Wnt1 y el receptor LRP5. Estos resultados demuestran no solo que el SrRn es mejor activador que el  $\text{CaCl}_2$  de la mineralización y diferenciación osteoblástica, sino que, a diferencia del SrRn, el  $\text{CaCl}_2$  no promueve la traslocación nuclear de  $\beta$ -catenina. Estos hallazgos sugieren que los efectos de la sal SrRn pueden deberse,

también, a mecanismos de acción independientes del CaSR, a diferencia de otros trabajos.<sup>36</sup> Otros autores utilizaron para obtener la sal SrRn una combinación de Na<sub>2</sub>Rn con SrCl<sub>2</sub>,<sup>37-39</sup> en este trabajo hemos empleado una preparación de SrRn íntegra con un porcentaje de conjugación del 100%, similar a la que reciben las mujeres para el tratamiento de la osteoporosis. Por este motivo, estos resultados arrojan evidencias de la importancia del anión ranelato en los efectos osteogénicos que, hasta la fecha, se han atribuido únicamente al catión Sr.

El calcio es un catión abundante utilizado en numerosas cascadas de señalización celular en un amplio número de tipos celulares. Además, se ha observado que los osteoblastos presentan un elevado nivel de expresión de canales de calcio que son esenciales para la adecuada fisiología de estas células.<sup>40</sup> Se observó que el Sr unido al ranelato penetra en el citoplasma celular de los osteoblastos de forma más efectiva que las otras sales, hallazgo que no había sido previamente descrito. Se desconocía que el Sr es capaz de internalizarse en el citoplasma celular, asumiendo que su acción era principalmente externa mediada por diferentes receptores de membrana como el CaSR. Esta incorporación desencadenaría un cambio en el flujo del Ca intracelular. Se ha informado que el uso de inhibidores de canales de Ca, como la nifedipina, bloquea también la acción positiva del Sr en los osteoblastos.<sup>41</sup> Es necesario diferenciar entre la señalización mediada por Ca y el Ca como mineral. La concentración normal de Ca generalmente permanece entre 50 y 150 mM. La estimulación por agonistas del Ca o tratamientos farmacológicos que liberan Ca

intracelular puede incrementar la concentración intracelular a niveles de 200-400 nM. Este aumento se mantiene durante algunos minutos hasta restaurar los niveles normales mediante diferentes bombas dependientes de ATP. Las oscilaciones en los niveles de Ca están relacionadas con la estimulación de la secreción, transducción de señales, alteraciones en la expresión de genes, diferenciación celular y apoptosis. Mientras que el Ca como mineral se refiere al Ca<sup>2+</sup> libre que se deposita en el tejido esquelético, y está asociado con un cambio en el *pool* extracelular, el Ca como señal está vinculado con cambios en el *pool* intracelular.<sup>9</sup>

En nuestros resultados se observa esto último, pero también se detecta la incorporación de Sr intracelular, por lo que se requieren futuros estudios en esta dirección para conocer la posible interacción, competición o potenciación de estos cationes en las rutas moleculares que regulan la osteogénesis. Finalmente, en un estudio realizado por nuestro grupo, en el que analizamos cambios de expresión génica global (*microarray*) utilizando una matriz que contiene 28 000 genes de ratón en células MC3T3-E1 estimuladas con 2 mM SrRn, observamos la activación de más de 1600 genes, y los procesos biológicos que cambian con mayor intensidad son aquellos relacionados con la regulación de la transcripción, los procesos metabólicos, el transporte de moléculas y la fosforilación-desfosforilación de proteínas, con muy pocos cambios en procesos que involucran muerte celular y daño al ADN.<sup>42</sup> Esta información, junto con los resultados de este trabajo, abre nuevas ventanas de investigación para comprender mejor el proceso de osteogénesis.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

#### Lista de abreviaturas y siglas

ALP, fosfatasa alcalina; CaSR, receptor sensor del calcio; IP3, inositol-1,4,5-trifosfato; OCN, osteocalcina; OPG, osteoprotegerina; PBS, buffer fosfato; PCR-RT, reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa; RANKL, ligando del factor nuclear kappa-β.

#### Cómo citar este artículo

Fernández Murga ML, Cano A, Rubio Solsona E. Activación de la vía osteogénica Wnt/beta-catenina por sales de estroncio en células de estirpe osteoblástica. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 20(6):4-10, Sep 2022.

#### How to cite this article

Fernández Murga ML, Cano A, Rubio Solsona E. Activation of osteogenic Wnt/beta-catenine pathway by strontium salts in osteoblastic cells. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 20(6):4-10, Sep 2022.

#### Autoevaluación del artículo

La osteoformación todavía es un área del metabolismo óseo que no ha sido muy explorada. Investigaciones en este ámbito son necesarias, no solo para desentrañar los mecanismos relacionados con la pérdida del hueso, sino también con la búsqueda de nuevas dianas moleculares con fines terapéuticos. El estroncio resulta ser un excelente elemento para poder estudiar la osteogénesis.

**¿Qué factores bioquímicos necesitan incrementar significativamente en las células preosteoblásticas que sean indicadores de maduración osteoblástica?**

A, Actividad de fosfatasa alcalina (ALP); B, Concentración de osteocalcina (OCN); C, ALP y OCN; D, Mineralización y concentración de OCN; E, Todos los mencionados.

Corrobore su respuesta en: [www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/159546](http://www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/159546)

#### Conexiones temáticas

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



## Bibliografía

1. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34:1015-1030, 2005.
2. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 423:349-355, 2003.
3. Boyden LM, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 346:1513-1521, 2002.
4. Gong Y, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 107:513-523, 2001.
5. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med* 19:179-192, 2013.
6. Hill TP, Spater D, Taketo MM, Birchmeier W, Hartmann C. Canonical Wnt/beta-catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. *Dev Cell* 8:727-738, 2005.
7. Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev Cell* 8:739-750, 2005.
8. Hwang SY, Putney JW Jr. Calcium signaling in osteoclasts. *Biochim Biophys Acta* 1813:979-983, 2011.
9. Duncan RL, Akanbi KA, Farach-Carson MC. Calcium signals and calcium channels in osteoblastic cells. *Semin Nephrol* 18:178-190, 1998.
10. Dahl SG, et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone* 28:446-453, 2001.
11. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 69:121-129, 2001.
12. Rybchyn MS, Slater M, Conigrave AD, Mason RS. An Akt-dependent increase in canonical Wnt signaling and a decrease in sclerostin protein levels are involved in strontium ranelate-induced osteogenic effects in human osteoblasts. *J Biol Chem* 286:23771-23779, 2011.
13. Barneo-Munoz M, et al. Lack of GDAP1 induces neuronal calcium and mitochondrial defects in a knockout mouse model of charcot-marie-tooth neuropathy. *PLoS Genet* 11:e1005115, 2015.
14. Ammann P, et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 19:2012-2020, 2004.
15. Buehler J, Chappuis P, Saffar JL, Tsouderos Y, Vignery A. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone* 29:176-179, 2001.
16. Barbara A, Delannoy P, Denis BG, Marie PJ. Normal matrix mineralization induced by strontium ranelate in MC3T3-E1 osteogenic cells. *Metabolism* 53:532-537, 2004.
17. Takahashi N, Sasaki T, Tsouderos Y, Suda T. S 12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 18:1082-1087, 2003.
18. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 18:517-523, 1996.
19. Li C, et al. Strontium is incorporated into mineral crystals only in newly formed bone during strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 25:968-975, 2010.
20. Marie PJ, Felsenberg D, Brandi ML. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis. *Osteoporos Int* 22:1659-1667, 2011.
21. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. What about strontium ranelate in osteoarthritis? Doubts and securities. *Mod Rheumatol* 24:881-884, 2014.
22. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 450:11-17, 2002.
23. Almeida MM, et al. Strontium ranelate increases osteoblast activity. *Tissue Cell* 48:183-188, 2016.
24. Aubin JE. Advances in the osteoblast lineage. *Biochem Cell Biol* 76:899-910, 1998.
25. Bellows CG, Heersche JN, Aubin JE. Inorganic phosphate added exogenously or released from beta-glycerophosphate initiates mineralization of osteoid nodules in vitro. *Bone Miner* 17:15-29, 1992.
26. Wang D, et al. Isolation and characterization of MC3T3-E1 preosteoblast subclones with distinct in vitro and in vivo differentiation/mineralization potential. *J Bone Miner Res* 14:893-903, 1999.
27. Quarles LD, Yohay DA, Lever LW, Caton R, Wenstrup RJ. Distinct proliferative and differentiated stages of murine MC3T3-E1 cells in culture: an in vitro model of osteoblast development. *J Bone Miner Res* 7:683-692, 1992.
28. Hoemann CD, El-Gabalawy H, McKee MD. In vitro osteogenesis assays: influence of the primary cell source on alkaline phosphatase activity and mineralization. *Pathol Biol (Paris)* 57:318-323, 2009.
29. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:83-113, vi-vii 2003.
30. Hauschka PV, Wians FH Jr. Osteocalcin-hydroxyapatite interaction in the extracellular organic matrix of bone. *Anat Rec* 224: 180-188, 1989.
31. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 69:990-1047, 1989.
32. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical investigation of osteoporosis. *Osteoporos Int* 3(Suppl 1):81-86, 1993.
33. Bakker AD, Zandieh-Doulabi B, Klein-Nulend J. Strontium ranelate affects signaling from mechanically-stimulated osteocytes towards osteoclasts and osteoblasts. *Bone* 53:112-119, 2013.
34. Pilmane M, Salma-Ancane K, Loca D, Locs J, Berzina-Cimdina L. Strontium and strontium ranelate: Historical review of some of their functions. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 78:1222-1230, 2017.
35. Fromiguet O, et al. Calcium sensing receptor-dependent and receptor-independent activation of osteoblast replication and survival by strontium ranelate. *J Cell Mol Med* 13:2189-2199, 2009.
36. Takaoka S, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. The Calcium-sensing Receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast differentiation and mineralization. *Horm Metab Res* 42:627-631, 2010.
37. Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P, Findla DM. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporos Int* 20:653-664, 2009.
38. Fromiguet O, Hay E, Barbara A, Marie PJ. Essential role of nuclear factor of activated T cells (NFAT)-mediated Wnt signaling in osteoblast differentiation induced by strontium ranelate. *J Biol Chem* 285:25251-25258, 2010.
39. Slater M, Patava J, Mason RS. Role of chondroitin sulfate glycosaminoglycans in mineralizing osteoblast-like cells: effects of hormonal manipulation. *J Bone Miner Res* 9:161-169, 1994.
40. Blair HC, Schlesinger PH, Huang CL, Zaidi M. Calcium signalling and calcium transport in bone disease. *Subcell Biochem* 45:539-562, 2007.
41. Fernandez JM, et al. Strontium ranelate prevents the deleterious action of advanced glycation endproducts on osteoblastic cells via calcium channel activation. *Eur J Pharmacol* 706:41-47, 2013.
42. Fernandez-Murga ML, Serna E, Sanz-Salvador L, Hervás-Lorente A, Portero J, Cano A. Respuesta de preosteoblastos a compuestos de estroncio o calcio: proliferación, diferenciación, mineralización y respuesta génica global. *Osteoporos Metab Miner* 5:133-140, 2013.

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 - La Incidencia de Hospitalización y Cirugía por Fracturas en Mujeres Aumenta de Manera Progresiva durante el Período Puerperal y de Lactancia: Un Estudio de Cohorte Retrospectivo Basado en Registros en Finlandia de 1999 a 2018

Nyrhi L, Kuitunen I, Mattila V y colaboradores

Central Finland Hospital Nova, Jyväskylä; Tampere University, Tampere; Mikkeli Central Hospital, Mikkeli, Finlandia

[Incidence of Fracture Hospitalization and Surgery in Women Increases Steadily during the Puerperal and Lactation Period: A Retrospective Register-based Cohort Study in Finland from 1999 to 2018]

Journal of Bone and Mineral Research 37(7):1279-1286, Jul 2022

*La incidencia de fracturas durante el puerperio y el período de lactancia es más baja que en la población general, pero aumenta de manera progresiva a medida que las madres regresan a la vida y actividades normales durante el primer año después del parto.*

El patrón de incidencia de fracturas difiere según la edad y el sexo. En general, las mujeres sufren más fracturas que los varones. Esta diferencia es más notoria en la vejez. El tipo y la ubicación de las fracturas también varían con la edad. Las fracturas por traumatismo y localizadas en manos y pies son más frecuentes en jóvenes que en adultos mayores. Por el contrario, las fracturas osteoporóticas prevalecen entre adultos mayores. Se sabe que el embarazo y la lactancia alteran el metabolismo del calcio en las mujeres. Durante el embarazo se puede observar osteoporosis transitoria del embarazo (OTE). La fisiopatología de la OTE aún no se comprende completamente y no está claro si las mujeres tienen mayor riesgo de fracturas osteoporóticas al final del embarazo, relacionadas con el parto y durante el período de lactancia. Los efectos del embarazo y la lactancia sobre el metabolismo del calcio se normalizan de manera lenta después de que se reanuda la menstruación normal y finaliza la lactancia.

El propósito de la presente investigación fue calcular la incidencia de fracturas importantes que provocaron hospitalización y cirugía, en mujeres durante el puerperio y el período de lactancia y en la población normal femenina en Finlandia entre 1999 y 2018.

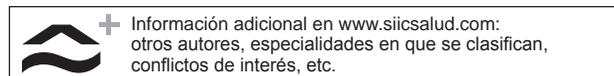
### Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo utilizando la base de datos sociales y de salud nacional de Finlandia. Se incluyeron todas las mujeres de entre 15 y 49 años que fueron hospitalizadas por fracturas e intervenidas quirúrgicamente por fracturas dentro de los 12 meses posteriores al parto, entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2018. Las fracturas se

consideraron tratadas quirúrgicamente si la cirugía se realizó dentro de los 14 días posteriores a la primera hospitalización. Las tasas de incidencia anual se calcularon por 100 000 persona-años. Para la población normal de mujeres de edad similar se calcularon tasas de incidencia ajustadas por edad. Se calcularon las razones de las tasas de incidencia (RTI) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) utilizando la regresión de Poisson. Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para visualizar el momento de la fractura en relación con la cantidad de meses después del parto. Las fracturas se dividieron en subgrupos anatómicos y, posteriormente, se calcularon las incidencias totales. Las fracturas del área espinopélica y los sitios de fracturas osteoporóticas tradicionales se estudiaron por separado. Los análisis estadísticos se realizaron con la versión 4.0.3 del programa R.

### Resultados

Entre 1999 y 2018, 2689 mujeres (promedio de edad: 30 años) fueron hospitalizadas con uno o más diagnósticos de fractura durante los primeros 12 meses después del parto. En esta población se registraron un total de 3140 fracturas, de las cuales el 29% requirió tratamiento quirúrgico. La tasa de incidencia de hospitalización por fractura a 20 años fue de 280/100 000 persona-años (IC 95%: 270 a 290) y de 87/100 000 persona-años para la cirugía por fractura (IC 95%: 61 a 71). La incidencia total de hospitalización por fractura durante los primeros 4 meses después del parto fue de 220/100 000 persona-años (IC 95%: 205 a 235), con un aumento a 310/100 000 persona-años durante los 8 meses siguientes (IC 95%: 297 a 323). Las tasas de incidencia anual variaron de 205 a 381/100 000 persona-años para la hospitalización por fractura, y de 67 a 126/100 000 persona-años para la cirugía por fractura. Entre la población normal, se hospitalizaron un total de 116 309 mujeres (promedio de edad: 33 años) por 152 800 fracturas durante el período de estudio. El 30% de todas las fracturas fueron tratadas quirúrgicamente en la población normal femenina. En este grupo, la incidencia respectiva a 20 años para todas las fracturas fue de 554 por 100 000 persona-años y de 150 por 100 000 persona-años para la cirugía de fracturas. Las mujeres durante el período puerperal y de lactancia sufrieron menos fracturas que la población normal femenina (RTI: 0.51, IC 95%: 0.42 a 0.45). Más de la mitad de todas las fracturas ocurrieron entre 6 y 12 meses después del parto (media de 6.6 meses). La incidencia de hospitalización por fractura demostró un



aumento en el período posparto inmediato, antes de estabilizarse y aumentar lentamente hacia el final del período de seguimiento de 12 meses.

Durante los primeros 4 meses posteriores al parto, la ubicación anatómica más frecuente de fracturas fue el antebrazo (incidencia 56/100 000 persona-años), seguida de la tibia y el tobillo (incidencia 55/100 000 persona-años) y la mano (incidencia 29 /100 000 persona-años). Las fracturas del radio distal representaron el 60% de las fracturas de antebrazo, mientras que las fracturas de la tibia distal representaron el 64% de las fracturas de peroné, tibia y tobillo. La incidencia de hospitalización por fractura pélvica fue de 15/100 000 persona-años y la tasa de tratamiento quirúrgico fue del 22%. Las incidencias a los 12 meses después del parto aumentaron en todas las localizaciones anatómicas. La incidencia de hospitalización por fractura pélvica se redujo a una tasa de incidencia de 12 meses de 9/100 000 persona-años (IC 95%: 7 a 12). Además, la incidencia de cirugía por fractura aumentó de 65/100 000 persona-años a 88/100 000 persona-años. Aunque la incidencia de cirugía por fractura aumentó para la mayoría de las ubicaciones anatómicas de fractura, la incidencia disminuyó para la cirugía por fractura de cabeza, columna y pelvis. Para la población normal de mujeres, todas las ubicaciones de las fracturas fueron más frecuentes en comparación con la población posparto, excepto las fracturas de pelvis, para las cuales la incidencia (13/100 000 persona-años; IC 95%: 10 a 16) fue similar a la de los primeros 4 meses después del parto. La mayor diferencia en la incidencia se observó en las fracturas del muslo, para las cuales la incidencia de la población normal femenina fue 2.6 veces mayor que la de las mujeres posparto. La incidencia de cirugía por fracturas también fue mayor en la población normal en todas las fracturas, excepto por la cirugía de fractura de pelvis, que fue similar en ambos grupos.

Se registraron 852 fracturas espinopélvicas y osteoporóticas típicas durante los primeros 12 meses después del embarazo, con una incidencia total de 76/100 000 persona-años (IC 95%: 71 a 81). La incidencia en los primeros 4 meses después del parto fue de 69/100 000 persona-años (IC 95%: 61 a 78), aumentando un 16% durante los últimos 8 meses hasta 80/100 000 persona-años (IC 95%: 73 a 86). Las tasas de incidencia de fracturas espinopélvicas y osteoporóticas típicas se mantuvieron por debajo de las de la población normal de 127/100 000 persona-años (IC 95%: 104 a 159). La incidencia de cirugía por fracturas espinopélvicas y osteoporóticas típicas se mantuvo similar a los 4 meses y a los 12 meses después del parto. La tasa quirúrgica de fracturas espinopélvicas y osteoporóticas típicas fue comparable a la de la población normal (30%; incidencia 36/100 000 persona-años; IC 95%: 25 a 55). La mayoría de estas fracturas demostraron un ligero aumento en la incidencia desde los primeros 4 meses hasta los últimos 8 meses. El aumento más significativo se observó en las ubicaciones de fracturas osteoporóticas típicas: la columna torácica, el radio

distal, el húmero proximal y el fémur proximal, pero las tasas de incidencia permanecieron por debajo de las de la población normal femenina. Para las fracturas espinopélvicas múltiples y conminutas, la tasa de incidencia a los 4 meses después del parto fue mayor que la de la población normal, 3.2/100 000 persona-años (IC 95%: 1.7 a 5.6). La tasa de incidencia descendió posteriormente a 2.5/100 000 persona-años a los 12 meses del parto (IC 95%: 1.5 a 4.0), y fue la única fractura con mayor incidencia durante los primeros 4 meses tras el parto, en comparación con la población normal. Sin embargo, para estas fracturas la incidencia de cirugía de fractura aumentó de 0.3 (IC 95%: 0.0 a 1.5, 8%) a los 4 meses a 1.1 (IC 95%: 0.5 a 2.1, 42%) a los 12 meses. Todas las fracturas traumáticas de la sínfisis púbica ocurrieron después del parto vaginal.

## Discusión

La incidencia de la mayoría de las fracturas durante los primeros 12 meses después del parto es más baja que la de la población normal femenina. Solo las incidencias de fracturas pélvicas durante los primeros 4 meses posteriores al parto fueron similares a las de la población femenina general de la misma edad. Una cuarta parte de las fracturas que llevaron a la hospitalización durante los primeros 12 meses después del parto requirieron tratamiento quirúrgico. La incidencia de hospitalización por fractura aumentó después de los primeros 4 meses después del parto. Casi un tercio de todas las fracturas se localizaron en el radio distal y el tobillo. Además, casi la mitad de todas las fracturas tratadas quirúrgicamente fueron fracturas de tibia o tobillo. En los primeros 4 meses después del parto, solo las fracturas pélvicas fueron más prevalentes. Las fracturas traumáticas de la sínfisis del pubis fueron características del período puerperal. La menor incidencia de fracturas que requieren hospitalización en mujeres durante el período puerperal y de lactancia podría explicarse, al menos en parte, por el comportamiento de menor riesgo y la abstención del consumo de alcohol. Las incidencias proporcionalmente más altas de fracturas osteoporóticas típicas sugieren la posibilidad de un papel clínico de la OTE. El hecho que las fracturas pélvicas se observaron en mayor número durante el período puerperal y de lactancia en los primeros 4 meses después del parto, respalda la teoría del impacto de la OTE, que se sabe afecta el fémur, la pelvis y la columna lumbar. La cirugía de fracturas pélvicas y de columna también fue más prevalente durante los primeros 4 meses después del parto, lo que podría respaldar la hipótesis de una etiología osteoporótica. Esto, junto con el aumento de peso y la hipocalcemia transitoria, puede conducir a mayor susceptibilidad al traumatismo durante los primeros meses posparto.

## Conclusión

Las incidencias de fracturas durante el puerperio y el período de lactancia son más bajas que en la población general, pero aumentan de manera progresiva a medida que las mujeres regresan a la vida y actividades

normales durante el primer año después del parto. Sin embargo, las fracturas pélvicas ocurren principalmente durante los primeros 4 meses después del parto, con tasas de incidencia similares a las de la población general. Las tasas de cirugía por fractura se mantuvieron estables y relativamente bajas durante el puerperio y el período de lactancia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170893](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170893)

## 2 - Utilización de Tiazidas y Microestructura Esquelética: Resultados de un Estudio Multiétnico

Huynh H, Fan L, Walker M y colaboradores

Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, EE.UU.

[Thiazide use and Skeletal Microstructure: Results from a Multi-ethnic Study]

**Bone Reports** 16(101589):1-6, May 2022

*El uso de tiazidas se asocia con beneficios moderados sobre la densidad mineral ósea (DMO) por área en el tercio del radio, con predominio de hueso cortical, y sobre la DMO volumétrica cortical del radio en las mujeres. Estos efectos sobre el hueso cortical podrían ser beneficiosos en mujeres con osteopenia que utilizan tiazidas por otros motivos, por ejemplo por hipertensión arterial, hipercalciuria o nefrolitiasis recurrente.*

Las tiazidas, una de las clases de fármacos más usados para el tratamiento inicial de la hipertensión arterial leve, aumentan la reabsorción tubular de calcio y disminuyen la excreción urinaria de calcio, es decir que generan un equilibrio positivo, posiblemente asociado con aumento de la densidad mineral ósea (DMO) por área (DMOa) o con disminución de la pérdida de hueso relacionada con el envejecimiento.

En un amplio estudio de observación, las mujeres tratadas con diuréticos del grupo de las tiazidas presentaron mayor masa ósea en el radio distal y en el calcáneo, en comparación con las pacientes que nunca habían utilizado estos agentes. Sin embargo, se dispone de poca información en este sentido proporcionada por estudios clínicos controlados y aleatorizados. Uno de estos trabajos sugirió un posible efecto diferencial de la hidroclorotiazida (HCTZ) sobre la DMOa en localizaciones esqueléticas con predominio de hueso cortical, en vez de hueso trabecular, por ejemplo en los brazos y las piernas, aunque no es otros sitios esqueléticos, como cadera total o columna. En otro estudio a gran escala, de 3 años de duración, también se observaron efectos beneficiosos en cadera y columna, pero en dicho trabajo no se incluyó la valoración del antebrazo. Además, no todos los estudios refirieron efectos positivos de las tiazidas sobre la DMOa.

Por su parte, los resultados de estudios de observación en los cuales se analizaron los efectos de las tiazidas sobre el riesgo de fracturas no han sido homogéneos. Algunos sugirieron una reducción del riesgo de fracturas de cadera en asociación con

el uso de tiazidas. En un análisis de Medicare, con participantes del *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), los pacientes asignados a tratamiento con clortalidona, en comparación con otros tipos de antihipertensivos, tuvieron riesgo reducido de fracturas de cadera o pelvis. En cambio, otras investigaciones sugirieron posibles efectos negativos de las tiazidas sobre el riesgo de fracturas, por medio de la reducción de la concentración de sodio y el aumento del riesgo de caídas. Por lo tanto, el efecto neto de las tiazidas sobre la salud esquelética aún no se conoce con precisión.

La tomografía computarizada periférica cuantitativa de alta resolución (*high resolution peripheral quantitative computed tomography* [HR-pQCT]) es un procedimiento no invasivo que permite realizar mediciones de la DMO volumétrica (DMOv) y de la microarquitectura y la rigidez del esqueleto; hasta ahora esta técnica no se aplicó para conocer los efectos de las tiazidas sobre el esqueleto.

La HCTZ y otras tiazidas podrían ser alternativas eficaces para la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas, al retrasar la pérdida de masa ósea en adultos de edad avanzada. En el presente estudio se compararon la DMOv, la microarquitectura esquelética, la mecánica ósea, las caídas y las fracturas prevalentes en pacientes tratados o no con tiazidas. Específicamente se analizó la hipótesis de que el uso de estos fármacos se asociaría con efectos beneficiosos sobre la microestructura esquelética, especialmente a nivel cortical.

### Pacientes y métodos

En el estudio transversal se comparó la salud esquelética de mujeres y hombres de edad avanzada tratados con tiazidas, respecto de aquellos no tratados con estos fármacos, participantes de un estudio longitudinal de cohorte de sujetos de edad avanzada, el *Washington Heights Hamilton Heights In Community Aging Project* (WHICAP), patrocinado por el NIH.

En la investigación se incluyeron sujetos de edad avanzada (más de 65 años) de diversas etnias, residentes en la región norte de Manhattan. La cohorte original fue reclutada en 1992; los pacientes que aceptaron participar en el presente estudio fueron sometidos en una ocasión a densitometría de rayos x de energía dual (DXA) y a HR-pQCT, y completaron un cuestionario acerca de la salud general y el antecedente de fracturas.

Para el presente análisis transversal se incluyeron 599 pacientes que realizaron los estudios por imágenes entre 2019 y 2021: 401 mujeres (299 no tratadas con tiazidas y 102 tratadas con estos fármacos) y 198 hombres (168 no tratados y 30 tratados con tiazidas).

Mediante DXA se calculó la DMOa en columna (L1 a L4), cuello femoral, cadera total y radio. Se estimaron los puntajes T a partir de los datos de referencia para poblaciones caucásicas. También se calculó el puntaje de hueso trabecular (*spine trabecular bone score* [TBS]) y se valoraron las fracturas laterales de vértebras, entre T4 y L5. Se identificaron los pacientes con fracturas vertebrales, sobre la base de los criterios de

la *International Society for Clinical Densitometry*, con el método semicuantitativo de Genant; las fracturas por compresión pudieron ser leves, moderadas o graves, en presencia de una reducción de la altura vertebral de entre 20% y 25%, de entre 26% y 40% o de más de 40%, respectivamente. Los autores recuerdan que el método visual semicuantitativo de Genant se considera la técnica estándar para el diagnóstico de fracturas vertebrales.

Se realizó HR-pQCT de radio distal no dominante (4% de la longitud del miembro) y de tibia (a 7.3% de la longitud), en los casos sin contraindicación para la medición, como antecedente de fractura o implantes metálicos; en estos casos se efectuaron mediciones de la extremidad contralateral. Se determinó la microestructura morfológica. Mediante análisis de elementos microfinitos se determinó la rigidez o fortaleza ósea.

Mediante cuestionarios especiales se conocieron los antecedentes clínicos, los hábitos de vida, las medicaciones utilizadas (incluido el uso de tiazidas) y el antecedente de caídas en los 12 meses previos. La ingesta diaria de calcio y vitamina D se conoció con cuestionarios validados de frecuencia alimentaria. Los participantes completaron la *Physical activity scale for the elderly* (PASE).

Las diferencias demográficas y esqueléticas entre los grupos se conocieron con pruebas de la *t* o de Fisher. Se aplicaron modelos lineales generales o modelos de regresión logística, con ajuste por múltiples variables.

## Resultados

Al inicio, las mujeres tratadas con tiazidas tenían peso 11.3% más alto e índice de masa corporal (IMC) 11.8% más alto ( $p < 0.0001$  en los dos casos), respecto de las mujeres no tratadas. La ingesta de calcio y vitamina D tendió a ser más baja en los pacientes que utilizaban tiazidas. En general, los sujetos tratados con tiazidas eran no caucásicos o hispanos. Los pacientes que recibían tiazidas tuvieron, con mayor frecuencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y más comúnmente utilizaban betabloqueantes; en cambio, consumían menos alcohol, respecto de los sujetos no tratados.

No se registraron diferencias entre los grupos en la edad, el antecedente de fracturas y caídas; los años desde la menopausia; el puntaje de la PASE; la frecuencia de tabaquismo, diabetes, cáncer, nefrolitiasis, enfermedad renal o hepática, y el uso de esteroides y fármacos para la osteoporosis.

Los valores de DMOa sin ajuste fueron entre 5.3% y 8.8% más altos en el cuello femoral, la cadera total y el tercio de radio en las mujeres que usaban tiazidas, en comparación con las no tratadas; no se observaron diferencias entre los grupos para la DMOa en la columna lumbar.

En los modelos con ajuste por edad y peso, edad, peso y raza, o edad, peso, etnia y otras variables, la DMOa siguió siendo más alta en el radio en mujeres

tratadas con tiazidas. La DMOa en el radio fue 2.4% más alta ( $p < 0.05$ ) en los modelos finales con ajuste, en las pacientes tratadas con tiazidas, respecto de las no tratadas.

No se observaron diferencias entre los grupos en el TBS, antes o después del ajuste según múltiples variables de confusión. La prevalencia de fracturas vertebrales por compresión fue más elevada en los pacientes tratados con tiazidas, respecto de los no tratados (20.9%, en comparación con 9.3%), en los modelos sin ajuste ( $p = 0.006$ ) y en los modelos finales con ajuste ( $p < 0.05$  en todos los casos). Entre las mujeres con fracturas vertebrales por compresión, no se observaron diferencias en el número de fracturas entre aquellas tratadas y las no tratadas.

En los modelos sin ajuste, la DMOv cortical y la rigidez ósea en la HR-pQCT fueron 3.2% y 8.2% más altas en el radio, respectivamente, entre las mujeres tratadas con tiazidas, respecto de las pacientes que no usaban estos fármacos ( $p < 0.05$  en ambos casos). En los modelos con ajuste, la diferencia observada en la DMOv cortical en el radio en las mujeres se mantuvo. Luego de considerar la edad, el peso, la raza, la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el consumo de alcohol y los fármacos utilizados, la DMOv cortical promedio ajustada fue 2.4% más alta entre las pacientes que usaban tiazidas, respecto de las que no recibían estos fármacos ( $p = 0.03$ ). En cambio, la diferencia en la rigidez en radio se atenuó y dejó de ser significativa. No se registraron diferencias en otras mediciones de densidad o de microestructura en el radio.

En los estudios de la tibia, la densidad cortical en los modelos sin ajuste, el espesor y la rigidez fueron más altos en mujeres tratadas con tiazidas, en comparación con las no tratadas ( $p < 0.05$  en todos los casos); luego del ajuste por covariables, las diferencias disminuyeron y dejaron de ser significativas en todos los modelos.

No se registraron diferencias en los índices trabeculares en la tibia en los modelos finales con ajuste. Tampoco se observaron diferencias en el hueso cortical en la tibia en los modelos finales con ajuste.

En el subgrupo de mujeres de raza negra, las pacientes tratadas con tiazidas ( $n = 40$ ) tuvieron DMOa más alta en radio, en comparación con las no tratadas ( $n = 40$ ), en los modelos con ajuste según edad, peso y etnia (0.672 g/cm<sup>2</sup> en promedio, en comparación con 0.640 g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ). La diferencia fue marginal cuando se consideraron la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el consumo de alcohol, el uso de betabloqueantes y el uso actual de fármacos para la osteoporosis ( $p = 0.07$ ). No se observaron diferencias en los parámetros corticales o en la rigidez en la HR-pQCT.

Entre los hombres no se observaron diferencias en la DMOa, el TBS, la prevalencia de fracturas vertebrales, la microestructura ósea o la rigidez esquelética en los modelos sin ajuste, ni en los modelos ajustados.

## Conclusión

En el presente estudio, las mujeres tratadas con tiazidas tuvieron mayor peso y mayor IMC y, por lo

general, fueron no caucásicas, en comparación con las mujeres no tratadas con estos fármacos. En los modelos con ajuste se comprobó DMOa promedio 3.2% más alta en el radio en las mujeres tratadas, respecto de las no tratadas.

Asimismo, la DMOv promedio en el radio, en los modelos con ajuste, fue 2.4% ( $p = 0.03$ ) más alta entre las mujeres tratadas, respecto de las no tratadas. Los resultados de la densitometría fueron similares en el subgrupo de mujeres de raza negra. En los hombres, no se observaron diferencias en la DMOa ajustada ni en los parámetros de esqueleto cortical en la DXA y la HRpQCT, respectivamente.

Por lo tanto, el uso de tiazidas se asocia con DMOa moderadamente más alta en el tercio del radio predominantemente cortical, y con DMOv cortical en el radio más alta en mujeres. Los efectos de las tiazidas sobre el hueso cortical podrían asociarse con otros beneficios esqueléticos en mujeres tratadas con estos fármacos por hipertensión arterial, hipercalciuria o nefrolitiasis recurrente.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170901](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170901)

### 3 - La Exposición Acumulada a Estrógenos Endógenos Está Asociada con el Riesgo de Fracturas en la Posmenopausia: El Estudio Women's Health Initiative

LeBlanc E, Hovey K, Crandall C y colaboradores

Center for Health Research, Portland; State University of New York, Buffalo; University of California, Los Angeles, EE.UU.

[Cumulative Endogenous Estrogen Exposure is Associated with Postmenopausal Fracture Risk: The Women's Health Initiative Study]

Journal of Bone and Mineral Research 37(7):1260-1269, Jul 2022

*Los resultados del presente estudio confirman la hipótesis que una duración más prolongada del tiempo de exposición a estrógenos endógenos se asocia con menor riesgo de fracturas.*

El sistema reproductivo de la mujer regula la incorporación y la pérdida de tejido óseo a lo largo de toda la vida. La secreción de estrógenos es el principal factor responsable del aumento de densidad mineral ósea (DMO), y su pico está entre los 25 años y los 35 años. La secreción de estrógenos luego se estabiliza y ayuda a mantener la DMO hasta la menopausia, cuando la disminución de esteroides sexuales lleva a una rápida pérdida de tejido óseo.

Algunos factores relacionados con los estrógenos (edad en la menarca, edad en la última menstruación, regularidad de los ciclos menstruales) pueden ser indicadores de la exposición a estrógenos endógenos, y constituir, por lo tanto, potenciales factores de riesgo de fracturas clínicas, aunque estas asociaciones no han sido debidamente clarificadas en investigaciones previas. El estudio *Women's Health Initiative* (WHI) puede

brindar información sobre fracturas posmenopáusicas a partir de una numerosa cohorte de mujeres con largo tiempo de seguimiento, y con descripción de la exposición a estrógenos endógenos de las participantes en un período prolongado, lo que permite el análisis de la asociación entre el riesgo de fracturas y las características reproductivas.

En el presente estudio, los autores prueban la hipótesis de que las mujeres con características reproductivas indicativas de baja exposición a estrógenos endógenos a lo largo de la vida (período más corto entre la menarca y la menopausia, menstruaciones irregulares) tienen riesgo aumentado de fracturas.

#### Pacientes y métodos

El estudio multicéntrico WHI está compuesto por una cohorte que participa en varios ensayos controlados y aleatorizados (ECA), y en un estudio de observación. Fue diseñado para evaluar el impacto de la hormonoterapia posmenopáusica, de la modificación de la dieta y del aporte complementario de calcio y vitamina D sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), de fracturas, de cáncer de mama y de cáncer colorrectal en mujeres de edad avanzada.

El estudio WHI incorporó 161 808 mujeres de entre 50 años y 79 años, en 40 centros clínicos de Estados Unidos, entre 1993 y 1998. Un total de 68 132 mujeres participaron en al menos un ECA, y 93 676 mujeres en el estudio de observación. En 2005, 93 567 participantes consintieron además continuar el seguimiento, en el estudio *WHI-Extensión 1*, diseñado para examinar factores de riesgo de ECV, de cáncer y de osteoporosis. Los protocolos fueron aprobados por los comités institucionales, y las participantes firmaron un consentimiento informado.

En el presente análisis se incorporaron 150 682 mujeres que tuvieran datos de seguimiento de cualquier fractura clínica, y datos de variables estrogénicas (antecedentes menstruales). Las participantes fueron seguidas hasta 2019. La recolección de los datos fue hecha a través de cuestionarios específicos sobre información demográfica, historia médica personal y familiar, medicaciones, estilo de vida y características de la dieta. Las variables estrogénicas incluyeron edad a la menarca, edad a la última menstruación, antecedentes de períodos irregulares, número de embarazos y haberse sometido a histerectomía u ooforectomía.

El criterio principal de valoración de exposición fueron los años acumulados de exposición a estrógenos endógenos, divididos en 5 categorías (< 30 años, 30 a 35 años, 36 a 40 años, 41 a 45 años y > 45 años). Los criterios secundarios de valoración incluyeron la regularidad de los períodos (irregular, parcialmente regular y regular), la edad de la menarca (< 12 años, 12 años, 13 años, 14 años,  $\geq 15$  años) y la edad de comienzo de la menopausia (< 45 años, 45 a 55 años y > 55 años). El criterio de valoración fue la incidencia de fracturas. Fueron registradas múltiples covariables de interés, incluidos índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, alcoholismo, hormonoterapia, uso de

anticonceptivos orales, embarazos, lactancia, uso de corticoides, complementos vitamínicos, entre otras. Se registraron también las enfermedades concurrentes y las medicaciones de uso crónico.

Las variables se expresaron como medias  $\pm$  desviación estándar, como medianas con rango intercuartílico (RIC), o como distribuciones de frecuencia. Se utilizó el modelo de riesgo instantáneo proporcional de Cox para la estimación de las asociaciones entre los años de exposición estrogénica y la incidencia de fracturas. Se utilizaron modelos multivariados para ajustar los efectos a la presencia de covariables, especialmente etnia, hormonoterapia y ooforectomía bilateral. Todas las pruebas estadísticas fueron llevadas a cabo con un nivel  $\alpha = 0.05$ .

## Resultados

Después de aplicados los criterios de exclusión, la cohorte de estudio quedó compuesta por 150 682 mujeres, con una mediana de seguimiento de 16.7 años (RIC: 9 a 21 años).

Las mujeres, tanto en el rango superior de años de exposición a estrógenos como en el rango inferior, tuvieron mayor IMC que las mujeres en el rango medio. Las mujeres con menor exposición a estrógenos informaron con mayor frecuencia ciclos irregulares, ooforectomía, hormonoterapia y uso de anticonceptivos orales. Las mujeres con más años de exposición a estrógenos endógenos tuvieron, con mayor frecuencia, menarca precoz, menopausia tardía, mayor número de embarazos o lactancias por más de 12 meses; en este grupo se registró, también con mayor frecuencia, etnia blanca, mayor nivel de educación y menor porcentaje de tabaquismo.

Se hallaron asociaciones significativas entre los años de exposición a estrógenos endógenos y las fracturas totales ( $p < 0.001$ ). Las mujeres con  $< 30$  años de exposición tuvieron un riesgo de fracturas entre 8% y 9% mayor, en relación con las mujeres entre 36 años y 40 años de exposición (quintil medio). Las mujeres con más de 45 años de exposición estrogénica tuvieron un riesgo de fracturas un 9% menor que aquellas del quintil medio (esta asociación fue con las fracturas de extremidades inferiores, no con las superiores). En el caso específico de las fracturas de cadera, las estimaciones de riesgo fueron similares, pero no alcanzaron significación estadística.

La menor edad al comienzo de la menopausia se vinculó con mayor riesgo de fracturas ( $p < 0.001$ ). Las mujeres que experimentaron la menopausia antes de los 45 años tuvieron mayor probabilidad (entre 4% y 8%) de experimentar fracturas. Otras variables cuya presencia estuvo asociada significativamente con mayor incidencia de fracturas fueron mayor edad a la menarca y presencia de ciclos irregulares.

## Discusión y conclusiones

Los resultados de esta investigación indican una asociación entre el tiempo de exposición a estrógenos endógenos y la incidencia de fracturas centrales (cadera, pelvis, columna vertebral) y de miembros inferiores.

El análisis específico de las fracturas de cadera mostró también esta relación, pero sin alcanzar significación estadística, lo que los autores atribuyen a una baja potencia estadística.

La asociación entre el riesgo de fracturas y las características reproductivas de las mujeres no ha sido suficientemente investigada. Los factores reproductivos parecen influir sobre el riesgo de fracturas posmenopáusicas, lo que tiene repercusiones preventivas y terapéuticas, como la detección precoz de la osteoporosis y su tratamiento temprano.

Los resultados del presente estudio confirman la hipótesis de los investigadores de que una duración más prolongada del tiempo de exposición a los estrógenos endógenos se asocia con menor riesgo de fracturas. Los estrógenos tienen un impacto positivo sobre la integridad estructural del hueso. Una menarca tardía da por resultado menor exposición a los estrógenos del hueso en desarrollo, y una menopausia precoz produce una disminución temprana de la DMO. La asociación, sin embargo, no ha sido detectada en todas las investigaciones, debido probablemente a potencia estadística insuficiente y a la presencia de sesgo de recuerdo (las edades inusualmente tempranas o tardías de menarca y de menopausia se recuerdan más que las usuales).

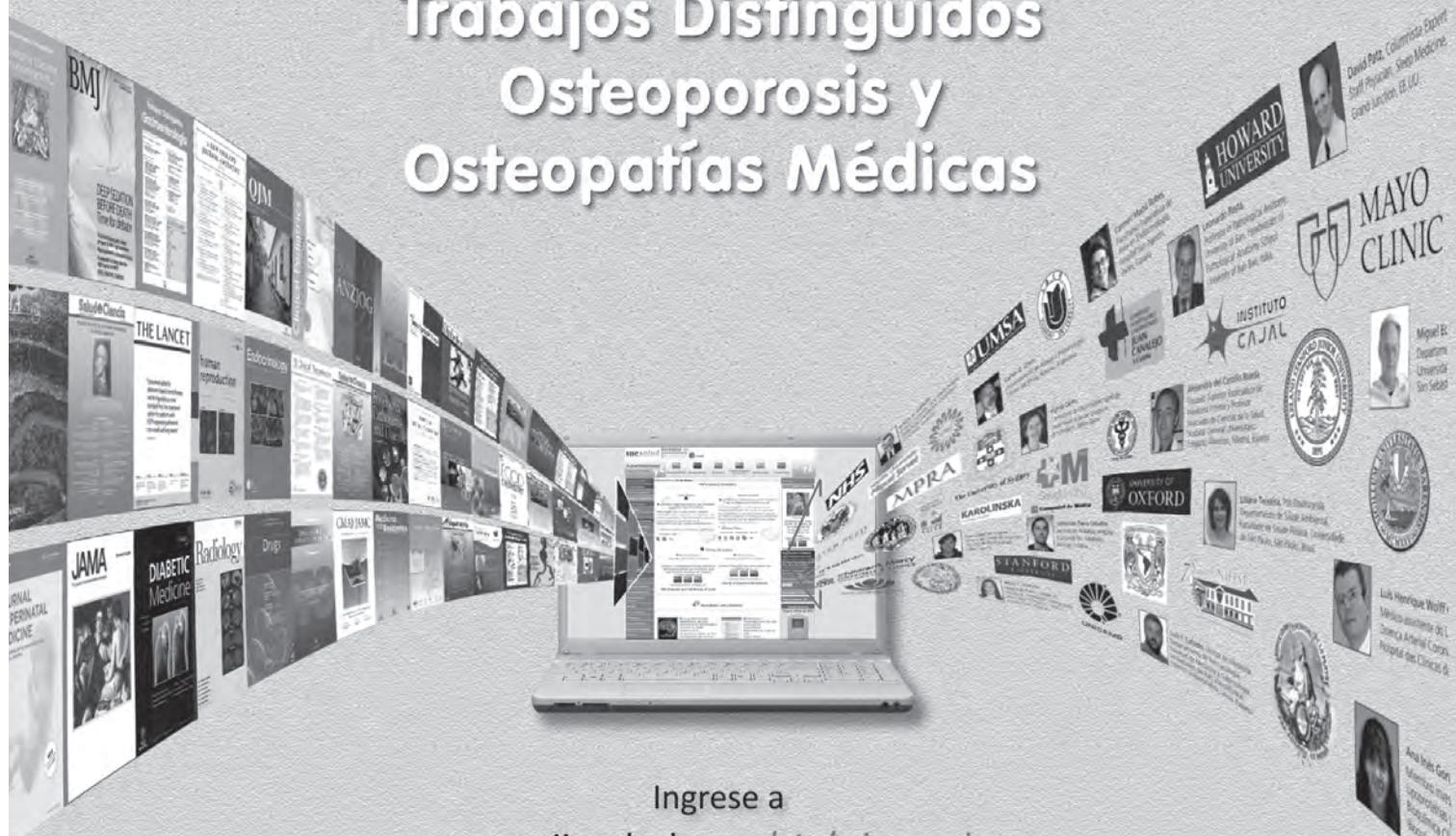
Los ciclos menstruales irregulares están relacionados también con menor exposición a estrógenos, debido a que hay mayor tiempo transcurrido en la fase folicular, durante la cual los valores de estrógenos circulantes son relativamente bajos.

Los autores mencionan algunas fortalezas del estudio: i) gran número de participantes ( $n > 150\,000$ ); ii) gran número de minorías étnicas; iii) duración prolongada del seguimiento; iv) disponibilidad de datos sobre otros factores de riesgo de osteoporosis. Enumeran, asimismo, algunas limitaciones: 1) la incidencia de fracturas fue tomada de autoinformes, por lo que no puede descartarse el subregistro; 2) el recuerdo de las edades de inicio de la menarca y de la menopausia puede ser poco exacto, especialmente si las edades no están en valores extremos; 3) el estudio WHI fue hecho sobre voluntarias, que tienden a ser más sanas que la población general, por lo que la incidencia de fracturas puede haber sido subestimada; 3) no fueron considerados todos los factores relacionados con el estilo de vida.

En conclusión, el tiempo de exposición durante la vida a estrógenos endógenos se asocia con la incidencia de fracturas posmenopáusicas. Una pesquisa rutinaria de los factores de riesgo podría mejorar las estrategias de prevención primaria de fracturas en mujeres.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

[www.siicsalud.com/cis/td-tm.php](http://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

## 4 - Bisfosfonatos y Densidad Mineral Ósea en Pacientes con Enfermedad Renal Terminal y Trasplante Renal: Una Experiencia de 15 Años en un Único Centro

Hauck D, Nery L, Girgis C y colaboradores

University of Sydney, Sidney; Royal North Shore Hospital, St Leonards, Australia

[*Bisphosphonates and Bone Mineral Density in Patients with End-stage Kidney Disease and Renal Transplants: A 15-year Single-centre Experience*]

**Bone Reports** 16(101178):1-9, Mar 2022

*La enfermedad renal crónica es una afección que aumenta anualmente, con una incidencia de 11 cada 100 000 personas en Australia, y causal de 1.8 millones de internaciones anuales en todo el mundo.*

La enfermedad renal crónica (ERC) es una afección que aumenta anualmente, con una incidencia de 11 cada 100 000 personas en Australia, y causal de 1.8 millones de internaciones anuales en todo el mundo. La ERC en estadio 5 es definida como una tasa de filtración glomerular estimada (eTFG) menor de 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con hemodiálisis.

En estos pacientes, la homeostasis mineral suele estar comprometida y se observan cuadros como deficiencia de vitamina D, paratiroidismo secundario e hiperfosfatemia interdependiente. A la conjunción de la ERC con estas enfermedades se la conoce como trastornos óseos asociados con ERC (TO-ERC), y suelen coexistir con la osteoporosis, lo que incrementa el riesgo de fracturas. Los pacientes hemodializados suelen tener mayor riesgo de fracturas vertebrales y de cadera que la población general.

Si bien los bisfosfonatos (BF) son algunos de los fármacos de primera elección para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, están contraindicados en pacientes con ERC en estadio 5, dado que son excretados de forma renal sin metabolizar. Algunas pacientes con esta afección reciben BF dado que reducen la incidencia de fracturas, aunque no hay evidencia al respecto en la ERC en estadios 4 y 5 en particular.

Existe preocupación respecto del riesgo que presentan los BF para precipitar la enfermedad ósea adinámica en pacientes con ERC, aunque esta evidencia está limitada a trabajos de número muestral bajo. Por otro lado, los BF podrían ser beneficiosos en los TO-ERC, especialmente en pacientes con alta tasa de recambio óseo y fracturas recurrentes.

Debido a las desregulaciones bioquímicas complejas en esta condición, un diagnóstico de osteoporosis es dificultoso, aunque las guías clínicas más recientes sugieren que el empleo de exámenes de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) confiere un beneficio neto.

Las revisiones de bibliografía más recientes sugieren que existiría un beneficio al emplear BF en la preservación de la densidad mineral ósea (DMO) y en la prevención de fracturas en pacientes con trasplante renal.

Este estudio presenta la experiencia de una institución a lo largo de 15 años en el empleo de BF, en pacientes con ERC, para determinar los resultados sobre la salud ósea, especialmente en cuanto a la DMO y los marcadores de enfermedad ósea y renal.

### Metodología

Se extrajeron datos de historias clínicas de pacientes que fueron tratados con DXA en un hospital australiano; estas historias clínicas tenían datos de DMO, y fueron realizadas entre 2005 y 2020. Se obtuvo una lista preliminar de 273 pacientes que se encontraban en lista de espera para trasplante renal o habían recibido uno, con ERC y hemodiálisis. Todos estos pacientes tenían ERC en estadios 4 o 5 (eTFG < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Se recolectaron valores absolutos de DMO de la columna lumbar y de la cadera total, al momento del diagnóstico y al momento de la última medición. Se calculó el tiempo promedio entre análisis para cada paciente. Además, se obtuvieron las variables demográficas y clínicas, especialmente las relacionadas con la ERC. Se calculó el cambio neto en DMO al restar el valor de la medición más reciente respecto de la medición inicial. Se calculó el cambio anualizado al dividir el cambio neto por el tiempo entre cada medición.

Se analizó el uso de BF en estos pacientes, al evaluar los registros médicos. Se empleó el test de ANOVA para la comparación de la tasa de cambio entre grupos, y el test de Kruskal-Wallis y de jerarquías de Wilcoxon para los análisis de sensibilidad.

### Resultados

Un total de 273 pacientes cumplieron los requisitos de inclusión, de los cuales finalmente se incorporaron 148. Ochenta y tres tuvieron un trasplante renal al momento del estudio y 65 no recibieron trasplante. Entre los pacientes trasplantados, 28 individuos (11 varones y 17 mujeres) recibieron BF (BF-T), mientras que 55 no los recibieron (nBF-T). Por otro lado, en el grupo no trasplantado, 22 pacientes (9 varones y 13 mujeres) recibieron BF (BF-nT), mientras que 41 sujetos no los recibieron (nBF-nT).

Entre los pacientes no trasplantados, el 42% de aquellos que recibieron BF estaba recibiendo diálisis; esta proporción llegó al 78% en el grupo que no recibió BF.

La edad promedio fue de 51.9 ± 12.2 años y 50.4 ± 13.4 años para trasplantados y no trasplantados, respectivamente.

El grupo de BF-T tuvo una DMO menor que los del grupo de nBF-T (0.910 ± 0.156 g/cm<sup>2</sup> vs. 1.033 ± 0.188 g/cm<sup>2</sup>, respectivamente, p = 0.003). Los pacientes no trasplantados tuvieron una tendencia a tener una DMO en columna menor al inicio del estudio (0.932 ± 0.134 para tratados con BF vs. 1.012 ± 0.196 g/cm<sup>2</sup> para no tratados; p = 0.07) y una DMO para cadera significativamente menor (0.689 ± 0.140 g/cm<sup>2</sup> para tratados con BF frente a 0.814 ± 0.172 g/cm<sup>2</sup> para no tratados; p < 0.008). No se observaron diferencias significativas entre las DMO de ambos sitios para

pacientes trasplantados y no trasplantados tratados con BF.

El tiempo promedio de tratamiento con BF fue de  $4.2 \pm 3.1$  años y  $2.5 \pm 1.8$  años para pacientes trasplantados y no trasplantados, respectivamente; el fármaco más empleado fue el risedronato, seguido por el pamidronato, el ácido zoledrónico y el alendronato.

Se observó mayor proporción de fracturas en el grupo de BF-T, en comparación con los nBF-T (39.2% frente a 3.6%, respectivamente).

De igual manera, los pacientes del grupo de BF-nT tuvo mayor probabilidad de fracturas que los del grupo de nBF-nT (45.8% frente a 12%).

Se observó un declive significativo en la DMO lumbar en el grupo de nBF-T, en comparación con el grupo de BF-T (nBF-T =  $-0.064 \pm 0.050$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $0.054 \pm 0.055$  g/cm<sup>2</sup>;  $p = 0.001$ ). Por otro lado, el grupo de BF-nT no tuvo un efecto significativo sobre la DMO de esta zona, comparado con el grupo de nBF-nT ( $-0.020 \pm 0.054$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $0.001 \pm 0.063$  g/cm<sup>2</sup>, respectivamente;  $p = 0.63$ ).

Por otro lado, todos los grupos tuvieron pérdidas significativas netas, y sin bien los BF tuvieron un efecto en los pacientes trasplantados, este no fue significativo comparado con los sujetos no trasplantados que recibieron BF.

## Discusión

El TO-ERC es una enfermedad compleja que resulta de un período prolongado de desregulación mineral y hormonal que, finalmente, genera fracturas y mortalidad. Se desconoce el tratamiento óptimo de esta afección, aunque se emplean agentes farmacológicos antirresorción ósea. Este trabajo describe el empleo de BF en pacientes con ERC a lo largo de 15 años en un hospital australiano, e identifica factores que pueden determinar la existencia de un beneficio.

Los pacientes que recibieron BF tuvieron mayor DMO inicial y menos probabilidad de sufrir fracturas previas, de acuerdo con lo conocido para individuos con osteoporosis. Los pacientes con evidencia bioquímica de recambio óseo elevado no fueron tratados con estos fármacos, en general.

A lo largo del periodo de estudio, el empleo de BF en pacientes con ERC en estadios 4 y 5 no generó cambios en los parámetros bioquímicos y no se asocian con eventos adversos serios detectables, tanto en sujetos trasplantados como en no trasplantados. Además, los BF no tuvieron un impacto en la eTFG de los primeros.

Luego de realizar un ajuste por edad, fracturas previas y DMO inicial, los BF prevendrían la disminución de la DMO lumbar en pacientes trasplantados. Sin embargo, la DMO de la cadera disminuyó en estos pacientes, independientemente del estado de trasplante o del empleo de BF.

Durante el período en estudio, todos los pacientes tuvieron disminuciones en la DMO de la cadera, independientemente del empleo de BF. Si bien los resultados de este trabajo concuerdan con lo reportado previamente por otros autores, existen incongruencias dada la heterogeneidad de la población,

la incorporación de diversos tipos de falla renal y de regímenes de reemplazo renal.

Este estudio refleja la experiencia del empleo de BF en pacientes con TO-ERC en cuanto a los resultados de DMO, y con una diferenciación clara de acuerdo con el estado de trasplante. Se observaron diferencias notorias en los factores bioquímicos antes y después del trasplante; el empleo de corticoides e inmunosupresores en este último caso tendría efectos significativos en la salud ósea.

Los BF preservaron los huesos de la zona lumbar antes y después del trasplante, aunque al comprar con los pacientes con ERC en estadios 4 y 5 dializados y no trasplantados, estos últimos continuaron con una pérdida ósea a pesar del tratamiento farmacológico. Además, la DMO de la cadera disminuyó, tanto en pacientes trasplantados como en no trasplantados, probablemente debido a la pérdida progresiva de hueso cortical no mitigada por los BF.

## Conclusión

La terapia con BF permite resultados relacionados con el mantenimiento de la salud ósea, que pueden llegar a ser vitales en algunos pacientes. Por otro lado, el empeoramiento de cualquier comorbilidad en estos enfermos puede tener efectos sumamente perjudiciales. Son necesarios estudios multicéntricos, prospectivos y de gran tamaño muestral para aclarar los dilemas clínicos y establecer limitaciones.

Sobre la base de la experiencia de 15 años en pacientes con TO-ERC, los BF no empeoraron los cambios bioquímicos asociados con estas afecciones concomitantes y mantuvieron la DMO de la columna lumbar en pacientes con trasplante renal. La DMO de la cadera no mejoró, independientemente del estado del trasplante o del empleo de BF.

 Información adicional en [www.sicssalud.com/dato/resiic.php/170884](http://www.sicssalud.com/dato/resiic.php/170884)

## 5 - Artritis Asociada con Inhibidores de Punto de Control Inmunológico

Ghosh N, Tiongson M, Bass A y colaboradores

Hospital for Special Surgery, Nueva York, EE.UU.

[Checkpoint Inhibitor-associated Arthritis: A Systematic Review of Case Reports and Case Series]

Journal of Clinical Rheumatology 27(8):371-322, Dic 2021

*La mitad de los casos de artritis asociada con el uso de inhibidores de punto de control inmunológico se presenta como poliartritis (en general, artritis reumatoidea), aunque solo el 9% de los pacientes tiene serología positiva. La mayoría de los pacientes respondió al tratamiento con corticoides.*

La introducción de los inhibidores de punto de control inmunológico (ICI [immune checkpoint inhibitors]) ha modificado el tratamiento de los pacientes con cáncer. Estos agentes se asocian con beneficios significativos

sobre la supervivencia en un amplio espectro de tumores, luego del fracaso de las quimioterapias convencionales. En la actualidad se dispone de 7 ICI, dirigidos contra la proteína 4 asociada con linfocitos T citotóxicos (CTLA-4 [*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4*]), la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1 [*programed cell death protein 1*]) o su ligando (PD-L1), aprobados por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. para el tratamiento de un número amplio y creciente de tumores malignos, entre ellos, melanomas, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células renales, cánceres uroteliales, carcinoma de células de Merkel y linfoma Hodgkin. A pesar de los beneficios de estos agentes, el tratamiento también parece asociarse con inflamación de diversos órganos, como la piel, el tracto gastrointestinal, el hígado y la tiroides, y con la aparición de enfermedades inflamatorias cutáneas, colitis y diarrea, hepatitis, hipotiroidismo e hipertiroidismo. Estos efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario se han documentado en estudios a gran escala, debido a que son relativamente frecuentes. La artritis asociada con los ICI es otro efecto adverso del tratamiento, aunque todavía poco caracterizada. En una revisión sistemática de la bibliografía, la incidencia de artralgias fue del 1% al 43%, en tanto que la frecuencia de artritis fue del 1% al 7%. La prevalencia de factor reumatoideo (FR) o de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (PCC) también ha sido variable.

El objetivo del presente estudio fue analizar los casos publicados de artritis en asociación con el uso de ICI; de manera secundaria, se determinó la frecuencia de FR y de anticuerpos contra PCC y se analizaron las estrategias terapéuticas empleadas.

## Métodos

Para la presente revisión sistemática se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA); se identificaron artículos publicados en inglés hasta el 31 de mayo de 2019 que describieron casos de artritis como efecto adverso del tratamiento con ICI. Los estudios debían aportar información acerca del fenotipo de la artritis y, especialmente, del número o el patrón de las articulaciones afectadas. Se excluyeron estudios con pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes.

Según los fenotipos, las artritis se clasificaron en poliarticular (> 4 articulaciones), oligoarticular (entre 2 y 4 articulaciones), monoarticular, artralgia (dolor articular inflamatorio sin indicios de artritis) o polimialgia reumática. También se consideraron los casos nuevos de artritis reumatoidea, la artritis psoriásica y la espondiloartritis. Se tuvieron en cuenta las enfermedades articulares preexistentes, como artrosis, compromiso tendinoso y dactilitis, y aquellas por depósito de cristales, entre otras. Se consideró el número de pacientes en cada estudio, la edad, el sexo, la etnia, el tipo de cáncer, el tipo de ICI, el tiempo hasta la aparición de la artritis, el grado del efecto adverso, según el *Common Terminology Criteria for Adverse*

*Events*, las serologías, los antecedentes familiares de enfermedades reumáticas, los tratamientos indicados para las artritis, la evolución clínica de la enfermedad articular, la evolución oncológica, determinada con los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* y la aparición de otros efectos adversos. Los estudios incluidos aportaron evidencia de nivel 4 o 5 (grado D) clasificada según el *Oxford Center for Evidence-Based Medicine*. Se aplicaron métodos estadísticos descriptivos.

## Resultados

Se identificaron 4339 artículos y 67 fueron aptos para la revisión; estos estudios incluyeron 372 pacientes. La mayoría de los participantes tenía melanoma metastásico (57%) y recibió tratamiento con agentes contra PD1 o contra PDL1 (78%).

La mediana del intervalo hasta la aparición de la artritis fue de 4 meses (entre 1 día y 53 meses). El 49% de los pacientes tenía poliartritis; el 17%, oligoartritis; el 3%, monoartritis; el 10% presentó artralgias y el 21%, polimialgia reumática.

En más de la mitad de los pacientes se refirió artritis de presentación similar a la artritis reumatoidea; el 9% tenía FR o anticuerpos contra PCC. El 74% de los pacientes debió recibir corticoides y el 45% necesitó fármacos adicionales. En el 63% de los pacientes, la artritis logró ser controlada, en tanto que en el 32% de los casos finalmente se pudo interrumpir el tratamiento antirreumático.

La terapia con ICI se mantuvo en el 49% de los pacientes, se interrumpió de manera transitoria en el 11% de los casos y se discontinuó por efectos adversos musculoesqueléticos en el 13% de los participantes.

## Conclusión

La mitad de los casos de artritis asociada con el uso de ICI se presentó como poliartritis (en general, como artritis reumatoidea), aunque solo el 9% de los pacientes tuvo serología positiva. La presentación como polimialgia reumática también fue frecuente. La mayoría de los pacientes respondió al tratamiento exclusivo con corticoides, pero la mitad requirió tratamientos adicionales. Se requieren más estudios para conocer con precisión las consecuencias musculoesqueléticas a largo plazo asociadas con el uso de ICI y los efectos del tratamiento para la artritis sobre la supervivencia relacionada con el cáncer.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170181](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170181)

## 6 - Salud Ósea en Pacientes con Diabetes Tipo 1 de Larga Evolución y Bien Controlada

Sewing L, Potasso L, Meier C y colaboradores

*Journal of Bone and Mineral Research* 37(5):837-847, May 2022

La diabetes mellitus tipo 1 (DBT1) está asociada con mayor riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales. La reducción de la densidad mineral ósea (DMO) superficial no permite explicar por sí sola por qué los pacientes con DBT1 tienen mayor riesgo de fractura. Se cree que otras alteraciones de la calidad ósea, así como en la remodelación ósea y la microarquitectura ósea, también son determinantes claves de la fragilidad ósea relacionada con la diabetes. En la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HRpQCT, por su sigla en inglés) se ha observado que los pacientes con DBT1 presentan diferencias en el compartimento óseo trabecular y mayor porosidad cortical, en comparación con los sujetos no diabéticos. No está claro si la presencia de complicaciones microvasculares en la DBT1 puede afectar la microarquitectura ósea e influir en el riesgo de fracturas.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de la DBT1 de larga evolución sobre las propiedades óseas densitométricas, microestructurales, bioquímicas y biomecánicas. Además, se analizó si la neuropatía periférica diabética tiene un efecto independiente sobre la microestructura ósea.

El presente estudio de casos y controles, transversal y de un solo centro se realizó en un hospital universitario de Basilea, Suiza. Se reclutaron pacientes con DBT1 con una duración de la enfermedad de al menos 25 años, con enfermedad microvascular o sin esta, y controles no diabéticos. Los datos sobre comorbilidades, enfermedad microvascular y macrovascular, uso de medicamentos, niveles históricos de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), estado de menopausia, tabaquismo, consumo de alcohol, consumo de calcio y vitamina D, antecedentes de fracturas y caídas, se obtuvieron durante la visita del estudio y de registros médicos anteriores. Además, se evaluó la fuerza, el equilibrio y la marcha de las extremidades inferiores, el riesgo de fractura y la presencia de neuropatía diabética. Los datos sobre la retinopatía diabética y la nefropatía diabética se obtuvieron de registros médicos anteriores y mediante entrevistas. Se obtuvieron muestras de sangre para analizar la  $HbA_{1c}$  y los marcadores bioquímicos de recambio óseo. Mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) se calculó la DMO superficial en la columna lumbar, la cadera y el radio, el puntaje del hueso trabecular y las fracturas vertebrales. Se utilizó HRpQCT en el radio y la tibia para determinar la DMO volumétrica, la microarquitectura ósea y la resistencia ósea. Las comparaciones entre los casos y controles se realizaron después de ajustar por edad, sexo e índice

de masa corporal (IMC). Además, se realizó un análisis por separado que incluyó a pacientes con DBT1 que presentaban neuropatía diabética.

Se incluyeron 59 pacientes con DBT1 y 77 controles no diabéticos. No hubo diferencias significativas en la edad y el IMC. Sin embargo, el sexo no se distribuyó de manera equitativa entre los grupos. Más mujeres en el grupo control eran posmenopáusicas ( $p = 0.04$ ). La ingesta de alcohol fue mayor en los pacientes con DBT1 ( $p = 0.01$ ). No hubo diferencias significativas en la prevalencia de fracturas, ni en el tabaquismo o la ingesta diaria de calcio. Los participantes con DBT1 necesitaron significativamente más tiempo para la prueba de levantarse de la silla ( $p < 0.01$ ) que los controles, mientras que no se observaron diferencias para la prueba de levantarse y andar.

Los pacientes con DBT1 tenían una media de duración de la enfermedad de 37.7 años. La mediana del nivel de  $HbA_{1c}$  fue del 6.8%. Un total de 31 pacientes con DBT1 (52.5%) informaron antecedentes de hipoglucemia grave grados II y III. Treinta y ocho diabéticos (64.4%) tenían signos de alguna microangiopatía. Veintidós pacientes (37.2%) fueron diagnosticados de neuropatía periférica diabética. Las características de los individuos con neuropatía diabética y sin esta fueron comparables, en términos de duración de la diabetes, control glucémico, episodios de hipoglucemia grave y frecuencia de caídas. No hubo diferencias significativas en los niveles de fosfato, parathormona intacta y creatinina entre los sujetos con DBT1 y los controles. Se observó una tendencia hacia niveles más bajos de 25-hidroxivitamina D en pacientes con DBT1 ( $p = 0.05$ ). El calcio corregido por albúmina fue mayor en sujetos con DBT1 que en los controles ( $p = 0.02$ ), pero las diferencias absolutas fueron mínimas. El telopéptido C reticulado (CTX) sérico disminuyó significativamente en el grupo de DBT1 ( $p < 0.01$ ), mientras que no hubo diferencias significativas en el propéptido N de procolágeno tipo 1 y la fosfatasa alcalina específica de hueso entre los sujetos con DBT1 y los controles. El CTX no fue significativamente diferente entre pacientes con neuropatía diabética y sin esta ( $p = 0.47$ ).

En pacientes con DBT1 se encontró una DMO superficial significativamente más baja en la cadera total, en comparación con los controles ( $p < 0.001$ ). La DMO superficial en la columna lumbar ( $p = 0.04$ ), el cuello femoral ( $p = 0.05$ ) y el radio distal ( $p = 0.01$ ) fue menor en pacientes con DBT1 que en los controles. La DMO superficial en la cadera total no difirió significativamente en pacientes diabéticos con neuropatía periférica diabética y sin esta ( $p = 0.61$ ). Aunque hubo una tendencia hacia un puntaje de hueso trabecular más bajo en pacientes con DBT1 que en los controles, los hallazgos no fueron

significativos. El riesgo de fractura de cadera ( $p < 0.01$ ) y fracturas osteoporóticas graves ( $p = 0.02$ ) fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes diabéticos que en los controles.

En la HRpQCT en la tibia se encontró un grosor cortical significativamente reducido ( $p < 0.01$ ) y una DMO volumétrica cortical también reducida ( $p = 0.03$ ) en pacientes con DBT1, en comparación con los controles. Hubo una tendencia hacia una DMO volumétrica total más baja en la DBT1, pero los hallazgos no fueron significativos. La DMO volumétrica trabecular y la microarquitectura trabecular de la tibia no se alteraron significativamente en la DBT1. La fuerza ósea ( $p < 0.01$ ) y la rigidez ósea ( $p < 0.01$ ) de la tibia se redujeron significativamente en la DBT1, en comparación con los controles. Los participantes con DBT1 y neuropatía diabética demostraron una DMO volumétrica cortical en la tibia significativamente reducida ( $p < 0.01$ ), en comparación con los controles y los pacientes con DBT1 sin neuropatía diabética. La DMO volumétrica cortical no fue significativamente diferente entre los sujetos con DBT1 sin neuropatía diabética y los controles ( $p = 0.41$ ). Se demostró un grosor cortical reducido ( $p < 0.01$ ) en la DBT1 con neuropatía diabética, en comparación con los controles. El grosor cortical no fue significativamente diferente en sujetos DBT1 sin neuropatía diabética, en comparación con los controles, y entre la DBT1 con neuropatía diabética en comparación con la DBT1 sin neuropatía diabética. La DMO volumétrica cortical en la tibia no fue significativamente menor en pacientes con cualquier microangiopatía que en aquellos con DBT1 sin microangiopatía ( $p = 0.09$ ). De manera similar, los pacientes con al menos dos complicaciones microvasculares o macrovasculares no demostraron una disminución significativa de la DMO volumétrica cortical en la tibia ( $p = 0.08$ ). Los sujetos con DBT1 con neuropatía diabética tuvieron menor fuerza ósea ( $p = 0.02$ ) y rigidez ósea ( $p = 0.01$ ) que aquellos con DBT1 sin neuropatía diabética. No hubo diferencias significativas en la resistencia o rigidez ósea entre los pacientes con DBT1 sin neuropatía diabética y los controles. La DBT1 con neuropatía diabética se asoció con menor rigidez ósea ( $p < 0.001$ ) y resistencia ósea ( $p < 0.001$ ) que los controles.

No se observaron diferencias significativas entre la DBT1 y los controles para la densidad volumétrica total, cortical y trabecular en el radio ultradistal. Excepto por un perímetro cortical significativamente más bajo ( $p < 0.01$ ) en la DBT1, ninguno de los otros parámetros microarquitectónicos en el radio fue significativamente diferente entre la DBT1 y los controles. Aunque las estimaciones de la rigidez ósea y la fuerza ósea fueron más bajas en pacientes con DBT1 en comparación con los controles, las diferencias no fueron significativas.

En pacientes con DBT1 de larga evolución y bien controlada, se observó una DMO superficial reducida en la cadera total, el cuello femoral, la columna lumbar y el radio distal; un niveles bajos de CTX (marcador de resorción ósea), y un déficit de hueso cortical en la tibia ultradistal con una resistencia y rigidez óseas

deterioradas, en comparación con los controles sin diabetes. Tanto la DMO volumétrica cortical reducida como el grosor cortical más bajo, así como los parámetros biomecánicos significativamente alterados, se relacionaron con la presencia de neuropatía periférica diabética. La resorción ósea evaluada por CTX podría subestimar la resorción ósea real, ya que el entrecruzamiento enzimático del colágeno se ve afectado en la diabetes, y el ensayo de CTX mide los telopéptidos entrecruzados. Curiosamente, no se observó ninguna diferencia significativa en otros marcadores bioquímicos de resorción ósea entre los individuos con DBT1 y los controles. Sería importante determinar el papel del control glucémico en el recambio óseo en la DBT1 de larga duración. Los hallazgos del presente estudio indican que la diabetes de larga evolución y bien controlada se asocia con baja reabsorción ósea y formación ósea inalterada, pero se justifica mayor investigación. Se observaron cambios en la microarquitectura ósea en la tibia ultradistal, pero no en el radio ultradistal. Estas discrepancias pueden estar relacionadas con el hecho de que la tibia ultradistal es un hueso que soporta peso, a diferencia del radio. La disminución de la movilidad funcional con el deterioro de la fuerza de las extremidades inferiores podría alterar la carga mecánica y conducir a la pérdida ósea que afecta predominantemente a los huesos que soportan peso. La fuerza ósea y la rigidez ósea en la tibia se vieron fuertemente comprometidas en la DBT1. La reducción sustancial de la resistencia ósea en el tibial ultradistal observada en la DBT1 estaría vinculada principalmente al adelgazamiento de la corteza. Aunque no se encontró una disminución de la DMO volumétrica cortical y del grosor cortical, no se observó ninguna diferencia significativa en la porosidad cortical entre los pacientes con DBT1 y los controles, en el radio o la tibia. Los hallazgos microarquitectónicos con una DMO volumétrica cortical más baja, un grosor cortical y una resistencia ósea y rigidez ósea reducidas en la tibia dependían todos de la presencia de neuropatía diabética. No hubo asociación significativa con otras complicaciones microvasculares. La DMO superficial de cadera y los valores de CTX no se alteraron significativamente por la presencia de neuropatía diabética. Se ha propuesto que la diabetes con microangiopatía se asocia con envejecimiento óseo acelerado.

La DBT1 de larga evolución y bien controlada se asocia con DMO superficial disminuida, recambio óseo bajo y hueso cortical comprometido en la tibia ultradistal, con estimaciones reducidas de la resistencia y la rigidez del hueso. Tanto los parámetros estructurales óseos deteriorados como las propiedades biomecánicas estimadas alteradas en la tibia dependen de la presencia de neuropatía diabética.



## 7 - Ejercicios de Carga Ósea Comparado con Risedronato para la Prevención de la Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas

Waltman N, Kupzyk K, Bilek L y colaboradores

**Osteoporosis International** 33(2):475-486, Feb 2022

La osteoporosis constituye un problema de salud importante en las mujeres posmenopáusicas. La osteoporosis se caracteriza por la pérdida de hueso evidenciada por densidad mineral ósea (DMO) disminuida, alteraciones de la estructura ósea y aumento en el riesgo de fracturas. En comparación con las pacientes con masa ósea disminuida, aquellas con osteoporosis tienen un riesgo dos veces mayor de presentar fracturas. Las mujeres posmenopáusicas con fracturas experimentan una disminución de la calidad de vida y, luego de una fractura de cadera osteoporótica, la tasa de mortalidad a un año se estima en aproximadamente el 21%. Preservar y mejorar la DMO en estas pacientes es fundamental.

Se recomiendan los suplementos de calcio y vitamina D, las modificaciones del estilo de vida, como dejar de fumar, la prevención de caídas y los ejercicios para todas las mujeres con masa ósea disminuida y osteoporosis. Los bisfosfonatos (BF), como el risedronato, demostraron ser eficaces para mejorar la DMO y prevenir las fracturas, y se consideran el tratamiento de primera línea para las mujeres con osteoporosis. Sin embargo, la prescripción de BF a mujeres con masa ósea disminuida sin osteoporosis es controvertida. Esta controversia está relacionada con las raras incidencias de efectos adversos con el uso a largo plazo de BF, como la aparición de fracturas femorales atípicas. También, se demostró que la participación en ejercicios de levantamiento de peso más entrenamiento de resistencia (carga ósea) mejora la DMO y previene las fracturas en mujeres posmenopáusicas con riesgo de pérdida ósea. Este ensayo controlado aleatorizado comparó los cambios en la DMO y el recambio óseo en mujeres posmenopáusicas con masa ósea disminuida asignadas al azar a 12 meses de risedronato, ejercicio o un grupo control.

Los autores utilizaron un diseño experimental, prospectivo, estratificado (por antecedentes de ejercicio), aleatorizado, de medidas repetidas en 3 grupos, con tres puntos principales de recolección de datos (basal, 6 y 12 meses). Se incluyeron en el análisis 276 mujeres con masa ósea disminuida, dentro de los 6 años de la menopausia.

Los grupos de tratamiento fueron 12 meses de (a) suplementos de calcio y vitamina D (CaD) (grupo control), (b) risedronato (150 mg de risedronato oral una vez cada 4 semanas durante 12 meses) + CaD (grupo de risedronato), o (c) ejercicios de carga ósea + CaD (grupo de ejercicio). Los ejercicios de carga ósea se realizaban 3 veces por semana y comprendieron trotar con un chaleco con peso y ejercicios de resistencia de los principales grupos musculares, bajo la dirección del entrenador de ejercicios del estudio. A

las participantes se les prescribieron dosis de vitamina D basadas en sus niveles séricos de 25-hidroxivitamina D al inicio del estudio, con el objetivo de que las mujeres alcanzaran y mantuvieran un nivel sérico de al menos 30 ng/ml.

Se analizaron las medidas de estructura ósea mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica en la tibia y el análisis estructural de la cadera; la DMO en la cadera total, el cuello femoral y la columna vertebral, y los marcadores séricos de formación ósea (fosfatasa alcalina específica del hueso [FAO]) y de resorción (N-telopéptidos de enlaces cruzados del colágeno óseo de tipo I séricos [Ntx]) al inicio, a los 6 y a los 12 meses.

Aunque los datos de las 276 mujeres se utilizaron en este análisis por intención de tratar, 49 de las 276 participantes se retiraron durante el estudio, y solo 227 mujeres completaron las pruebas a los 12 meses.

Mediante el uso de modelos lineales jerárquicos se encontró una interacción entre el grupo y el tiempo para la DMO en la columna vertebral, lo que indica mayor mejoría en el grupo de risedronato, en comparación con los grupos de ejercicio ( $p \leq 0.010$ ) o control ( $p \leq 0.001$ ). A los 12 meses, para las mujeres tratadas con risedronato, los cambios en la DMO en la columna vertebral, la cadera y el cuello del fémur con respecto al inicio fueron de +1.9%, +0.9% y +0.09%; en las mujeres del grupo de ejercicio, +0.2%, +0.5% y -0.4%, y en las del grupo control, -0.7%, +0.5% y -0.5%, respectivamente.

También, hubo diferencias significativas en las reducciones de la FAO y los Ntx séricos en las mujeres del grupo de risedronato, en comparación con los grupos de ejercicio y control. En el grupo de risedronato, los cambios a los 12 meses en la FAO y los Ntx séricos fueron del -20.3% y el -19%; en el grupo de ejercicio, del -6.7% y el -7%, y en el grupo control, del -6.3% y el -9%.

El efecto adverso más frecuente de los suplementos de calcio fue el estreñimiento ( $n = 7$ ). Las mujeres con estreñimiento dejaron de tomar los suplementos e informaron que aumentaron su ingesta alimentaria de calcio hasta alcanzar aproximadamente los 1200 mg diarios. Las mujeres que recibieron risedronato informaron de alteraciones gastrointestinales ( $n = 4$ ), dolor muscular o articular ( $n = 11$ ) y dolor torácico o mareos ( $n = 2$ ); 9 de estas 17 mujeres que presentaron efectos adversos interrumpieron el uso de risedronato. Todas las mujeres con efectos adversos al risedronato informaron que sus síntomas ya no se produjeron una vez suspendida la medicación. Ninguna mujer se quejó de efectos adversos con la vitamina D. Algunas participantes se quejaron de dolor muscular con los ejercicios. Ninguna de las mujeres del grupo de ejercicio experimentó una lesión o fractura grave debido a los ejercicios. Un mayor número de mujeres del grupo de ejercicio se retiró del estudio ( $n = 20$ ), en comparación con aquellas de los grupos control ( $n = 16$ ) o de risedronato ( $n = 13$ ). Las mujeres informaron de que no se retiraron debido a los efectos adversos del ejercicio, sino que no tenían tiempo para continuar con estos.

Para las 227 de las 276 participantes que permanecieron en el estudio y completaron las pruebas a los 12 meses, la adhesión al tratamiento con calcio a los 12 meses fue del 92%, a la vitamina D del 94.2%, al risedronato, del 74.9% y a los ejercicios del 58.9%.

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron que, en comparación con las mujeres de los grupos control y de ejercicio, las mujeres tratadas con risedronato junto con CaD presentaron mayores mejoras en la DMO en la columna vertebral y reducciones más significativas en las tasas de formación y resorción ósea después de 12 meses.

Diversos estudios indicaron que los BF son eficaces tanto para aumentar la DMO como para reducir la tasa de fracturas en las mujeres posmenopáusicas. Se informó que los BF tienen perfiles de riesgo-beneficio y seguridad relativamente aceptables. No obstante, los efectos adversos con el uso a largo plazo comunicados, aunque extremadamente raros, incluyeron fracturas atípicas de cadera y fémur.

Los biomarcadores pueden ser más útiles para medir la eficacia de los medicamentos que para los ejercicios. Esto se debe a que los biomarcadores reflejan los cambios en la pérdida ósea general del esqueleto y las tasas de resorción y formación ósea de todo el cuerpo. Los ejercicios están dirigidos a lugares específicos del esqueleto, y su eficacia se mide mejor por los cambios en la DMO en estos lugares específicos.

En este estudio, tras 12 meses de ejercicios de carga ósea, las mujeres experimentaron cierta mejora de la DMO en la columna vertebral y la cadera total, aunque las mejoras fueron superiores en el grupo de risedronato. Otros estudios informaron de mejoras aún mayores en la DMO con el ejercicio, así como de disminuciones en las tasas de fracturas. Además de aumentar la DMO, se ha documentado que los ejercicios aumentan la sensibilidad a la insulina, mejoran la estructura ósea, el equilibrio, la marcha y la fuerza muscular, y disminuyen el riesgo de caídas y la depresión.

Diversos estudios de mujeres tratadas con calcio y vitamina D para la pérdida ósea encontraron mayores mejoras en la DMO con el tiempo. Sin embargo, en esta investigación, después de 12 meses de tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, mientras que las mujeres del grupo control presentaron un aumento de la DMO en la cadera total, tuvieron descensos en la DMO en la columna lumbar y el cuello del fémur.

En conclusión, las mujeres posmenopáusicas con masa ósea disminuida deben obtener una cantidad adecuada de calcio y vitamina D y participar en ejercicios de carga ósea. El uso adicional de BF aumentará la DMO, especialmente en la columna vertebral. La decisión de a qué mujeres con masa ósea disminuida deben administrarse BF debe tomarse individualmente, sobre la base de diversas evaluaciones.

## 8 - Deficiencia de Vitamina D y Composición Corporal

Doğan Y, Kara M, Kaymak B y colaboradores

Archives of Osteoporosis 17(1):1-7, Abr 2022

La vitamina D es fundamental para el mantenimiento de la salud musculoesquelética. Sin embargo, además de los efectos establecidos sobre el metabolismo del calcio y la salud ósea, la vitamina D cumple importantes funciones en casi todos los sistemas del organismo. Por ejemplo, se asocia con efectos funcionales y estructurales sobre la piel, la grasa subcutánea y el músculo, entre otros tejidos.

Los niveles séricos de vitamina D están determinados, en parte, por el tipo cutáneo, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), la actividad física, el consumo de alcohol, la latitud, la estación del año en la cual se realizan las determinaciones y los polimorfismos genéticos del receptor para la vitamina D. La deficiencia de vitamina D se define, en general, en presencia de niveles séricos <20 ng/ml.

Solo unos pocos estudios evaluaron la relación entre los niveles séricos de vitamina D y el espesor cutáneo; se comprobó que el espesor de la piel (sumatoria de la piel y del tejido graso subcutáneo) se asocia positivamente con los niveles de vitamina D en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, el ultrasonido aporta mediciones más precisas y objetivas de la composición corporal, y especialmente de la piel, el espesor de la grasa subcutánea y del músculo por separado.

La posible vinculación entre la vitamina D y el tejido adiposo se analizó en diversas poblaciones, pero particularmente en sujetos con obesidad. En la mayoría de los estudios se refirió una relación inversa entre la concentración de vitamina D, el IMC y la masa de tejido adiposo; asimismo, se sugirió que las dosis de vitamina D en el contexto de la terapia de reemplazo, deberían ser más altas en pacientes obesos.

El IMC se calcula a partir de la talla y el peso, de modo que este índice podría no ser adecuado para detectar trastornos asociados con la deficiencia de vitamina D. De hecho, los cambios en el IMC pueden vincularse con el tejido adiposo o el tejido muscular. Habitualmente, los estudios para el análisis de la relación entre la masa muscular y la vitamina D se realizaron en poblaciones de edad avanzada, más vulnerables para la sarcopenia. En un metanálisis, el aporte de vitamina D ejerció efectos positivos sobre la fortaleza muscular, pero no sobre la masa muscular; en otro metanálisis, el aporte de vitamina D no ejerció efectos sobre la fortaleza muscular, en pacientes con niveles séricos de la vitamina > 10 ng/ml. Se ha referido que la fuerza de prensión tiende a disminuir en el contexto de la deficiencia de vitamina D.

Incluso así, los efectos de la deficiencia de la vitamina sobre la composición corporal y las funciones físicas y cognitivas no se conocen con exactitud. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue determinar la relación entre la deficiencia de la vitamina D, la composición

corporal (espesor de piel, grasa subcutánea y músculo) y las funciones físicas y cognitivas.

El estudio transversal se realizó en un departamento de rehabilitación de un hospital de nivel terciario; se analizaron 203 pacientes (125 mujeres) de entre 19 y 91 años, para quienes se dispuso de mediciones de los niveles de vitamina D en los últimos 5 años antes del estudio.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, el consumo de alcohol y de tabaco, la actividad física, las comorbilidades (hipertensión arterial y diabetes), la ingesta de vitamina D y la concentración de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) en el momento del estudio. Según los niveles séricos de vitamina D, los pacientes se clasificaron en dos grupos: aquellos con deficiencia de vitamina D (niveles < 20 ng/ml; n = 125) y sujetos con concentración normal de vitamina D ( $\geq 20$  ng/ml; n = 78). Se efectuaron determinaciones del peso, la talla y la circunferencia de la cintura y la cadera.

Se realizaron mediciones ultrasonográficas del espesor de la piel (sumatoria de piel y epidermis), la grasa subcutánea (distancia entre la dermis y el músculo) y el músculo (distancia entre las dos fascias), en extremidades dominantes, en la región del dorso de las manos, el antebrazo, el brazo y el muslo.

La fortaleza muscular se determinó con la fuerza de prensión del lado dominante, por medio de dinamometría; se realizaron tres mediciones y se consideraron los valores más altos.

En rendimiento físico se conoció con el *Timed Up and Go Test*, el *Chair Stand Test* y con la velocidad de la marcha. Para los análisis se utilizaron los valores promedio.

La función cognitiva se determinó con la versión turca de la *Mini-Mental State Examination*, con 5 partes principales: orientación, memoria inmediata, atención y concentración, memoria tardía y lenguaje. El puntaje más alto posible es 30; los puntajes más bajos sugieren peor función cognitiva.

La distribución normal de los datos se determinó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables numéricas se compararon con pruebas de la *t* o de la *U* de Mann-Whitney, según el caso; las variables categóricas se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado.

Debido a que el sexo es un factor predictivo significativo para las mediciones de grasa, los análisis de regresión lineal se realizaron según el sexo; los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

No se registraron diferencias significativas entre los grupos en la edad, el sexo, las mediciones antropométricas, el hábito de fumar y las comorbilidades ( $p > 0.05$  en todos los casos). Aunque la frecuencia de actividad física fue menor en el grupo de deficiencia de vitamina D, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.052$ ).

Los porcentajes de tratamiento con vitamina D fueron de 5.6% y de 44.9% en los grupos con deficiencia de vitamina D y control, respectivamente ( $p < 0.001$ ). El

índice de determinaciones durante los meses con más exposición al sol (entre abril y octubre) también fue más bajo, de 25.6%, en el grupo con deficiencia de vitamina D, en comparación con el grupo control (52.6%;  $p < 0.001$ ).

El espesor del tejido adiposo subcutáneo, en la parte anterior de antebrazo, brazo y muslo, fue mayor en los pacientes con deficiencia de vitamina D, respecto de los individuos del grupo control ( $p < 0.05$  en todos los casos). Las restantes mediciones ultrasonográficas y los resultados de las pruebas físicas y funcionales, no difirieron de manera significativa entre los grupos ( $p > 0.05$  en todos los casos).

En los análisis de regresión lineal, el IMC se asoció de manera independiente y positiva con el espesor del tejido graso subcutáneo, en ambos sexos. La deficiencia de vitamina D se relacionó con todas las mediciones de grasa subcutánea en todas las localizaciones, en las mujeres, y con el espesor de la grasa subcutánea en el antebrazo anterior, en los hombres ( $p < 0.05$  en todos los casos). La edad se asoció de manera negativa con el espesor de la grasa en la parte anterior del muslo ( $p < 0.001$ ).

En el presente estudio se observó una relación entre la deficiencia de vitamina D y el aumento del espesor del tejido adiposo. Los hallazgos ponen de manifiesto la importancia del aporte de vitamina D, los daños asociados con el aumento del peso y la obesidad, y la importancia de ingerir dietas equilibradas.

El espesor del tejido graso subcutáneo fue mayor en los pacientes con deficiencia de vitamina D. En cambio, la deficiencia de vitamina D no se asoció de manera significativa con ninguna medición de piel y músculo, ni con las funciones físicas y cognitivas. La prevalencia de deficiencia de vitamina D, en el presente estudio, fue cercana al 60% en los dos sexos, más alta que la referida en poblaciones de Europa o los Estados Unidos, del 40%.

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se almacena en el tejido adiposo; el aporte de vitamina D por vía oral sería más eficaz en términos de biodisponibilidad.

Se observaron correlaciones significativas entre los niveles de vitamina D y el espesor del tejido subcutáneo en distintas localizaciones; la medición directa del tejido adiposo por ultrasonografía sería más útil que la consideración del IMC. De hecho, en el presente estudio, el IMC y la presencia de obesidad no difirieron entre los pacientes con deficiencia de vitamina D o con niveles normales de vitamina D.

Por lo tanto, el IMC y la deficiencia de vitamina D se relacionan de manera independiente con aumento regional del tejido graso subcutáneo. Se hace hincapié en la utilidad de la ultrasonografía para la determinación de la composición corporal en distintas situaciones clínicas. Sin duda se requieren estudios longitudinales para determinar los efectos del tratamiento con vitamina D sobre la composición corporal, sobre todo en sujetos de edad avanzada.

## 9 - Tratamiento Eficaz del Hipoparatiroidismo Crónico con Citrato de Calcio

Mihaela Naciu A, Tabbaco G, Palermo A y colaboradores

Journal of Bone and Mineral Research 37(7):1251-1259, Jul 2022

Los pacientes con hipoparatiroidismo suelen recibir sales de calcio y metabolitos activos de vitamina D para prevenir la hipocalcemia y mantener los niveles normales de calcio sérico. El carbonato de calcio (CaC) es el agente más usado para el tratamiento del hipoparatiroidismo; sin embargo, suele provocar efectos adversos gastrointestinales, como flatulencias, estreñimiento y distensión abdominal. La ventaja del uso de citrato de calcio (CiC) para el tratamiento del hipoparatiroidismo reside en que no requiere ácido gástrico para su absorción y su biodisponibilidad es independiente de la ingesta de alimentos. Además, disminuye el riesgo de nefrolitiasis, lo que brinda un beneficio terapéutico adicional en estos pacientes. No obstante, aún no se ha investigado la eficacia del CiC en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico (HC).

El objetivo de la presente investigación fue comparar de forma directa el efecto del CiC con el CaC en pacientes con HC, sobre los factores de riesgo de nefrolitiasis, la capacidad para mantener niveles normales de calcio sérico y la calidad de vida.

El presente ensayo cruzado, aleatorizado y a doble ciego se realizó en un centro médico universitario de Italia entre octubre de 2019 y abril de 2020. Se incluyeron pacientes adultos de ambos sexos, con HC posquirúrgico diagnosticado al menos 6 meses después de la cirugía, de acuerdo con las características clínicas y bioquímicas. Los pacientes fueron sometidos a tiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides, bocio no tóxico o enfermedad de Graves. Todos los sujetos tenían valores de hidroxicolecalciferol superiores a 20 ng/ml. Los participantes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir CiC o CaC durante un mes y, posteriormente, se cruzaron al otro tratamiento durante otro mes. Durante cada fase de tratamiento los participantes fueron evaluados cada 2 semanas. Tanto las tabletas de CiC como las de CaC contenían 250 mg de calcio elemental. La dosis de suplementos de calcio se cambió en función de los valores de calcio sérico ajustados por albúmina. Todos los pacientes recibieron indicaciones para seguir una dieta especial con calcio suficiente y una cantidad reducida de oxalato y sal, y una ingesta de líquidos de 2 l/día.

En cada visita se valoraron los signos de hipocalcemia, el estreñimiento, la adhesión terapéutica, la tolerancia gastrointestinal y la calidad de vida. La ausencia de nefrolitiasis se documentó de manera retrospectiva y mediante la revisión de los registros clínicos. Todos los parámetros bioquímicos de sangre y orina se midieron

cada 2 semanas. El rango clínico óptimo para los niveles de calcio ajustados por albúmina se definió entre 8 y 9 mg/dl.

Los criterios principales de valoración fueron los cambios en el calcio sérico ajustado por albúmina y en el producto de la actividad iónica de los niveles de oxalato de calcio (índice AP [CaOx]). Además, se analizaron los cambios en la *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36), el puntaje de fatiga de la *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, el estreñimiento y los eventos adversos.

Veintiséis pacientes fueron aleatorizados para la primera fase del ensayo cruzado. Después del cruce, 2 participantes se retiraron del estudio y restaron 24 pacientes (promedio de edad: 54.7 años, 21 [87.5%] mujeres, media del valor de parathormona: 15.04 pg/ml) que conformaron la población final. La dosis de vitamina D activa al inicio del estudio no difirió entre los grupos CiC y CaC (0.54 frente a 0.48,  $p = 0.310$ ). La prevalencia de hipercalcemia fue del 33% en la población. No se hallaron diferencias en las características antropométricas iniciales y los biomarcadores de laboratorio.

No se registraron diferencias en el índice AP (CaOx) entre los grupos. Sin embargo, el tratamiento con CiC se asoció con la reducción de la excreción urinaria de potasio (-5.66 frente a 5.00 mEq/24 h,  $p = 0.013$ ) y la proporción de oxalato/creatinina urinaria (-2.46 frente a 7.42 mmol/mol,  $p = 0.029$ ) en comparación con el CaC. No se encontraron diferencias en otros biomarcadores de laboratorio. Cuando se evaluó la tasa de cambio de las variables bioquímicas analizadas al inicio y luego de 4 semanas de tratamiento, solo se mantuvo una diferencia significativa para la proporción de oxalato/creatinina en orina de 24 h a favor del citrato de calcio. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de pacientes con concentración de calcio sérico fuera del rango, al inicio (29.2% con CiC frente a 8.3% con CaC,  $p = 0.137$ ) o en el control de seguimiento. El porcentaje de pacientes con estreñimiento fue menor en el grupo de CiC que en el de CaC (4.3% frente a 30.4%,  $p = 0.047$ ). No se encontraron diferencias en la calidad de vida ni en el nivel de fatiga entre los grupos de tratamiento.

El CiC demostró ser tan eficaz como el CaC para mantener los objetivos de calcio en pacientes con HC. Las sales de CiC aumentan la biodisponibilidad de calcio de manera más eficiente y en mayor grado que las sales de CaC. Aunque el CiC no modificó el índice AP (CaOx) en comparación con el CaC, se asoció con la reducción en la excreción urinaria de oxalato, que parece ejercer un efecto beneficioso potencial sobre el riesgo de nefrolitiasis. La reducción de oxalato urinario podría estar relacionada con la mayor solubilidad gástrica del CiC y, por lo tanto, mayor cantidad de iones de calcio libres que pueden reducir la absorción intestinal de oxalato, disminuyendo de este modo la concentración de oxalato absorbido y presentado a los túbulos renales. Los factores que promueven la unión de cristales de oxalato de calcio monohidratado no difirieron entre los pacientes tratados con CiC



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

y CaC. Si bien se esperaba que el CiC disminuya la sobrecarga urinaria con respecto al oxalato de calcio (CaOx), el citrato urinario no difirió entre los pacientes tratados con CiC y CaC.

La absorción gastrointestinal de álcali estimada fue similar en los dos grupos de tratamiento, lo que se asoció con la ausencia de aumento del pH urinario en los pacientes tratados con CiC. La parathormona modula la reabsorción de calcio en los túbulos distales renales, mientras que en sujetos con hipoparatiroidismo, la mayor parte del calcio absorbido en el intestino se encuentra definitivamente en la orina. La falta de cualquier modulación de la parathormona en la reabsorción de calcio tubular puede desempeñar un papel adicional en el mantenimiento del índice AP (CaOx) similar en ambos grupos de tratamiento. El CiC provocó menos estreñimiento que el CaC. El citrato intestinal residual parece formar complejos con el magnesio con acción osmótica en mayor medida que con el CaC. Además, el carbonato de calcio, al disolverse en forma de CO<sub>2</sub>, provoca trastornos gastrointestinales generales y, en particular, estreñimiento. A pesar de esta diferencia en la prevalencia de estreñimiento, la calidad de vida y el nivel de fatiga no difirieron entre los grupos. Los cuestionarios usados no son específicos de la enfermedad y, en consecuencia, no fueron lo suficientemente sensibles para la evaluación de la calidad de vida de los sujetos con hipoparatiroidismo. El corto plazo del presente estudio también impidió observar diferencias en los parámetros de calidad de vida. Según los investigadores, se necesitan estudios adicionales en grupos más grandes que incluyan pacientes con hipoparatiroidismo de causa no quirúrgica o con antecedentes de nefrolitiasis, y durante un período más largo para confirmar los resultados del presente estudio.

Las fortalezas del presente estudio fueron el diseño, como la elección de criterios principales de valoración a priori, y la dieta controlada dada a los pacientes. Además, todos los sujetos estaban estabilizados antes de ingresar al estudio. Dentro de las limitaciones, los autores señalan no haber tenido un período de "lavado" y la duración breve.

El CiC es eficaz para mantener los niveles objetivo de calcio en pacientes con HC causado por cirugía y provoca menos efectos adversos gastrointestinales, como estreñimiento, en comparación con el CaC. Los resultados del presente estudio sugieren que el CiC puede indicarse en pacientes con mayor riesgo de cálculos. Por último, los autores concluyen que se necesitan estudios a largo plazo para analizar la eficacia y la seguridad del CiC en pacientes con hipoparatiroidismo.

## 10 - Empagliflozina y Homeostasis del Calcio y del Fósforo en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Rau M, Thiele K, Lehrke M y colaboradores

**Bone Reports** 16(101175):1-6, Feb 2022

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (*sodium-glucose cotransporter-2* [SGLT2]) inhiben la función del SGLT2 en los túbulos proximales de los riñones, de modo que reducen la reabsorción tubular de sodio y glucosa y aumentan la excreción urinaria de sodio y glucosa; también ocasionan diuresis osmótica. Los inhibidores de SGLT2 se utilizan ampliamente para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DBT2).

Diversos estudios realizados con pacientes con DBT2 tratados con diversos inhibidores del SGLT2, como el EMPA-REG OUTCOME con empagliflozina, el programa CANVAS y el estudio CREDENCE con canagliflozina, el estudio DECLARE con dapagliflozina y el estudio VERTIS con ertugliflozina, demostraron que el tratamiento con este tipo de agentes hipoglucemiantes se asocia con reducción del índice de eventos cardiovasculares y de la internación por insuficiencia cardíaca (IC), en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, con múltiples factores de riesgo cardiovascular o con enfermedad renal crónica.

Sin embargo, algunos estudios sugirieron que los inhibidores de SGLT2 se asocian con efectos adversos sobre el metabolismo del hueso. Por ejemplo, en un estudio, el tratamiento con dapagliflozina se vinculó con un índice aumentado de fracturas óseas en pacientes con DBT2, mientras que en el ensayo CANVAS, el tratamiento con canagliflozina se asoció con incidencia aumentada de fracturas en individuos con DBT2. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, el número de fracturas de las extremidades superiores fue más alto entre los enfermos que recibieron empagliflozina.

En estudios previos se analizaron los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre la homeostasis ósea y mineral. Los niveles séricos de fósforo aumentaron en el contexto del tratamiento con dapagliflozina, en tanto que los niveles del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF23), asociado con reducción de la reabsorción de calcio y con aumento de la excreción de fósforo, aumentaron durante el tratamiento con canagliflozina.

Por el momento, sin embargo, se desconoce si los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre el metabolismo óseo son específicos para cada agente y si son transitorios o permanentes. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue determinar los efectos del tratamiento con empagliflozina sobre los niveles de calcio, fósforo, parathormona (PTH), 25-hidroxivitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D, FGF23, fragmento carboxiterminal del  $\beta$ -telopéptido del colágeno tipo 1 ( $\beta$ -CTX) y osteocalcina al inicio, a los 3 días y a los 3 meses de comenzado el tratamiento,

en un análisis secundario del estudio aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego EMPA, con valoración hemodinámica en pacientes con DBT2.

En el presente estudio controlado con placebo, a doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y de intervención se analizaron 44 pacientes con DBT2, quienes fueron asignados al tratamiento con empagliflozina en dosis de 10 mg o a placebo durante 3 meses, en combinación con el tratamiento de base.

Los análisis de laboratorio se realizaron al inicio (día 0) y a los días 1, 3 y 30. El reclutamiento tuvo lugar en el *Department of Internal Medicine I del University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Alemania*.

Se incluyeron pacientes de 18 años o más, con DBT2 y niveles séricos de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 6.5\%$ . En cambio, fueron excluidos los sujetos con diabetes tipo 1, hipertensión arterial no controlada, de 75 años o más, o con compromiso renal (tasa de filtrado glomerular  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), enfermedad hepática (niveles séricos de transaminasas o de fosfatasa alcalina más de 3 veces por encima del límite superior de normalidad), enfermedad de la tiroides no controlada y otras afecciones endocrinas, entre otros criterios de exclusión.

Para los análisis estadísticos se aplicaron modelos de efectos mixtos lineales para mediciones repetidas, con ajuste según el grupo de tratamiento y el tiempo. Todos los valores fueron transformados a logaritmos antes de su ingreso en el modelo, con la finalidad de mejorar la aptitud de este. El ajuste del modelo se evaluó por medio de inspección visual de los gráficos residuales. Se calcularon las diferencias emparejadas de las medias de los cuadrados mínimos entre los grupos de empagliflozina y placebo; los valores de  $p$  se calcularon para momento de valoración (día 3 y mes 3).

Entre mayo de 2017 y enero de 2019 se analizaron 44 pacientes; se dispuso de datos aptos para los análisis para 42 de ellos. Las características basales fueron comparables entre los grupos.

La edad promedio de los enfermos fue de 62 años y el 81% eran hombres; la concentración promedio de  $HbA_{1c}$  fue de 7.7%, en tanto que el índice de masa corporal promedio (IMC) fue de 31.3 kg/m<sup>2</sup>, y la tasa de filtrado glomerular promedio, de 83 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. El 71% de todos los pacientes presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular.

La presión arterial basal promedio fue de 135/81 mm Hg. Los niveles basales promedio de 25-hidroxivitamina D difirieron de manera significativa entre el grupo de tratamiento con empagliflozina y el grupo placebo. Las medicaciones utilizadas en condiciones basales –hipoglucemiantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina, betabloqueantes y estatinas– fueron comparables en ambos grupos.

Luego de 3 días de tratamiento con empagliflozina se comprobaron aumentos significativos de los niveles séricos de fósforo ( $p = 0.036$ ), PTH ( $p = 0.025$ ) y

FGF23 ( $p = 0.001$ ), y reducciones sustanciales de la concentración de 1,25-dihidroxivitamina D ( $p < 0.001$ , respecto de los valores basales). Estos efectos se observaron en ausencia de cambios en los niveles séricos de calcio, 25-hidroxivitamina D,  $\beta$ -CTX y osteocalcina.

La modulación del metabolismo del fósforo fue transitoria y dejó de observarse en los controles bioquímicos realizados a los 3 meses de comenzado el tratamiento con empagliflozina.

La administración de empagliflozina no se asoció con cambios importantes de la excreción urinaria de calcio o fósforo, a los 3 días o a los 3 meses.

En el presente estudio, el tratamiento con empagliflozina indujo aumentos significativos del fósforo, la PTH y el FGF23, y reducciones de la concentración de 1,25-dihidroxivitamina D a los 3 días de comenzado el tratamiento; los efectos dejaron de observarse a los 3 meses. La administración de empagliflozina no se asoció con cambios significativos en los niveles séricos de calcio o en los marcadores de resorción ( $\beta$ -CTX) o de formación ósea (osteocalcina), a los 3 y 30 días de comenzado el tratamiento.

En conclusión, el tratamiento de pacientes con DBT2 con empagliflozina se acompaña de cambios transitorios en algunos marcadores del metabolismo óseo, posiblemente en relación con el aumento transitorio de la reabsorción de fósforo mediada por sodio en los túbulos proximales. Los resultados observados explicarían por qué el tratamiento prolongado con empagliflozina no se asocia con riesgo aumentado de fracturas óseas.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/170885](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/170885)

# Contacto directo

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 20 (2022) 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](http://www.siicsalud.com/main/geo.htm). Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

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

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

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

..... Firma ..... Aclaración .....

Las solicitudes de 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
A	Activación de la vía osteogénica...	● Dra. M. L. Fernández-Murga. Universidad de Valencia, 46010, Valencia, España
1	La Incidencia de Hospitalización y Cirugía por...	● Dr. L. Nyrhi. Department of Surgery, Central Finland Hospital Nova, Jyväskylä, Finlandia
2	Utilización de Tiazidas y Microestructura...	● Dra. M. Walker. Division of Endocrinology, Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, Nueva York, EE.UU.
3	La Exposición Acumulada a Estrógenos...	● Dra. E. S. LeBlanc. Kaiser Permanente, Center for Health Research, Portland, Oregon, EE.UU.
4	Bisfosfonatos y Densidad Mineral Ósea en...	● Dr. D. Hauck. Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sídney, Nueva Gales del Sur, Australia
5	Artritis Asociada con Inhibidores de Punto...	● Dr. N. Ghosh. Hospital for Special Surgery, Nueva York, EE.UU.
6	Salud Ósea en Pacientes con Diabetes Tipo 1...	● Dr. C. Meier. Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolism University Hospital Basel, Basilea, Suiza
7	Ejercicios de Carga Ósea Comparado con...	● Dra. N. Waltman. College of Nursing, University of Nebraska Medical Center, Lincoln, EE.UU.
8	Deficiencia de Vitamina D y Composición...	● Dr. Y. Doğan. Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Hacettepe University Medical School, Ankara, Turquía
9	Tratamiento Eficaz del Hipoparatiroidismo...	● Dr. A. Palermo. Campus Bio-Medico, Unit of Metabolic Bone and Thyroid Disorders, Fondazione Policlinico Universitario, Roma, Italia
10	Empagliflozina y Homeostasis del Calcio y...	● Dr. N. Marx. Department of Internal Medicine I, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Aquisgrán, Alemania

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 20 (2022) 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	¿Cuál es la ubicación anatómica más frecuente de las fracturas en mujeres durante el puerperio y el período de lactancia?	A) La muñeca y el tobillo. B) El fémur. C) La clavícula. D) La mandíbula. E) Ninguna de las mencionadas.
2	¿Cuáles son los efectos de las tiazidas sobre la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres?	A) Aumento de la DMO por área en el cuello femoral, la cadera total y el tercio predominantemente cortical del radio. B) Aumento de la DMO volumétrica cortical en el radio. C) Ambos beneficios. D) Ningún beneficio. E) Disminución de la DMO por área en el cuello femoral, la cadera total y el tercio predominantemente cortical del radio y disminución de la DMO volumétrica cortical y de la rigidez ósea.
3	¿A qué se atribuye la asociación entre los ciclos menstruales irregulares y la aparición de fracturas en la menopausia?	A) Mayor tiempo de la fase lútea. B) Infertilidad. C) Mayor tiempo de la fase folicular. D) Menor absorción de calcio. E) Hipovitaminosis D.
4	¿Cuál es la familia de fármacos de elección para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica?	A) Agonistas del receptor de vitamina D. B) Vitaminas E y D. C) Bisfosfonatos. D) Inhibidores del receptor de estrógenos. E) Ninguna de las mencionadas.
5	¿Cuáles son las manifestaciones articulares más frecuentes en pacientes tratados con inhibidores de punto de control inmunológico?	A) La poliartritis. B) La oligoartritis. C) Las artralgias. D) La polimialgia reumática. E) Todas las respuestas son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La muñeca y el tobillo.	Según un estudio realizado en Finlandia, la muñeca y el tobillo son los sitios anatómicos más frecuentes de fracturas en mujeres durante el puerperio y el período de lactancia.	A
2	Ambos beneficios.	Los efectos de las tiazidas sobre el hueso cortical podrían ofrecer beneficios esqueléticos en mujeres con osteopenia que utilizan tiazidas por otros motivos.	C
3	Mayor tiempo de la fase folicular.	Los ciclos menstruales irregulares están asociados con menor exposición a estrógenos, debido a que hay mayor tiempo transcurrido en la fase folicular, durante la cual los valores de estrógenos circulantes son relativamente bajos.	C
4	Bisfosfonatos.	Si bien los bisfosfonatos son algunos de los fármacos de primera elección para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, están contraindicados en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 dado que dichos agentes son excretados de forma renal sin metabolizarse.	C
5	Todas las respuestas son correctas.	La poliartritis, la oligoartritis, las artralgias y la polimialgia reumática son algunas de las formas de artritis que pueden presentar los pacientes tratados con inhibidores de punto de control inmunológico.	E