

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- Secuelas de las bajas concentraciones de vitamina D en la posmenopausia
Allan Need, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Eficacia y Seguridad de las Terapias Farmacológicas para la Prevención de las Fracturas Vertebrales por Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas
Wei F, Gao Q, Zhou C y col.
Heliyon 9(2):1-12, Nov 2022..... 7

2 - Tratamiento de las Metástasis Óseas con Ácido Zoledrónico: Revisión y Metanálisis en Redes Bayesianas
Lorange J, Ramírez García Luna J, Akoury E y col.
Journal of Bone Oncology 39(100470):1-10, Feb 2023..... 9

3 - Papel de la Vitamina D como Adyuvante para la Regeneración Ósea: Revisión Sistemática de la Literatura
Sundar R, Bhagavandas Rai A, Kumar J, Divakar D
The Saudi Dental Journal 35(3):220-232, Mar 2023..... 11

4 - Avances en el Tratamiento de la Osteoporosis y Efectos sobre la Curación Ósea
Kushchayeva Y, Pestun I, Lewiecki E y col.
Journal of Clinical Medicine 11(24):1-31, Dic 2022..... 14

5 - Ejercicio y Prevención de las Fracturas Graves por Osteoporosis en Adultos: Revisión Sistemática y Metanálisis con Especial Énfasis en la Progresión de la Intensidad y la Duración del Estudio
Hoffmann I, Kohl M, Kemmler W y col.
Osteoporosis International 34(1):15-28, Ene 2023..... 16

Novedades seleccionadas

6 - Suplementos de Colecalciferol y Citoquinas Inflamatorias en Sangre
Fassio A, Gatti D, Adami G y col.
Nutrients 14(22):1-10, Nov 2022..... 18

7 - Papel de la Vitamina D en la Salud de las Mujeres Posmenopáusicas
Anagnostis P, Livadas S, Lambrinoudaki I y col.
Maturitas 169:2-9, Mar 2023 19

8 - Tratamiento para la Osteoporosis y Riesgo de Fracturas Femorales Atípicas
Everts-Graber J, Bonel H, Lehmann T y col.
Journal of Bone and Mineral Research Plus 6(10):1-9, Sep 2022..... 21

9 - Efecto de la Teriparatida sobre la Densidad Mineral Ósea y los Marcadores Óseos
Guelman R, Sánchez A, Varsavsky M y col.
International Journal of Endocrinology 2023(9355672):1-8, Ene 2023..... 23

10 - Insuficiencia Renal y Riesgo de Hipocalcemia con Denosumab
Cowan A, Jeyakumar N, Clemens K y col.
Journal of Bone and Mineral Research 38(5):650-658, May 2023 25

11 - Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis Secundaria a la Cirugía Bariátrica
Courtalin M, Verkindt H, Paccou J y col.
Nutrients 15(4):1-12, Feb 2023 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, Ángel 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

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

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Osteoporosis y Osteopatías Médicas

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección científica

Dr. José Luis Mansur

Comité de expertos

Alicia C. Bagur, Lorena Brance, Javier Chiarpenello, Marta Cortelezzi, Pablo Costanzo, Candela Fernández, Diana González, María Silvia Larroudé, José Luis Mansur, María Susana Moggia, Beatriz Oliveri, 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 - Secuelas de las bajas concentraciones de vitamina D en la posmenopausia

Sequelae of low concentrations of vitamin D in postmenopause

Allan Need

Médico, Jefe de la División de Bioquímica Clínica, Institute of Medical + Veterinary Science; Profesor Asociado del Departamento de Medicina, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/20385

Enviar correspondencia a: A. Need,
Departamento de Medicina, Royal Adelaide
Hospital, Adelaide, Australia



+ Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales del autor.

Abstract

The low serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels found in the elderly are associated with raised serum parathyroid hormone (PTH) levels and with hip fractures. Treatment with vitamin D and calcium can lower PTH and reduce the risk of hip fracture. Serum parathyroid hormone and vitamin D levels are inversely related fall within the normal range but there is no consensus on the serum 25(OH)D level required for bone health. We decided to study the relations between serum PTH, serum vitamin D metabolites and other calcium-related variables in 496 postmenopausal women without vertebral fractures attending our osteoporosis clinics. PTH was positively related to age and serum 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] and inversely related to 25(OH)D and plasma ionized calcium. There was a step-like increase in PTH as serum 25(OH)D fell below 40 nmol/l. In women with 25(OH)D levels > 40 nmol/l, 1,25(OH)₂D was positively related to 25(OH)D. In women with 25(OH)D levels < 41 nmol/l, the relation was inverse. In women with 25(OH)D levels < 41 nmol/l, 1,25(OH)₂D was most closely related to PTH; in women with 25(OH)D levels > 40 nmol/l, serum 1,25(OH)₂D was most closely (inversely) related to plasma creatinine. Therefore, with serum 25(OH)D levels increasingly < 40 nmol/l, serum 1,25(OH)₂D becomes critically dependent on rising levels of PTH. The data suggest that aging women should maintain 25(OH)D levels > 40 nmol/l (which is the lower limit of our normal range for healthy young subjects) to prevent the excessive elevation of serum PTH which may be deleterious to bone health.

Keywords: vitamin d, menopause, parathormone, calcium, osteomalacia

Resumen

En las personas mayores, los niveles bajos de 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] se asocian con aumento de la parathormona sérica (PTH) y con fracturas de cadera. El tratamiento con vitamina D y calcio puede disminuir los valores de PTH y reducir el riesgo de ese tipo de fracturas. Los niveles de PTH plasmática y de vitamina D normalmente se relacionan inversamente, pero no existe consenso acerca de cuáles son los requeridos para la conservación de la salud del tejido óseo. Nuestro equipo estudió la asociación entre los niveles de PTH plasmática, de los metabolitos plasmáticos de la vitamina D y otras variables relacionadas con el calcio en 496 mujeres posmenopáusicas, sin fracturas vertebrales, atendidas en nuestras instituciones para el tratamiento de la osteoporosis. Se comprobó una relación directa de la PTH con la edad y con la 1,25(OH)₂D plasmática. En cambio, se verificó que existe una relación inversa entre esta hormona y la 25(OH)D, así como con el calcio iónico plasmático. Se constató un incremento brusco de la PTH cuando los valores de la 25(OH)D descendían a menos de 40 nmol/l. En las mujeres con cifras de 25(OH)D superiores a los 40 nmol/l, la 1,25(OH)₂D presentó una relación directa con respecto a la 25(OH)D. En las pacientes que presentaban valores de 25(OH)D inferiores a 41 nmol/l, la relación fue inversa. En las mujeres con niveles de 25(OH)D menores de 41 nmol/l, se evidenció una relación más estrecha con la PTH. Finalmente en las pacientes con niveles de 25(OH)D mayores de 40 nmol/l, la 1,25(OH)₂D sérica se relacionó estrecha e inversamente con la creatinina plasmática. Entonces, si se cuenta con niveles de 25(OH)D menores de 40 nmol/l, la 1,25(OH)₂D depende netamente del aumento de PTH. Los datos presentados indican que las mujeres de edad avanzada deberían mantener niveles de 25(OH)D por encima de los 40 nmol/l que es el límite inferior del rango considerado por nosotros para los sujetos jóvenes y sanos. El objetivo es evitar el aumento excesivo de la PTH sérica que puede ser deletéreo para la salud del hueso.

Palabras clave: vitamina D, menopausia, parathormona, calcio, osteomalacia

En las personas de edad avanzada, los niveles plasmáticos de 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] demasiado bajos provocan osteomalacia. Se consideran niveles bajos a aquellos que están por debajo de los 20 nmol/l. La osteo-

malacia se caracteriza por la presencia de hipocalcemia, aumento de la fosfatasa alcalina plasmática y comprobación en las biopsias de alteraciones en la mineralización ósea, con incremento de la matriz osteoide no calcificada.

Este cuadro puede clasificarse como deficiencia de vitamina D. Sin embargo, los niveles de 25(OH)D que superan los mencionados y alcanzan el límite inferior del rango considerado normal se han asociado con incrementos de la parathormona (PTH) sérica, aumento del recambio (turnover) óseo y aumento del riesgo de padecer fracturas de cadera sin evidencias de osteomalacia. Los niveles de 25(OH)D que caen dentro de este rango han sido denominados insuficiencia de vitamina D. La concentración mínima requerida para preservar la salud del hueso es tema de debate.

Algunos autores aseguran que se requieren 40 nmol/l de hidroxivitamina D, mientras que otros afirman que existe amenaza para el hueso a menos que los niveles plasmáticos de esta vitamina sean de 100 nmol/l. Para averiguar más datos acerca del nivel óptimo de 25(OH)D, nuestro equipo examinó la relación entre los niveles séricos de 25(OH)D, PTH y 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] en 460 mujeres posmenopáusicas de raza blanca sin evidencia de fracturas vertebrales, que se atendían en nuestras clínicas especializadas en osteoporosis. El grupo de trabajo encontró una relación directa de la PTH con la edad y con los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, así como una relación inversa con los niveles de 25(OH)D y de calcio iónico plasmáticos. Además, constató un incremento brusco de la PTH cuando la 25(OH)D desciende a menos de 40 nmol/l.

En las mujeres con 25(OH)D sérica superior a 40 nmol/l, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se relacionó de manera directa con la 25(OH)D. En tanto, para las pacientes con niveles de 25(OH)D menores de 41 nmol/l, la relación entre la 25(OH)D y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ fue inversa. En las personas con 25(OH)D menor de 41 nmol/l, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se relacionó más estrechamente con la PTH plasmática. En las pacientes que presentaban niveles séricos de 25(OH)D mayores de 40 nmol/l, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se asoció de manera más estrecha e inversa con la creatinina plasmática. Entonces, con niveles séricos de 25(OH)D por debajo de 40 nmol/l, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se torna rigurosamente dependiente de los niveles crecientes de PTH sérica. Los datos indican que las mujeres posmenopáusicas deberían mantener niveles de 25(OH)D superiores a 40 nmol/l para evitar los aumentos de PTH sérica con el ejercicio, los cuales podrían ser deletéreos para la salud del hueso. La cifra mencionada constituye el límite inferior del rango considerado normal para personas jóvenes y sanas. La 25(OH)D sérica se relacionó de manera inversa con el índice de masa corporal (IMC) y con la edad, mientras que su relación fue directa con el grosor del pliegue cutáneo. Sin embargo, la correlación de mayor importancia se constató con el promedio de horas de sol durante el día dos meses antes de la extracción de sangre. Esto demuestra que la luz del sol es una de las fuentes principales de vitamina D en Adelaida (35° S).

Debido a que un IMC elevado se asocia con obesidad, previamente hemos asumido que la relación inversa entre 25(OH)D e IMC se debía al aumento de la masa adiposa y, por lo tanto, a un mayor volumen de distribución de la vitamina D en aquellas personas con mayor IMC. No obstante, en este contexto la 25(OH)D mostró una relación directa con la estatura ($r = 0.14$, $p = 0.0002$) con mayor contundencia que la relación inversa con el peso corporal ($r = 0.4$, ns). Es preciso mencionar que hasta ahora no hemos hallado un argumento que explique esta observación. Existe un consenso generalizado con respecto a que la 25(OH)D plasmática es la medida más adecuada de la cantidad total de las reservas de vitamina D corporal,

pero el acuerdo es menor con respecto al nivel sérico apropiado de 25(OH)D. Por lo general, el nivel óptimo ha sido considerado como aquel por debajo del cual la PTH sérica comienza a elevarse. Por otro lado, la PTH sérica debe considerarse como un marcador secundario de la salud del tejido óseo. Algunos autores han sugerido que se requieren niveles séricos superiores a 30 nmol/l y otros afirman que ese valor es igual a 37.5 nmol/l, 62 nmol/l, 77 nmol/l y aun 120 nmol/l.

Se han detectado variaciones estacionales de los niveles de PTH con niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 63 nmol/l. Malaban demostró que los niveles aumentados de 25(OH)D entre 43 y 88 nmol/l disminuyen los niveles plasmáticos de PTH en un 22%. No hay duda de que la reducción de los niveles séricos de 25(OH)D contribuye al aumento de la PTH constatado con el transcurso de los años. Se dispone de 4 estudios publicados en los que las tasas de pérdida ósea pueden utilizarse para evaluar los niveles séricos de 25(OH)D. En un estudio aleatorizado y a doble ciego con 2 dosis diferentes de vitamina D administrada junto con calcio, Dawson-Hughes y sus colaboradores encontraron que la pérdida ósea a nivel del cuello del fémur y a nivel lumbar fue menor en mujeres de 64 años con niveles séricos promedio de 25(OH)D de 100 nmol/l que en pacientes cuyos niveles promedio eran de 66 nmol/l. En otro trabajo aleatorizado y controlado, Ooms y sus colaboradores encontraron que la pérdida ósea en el cuello femoral fue menor en mujeres de 80 años con niveles séricos de 25(OH)D promedio de 62 nmol/l que en pacientes con promedios de 27 nmol/l. Por otro lado, Komulainen y sus colaboradores, en otro ensayo aleatorizado y controlado, no verificaron diferencia alguna en las tasas de pérdida ósea en la columna vertebral ni el fémur de mujeres de 53 años con niveles de 25(OH)D de 25 o 38 nmol/l. Hunter y sus colaboradores estudiaron 64 parejas de gemelas con edad promedio de 59 años por medio de un ensayo controlado y al azar.

El grupo de expertos tampoco encontró diferencias en la pérdida ósea entre el grupo que recibió tratamiento que presentaba un nivel promedio de 25(OH)D de 118 nmol/l y el grupo que recibió placebo que presentaba niveles de 25(OH)D de 75 nmol/l. A partir de estos datos, resulta difícil determinar cuál es el nivel óptimo de 25(OH)D, pero tal vez sea prudente mantener niveles superiores a 60 nmol/l en las personas mayores. Se han publicado 3 trabajos que examinaron los efectos de los suplementos de vitamina D sobre la tasa de fracturas. En un estudio francés que evaluó personas que recibían cuidados de enfermería en sus domicilios (promedio de edad de 84 años), se administró una dosis de 800 UI/día de vitamina D junto con 1200 mg de calcio. Este hecho se asoció con la elevación de la 25(OH)D de 40 a 105 nmol/l. Además, se verificó una caída del 44% de la PTH sérica y la disminución de la cantidad de fracturas. En el grupo que recibió placebo esta tasa fue igual al 11.6% por año y en el grupo que había sido tratado alcanzó solamente el 8.1% ($p = 0.009$). Asimismo, se constató que la reducción de la tasa de fracturas de cadera fue de 6.6% a 3.9% por año. Sin embargo, no resulta claro cuál de las dos sustancias fue la responsable del efecto "antifractura", si la vitamina D o el calcio.

En otra ocasión se llevó a cabo un ensayo controlado y aleatorizado en el que se aplicaban inyecciones intramusculares anuales de vitamina D a sujetos escandinavos de 86 años en promedio; se encontraron incrementos

de la 25(OH)D plasmática de 31 a 42 nmol/l en pacientes ambulatorios y de 14 a 45 nmol/l en pacientes internados que recibían tratamiento. Los cambios citados se asociaron con la disminución del número de fracturas en las mujeres, que iban de 25.3% en los controles hasta 17.9% en quienes recibían vitamina D ($p = 0.016$). En otro estudio aleatorizado y controlado que tomó sujetos con un promedio de edad de 80 años que vivían de manera independiente en Ámsterdam, una dosis de 400 UI/día de vitamina D provocó el aumento de los niveles séricos de 25(OH)D de 23 nmol/l hasta 60 nmol/l. Luego de 3.5 años se registraron 74 fracturas en el grupo que había recibido placebo y 77 fracturas en quienes habían sido medicados. Las fracturas de cadera fueron 48 en el grupo placebo y 58 en el grupo tratado. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos resultados aparentemente confusos no proporcionan un panorama claro en cuanto al nivel óptimo de 25(OH)D que permitiría la reducción al mínimo de la tasa de fracturas.

Nuestros datos indican que las personas de edad deberían mantener niveles séricos de 25(OH)D de por lo menos 40 nmol/l, aunque los estudios mencionados anteriormente sugieren que sería más prudente apuntar a niveles más elevados que el propuesto, tal vez 60 nmol/l. Es obvio que se requieren más investigaciones para alcanzar elementos de certeza sobre tales cifras. La luz solar

desempeña un importante papel en el mantenimiento de los niveles en las personas jóvenes, pero es poco probable que los adultos mayores se aventuren a ir puertas afuera. Además, frecuentemente se les aconseja que se cubran y que utilicen pantallas solares para evitar el daño en la piel que acarrea la exposición prolongada a la radiación ultravioleta. Por otro lado, la piel de las personas de edad avanzada es menos eficaz para producir vitamina D cuando se ve expuesta a luz solar. De esta manera, resulta probable que sean necesarios suplementos de vitamina D agregados a los alimentos o administrados en dosis conocidas en forma de comprimidos. Los requerimientos orales de vitamina D probablemente sean más elevados que lo que se suponía en otras épocas.

Se ha calculado que las personas más jóvenes requieren alrededor de 600 UI diarias para mantener los niveles de 25(OH)D dentro de un rango adecuado. Veith sugirió que las personas mayores requieren 800 UI y que dosis más altas también son seguras. Por su parte, Heaney indicó que una dosis igual a 1000 UI diarias probablemente sea más eficaz en la prevención de la aparición de niveles bajos en sujetos con escasa respuesta, sin causar ningún problema de sobredosificación. Si se la ingiere en comprimidos, es menos probable que se llegue a la sobredosis en los niños que si se la agrega a los alimentos habituales como una medida de salud pública.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siicsalud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Cómo citar este artículo

Need A. Secuelas de las bajas concentraciones de vitamina D en la posmenopausa. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 21(3):4-6, Ago 2023.

How to cite this article

Need A. Sequelae of low concentrations of vitamin D in postmenopause. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 21(3):4-5, Ago 2023.

Autoevaluación del artículo

El tratamiento con vitamina D y calcio puede disminuir los valores de PTH y reducir el riesgo de fracturas.

Las mujeres de edad avanzada deberían mantenerse niveles de 25(OH)D por encima de:

A. 25 nmol/l. B. 30 nmol/l. C. 40 nmol/l. D. 15 nmol/l. E. 10 nmol/l

Corrobre su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/206385

Conexiones temáticas

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



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 - Eficacia y Seguridad de las Terapias Farmacológicas para la Prevención de las Fracturas Vertebrales por Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas

Wei F, Gao Q, Zhou C y colaboradores

Fourth Military Medical University, Xi'an, China

[Efficacy and Safety of Pharmacologic Therapies for Prevention of Osteoporotic Vertebral Fractures in Postmenopausal Women]

Heliyon 9(2):1-12, Nov 2022

Se demuestra que el tratamiento con abaloparatida, alendronato, calcitonina, denosumab, parathormona, risedronato, romosozumab, ranelato de estroncio, teriparatida y ácido zoledrónico reduce, de manera eficaz y segura, el riesgo de fracturas por osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

La osteoporosis (OP), la enfermedad ósea más común, es una causa importante de fracturas cada año en adultos de los Estados Unidos; la OP se asocia con consecuencias muy desfavorables, en términos clínicos y de salud pública. Las fracturas vertebrales también aumentan el riesgo de mortalidad y predicen fuertemente el riesgo de nuevas fracturas, vinculadas con dolor crónico, escoliosis y pérdida de la autoestima.

Se dispone de un amplio espectro de fármacos para reducir el riesgo de fracturas por OP. Estos agentes pueden clasificarse en dos grandes grupos: fármacos que inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos y agentes anabólicos que estimulan la formación de hueso nuevo. Según las guías de práctica clínica de 2017 del *American College of Physicians*, los fármacos de primera línea para el tratamiento de la OP posmenopáusica incluyen principalmente los bisfosfonatos (BF), la terapia hormonal, los moduladores de los receptores para estrógenos, nuevos agentes biológicos y suplementos de calcio y vitamina D. Estas recomendaciones se establecieron en función de los resultados de una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados y controlados, pero se carece de evidencia relevante para otros aspectos, o para fármacos más nuevos, entre ellos la abaloparatida (un análogo relacionado con la parathormona [PTH]) y el romosozumab. Las guías de 2020 de la *American Association of Clinical Endocrinologists* incluyen directrices para estos nuevos fármacos, sobre la base de solo unos pocos ensayos clínicos controlados y aleatorizados con abaloparatida y romosozumab. No se dispone de información precisa acerca de la seguridad de estas opciones de tratamiento. En el contexto del número creciente de fármacos disponibles para el tratamiento de la OP, los pacientes y los profesionales deben conocer con exactitud la seguridad y la eficacia

de cada una de estas alternativas, indicadas para la prevención de fracturas. En algunos metanálisis se compararon intervenciones farmacológicas para la OP posmenopáusica, pero en algunos de ellos solo se consideraron unos pocos fármacos y no se analizaron aspectos de seguridad. Cabe mencionar que el tiempo ejerce una fuerte influencia sobre el efecto de estos agentes, un aspecto que, sin embargo, no fue contemplado en ninguna investigación. Debido que no se dispone de ensayos clínicos controlados y aleatorizados de comparación directa de la eficacia de todas las intervenciones farmacológicas para la prevención de fracturas, la comparación indirecta por medio de metanálisis en red es un método alternativo válido. Por lo tanto, el objetivo de este metanálisis en red fue determinar la eficacia y la seguridad de 16 opciones terapéuticas para prevenir nuevas fracturas vertebrales, en mujeres con OP posmenopáusica. También se realizó análisis por subgrupos, en relación con el tiempo.

Métodos

Para el metanálisis se siguieron las pautas *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* y las guías *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Los artículos publicados en cualquier idioma se identificaron a partir de las bases de datos Cochrane y PROSPERO, como también PubMed, Embase y la *Cochrane Library*. Se realizó una búsqueda adicional para identificar los estudios clínicos controlados y aleatorizados más recientes, es decir aquellos publicados hasta el 15 de febrero de 2021; las búsquedas iniciales se actualizaron en mayo de 2021. Para la inclusión de los estudios se aplicaron los criterios PICOS. Se tuvieron en cuenta el primer autor, el año de publicación, el diseño del estudio, la duración de la fase a doble ciego y de la fase abierta, el espectro de edad o la edad promedio, la dosis de calcio y vitamina D, el tamaño de las muestras, los tratamientos indicados para la OP, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y los efectos adversos. La calidad de los estudios y el riesgo de sesgo se determinaron con el método Cochrane. Mediante modelos de efectos aleatorios se estimaron los riesgos relativos (RR) globales con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Luego se aplicó metanálisis en red para las comparaciones indirectas entre los fármacos. La heterogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico I^2 ; se incluyó un análisis de sensibilidad con la consideración exclusiva del ácido zoledrónico (AZ) debido a la frecuencia de administración.



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

Resultados

A partir de revisiones sistemáticas y metanálisis y de las bases de datos mencionadas se identificaron 92 artículos que fueron aptos para esta investigación.

Los estudios se publicaron entre 1990 y 2018; las pacientes tuvieron entre 53.5 y 79.8 años, en promedio.

Fracturas vertebrales según el metanálisis en red

Se consideraron 55 estudios clínicos controlados y aleatorizados con 104 580 participantes, en los cuales se analizó la frecuencia de fracturas vertebrales en relación con el uso de 16 terapias farmacológicas.

La abaloparatida (RR de 0.21, IC 95%: 0.09 a 0.51), el alendronato (RR de 0.55, IC 95%: 0.38 a 0.81), la calcitonina (RR de 0.44, IC 95%: 0.25 a 0.78), el denosumab (RR de 0.30, IC 95%: 0.14 a 0.61), la PTH (RR de 0.32, IC 95%: 0.10 a 0.97), el risedronato (RR de 0.65, IC 95%: 0.42 a 1.00), el romosozumab (RR de 0.31, IC 95%: 0.16 a 0.61), el ranelato de estroncio (RR de 0.62, IC 95%: 0.42 a 0.93), la teriparatida (RR de 0.27, IC 95%: 0.17 a 0.43) y el AZ (RR de 0.41, IC 95%: 0.26 a 0.65) redujeron el riesgo de fracturas vertebrales, respecto del placebo, en el modelo de coherencia.

La teriparatida fue más eficaz que el alendronato (RR de 0.48, IC 95%: 0.27 a 0.86), el raloxifeno (RR de 0.39, IC 95%: 0.20 a 0.74), el risedronato (RR de 0.41, IC 95%: 0.25 a 0.68) y el ranelato de estroncio (RR de 0.43, IC 95%: 0.23 a 0.79), en términos de la prevención de fracturas vertebrales.

La abaloparatida fue más eficaz que el alendronato (RR de 0.38, IC 95%: 0.15 a 0.98), el raloxifeno (RR de 0.31, IC 95%: 0.12 a 0.81), el risedronato (RR de 0.31, IC 95%: 0.12 a 0.81) y el ranelato de estroncio (RR de 0.34, IC 95%: 0.13 a 0.88) para prevenir fracturas vertebrales. El tratamiento con denosumab (RR de 0.43, IC 95%: 0.18 a 1.00) y con romosozumab (RR de 0.45, IC 95%: 0.20 a 1.00) se asoció con reducción significativa de la frecuencia de fracturas vertebrales, respecto del raloxifeno. Los resultados obtenidos en el modelo de coherencia se correspondieron bien con los resultados de los modelos de inconsistencia; no se observó inconsistencia significativa ($p > 0.05$ en todos los casos).

Las probabilidades de que las terapias farmacológicas sean útiles para la prevención de fracturas por OP en mujeres posmenopáusicas, de altas a bajas, fueron la abaloparatida (área bajo la curva del ranking acumulado [SUCRA, por su sigla en inglés]: 0.888), la teriparatida (SUCRA: 0.842), el denosumab (SUCRA: 0.777), el romosozumab (SUCRA: 0.750), la PTH (SUCRA: 0.703), el AZ (SUCRA: 0.602), la calcitonina (SUCRA: 0.562), el etidronato (SUCRA: 0.560), la terapia de reemplazo hormonal (TRH) (SUCRA: 0.503), el ibandronato (SUCRA: 0.427), el alendronato (SUCRA: 0.392), el lasofoxifeno (SUCRA: 0.321), el bazedoxifeno (SUCRA: 0.317), el ranelato de estroncio (SUCRA: 0.302), el risedronato (SUCRA: 0.278), el raloxifeno (SUCRA: 0.239) y el placebo (SUCRA: 0.033).

Análisis por subgrupos para las fracturas vertebrales

Con la finalidad de estudiar los efectos del tiempo sobre los efectos de los fármacos, se realizaron análisis por subgrupos. Se incluyeron 21 ensayos clínicos controlados y aleatorizados con 42 513 pacientes, en los cuales se analizó la incidencia de fracturas vertebrales en relación con 10 terapias farmacológicas, con seguimiento a corto plazo (≤ 18 meses). La abaloparatida (RR de 0.14, IC 95%: 0.05 a 0.35), el alendronato (RR de 0.34, IC 95%: 0.20 a 0.58), el denosumab (RR de 0.12, IC 95%: 0.03 a 0.56), el raloxifeno (RR de 0.45, IC 95%: 0.25 a 0.80), el risedronato (RR de 0.45, IC 95%: 0.34 a 0.61), el romosozumab (RR de 0.22, IC 95%: 0.14 a 0.37), la teriparatida (RR de 0.22, IC 95%: 0.15 a 0.32) y el AZ (RR de 0.30, IC 95%: 0.21 a 0.44) redujeron el riesgo de fracturas vertebrales, respecto del placebo, en el modelo de coherencia.

Las probabilidades de que las terapias farmacológicas sean eficaces para la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con OP de orden alto a bajo fueron abaloparatida (SUCRA: 0.816), denosumab (SUCRA: 0.804), ibandronato (SUCRA: 0.771), teriparatida (SUCRA: 0.661), romosozumab (SUCRA: 0.646), AZ (SUCRA: 0.461), calcitonina (SUCRA: 0.460), alendronato (SUCRA: 0.371), raloxifeno (SUCRA: 0.254), risedronato (SUCRA: 0.226) y placebo (SUCRA: 0.031).

Un total de 39 estudios clínicos controlados y aleatorizados con 83 373 pacientes analizaron los efectos de 10 terapias farmacológicas en el largo plazo (> 18 meses). La abaloparatida (RR de 0.13, IC 95%: 0.03 a 0.65), el alendronato (RR de 0.62, IC 95%: 0.43 a 0.90), la calcitonina (RR de 0.47, IC 95%: 0.27 a 0.82), el denosumab (RR de 0.31, IC 95%: 0.15 a 0.64), la TRH (RR de 0.47, IC 95%: 0.24 a 0.93), el risedronato (RR de 0.53, IC 95%: 0.35 a 0.80), el ranelato de estroncio (RR de 0.63, IC 95%: 0.44 a 0.88), la teriparatida (RR de 0.24, IC 95%: 0.13 a 0.44) y el AZ (RR de 0.37, IC 95%: 0.24 a 0.56) redujeron el riesgo de fracturas vertebrales, respecto del placebo, en el modelo de coherencia. Las probabilidades de eficacia, de altas a bajas, fueron para abaloparatida (SUCRA: 0.913), teriparatida (SUCRA: 0.866), denosumab (SUCRA: 0.768), AZ (SUCRA: 0.720), etidronato (SUCRA: 0.599), PTH (SUCRA: 0.592), calcitonina (SUCRA: 0.559), TRH (SUCRA: 0.554), risedronato (SUCRA: 0.495), alendronato (SUCRA: 0.374), ranelato de estroncio (SUCRA: 0.370), lasofoxifeno (SUCRA: 0.368), bazedoxifeno (SUCRA: 0.324), ibandronato (SUCRA: 0.225), raloxifeno (SUCRA: 0.204) y placebo (SUCRA: 0.069).

Eventos adversos y eventos adversos graves en el metanálisis en red

Se analizaron 57 estudios clínicos controlados y aleatorizados con 100 195 pacientes y 16 clases de terapias farmacológicas. Respecto de placebo, los RR de efectos adversos graves no difirieron de manera significativa en el modelo de coherencia. Las

probabilidades de que las terapias se asocien con efectos adversos graves, de bajas a altas, fueron para la TRH (SUCRA: 0.927), el etidronato (SUCRA: 0.879), la PTH (SUCRA: 0.802), el bazedoxifeno (SUCRA: 0.772), la calcitonina (SUCRA: 0.754), el AZ (SUCRA: 0.639), el raloxifeno (SUCRA: 0.493), el placebo (SUCRA: 0.445), el ibandronato (SUCRA: 0.443), el risedronato (SUCRA: 0.439), el lasofoxifeno (SUCRA: 0.430), el ranelato de estroncio (SUCRA: 0.340), el romosozumab (SUCRA: 0.318), el denosumab (SUCRA: 0.277), la teriparatida (SUCRA: 0.244), la abaloparatida (SUCRA: 0.213) y el alendronato (SUCRA: 0.088). Por otra parte, se analizaron 69 estudios clínicos controlados y aleatorizados con 110 325 pacientes para la valoración de los efectos adversos de 16 tipos de terapias farmacológicas.

El alendronato (RR de 0.36, IC 95%: 0.13 a 0.97), el bazedoxifeno (RR de 0.23, IC 95%: 0.10 a 0.49), la calcitonina (RR de 0.38, IC 95%: 0.28 a 0.53), el denosumab (RR de 0.26, IC 95%: 0.11 a 0.59), la TRH (RR de 0.18, IC 95%: 0.06 a 0.54), el ibandronato (RR de 0.45, IC 95%: 0.28 a 0.70), el lasofoxifeno (RR de 0.44, IC 95%: 0.32 a 0.61), el placebo (RR de 0.37, IC 95%: 0.30 a 0.46), el raloxifeno (RR de 0.37, IC 95%: 0.13 a 1.00), el risedronato (RR de 0.33, IC 95%: 0.14 a 0.79), el romosozumab (RR de 0.27, IC 95%: 0.10 a 0.74), el ranelato de estroncio (RR de 0.38, IC 95%: 0.28 a 0.51), la teriparatida (RR de 0.37, IC 95%: 0.23 a 0.61) y el AZ (RR de 0.26, IC 95%: 0.11 a 0.63) se asociaron con índices más bajos de efectos adversos, en comparación con la PTH en el modelo de inconsistencia.

Análisis de sensibilidad en relación con la frecuencia de administración

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de AZ en dosis de 5 mg una vez por año y otros esquemas de frecuencia de administración de AZ, en términos de la prevención de fracturas vertebrales. Para los efectos adversos graves y los efectos adversos totales no se encontraron diferencias significativas entre el uso de AZ una vez por año (5 mg) y AZ con otras frecuencias de administración.

Conclusión

En la actualidad se dispone de diversas estrategias de tratamiento para la prevención de fracturas por OP, en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos no se conocen con precisión, objetivo de la presente revisión sistemática. Este metanálisis con 92 ensayos clínicos controlados y aleatorizados realizados con 145 516 mujeres posmenopáusicas con OP tratadas con 16 tipos de terapias farmacológicas para la prevención de fracturas, confirma la eficacia y la seguridad para la gran mayoría de ellas. El uso de PTH se asoció con más efectos adversos, respecto de las opciones restantes. El raloxifeno redujo el riesgo de fracturas vertebrales en el corto plazo en un 55%, mientras que la calcitonina y la TRH actuarían más lentamente; de hecho, solo redujeron el riesgo de fracturas vertebrales en el largo plazo, durante

el seguimiento de entre 21 y 72 meses. La abaloparatida y la teriparatida fueron las mejores alternativas para prevenir fracturas vertebrales, en mujeres de edad avanzada con OP, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas. En este sentido, la teriparatida fue más eficaz que el alendronato, el raloxifeno, el risedronato y el ranelato de estroncio.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/173441

2 - Tratamiento de las Metástasis Óseas con Ácido Zoledrónico: Revisión y Metanálisis en Redes Bayesianas

Lorange J, Ramírez García Luna J, Akoury E y colaboradores

McGill University, Montreal, Canadá

[Management of Bone Metastasis with Zoledronic Acid: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis]

Journal of Bone Oncology 39(100470):1-10, Feb 2023

El tratamiento con ácido zoledrónico provee beneficios en términos de la reducción de la incidencia de eventos adversos esqueléticos, la prolongación del tiempo hasta su aparición y la reducción del dolor, asociado con las metástasis óseas.

La evolución clínica de los pacientes con tumores malignos ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, debido a la introducción de nuevos tratamientos oncológicos. Incluso así, las metástasis, por lo general en hígado, pulmones o huesos, representan una causa importante de mortalidad relacionada con enfermedad maligna (90% de los casos). Los huesos son la localización más frecuente de metástasis para ciertos tumores sólidos primarios, como el cáncer de pulmón, de próstata, de mama y de riñón.

Las metástasis óseas comprometen sustancialmente el remodelado óseo; las consecuencias incluyen dolor, hipercalcemia y eventos adversos esqueléticos (EAE). Los EAE comprenden las fracturas patológicas, la compresión medular y los trastornos que requieren radioterapia o cirugía como opciones de tratamiento. Los EAE reducen la función física, prolongan las internaciones y acortan la supervivencia. Los bisfosfonatos (BF) constituyen una de las opciones terapéuticas para las metástasis óseas.

Los BF son agentes que inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos; habitualmente se los indica para el tratamiento de la osteoporosis, la hipercalcemia asociada con tumores malignos y las metástasis óseas. El ácido zoledrónico (AZ) es un BF con nitrógeno de tercera generación que se utiliza por vía intravenosa, comúnmente para el tratamiento de las lesiones osteolíticas, de modo que se lo considera la terapia de primera línea en pacientes con metástasis óseas, secundarias a tumores sólidos, como el cáncer de mama. Cuando se lo utiliza como terapia adyuvante, el AZ reduce el riesgo de aparición de metástasis óseas. Diversas revisiones sistemáticas y metanálisis en red

mostraron que el AZ disminuye de manera significativa, respecto del placebo, la incidencia de EAE. Sin embargo, no se dispone de información concluyente para los efectos del AZ sobre otros criterios de valoración, como la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y el dolor. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática con metanálisis bayesiano en red fue comparar la eficacia del AZ, respecto de otras opciones terapéuticas, sobre la supervivencia, la incidencia de EAE y el dolor en pacientes con metástasis óseas secundarias a cualquier tipo de tumor primario.

Métodos

Para el estudio se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Los artículos publicados hasta el 5 de mayo de 2022 se identificaron mediante búsquedas en PubMed, Embase y la *Web of Science*. Se consideraron estudios realizados con adultos con metástasis óseas, de manera independiente del idioma, la edad o el sexo. Se incluyeron estudios aleatorizados o cuasi aleatorizados en los cuales se compararon los efectos del AZ respecto del placebo u otros comparadores.

Los criterios principales de valoración fueron los nuevos EAE, es decir nuevas metástasis óseas, fracturas patológicas, compresión medular o dolor discapacitante; el tiempo hasta la aparición del primer EAE; la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). El dolor, valorado a los 3, 6 y 12 meses con el *Brief pain inventory* (BPI) o con escalas visuales analógicas fue un criterio secundario de valoración. El AZ se utilizó en dosis de 4 mg u 8 mg cada 3 a 4 semanas. Los comparadores fueron everolimus, denosumab, docetaxel, otros BF y ranelato de estroncio-89 (Sr-89). Los tumores primarios se clasificaron en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata y otros; se consideró el tratamiento con AZ indicado antes, durante o después de la quimioterapia.

Según la variable de valoración se estimaron los *odds ratio* (OR) o los *hazard ratio* (HR) de EAE, con intervalos de credibilidad del 95% (ICr 95%). Para el dolor se utilizaron diferencias promedio estandarizadas (DPE). El riesgo de sesgo se determinó con el instrumento *Risk of Bias v.2*. Se realizó metanálisis en red según las guías propuestas por Harrer y colaboradores, con la utilización de redes bayesianas para cada variable de valoración y con modelos de efectos aleatorios. La convergencia de las 4 cadenas se analizó con el estadístico Gelman-Rubin y con inspección visual de los gráficos. Las probabilidades de eficacia para cada opción de tratamiento se categorizó con el área bajo la curva del ranking acumulado (*surface under the cumulative ranking* [SUCRA]). Se incluyeron análisis de metarregresión en relación con el tipo de tumor primario o el momento del tratamiento, respecto de la quimioterapia.

Resultados

Se identificaron 3861 artículos, 27 de los cuales fueron aptos para el estudio (cáncer de pulmón, n = 5; cáncer de próstata, n = 9; cáncer de mama, n = 7; otros

cánceres, n = 6). Se analizaron en total 19 824 pacientes y 7 grupos de comparación, aunque el placebo fue el más frecuente. El número promedio de individuos en cada grupo fue de 333 (entre 15 y 1026). Los valores SUCRA se calcularon para cada variable de valoración, según los diferentes tratamientos. En los estudios con pacientes con cáncer de próstata se tuvieron en cuenta la resistencia o la sensibilidad a la castración y el tratamiento hormonal. Catorce estudios presentaron riesgo bajo de sesgo, 11 tuvieron algunos aspectos de preocupación y 2 mostraron riesgo alto de sesgo.

Criterios de valoración: EAE

Un total de 24 estudios fueron adecuados para esta valoración. Nueve terapias se compararon conjuntamente o respecto del placebo (AZ en dosis de 4 mg, AZ en dosis de 8 mg, AZ en combinación con otro tratamiento, bloqueo androgénico, denosumab, docetaxel, everolimus, Sr-89 y todos los BF en un único grupo). En el metanálisis en red, 3 terapias se asociaron con una reducción estadísticamente significativa del número de EAE, respecto del placebo. El uso de AZ en combinación con quimioterapia o terapia hormonal fue superior al placebo para la prevención de EAE (OR de 0.079; ICr 95%: 0.022 a 0.27); siguieron en eficacia el docetaxel y el denosumab con OR de 0.12 (ICr 95%: 0.023 a 0.58) y de 0.33 (ICr 95%: 0.17 a 0.60), respectivamente.

Tiempo transcurrido hasta el primer EAE

Se analizaron 20 estudios con 10 grupos diferentes: placebo, AZ 4 mg, AZ 8 mg, AZ en combinación con otro tratamiento, bloqueo androgénico, denosumab, docetaxel, everolimus, Sr-89 y los otros BF en un único grupo. Respecto de placebo, el tratamiento con la mayor eficacia relativa en términos de la protección contra la aparición de un primer EAE fue el denosumab (HR de 0.51; ICr 95%: 0.35 a 0.78), seguido por AZ en dosis de 4 mg (HR de 0.58; ICr 95%: 0.48 a 0.77). Ningún otro tratamiento se asoció con incrementos significativos del tiempo hasta los primeros eventos.

Supervivencia libre de progresión

Se analizaron 10 estudios y 9 grupos: placebo, AZ 4 mg, AZ 8 mg, AZ en combinación con otro tratamiento, bloqueo androgénico, denosumab, docetaxel, everolimus y Sr-89. El tratamiento con la mayor eficacia relativa fue el Sr-89 (HR de 0.88; ICr 95%: 0.61 a 1.3), seguido por el denosumab (HR de 0.92; ICr 95%: 0.64 a 1.2) y el AZ en dosis de 8 mg (HR de 0.95; ICr 95%: 0.62 a 1.4). Sin embargo, ningún tratamiento fue estadísticamente significativo, en términos del aumento de la SLP.

Supervivencia global

Se analizaron 12 estudios con 8 grupos: placebo, AZ en dosis de 4 mg, AZ en combinación con otros tratamientos, bloqueo androgénico, denosumab, docetaxel, Sr-89 y los restantes BF en conjunto. El tratamiento asociado con la supervivencia más prolongada fue el docetaxel (HR de 0.51; ICr 95%:

0.22 a 1.3), seguido por el AZ en combinación con quimioterapia o terapia hormonal (HR de 0.63; ICr 95%: 0.28 a 1.3) y el AZ en dosis de 4 mg (HR de 0.72; ICr 95%: 0.42 a 1.2). Sin embargo, ningún tratamiento se vinculó con un cambio significativo de la SG, respecto del placebo.

Dolor

Seis estudios determinaron el dolor a los 3 y 6 meses de seguimiento, con 4 y 5 grupos de tratamiento, respectivamente. Cinco trabajos con 5 terapias se seleccionaron para la comparación a los 12 meses. Los tratamientos consistieron en AZ en dosis de 4 mg, AZ en dosis de 8 mg, docetaxel y los restantes BF en conjunto.

A los 3 y 6 meses, el AZ en dosis de 4 mg fue significativamente superior al placebo para el alivio del dolor, con DPE de -0.85 (ICr 95%: -1.6 a -0.0025) y de -2.6 (ICr 95%: -4.7 a -0.52), respectivamente. Ningún otro tratamiento fue significativamente superior al placebo, a los 3 y 6 meses. A los 12 meses, ninguna terapia superó al placebo.

Conclusión

El objetivo de este metanálisis fue comparar la eficacia del AZ, respecto de otros tratamientos, para mejorar la evolución clínica en pacientes con metástasis óseas secundarias a cualquier tipo de tumor primario.

Los resultados indican que el tratamiento con AZ reduce la incidencia de EAE, aumenta el período hasta el primer EAE en el curso del estudio y disminuye el dolor a los 3 y 6 meses. El AZ, en combinación con quimioterapia o terapia hormonal, fue la estrategia más eficaz para disminuir los eventos esqueléticos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/173445

3 - Papel de la Vitamina D como Adyuvante para la Regeneración Ósea: Revisión Sistemática de la Literatura

Sundar R, Bhagavandas Rai A, Kumar J, Divakar D

Pacific Academy of Higher Education and Research (PAHER) University, Udaipur, India; King Saud University, Riyadh, Arabia Saudi

[The Role of Vitamin D as an Adjunct for Bone Regeneration: A Systematic Review of Literature]

The Saudi Dental Journal 35(3):220-232, Mar 2023

La vitamina D, cuando se la administra como adyuvante, aumenta la regeneración ósea y mejora la osteointegración alrededor de los implantes y su aplicación a osteoblastos o células precursoras mesenquimáticas en cultivo aumenta la expresión de factores osteogénicos y de genes que codifican para proteínas de la matriz ósea.

La pérdida de hueso por traumatismo o entidades patológicas constituye un verdadero desafío en términos terapéuticos, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, maxilofacial o dental. En los procedimientos odontológicos y en la cirugía oral, la pérdida de hueso dentoalveolar puede causar pérdida de piezas dentarias,

enfermedad periodontal y enfermedad sistémica. En las últimas décadas se introdujeron diversas estrategias para la reconstrucción de los defectos del hueso. Por ejemplo, los injertos de hueso autólogo vascularizado se han transformado en la modalidad reconstructiva de elección para la reparación de defectos de gran tamaño en el hueso maxilar o mandibular. Sin embargo, la obtención de injertos de hueso autólogo a menudo se asocia con morbilidad local; además, con este procedimiento solo es posible obtener volúmenes reducidos de hueso. Los aloinjertos y los xenoinjertos evitan estas desventajas, pero se asocian con riesgo de transmisión de enfermedades. Por su parte, los materiales óseos aloplásticos son esencialmente osteoconductores y se consideran deficientes en términos de la calidad y la cantidad de hueso regenerado, motivo por el cual se suelen requerir adyuvantes óseos, como factores de crecimiento, células pluripotenciales y tratamientos farmacológicos asociados con efectos estimulantes pleiotrópicos sobre el hueso, como por ejemplo la vitamina D.

La vitamina D es una vitamina liposoluble y una hormona esteroide que cumple un papel decisivo en el metabolismo del calcio; se la obtiene de la dieta, de los suplementos y por la exposición a la luz ultravioleta. Las dos formas naturales inactivas de vitamina D, es decir, el ergosterol presente en las plantas y el 7-deshidrocolesterol, en los animales, son activados por la radiación ultravioleta en provitaminas: ergocalciferol (vitamina D₂) y colecalciferol (vitamina D₃), respectivamente. Las provitaminas se convierten en formas activas por medio de hidroxilación en el hígado (25-hidroxi-ergocalciferol y 25-hidroxicolecalciferol) y en los riñones (1,25-dihidroxi-ergocalciferol y 1,25-dihidroxicolecalciferol). Las formas hidroxiladas de la vitamina D₂ y D₃ activan los receptores para la vitamina D. La vitamina D₃ o calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) es la forma más activa.

La vitamina D cumple un papel decisivo en el metabolismo del calcio y del fósforo, o sea en la absorción intestinal, la excreción renal y la reabsorción. Además, la vitamina D ejerce efectos sobre el sistema inmunitario. Diversos estudios mostraron que los suplementos de vitamina D y calcio, según las demandas diarias, reducen la resorción ósea y el riesgo de fracturas, al aumentar la densidad mineral ósea. En cambio, la deficiencia de vitamina D se asocia con un amplio espectro de enfermedades óseas, entre ellas osteoporosis, periodontitis y cicatrización alterada de las fracturas. El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura fue resumir la evidencia disponible, en términos de los efectos de la administración de vitamina D como adyuvante sobre la regeneración ósea.

Métodos

Para la revisión se siguieron las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA 2020). Los artículos publicados en inglés entre enero de 1990 y junio de 2022 se identificaron mediante búsquedas en PubMed (Medline), Scopus (Elsevier), ScienceDirect (Elsevier), la Cochrane database of clinical trials, la Web of science (Clarivate Analytics) y Scholar

(Google). Se consideraron estudios clínicos prospectivos y retrospectivos, ensayos aleatorizados y controlados, e investigaciones realizadas *in vivo* o *in vitro* que reunieron los criterios PICO (*Problem Intervention Comparison & Outcome*). El efecto (problema) fue la regeneración de los defectos óseos, incluida la osteointegración adyacente a los implantes y la diferenciación osteogénica de las células. La intervención fue el uso de vitamina D como adyuvante, en su forma activa, como precursor o como análogo. Las comparaciones se realizaron, en general, con grupos sin vitamina D. El criterio de valoración fue la evidencia clínica, radiográfica, histológica o molecular de formación de hueso nuevo, nueva mineralización ósea, osteointegración de los implantes, diferenciación osteogénica o expresión de mediadores osteogénicos. Se tuvieron en cuenta el diseño de las investigaciones, los objetivos, las características demográficas de los pacientes, los métodos, el tipo de vitamina D y su vía de administración, y la evolución clínica.

Resultados

Se identificaron 384 artículos, 23 de los cuales fueron aptos para el estudio (9 *in vitro* y 14 *in vivo*). Entre los 23 trabajos incluidos en la revisión sistemática, 9 fueron experimentales *in vitro* con osteoblastos, células del periostio o células precursoras mesenquimáticas en cultivo. Las otras 14 investigaciones se efectuaron *in vivo* para evaluar los efectos de la vitamina D sobre la regeneración de los defectos óseos en modelos con ratas, conejos, ratones o perros.

Utilización de vitamina D como adyuvante *in vitro*

La vitamina D se utilizó fundamentalmente como adyuvante para aumentar la diferenciación osteogénica de células en cultivo; las más usadas fueron las células precursoras mesenquimáticas derivadas de la médula ósea, las células adiposas y las células de tejidos dentarios; también se utilizaron osteoblastos humanos y murinos. En dos estudios, la vitamina D se empleó en combinación con nanopartículas de oro y cannabidiol. Se analizaron parámetros morfológicos y bioquímicos. Los trabajos refirieron expresión aumentada de osteocalcina (OCN), fosfatasa alcalina (ALP), osteoprotegerina (OPG), osteopontina (OPN) y osteonectina (ON). Asimismo, se refirió expresión reducida de colágeno tipo 1 y de interleuquina (IL)-6, una citoquina proinflamatoria.

Utilización de vitamina D como adyuvante *in vivo*

Entre los 14 estudios revisados, en 8 se analizó el papel de la vitamina D sobre la regeneración de los defectos óseos, y en 5 se evaluó la osteointegración de los implantes, a partir de la formación de hueso en la interfaz. En un estudio murino se investigó la formación de hueso en la sutura palatina media, luego de la expansión de ortodoncia. En la mayoría de los trabajos (6 de 14) se utilizaron modelos murinos con defectos óseos o implantes pequeños en maxilar, mandíbula, tibia o hueso femoral. En general, se empleó la forma activa de la vitamina D (calcitriol) como adyuvante; en 3 estudios se evaluaron los efectos de un derivado

de calcitriol (ED-71), colecalciferol o eldecalcitol. La vitamina D o sus análogos se administraron por vía local o sistémica (oral o intragástrica). Sin embargo, se comprobó heterogeneidad entre los estudios, en términos de la dosis y la frecuencia de administración sistémica de vitamina D. Se refirieron efectos más favorables sobre la regeneración ósea guiada (*guided bone regeneration*) con la administración sistémica, respecto del tratamiento oral, aunque ambas estrategias en general se asociaron con aumento de la regeneración ósea, cuando la vitamina D se utilizó como adyuvante. Aunque en la mayoría de los estudios se emplearon animales sanos, en unos pocos se analizaron animales con osteoporosis (ratas sometidas a ovariectomía), ratas con diabetes inducida por estreptozotocina y modelos murinos de enfermedad renal crónica inducida por nefrectomía. En todos ellos, la administración sistémica de vitamina D como adyuvante se provocó mayor regeneración ósea y osteointegración de los implantes.

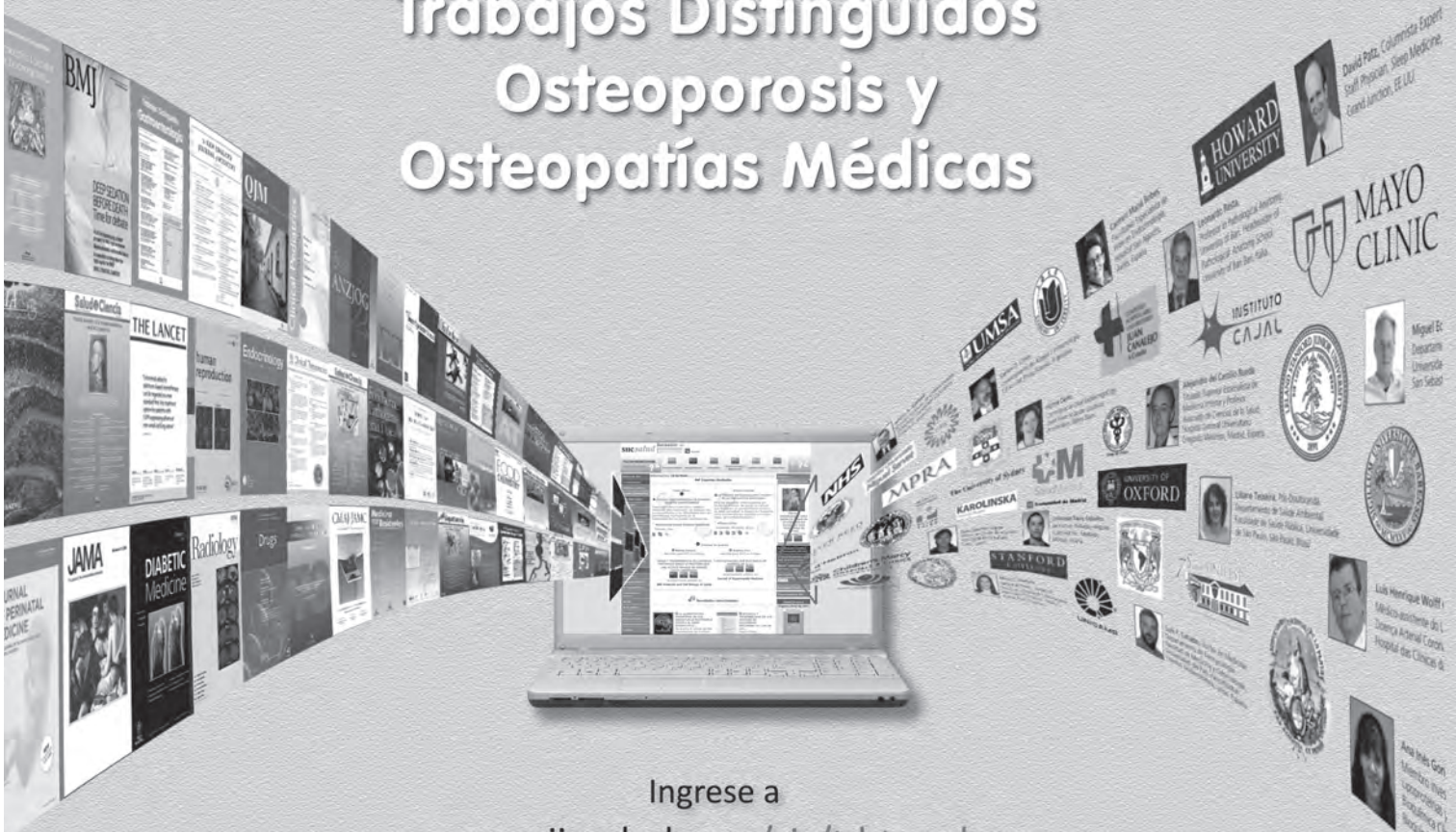
Entre los estudios en los cuales se evaluaron los efectos de la vitamina D sobre la regeneración de los defectos óseos, se observó heterogeneidad importante en relación con el tamaño del defecto, el tipo de injerto, el método y el momento de valoración, y la vía de administración de vitamina D. Se aplicaron métodos radiográficos e histológicos para determinar la cicatrización de los defectos óseos y detectar el hueso nuevo formado y su densidad mineral; también se aplicaron marcadores de osteogénesis. En la mayoría de los casos se evaluó la formación de hueso alrededor del implante, valorada histológicamente, entre 4 y 12 semanas después de la colocación del implante.

Conclusión

El objetivo de esta revisión fue determinar el papel de la vitamina D sobre la regeneración de los defectos óseos. La utilización de vitamina D como adyuvante en cultivos de células precursoras y osteoblastos se asoció con mayor diferenciación osteogénica y con aumento de la expresión de genes que codifican para las proteínas de la matriz ósea y de la fosfatasa alcalina. En los estudios *in vivo*, la administración de vitamina D se vinculó con formación precoz y aumentada de hueso nuevo, con mineralización de los defectos óseos, con mejor contacto de los implantes óseos y con mejor osteointegración alrededor de los implantes. En los modelos con animales con enfermedades sistémicas, la administración de vitamina D como adyuvante se acompañó de regeneración de los defectos óseos y con osteointegración comparables a las de los animales sanos. La evolución clínica fue más favorable cuando la vitamina D se administró por vía sistémica. En conclusión, los resultados de la revisión indican que el uso adyuvante de vitamina D constituye un método eficaz, no invasivo y no costoso para la regeneración ósea y la osteointegración. Se requieren, sin embargo, estudios a largo plazo para establecer los protocolos óptimos de tratamiento, en términos del tipo, la dosis, la frecuencia, la duración y la vía de administración.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



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

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

4 - Avances en el Tratamiento de la Osteoporosis y Efectos sobre la Curación Ósea

Kushchayeva Y, Pestun I, Lewiecki E y colaboradores

University of South Florida; USF Health Informatics Institute, Tampa; New Mexico Clinical Research and Osteoporosis Center, Albuquerque, EE.UU.

[*Advancement in the Treatment of Osteoporosis and the Effects on Bone Healing*]

Journal of Clinical Medicine 11(24):1-31, Dic 2022

En la actualidad se cuentan con datos acumulados que apoyan el uso de la terapia farmacológica en pacientes con mala salud ósea antes y después de la cirugía ósea.

La osteoporosis es un trastorno prevalente que afecta la calidad ósea y predispone a fracturas y complicaciones posteriores a la cirugía ortopédica. Los huesos y la cicatrización ósea se ven afectados no solo por esta enfermedad, sino también por el envejecimiento.

Cicatrización de fracturas en huesos sanos

La cicatrización de fracturas es un proceso complejo, secuencial y coordinado. La mayoría de las lesiones óseas cicatrizan mediante cicatrización ósea secundaria, un proceso de cuatro etapas que comprende formación de hematomas con inflamación, formación de callos fibrocartilaginosos (callo blando), formación de callos óseos (callo duro) y remodelación ósea. El proceso comienza inmediatamente después de la fractura y continúa durante meses a años hasta que el hueso vuelve a su estado original. Los osteoclastos y los osteoblastos tienen un papel fundamental en la cicatrización ósea y están regulados por diversas citoquinas.

Cicatrización de fracturas en hueso osteoporótico

Los huesos osteoporóticos son débiles y frágiles debido a la densidad mineral ósea (DMO) baja y a la mayor actividad osteoclástica. La resistencia y la rigidez óseas también se ven comprometidos y suelen aparecer microfracturas por estrés. El proceso de cicatrización de fracturas en el hueso osteoporótico es más prolongado y tiende a complicarse, en comparación con el hueso sano. Las comorbilidades y el envejecimiento complican aún más este proceso. La capacidad de cicatrización y reparación de los huesos, así como los mecanismos fisiológicos asociados, disminuyen con la edad. Además, el envejecimiento se relaciona con sarcopenia, pérdida ósea y DMO baja. El equilibrio bioquímico y biomecánico que existe entre los huesos y músculos es fundamental para la cicatrización ósea.

Marcadores de recambio óseo en la cicatrización de fracturas

Los marcadores de recambio óseo incluyen marcadores tanto de resorción ósea como de formación ósea. Estos sirven para predecir el riesgo de fracturas y evaluar y monitorear el tratamiento de la osteoporosis. Los marcadores de recambio óseo aumentan de forma significativa dentro de las primeras semanas después de una fractura, y se correlacionan con el tamaño de la fractura y el tiempo de cicatrización. Se debe tener

en cuenta que tienen especificidad ósea baja y pueden verse influidos por uso de medicamentos, menopausia, edad, sexo, embarazo/lactancia, insuficiencia renal e inmovilidad.

Evaluación de la salud ósea antes de la cirugía ósea

La salud y la calidad óseas son determinantes claves del resultado de la cirugía ósea. El hueso osteoporótico es menos denso y presenta adelgazamiento de las trabéculas, mala vascularización y alteración de la remodelación ósea. La osteopenia, la osteoporosis y la DMO baja son prevalentes en personas de edad avanzada y afectan de forma negativa el resultado de la cirugía ósea.

Antes de la cirugía ortopédica se recomienda la detección de osteoporosis en todos los pacientes mayores de 65 años, así como en pacientes de 50 a 64 años que presentan factores de riesgo de DMO baja como diabetes, enfermedad renal crónica, deficiencia de vitamina D, uso crónico de corticoides, antecedentes de tratamiento contra el cáncer que se sabe que afectan la DMO, antecedentes de enfermedad ósea metabólica o fragilidad de la columna vertebral o fractura de cadera, entre otros. Los pacientes menores de 50 años deben someterse a pruebas de DMO en caso de antecedentes de fractura por fragilidad, uso crónico de corticoides, enfermedad ósea metabólica, tratamiento contra el cáncer o enfermedad renal crónica.

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen mayor riesgo de fracturas que la población general, y esto aumenta de manera gradual con el empeoramiento de la tasa de filtración glomerular. Debido a esto, las directrices recomiendan evaluar la DMO por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en pacientes con enfermedad renal crónica en etapas avanzadas, con signos de trastorno mineral y óseo o factores de riesgo de osteoporosis.

Diagnóstico por imágenes en la evaluación de fracturas

La DXA es el método de referencia para evaluar la DMO, diagnosticar la osteoporosis y valorar el riesgo de fracturas. Como limitación presenta que no se puede utilizar en embarazadas y la DMO puede verse afectada por mala posición del paciente, presencia de artefactos, necrosis avascular, metástasis y lesiones óseas primarias. El puntaje del hueso trabecular se puede medir en la DXA y predice el riesgo de fracturas, independientemente de la DMO.

La multispectrometría ecográfica por radiofrecuencia brinda información de la DMO, con puntajes que se correlacionan de forma lineal con la DXA, y se considera un método preciso para diagnosticar la osteoporosis. Una de sus ventajas principales es que se puede usar en embarazadas. No obstante, requiere un operador entrenado y capacitado. La tomografía computarizada (TC) de la columna vertebral es un método alternativo y confiable para determinar la salud ósea, la DMO e identificar la osteoporosis. En pacientes que no son elegibles para DXA debido a la presencia de instrumentación o escoliosis con deformidad significativa

de la columna vertebral, se pueden diagnosticar fracturas y calcular la DMO con imágenes de TC obtenidas para indicaciones no esqueléticas. Además, permite identificar fracturas vertebrales no de forma incidental. Sin embargo, la TC de la columna vertebral no se considera igual a la DXA para el diagnóstico de osteoporosis y no es útil para el monitoreo de pacientes.

La resonancia magnética (RM) es sensible para detectar la presencia de fracturas por estrés, avulsiones o fracturas ocultas, especialmente en entornos de trauma. La señal de médula ósea en las imágenes de RM ponderadas en T1 se correlaciona negativamente con la DMO y la osteoporosis. Además, el puntaje M se ha propuesto como un nuevo método cuantitativo para la detección de osteoporosis en la RM de la columna lumbar.

La TC cuantitativa se puede utilizar para la medición de la DMO volumétrica en compartimentos corticales y trabeculares de la columna vertebral y el fémur proximal, y puede ser preferible a la DXA en pacientes con una masa ósea extremadamente alta y baja.

Medicamentos contra la osteoporosis y salud ósea antes de la cirugía ortopédica

La vitamina D es esencial para la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo. La deficiencia de vitamina D provoca hiperparatiroidismo secundario y aumento de la resorción ósea, y es frecuente en los adultos mayores. Además, se asocia con sarcopenia, reducción de la fuerza muscular y la capacidad de realizar actividades diarias y caídas. El uso de suplementos de vitamina D aumenta la DMO y reduce el riesgo de fracturas. Esto último puede deberse a su acción sobre el tejido muscular. Los resultados de la fusión espinal se ven afectados de forma negativa por la deficiencia de vitamina D. Se ha informado que la suplementación con vitamina D después de la fusión espinal se asocia con menos dolor lumbar y mejores resultados quirúrgicos.

Los sujetos con fracturas por fragilidad tienen mayor riesgo inminente de fracturas y deben ser tratados para la prevención de fracturas secundarias. El riesgo de fracturas secundarias depende de la edad, aumenta cada año y es más frecuente en mujeres que en varones y después de una fractura vertebral que otros tipos de fracturas. Existen tres clases de fármacos antiosteoporosis: antirresortivos, anabólicos y de doble efecto (inhiben la reabsorción y estimulan la formación). En la actualidad, no existen medicamentos aprobados para el tratamiento/profilaxis de la osteoporosis antes de la cirugía ósea para mejorar los resultados quirúrgicos. Se recomienda la terapia médica antes de la cirugía espinal planificada para los pacientes con osteoporosis, y se puede considerar en caso de mala salud ósea.

Los bisfosfonatos y el denosumab son fármacos antirresortivos que inhiben la remodelación ósea. Los bisfosfonatos impiden la síntesis de proteínas involucradas en la función de los osteoclastos y tienen una vida media esquelética de muchos años. Estos agentes aumentan la DMO, pero no mejoran la microarquitectura trabecular. Los bisfosfonatos disminuyen el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera

y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas. El ácido zoledrónico es el bisfosfonato más potente. Se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con bisfosfonatos mantiene la densidad ósea. Además, evita las fracturas incluso hasta por 3 años después de interrumpir el tratamiento. Se recomienda reevaluar las indicaciones para continuar la terapia con bisfosfonatos después de 3 a 5 años de tratamiento. La interrupción del tratamiento no aumenta el riesgo de fracturas, pero se observa disminución de la DMO. Los bisfosfonatos no tienen efectos adversos sobre la cicatrización ósea en pacientes con fusión espinal; por el contrario, existen estudios que informan que mejoran los resultados de la cirugía. Los bisfosfonatos no tienen ningún efecto sobre los retrasos clínicamente detectables en la cicatrización ósea indirecta, independientemente del momento de la administración en relación con la fractura. El tratamiento con bisfosfonatos se recomienda como terapia de segunda línea para mejorar los resultados de la cirugía de columna, en caso de que los medicamentos anabólicos están contraindicados. El tratamiento con agentes formadores de hueso seguido de terapia antirresortiva provoca mejoras más notorias en la DMO que el tratamiento con un agente antirresortivo primero.

El denosumab inhibe la resorción ósea y aumenta la DMO al impedir la formación y la función de los osteoclastos. Se ha comprobado que disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. A diferencia de los bisfosfonatos, tiene una vida media esquelética corta y no se retiene en el hueso. En consecuencia, sus beneficios óseos se pierden de forma rápida. El denosumab se administra cada 6 meses y su interrupción tiene efecto rebote y se asocia con pérdida ósea. Para evitar esto, se suelen indicar bisfosfonatos después del tratamiento con denosumab. Se ha demostrado que el denosumab no retrasa la cicatrización de la fractura, incluso cuando se administra en torno al momento de la fractura.

La teriparatida y la abaloparatida son medicamentos anabólicos que aumentan la DMO y se asocian con huesos más grandes y estructuralmente más sólidos. Estos fármacos han demostrado ser eficaces para prevenir las fracturas vertebrales y no vertebrales. Se prefiere la terapia anabólica por sobre los medicamentos antirresortivos para mejorar la salud esquelética antes de la operación y optimizar los resultados de la cirugía ortopédica. La terapia anabólica debe comenzar al menos 2 meses antes de la operación o hasta 6 meses antes en caso de cirugía reconstructiva electiva de la columna vertebral, y durar al menos 8 meses después de la intervención. La teriparatida acorta el tiempo posoperatorio para la curación de fracturas, reduce las tasas de retraso en la cicatrización y aumenta las tasas de fusión espinal; asimismo, puede reducir la falta de unión después de la fractura femoral atípica asociada con los bisfosfonatos. El tratamiento con agentes antirresortivos se recomienda después de la interrupción de la terapia anabólica.

El romosozumab es un anticuerpo con doble efecto y es capaz de estimular el modelado óseo e inhibir la reabsorción ósea. Esto se asocia con aumento de la DMO y con menor riesgo de fractura. El conocimiento del efecto del romosozumab sobre la cicatrización ósea es limitado. Los agentes contra la osteoporosis se asocian con efectos secundarios que son poco frecuentes, pero graves, como la fractura femoral atípica y la osteonecrosis de la mandíbula. Los factores de riesgo de osteonecrosis de la mandíbula incluyen el uso prolongado de bisfosfonatos, la presencia de periodontitis, los procedimientos dentales, la mala higiene bucal, el uso de aparatos removibles, el uso de corticoides y la edad mayor de 65 años.

Detalles de la curación de fracturas y del tratamiento con fractura femoral atípica

La fractura femoral atípica es una complicación muy rara de la terapia con bisfosfonatos y está asociada con factores de riesgo como la edad de 65 a 84 años, la etnia asiática, el mayor peso corporal, la estatura más baja y uno o más años de uso de corticoides. La DMO no está vinculada con esta complicación. La fuerte relación entre la fractura femoral atípica y el tratamiento con bisfosfonatos puede deberse a la supresión prolongada de la remodelación ósea con una actividad osteoclástica reducida. Además, pueden contribuir las características de la geometría femoral y los cambios en la microestructura ósea causados por el tratamiento prolongado con bisfosfonatos. La *American Society for Bone and Mineral Research* ha descrito una serie de características que tiene que cumplir una fractura femoral atípica para ser considerada como tal. El riesgo de fractura femoral atípica aumenta con la duración de la terapia con bisfosfonatos y disminuye notoriamente al interrumpir el tratamiento.

En pacientes con fractura femoral atípica unilateral o no tratada quirúrgicamente, que tienen un alto riesgo de fracturas por fragilidad, se debe considerar el tratamiento con teriparatida o abaloparatida y, en caso de contraindicación, romosozumab, raloxifeno, estrógeno o calcitonina. Para los pacientes con fractura femoral atípica con bajo riesgo de fracturas por fragilidad que recibieron más de dos inyecciones de denosumab, se puede administrar un ciclo corto de bisfosfonatos o raloxifeno. Si la fractura femoral atípica se trata quirúrgicamente, se puede considerar un ciclo corto de teriparatida. Se recomienda el monitoreo uno a dos años después de la fractura femoral atípica para asegurar la curación y evaluar la presencia de lesión contralateral.

Conclusión

En la actualidad, no hay fármacos para la osteoporosis aprobados para mejorar la cicatrización de fracturas o los resultados de la cirugía esquelética. Sin embargo, hay datos acumulados que apoyan el uso de la terapia farmacológica en pacientes con mala salud ósea antes y después de la cirugía ósea. No hay pruebas de que los agentes para la osteoporosis retrasen la cicatrización después de la cirugía ósea.

5 - Ejercicio y Prevención de las Fracturas Graves por Osteoporosis en Adultos: Revisión Sistemática y Metanálisis con Especial Énfasis en la Progresión de la Intensidad y la Duración del Estudio

Hoffmann I, Kohl M, Kemmler W y colaboradores

Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Alemania; University Hospital Zurich and City Hospital, Zürich, Suiza

[Exercise and the Prevention of Major Osteoporotic Fractures in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis with Special Emphasis on Intensity Progression and Study Duration]

Osteoporosis International 34(1):15-28, Ene 2023

La actividad física tiene efectos favorables en la fortaleza ósea y en la prevención de fracturas graves por osteoporosis. Sin embargo, las recomendaciones no son precisas, ya que no hay un protocolo óptimo, por ahora, de intervención.

Se estima que la incidencia de fracturas por fragilidad, es decir, aquellas asociadas con la osteoporosis, aumentará considerablemente, en alrededor de un 25%, en los próximos 10 a 15 años. La actividad física (AF) es un abordaje simple y económico, asociado con efectos positivos sobre el riesgo de caídas y la fortaleza ósea, y no se vincula con efectos adversos. Por lo tanto, la AF podría ser una excelente alternativa para prevenir fracturas en sujetos de edad avanzada. En una revisión sistemática reciente con metanálisis, los autores comprobaron efectos positivos significativos para la AF en términos de la incidencia global de fracturas y de fracturas graves por osteoporosis. Sin embargo, se observó heterogeneidad importante entre los estudios, motivo por el cual en la presente revisión se presta particular atención a la progresión de la intensidad de la AF durante la intervención y a la duración de los estudios, con la finalidad de poder establecer recomendaciones precisas al respecto.

Métodos

Esta revisión sistemática es parte de la guía S3 de Austria, Alemania y Suiza (DACH) *Körperliches Training zur Frakturprophylaxe*. Para el estudio se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Los artículos publicados en cualquier idioma entre el 1º de enero de 2013 y mayo de 2021 se identificaron mediante búsquedas en PubMed, Scopus, *Web of Science*, *Cochrane*, *Science Direct* y ERIC. Se consideraron estudios aleatorizados y cuasialeatorizados que reunieron los siguientes criterios de inclusión: ensayos realizados con personas adultas en los cuales se determinaron los efectos de la AF sobre la prevención de fracturas, la reducción del riesgo de caídas y la fortaleza ósea; trabajos con un grupo control como mínimo; investigaciones que aportaron datos para diferentes tipos de fracturas por separado; ensayos en los cuales se refirieron los efectos en el grupo de AF y el grupo control, independientemente; y estudios en los cuales las fracturas se refirieron como eventos adversos o como criterios principales o secundarios de valoración, en mujeres o varones de más de 50 años. Los estudios debían tener una duración mínima de tres meses. Se tuvieron en cuenta las características de los participantes

de la AF, los suplementos y los números de fracturas en el grupo de intervención con AF y el grupo control.

Las fracturas de brazo, antebrazo o muñeca, cadera y vértebras se consideran fracturas graves por fragilidad asociadas con la osteoporosis y fueron el criterio principal de valoración para la presente revisión. La calidad de los estudios con fisioterapia y con AF se valoró específicamente con la escala *Physiotherapy Evidence Database* (PEDRO) y con la *Tool for the Assessment of Study Quality and Reporting in Exercise* (TESTEX). Se analizaron conjuntamente los tres grupos diferentes de AF considerados en el estudio de Karinkanta y colaboradores. Para el estudio de Bischoff-Ferrari y colegas solo se consideró el grupo de intervención con AF (sin vitamina D). Se realizaron análisis por subgrupos para conocer los efectos de la intensidad de la AF y de la duración del estudio.

Se aplicaron modelos de regresión de Poisson de efectos mixtos; las incidencias se transformaron en razón de tasas de incidencia (*incidence rate ratio* [IR]) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La heterogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico I^2 y con prueba de Wald. El sesgo asociado con el tamaño reducido de la muestra y el sesgo de publicación se analizaron con gráficos en embudo y el estadístico τ de Kendall. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

Resultados

Se identificaron 11 estudios aptos para la revisión, con un total de 9715 participantes-año en el grupo de AF y 9592 en el grupo control. En todos los ensayos se incluyeron sujetos de mediana edad o de edad avanzada, residentes en la comunidad. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en términos de las características basales. Las muestras de los trabajos abarcaron entre 27 y 3279 sujetos por grupo. Con excepción de dos estudios, en los restantes se analizaron cohortes caucásicas de entre 54 y 80 años en promedio. En siete ensayos solo se evaluaron mujeres, y en seis, el riesgo de fracturas fue el criterio principal de valoración.

El programa de AF de tres estudios consistió predominantemente en ejercicios destinados a evitar caídas y al fortalecimiento de los huesos. En cuatro investigaciones solo se evaluaron aspectos destinados al fortalecimiento de los huesos. Las intervenciones tuvieron entre 6 meses y 16 años de duración; no todas las investigaciones aportaron información precisa en relación con la progresión de la intensidad de la AF. En tres trabajos se evaluaron grupos activos de control. En dos investigaciones se indicaron suplementos de calcio (1000 mg por día). Los puntajes en la escala PEDRO y en el índice TESTEX estuvieron entre 3 y 9 para un valor máximo de 10 puntos, y entre 6 y 14 puntos, para un máximo de 15, respectivamente.

Globalmente se registraron 151 fracturas graves por osteoporosis en el grupo de intervención con AF, y 196 en el grupo control. Al excluir los estudios de seguimiento, se observaron 126 eventos esqueléticos en el grupo de AF, y 162 fracturas en el grupo control. Se comprobaron 44 y 58 fracturas de cadera,

respectivamente, y 62 y 52 de antebrazo y de muñeca, en el mismo orden. El número de fracturas vertebrales, seguramente subestimado, fue de 25 y 49 en los grupos de AF y control, respectivamente.

El metanálisis mostró un efecto significativo de la AF sobre el riesgo de fracturas graves por osteoporosis, con IR de 0.75 (IC 95%: 0.59 a 0.94). La heterogeneidad entre los estudios fue insignificante ($I^2 < 1\%$), y los gráficos en embudo y las pruebas correspondientes no revelaron sesgo importante.


Cinco estudios aportaron información en este sentido, mientras que en otros seis la intensidad de la intervención no se modificó. Si bien se observaron efectos más favorables en los subgrupos en los cuales se indicó progresión de la intensidad, en general no se encontraron diferencias significativas entre los dos subgrupos ($p = 0.133$), con heterogeneidad insignificante para ambos ($I^2 = 0\%$ e $I^2 = 7.1\%$).

En solo tres estudios se implementaron protocolos de hasta 12 meses; en los ocho ensayos restantes, la intervención tuvo una duración de entre 12 meses y 16 años. A diferencia de los estudios con intervención más corta (IR: 0.70; IC 95%: 0.23 a 2.15), se observaron efectos significativos para los ensayos con intervención más prolongada (IR: 0.77; IC 95%: 0.61 a 0.97); sin embargo, en términos generales no se encontraron diferencias relevantes entre los dos subgrupos ($p = 0.883$), con $I^2 = 0\%$.

Conclusión

El papel de la AF para la prevención de fracturas graves por osteoporosis no ha sido definido con precisión, motivo por el cual las recomendaciones tampoco son precisas, ya que no se ha identificado un protocolo óptimo de intervención. Los hallazgos aportan evidencia significativa para los efectos favorables de la AF en este sentido; de hecho, la AF se asoció con una reducción del 23% en el riesgo de fracturas graves por osteoporosis. Sin embargo, el análisis de los protocolos destinados al fortalecimiento óseo, la reducción de caídas, o ambos, no sugirió efectos relevantes en relación con la progresión de la intensidad o la duración de la intervención. Los autores destacan, no obstante, que los metanálisis podrían no ser el mejor método para establecer recomendaciones específicas en relación con la AF, debido a la complejidad de los protocolos y a la interacción estrecha de los parámetros de la AF. Por lo tanto, se requieren estudios de buen diseño y con poder estadístico suficiente para establecer recomendaciones precisas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172794

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

6 - Suplementos de Colecalciferol y Citoquinas Inflamatorias en Sangre

Fassio A, Gatti D, Adami G y colaboradores

Nutrients 14(22):1-10, Nov 2022

Si bien la vitamina D cumple un papel decisivo en el metabolismo del calcio y del fósforo, la vitamina también participa en numerosas funciones fisiológicas y ejerce efectos pleiotrópicos sobre los tejidos humanos; las funciones inmunomoduladoras de la vitamina D se reconocen cada vez más. Estudios clínicos y epidemiológicos sugirieron vínculos entre el estado de la vitamina D y la incidencia y la gravedad de diversas enfermedades, entre ellas la esclerosis múltiple, la psoriasis, la diabetes, la artritis reumatoidea, las enfermedades inflamatorias intestinales y las infecciones.

Los estudios *in vitro* sugirieron que la vitamina D induce un estado de tolerancia inmunológica, por medio de la supresión de la proliferación de linfocitos T, la diferenciación de células T reguladoras y la modulación de la síntesis de citoquinas.

Específicamente se comprobó que la vitamina D reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias, entre ellas interleuquina (IL)-2, IL-6, IL-17, IL-21 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa, por su sigla en inglés), en tanto que induce la expresión de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13; el resultado final es la desviación de las respuestas T colaboradoras (Th) de un patrón Th1 y Th17 a un patrón Th2. Sin embargo, los estudios en los cuales se analizaron los efectos de la vitamina D en diversas enfermedades mostraron resultados no concluyentes.

En un trabajo reciente, los autores compararon los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de tres esquemas diferentes de aporte de colecalciferol (administración diaria, en bolo semanal y en bolo cada 15 días; estudio DIBA/11). En esta investigación se comunican las variables exploratorias del ensayo original, es decir, los efectos de estos tres esquemas de aporte sobre los niveles séricos de diversas citoquinas (IL-6, IL-17A, IL-23, IL-8, IL-10 y TNF-alfa).

El estudio, de diseño abierto, aleatorizado y de grupos paralelos, se realizó en un único centro, con hombres y mujeres sanos, con la finalidad de comparar los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos del aporte de colecalciferol en dosis diarias (10 000 UI/día durante 8 semanas, seguido de 1000 UI por día durante 4 semanas; grupo A), semanales (50 000 UI por semana durante 12 semanas; grupo B) y en semanas alternas (100 000 UI cada 15 días durante 12 semanas; grupo C). Los esquemas utilizados en el estudio corresponden a las dosis más altas permitidas

para el colecalciferol en Italia, según el *Summary of Product Characteristics* (SmPC), para la corrección de la deficiencia de vitamina D en sujetos adultos.

El reclutamiento comenzó el 17 de octubre de 2017 y finalizó el 14 de febrero de 2018; el último control tuvo lugar el 5 de junio de 2018. El criterio principal de valoración fue la comparación entre los perfiles farmacocinéticos y los efectos de la vitamina sobre los niveles séricos de calcio, fósforo y albúmina. El perfil farmacodinámico, los cambios en los marcadores de recambio óseo, en la parathormona, en el factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF-23) y los inhibidores de la vía de señalización Wnt fueron algunos de los criterios secundarios de valoración.

El estudio se llevó a cabo con hombres y mujeres de entre 18 y 60 años, con índice de masa corporal de entre 18.5 kg/m² y 28 kg/m², y con niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) en el momento del rastreo < 20 ng/ml. Los participantes no debían modificar los hábitos de vida durante el estudio. En los pacientes de cada grupo se tomaron muestras de sangre para la determinación de los parámetros bioquímicos en las semanas 4, 8, 12 y 16. Los niveles de las citoquinas se evaluaron con ensayo inmunoenzimático (ELISA). Las diferencias absolutas entre los grupos se determinaron con análisis de covarianza mediante análisis *post hoc* de Bonferroni.

Se evaluaron 251 voluntarios sanos: 75 se incluyeron para este estudio (25 en cada grupo de tratamiento), y 73 sujetos completaron la investigación. Los índices de adhesión fueron del 100%. El 58.7% de los participantes eran mujeres; la edad promedio fue de 34.1 años.

No se registraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en las características demográficas o los niveles basales de IL-6, IL-17A, IL-23, IL-8 o IL-10. Para la totalidad de la muestra, el análisis ANOVA para muestras repetidas reveló resultados significativos para la IL-6 (F = 6.02, p = 0.002) y para la IL-17A (F = 4.50, p = 0.007).

Las comparaciones por pares, respecto de los valores basales, mostraron disminuciones significativas en las semanas 8 y 16 para la IL-6 (p = 0.005 y p = 0.008, respectivamente) y en la semana 4 para la IL-17A (p = 0.040). El análisis de tendencias temporales indicó disminuciones lineales estadísticamente significativas para la IL-6 (F = 13.43, η^2 parcial = 0.16, p = 0.001) y un patrón cuadrático estadísticamente significativo para la IL-17A (F = 8.63, η^2 parcial = 0.14, p = 0.005).

No se observaron diferencias significativas para los niveles de las citoquinas entre los 3 grupos, en ningún momento de valoración (p para la interacción entre tiempo y tratamiento = 0.427). Los niveles de TNF-alfa fueron indetectables en todas las determinaciones.

No se observaron diferencias significativas en las concentraciones séricas de las citoquinas analizadas entre la semana 12 y la semana 16 (período de seguimiento sin tratamiento).



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

En el presente estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los niveles basales de IL-6, IL-17A, IL-23, IL-8 o IL-10. Los resultados mostraron una reducción lineal en el tiempo solo para la IL-6 ($p = 0.016$) y IL-17A ($p = 0.006$), sin diferencias sustanciales entre los 3 esquemas diferentes de aporte de vitamina D. En cambio, no se observaron cambios en la concentración plasmática de IL-23, IL-8 e IL-10.

En el estudio original, los autores describieron diferencias en el perfil farmacocinético entre los tres grupos, con mayor exposición sistémica a 25(OH)D en el grupo de pacientes que recibieron dosis diarias de la vitamina; sin embargo, se logró una normalización rápida en todos los grupos. En cambio, no se refirieron diferencias significativas entre los 3 grupos de tratamiento en los metabolitos de la vitamina D, los marcadores de recambio óseo, la parathormona, el FGF-23 o los inhibidores de la vía de señalización Wnt.

Estudios epidemiológicos previos sugirieron repetidamente asociaciones significativas entre el estado de deficiencia de vitamina D y diversas enfermedades vinculadas con el sistema inmunitario, entre ellas asma, aterosclerosis, diabetes tipo 2 y enfermedades autoinmunitarias.

La deficiencia de vitamina D también se vinculó con evolución clínica desfavorable en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019, así como en ciertas enfermedades crónicas que se caracterizan por un estado de proinflamación, como la enfermedad cardiovascular, la periodontitis crónica, la psoriasis crónica en placas y el síndrome metabólico. En el estudio VITAL se comprobó una reducción del 22% en la incidencia de enfermedad autoinmunitaria en los pacientes que recibieron colecalciferol. En cambio, en una revisión sistemática de 2017 con 81 estudios no se observaron efectos significativos de la vitamina D sobre los biomarcadores de inflamación, incluidas la proteína C-reactiva, la IL-6 y el TNF-alfa en pacientes con diferentes afecciones (en el trabajo no se incluyeron sujetos sanos).

En general, si bien se observó una correlación entre los niveles séricos bajos de vitamina D, diversas enfermedades y la reducción de la mortalidad por cualquier causa en sujetos de edad avanzada, los beneficios del aporte sistemático de colecalciferol sobre los trastornos no esqueléticos siguen siendo tema de debate. Cabe mencionar que la concentración reducida de 25(OH)D podría ser consecuencia de la enfermedad, y no su causa.

La falta de inclusión de un grupo placebo y la determinación de los niveles séricos de las citoquinas por medio de ELISA, un método que puede ser afectado por diversas variables, fueron algunas limitaciones del estudio que deben ser tenidas en cuenta. En conclusión, en sujetos sanos con deficiencia de vitamina D, el aporte de colecalciferol se asociaría con reducción de los niveles séricos de IL-6 e IL-17A, sin diferencias importantes en relación con la frecuencia del tratamiento.

7 - Papel de la Vitamina D en la Salud de las Mujeres Posmenopáusicas

Anagnostis P, Livadas S, Lambrinoudaki I y colaboradores

Maturitas 169:2-9, Mar 2023

La vitamina D regula la homeostasis del calcio y es fundamental para mantener la salud esquelética. Esta se puede obtener mediante la dieta, la exposición a la luz solar y la suplementación. La síntesis cutánea y la absorción gastrointestinal de la vitamina D varían de forma considerable entre individuos. El calcitriol o 1,25-dihidroxitamina D (1,25[OH]₂D) es la forma activa que se obtiene a partir de la metabolización del calcidiol o 25-hidroxitamina D (25[OH]D). El calcitriol participa de numerosas funciones biológicas calciotrópicas y no calciotrópicas, principalmente a través del receptor de vitamina D.

El objetivo de la declaración de posición de la *European Menopause and Andropause Society* fue proporcionar una visión general del papel de la vitamina D sobre aspectos esqueléticos y no esqueléticos de salud de las mujeres posmenopáusicas, además de la función de la suplementación.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed para identificar estudios relevantes. Además, se identificaron referencias adicionales en revistas de endocrinología reproductiva.

La vitamina D tiene un papel clave en el metabolismo óseo y esto está bien establecido. Los factores de riesgo para la hipovitaminosis D después de la menopausia son síntesis baja de vitamina D inducida por rayos ultravioletas en la piel, menor exposición a la luz solar, piel oscura, envejecimiento de la piel, ingesta dietaria deficiente, capacidad reducida para sintetizar calcitriol en los riñones, obesidad, malabsorción y uso de medicamentos como anticonvulsivos y antirretrovirales.

La prevalencia mundial de deficiencia de vitamina D (menos de 30 ng/ml de calcidiol) en mujeres posmenopáusicas es elevada y puede alcanzar el 80% e, incluso, el 90% en algunas partes del mundo. Además, el riesgo de deficiencia de vitamina D aumenta con la edad.

En lo referido a la salud esquelética, existen metanálisis que indican que la deficiencia de vitamina D se asocia con mayor riesgo de fractura y disminución de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. Los resultados de los ensayos controlados aleatorizados sugieren que la suplementación con vitamina D puede reducir el riesgo de fractura solo cuando se combina con calcio, principalmente en personas de edad avanzada. Además, es importante considerar que la suplementación con dosis altas de vitamina D tiende a aumentar el riesgo de fracturas, principalmente en individuos sin deficiencia de vitamina D. Se ha informado que la suplementación con vitamina D no proporciona ningún beneficio sobre el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas sin deficiencia de vitamina D, osteoporosis o fractura previa. La suplementación con vitamina D, primero en dosis diarias o semanales altas de 2000 a 4000 UI para

alcanzar los niveles adecuados, y posteriormente con dosis de mantenimiento de 800 a 2000 UI/día, combinada con 1000 a 1200 mg de calcio debe considerarse en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad con bajas concentraciones séricas de 25(OH)D (< 20 ng/ml) con osteoporosis o riesgo elevado de fracturas para mantener la salud esquelética. Se recomienda un enfoque personalizado que tenga en cuenta el índice de masa corporal y la adhesión terapéutica, así como la evaluación de los niveles de 25(OH)D cada 3 a 6 meses. La suplementación con calcio en dosis diarias de hasta 1000 mg por día es segura y no aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular o nefrolitiasis.

En cuanto a la enfermedad cardiovascular, algunos estudios concluyen que la deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de factores predisponentes a enfermedad cardiovascular como hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia y síndrome metabólico. Además, se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares como enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y mortalidad por enfermedad cardiovascular, independientemente de los factores de riesgo tradicionales y en particular en el caso de deficiencia grave de vitamina D. Algunos metanálisis indican que la suplementación con vitamina D tiene un efecto modestamente beneficioso sobre el metabolismo de la glucosa, los triglicéridos y las concentraciones de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad en mujeres posmenopáusicas, especialmente en personas obesas o > 60 años y en dosis altas. Sin embargo, no tiene ningún efecto sobre la incidencia de eventos cardiovasculares.

Existen estudios que confirman que la deficiencia de vitamina D se asocia con mayor incidencia de cáncer y mortalidad por cáncer, incluido el cáncer colorrectal, de pulmón y de mama. Sin embargo, no se relaciona con mayor riesgo de cáncer de ovario y los datos sobre otros tipos de cáncer ginecológico no son concluyentes. La administración de suplementos de vitamina D no tiene ningún efecto sobre la incidencia de cáncer, aunque se ha observado una reducción modesta de la mortalidad relacionada con este.

En cuanto a las infecciones, la deficiencia de vitamina D afecta de forma negativa al sistema inmunitario y predispone a infecciones, incluidas las infecciones agudas del tracto respiratorio, como la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés), y los trastornos autoinmunes. La deficiencia de vitamina D se asocia con mayor riesgo de hospitalización y muerte por COVID-19, pero no con la tasa de infección por coronavirus 2019. El aporte de vitamina D disminuye de forma modesta el riesgo de infecciones respiratorias agudas, particularmente el riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, los resultados son incongruentes y los

estudios tienen una heterogeneidad sustancial en cuanto al diseño, la metodología y la dosis de vitamina D.

Pocos estudios han analizado de forma individualizada la asociación entre la deficiencia de vitamina D y los síntomas menopáusicos. La deficiencia de vitamina D puede estar vinculada con mayor riesgo de síntomas menopáusicos, incluidos sofocos, trastornos del sueño, depresión y disfunción sexual; no obstante, las pruebas no son concluyentes ni provienen de estudios realizados exclusivamente en mujeres posmenopáusicas o con deficiencia de vitamina D comprobada. El efecto de la suplementación con vitamina D sobre los síntomas de la menopausia tampoco se ha estudiado en profundidad. La administración de suplementos de vitamina D no tiene ningún efecto sobre los síntomas de la menopausia, ya sea generales o individuales. Sin embargo, se ha demostrado un efecto beneficioso modesto sobre la atrofia vulvovaginal con el tratamiento con vitamina D en supositorios vaginales o por vía oral.


La bibliografía específica sobre el papel de la vitamina D en la salud de mujeres posmenopáusicas es escasa y heterogénea en diversos aspectos. En este contexto, las discrepancias entre los estudios epidemiológicos y los ensayos intervencionistas están vinculadas con la falta de inclusión de sujetos con deficiencia de vitamina D comprobada, la duración, la dosis de vitamina D, el umbral para considerar el estado de vitamina D y la falta de control de factores de confusión, entre otras.

Las concentraciones de 25(OH)D > 20 ng/ml son esenciales para el mantenimiento de una salud esquelética óptima. No obstante, el efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D para prevenir las fracturas es notorio únicamente en sujetos con deficiencia grave de 25(OH)D (< 10 a 12 ng/ml) y no hay pruebas que sea eficaz en mujeres posmenopáusicas con concentraciones de 25(OH)D > 20 ng/ml y con bajo riesgo de fracturas. Es posible que se necesiten concentraciones más altas de 25(OH)D, > 30 ng/ml, para observar resultados no esqueléticos. La suplementación con vitamina D no se recomienda para controlar los síntomas posmenopáusicos o prevenir la enfermedad cardiovascular o el cáncer en mujeres posmenopáusicas. Es importante tener en cuenta que la biodisponibilidad de la vitamina D depende del vehículo con el que se administra y el microbioma intestinal. Los cambios estacionales en las concentraciones de 25(OH)D también pueden alterar los resultados esqueléticos y no esqueléticos.

Se justifican estudios adicionales sobre la administración de suplementos de vitamina D en mujeres posmenopáusicas para aclarar ciertos aspectos como la dosis y la duración del tratamiento, el umbral de 25(OH)D para iniciar la terapia y el rango de 25(OH)D para obtener un beneficio esquelético y no esquelético, entre otros.

La deficiencia de vitamina D compromete la salud esquelética en la menopausia y puede empeorar los síntomas de la menopausia, pero esto último no es concluyente. La suplementación con vitamina D mejora

la salud esquelética en mujeres posmenopáusicas con deficiencia de vitamina D. Sin embargo, no tiene ningún efecto sobre los síntomas de la menopausia, excepto la atrofia vulvovaginal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172792

8 - Tratamiento para la Osteoporosis y Riesgo de Fracturas Femorales Atípicas

Everts-Graber J, Bonel H, Lehmann T y colaboradores

Journal of Bone and Mineral Research Plus 6(10):1-9, Sep 2022

El tratamiento con agentes que inhiben la resorción ósea, como bisfosfonatos (BF) y denosumab, reduce el riesgo de fracturas por fragilidad. Sin embargo, este tipo de fármacos genera preocupación por su posible vinculación con el riesgo de fracturas femorales atípicas (FFA). Este factor motivó una reducción en los índices de prescripción de BF orales en los Estados Unidos, entre 2008 y 2012.

En 2014, la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) revisó los criterios pautados en 2009 para el diagnóstico de las FFA, con la finalidad de lograr una mejor discriminación de este tipo de fracturas, respecto de las fracturas femorales comunes por fragilidad.

Los mecanismos que participan en las FFA siguen sin conocerse con precisión, pero se considera que la supresión de la resorción ósea en el largo plazo, por medio del uso prolongado de BF, tendría un papel decisivo en este sentido. Además de las características del fémur y de la geometría de la cadera, la obesidad y el uso de corticoides son otros factores de riesgo para las FFA. Los sujetos asiáticos tienen riesgo particularmente elevado de presentar FFA, en comparación con los pacientes de otras etnias. Además, las FFA pueden aparecer en sujetos que no reciben agentes que modifican el metabolismo óseo.

La incidencia de FFA en pacientes tratados con BF durante menos de 3 años ha sido estimada en 0.56 por cada 10 000 años-paciente, en comparación con 13.1 por cada 10 000 años-paciente en aquellos tratados durante más de 8 años. De hecho, existe una relación directa entre la duración de la exposición a BF y el riesgo de FFA. Para los individuos que reciben denosumab o tratamiento secuencial con BF y denosumab en cualquier orden, la información es mucho más limitada. Si bien en algunas series de casos y en 3 estudios controlados y aleatorizados se refirieron FFA en pacientes tratados con denosumab, aún no ha podido establecerse una relación precisa. Por lo tanto, el objetivo de este estudio, realizado con los datos de un registro, fue analizar la incidencia de FFA en pacientes tratados con BF, denosumab, o ambos, en el entorno asistencial. Recientemente, los autores evaluaron el riesgo de osteonecrosis mandibular (ONM)

en sujetos medicados con BF, denosumab, o ambos de manera secuencial. El riesgo de ONM fue más elevado entre los enfermos que recibieron denosumab, respecto de los tratados con BF (hazard ratio [HR] = 3.5, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.2 a 10.5, $p = 0.026$). De manera importante, 9 de 12 pacientes que presentaron ONM en el contexto del tratamiento con denosumab habían recibido BF con anterioridad. En este estudio se analizó la incidencia de FFA en la misma población.

La investigación se llevó a cabo en un centro ambulatorio no académico de Suiza, con pacientes incluidos en un registro nacional de osteoporosis (OP), mantenido por la *Swiss Society of Rheumatology*.

Se identificaron sujetos seguidos entre el 1° de enero de 2015 y el 30 de septiembre de 2019, en el registro de OP. Se tuvieron en cuenta los antecedentes de fracturas y de tratamientos que inhiben la resorción ósea. Todos los pacientes fueron sometidos, al menos en una ocasión, a absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y seguidos cada 2 a 3 años, según el riesgo individual de fracturas y la estrategia terapéutica. El uso de agentes que inhiben la resorción ósea se inició en pacientes con antecedente de fracturas por fragilidad o con riesgo elevado de fracturas. El agente indicado fue seleccionado por el profesional a cargo del paciente. El criterio principal de valoración fue la incidencia de FFA, de manera independiente del tratamiento para la OP. Se tuvieron en cuenta los datos radiográficos y las circunstancias clínicas para todas las fracturas subtrocantericas y de la diáfisis femoral. Las fracturas de este tipo fueron adjudicadas por un comité independiente, cuyos profesionales desconocían el tipo de tratamiento utilizado. Los factores de riesgo para las FFA, las características clínicas y la evolución a largo plazo fueron criterios secundarios de valoración. En modelos de tiempo hasta los eventos se analizó la asociación entre el uso de BF y de denosumab y el riesgo de FFA. Se calcularon los índices de eventos y los errores estándar por cada 10 000 años-paciente en escala logarítmica; se estimaron los cocientes de incidencia (rate ratios [RR]), con IC 95%.

Entre el 1° de enero de 2015 y el 30 de septiembre de 2019 se reclutaron 9956 pacientes inscriptos en el registro de OP de la *Swiss Society of Rheumatology*. Un total de 6821 individuos solo recibieron terapia de reemplazo hormonal y calcio o vitamina D, mientras que 3135 fueron tratados con BF, denosumab, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos o teriparatida. Entre los pacientes tratados, 3068 recibieron BF, denosumab o ambos de manera secuencial.

Se registraron 53 fracturas subtrocantericas o fracturas de la diáfisis femoral; 21 y 32 se vincularon con traumatismos de intensidad alta y baja, respectivamente. Diez fracturas por traumatismos de baja intensidad ocurrieron en el contexto del tratamiento con BF o denosumab, y dos se registraron en pacientes tratados con teriparatida. Ocho fracturas no reunieron criterios para FFA (fracturas periprotésicas

o fracturas conminutas, o no presentaron configuración sustancial transversal). Cuatro fracturas se adjudicaron como FFA según los criterios de la ASBMR: tres FFA unilaterales ocurrieron en mujeres tratadas con denosumab, todas ellas con antecedente de tratamiento con BF (10, 7 y 1 años, respectivamente); la última FFA, bilateral, ocurrió en una paciente que recibía ibandronato. Una FFA atípica se observó en una mujer que recibía corticoides, pero no agentes que inhiben la resorción ósea. La concordancia entre los 2 radiólogos fue del 100%. Ningún paciente presentó FFA y ONM.

Una paciente de 77 años con artrosis grave presentó una FFA completa del lado izquierdo y tres meses más tarde, una FFA del lado derecho. Tenía antecedente de fractura de radio distal y previamente había sido tratada con alendronato e ibandronato por vía oral durante 4 años. Cinco meses después de la segunda FFA y luego de la interrupción del tratamiento con ibandronato, presentó una fractura vertebral. Se indicó tratamiento con teriparatida y 14 meses después se diagnosticó fractura periprotésica en diáfisis femoral derecha, con diversas similitudes con la FFA (antecedente de dolor en ingle, engrosamiento de la corteza lateral y línea de fractura transversal). Se agregó tratamiento con denosumab; no se registraron nuevas fracturas.

La segunda paciente de 66 años tenía poliartritis no diferenciada, tratada repetidamente con corticoides en dosis bajas y ácido zoledrónico, por la OP. Presentó múltiples fracturas de metatarso, con niveles séricos de fosfatasa alcalina bajos. El estudio genético para hipofosfatasa fue negativo. Se cambió el tratamiento con zoledronato por denosumab después de 1 año; presentó una FFA 2.5 años más tarde. Si bien la FFA se diagnosticó por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por su sigla en inglés), con engrosamiento metabólicamente activo de la corteza lateral, la fractura se tornó completa en 5 semanas. Se cambió el denosumab por ácido zoledrónico y después por teriparatida, como consecuencia de fractura púbrica y de sacro.

La tercera paciente de 82 años fue tratada con alendronato durante 10 años; luego de 2 años sin tratamiento recibió denosumab durante otros 3 años, por OP posmenopáusica y antecedente de fractura del húmero. Presentó una FFA completa luego de una caída, pero con antecedente de dolor en la pierna. Se interrumpió el tratamiento con denosumab, y 2 años después del diagnóstico de una fractura vertebral morfométrica se indicó ácido zoledrónico. En el transcurso de los 5 años siguientes no se diagnosticaron fracturas.

La cuarta paciente posmenopáusica tenía 48 años y presentaba sarcoidosis bilateral con linfadenopatías bilaterales del hilio y antecedente de terapia

con corticoides. También presentó síndrome de malaabsorción luego de una gastrectomía por adenoma de estómago. Los niveles séricos de vitamina D y calcio fueron normales, en el contexto del aporte de suplementos. Se encontraron niveles séricos de triptasa aumentados de manera leve y persistente, pero la biopsia ósea no reveló signos de mastocitosis. Debido al dolor creciente en la ingle, se realizaron radiografías de pelvis y de fémur, en las cuales se observó engrosamiento bilateral de hueso cortical; mediante centellograma se confirmó FFA. Un mes más tarde, la paciente presentó fractura femoral completa del lado derecho, tratada con enclavado intramedular. Tres meses más tarde se inició tratamiento con ibandronato por vía intravenosa, el cual se interrumpió a los 16 meses por cicatrización incompleta de la FFA. Seis meses después de la interrupción del tratamiento con ibandronato, la paciente presentó dos fracturas vertebrales (L1 y L2) y se indicó tratamiento con teriparatida. Un año más tarde se registró una nueva fractura vertebral, de modo que se agregó denosumab al tratamiento con teriparatida.

La última paciente, de 66 años, tenía diagnóstico de OP posmenopáusica; había recibido alendronato durante 7 años y denosumab durante otros 6 años. Refirió dolor femoral al caminar y unas pocas semanas después presentó una FFA completa, la cual fue tratada quirúrgicamente. El denosumab fue reemplazado por ácido zoledrónico; en el transcurso de los 2 años siguientes no se registraron nuevas fracturas.

Entre los 3068 pacientes que recibieron BF o denosumab, 2646 recibieron BF y 1266 fueron medicados con denosumab. Se analizaron 11 101 años-paciente para la terapia con BF (48% con BF orales y 52% con BF por vía intravenosa) y 4236 años-paciente para el denosumab. Los BF usados por vía oral fueron alendronato (70 mg/semana) e ibandronato (150 mg/mes), en tanto que los BF usados por vía intravenosa fueron ibandronato (3 mg cada 3 meses) y ácido zoledrónico (5 mg/año). El denosumab se indicó en dosis de 60 mg cada 6 meses. Un total de 844 pacientes (28%) recibieron terapia secuencial (primero BF y luego denosumab o viceversa), con período sin tratamiento o sin este. Muchos individuos tratados inicialmente con un BF pasaron a recibir denosumab, mientras que la mayoría de los pacientes que interrumpieron el tratamiento con denosumab recibieron, luego, BF. La mayoría de las FFA ocurrieron luego de la terapia prolongada con agentes que inhiben la resorción ósea, un fenómeno que no se observó con las fracturas regulares subtrocantéricas o de la diáfisis femoral.


Las vacaciones terapéuticas tuvieron una duración breve, en el período total de observación (2614 años-paciente; 15%). En total, 1048 (34%) pacientes tuvieron vacaciones terapéuticas, con una mediana de 1.9 años (0.5 a 3.6). En términos del tratamiento prolongado, 471 individuos tuvieron tratamiento acumulado con agentes que inhiben la resorción ósea

durante 8 años o más, mientras que en 212 pacientes, el tratamiento fue ininterrumpido.

Entre los 3068 pacientes tratados con BF o denosumab, uno presentó una FFA en el contexto de la terapia con BF y 3 durante el tratamiento con denosumab, con cocientes de incidencia de 0.90 por cada 10 000 años-paciente (IC 95%: 0.13 a 6.40) para los BF, y 7.08 (IC 95%: 2.28 a 21.96) para el denosumab. El RR entre el denosumab y los BF fue de 7.86 (IC 95%: 0.63 a 413, $p = 0.073$). Las tres pacientes que presentaron FFA en el contexto del tratamiento con denosumab habían recibido BF con anterioridad.

En el análisis de los HR con los tipos de tratamientos como variables de tiempo, el riesgo de FFA no fue significativamente más alto en el contexto de la terapia con denosumab, respecto del uso de BF (HR de 7.07, IC 95%: 0.74 a 68.01, $p = 0.090$). Un paciente presentó FFA bilateral en ausencia de tratamiento con agentes que inhiben la resorción ósea. Esta fractura no se incluyó en el modelo estadístico.

Los resultados de este estudio de población sugieren que el riesgo de FFA, en el contexto del uso de BF, denosumab o ambos de manera secuencial, es bajo. Tres de 5 pacientes que presentaron FFA durante el tratamiento con denosumab tenían antecedente de terapia con BF.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/173444

9 - Efecto de la Teriparatida sobre la Densidad Mineral Ósea y los Marcadores Óseos

Guelman R, Sánchez A, Varsavsky M y colaboradores

International Journal of Endocrinology 2023(9355672):1-8, Ene 2023

La masa ósea reducida y el deterioro de la microarquitectura del hueso son los hallazgos característicos de la osteoporosis, asociada con compromiso de la fortaleza ósea y con aumento del riesgo de fracturas por fragilidad. El tratamiento de la osteoporosis se basa en el uso de inhibidores de la resorción ósea (IRO) o fármacos que inhiben el catabolismo óseo, entre ellos bisfosfonatos, denosumab, estrógenos, y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, como también agentes que estimulan la formación de hueso, como parathormona (PTH1-84 o PTH1-34) y abaloparatida.

El tratamiento con teriparatida se asocia con formación de hueso, y con aumento del remodelado óseo, la conectividad trabecular y el espesor cortical. Por lo tanto, la teriparatida se considera un fuerte tratamiento óseo anabólico, asociado con mejoras de las variables biomecánicas y con reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La teriparatida también ha sido aprobada para el tratamiento de la

osteoporosis en hombres y de la osteoporosis inducida por corticoides.

En la Argentina, la teriparatida ha sido aprobada como tratamiento inicial en pacientes con osteoporosis grave, con masa ósea muy baja (puntaje T -3 DE), o con antecedente de fracturas por fragilidad y riesgo alto de fracturas; este fármaco también se utiliza en pacientes con intolerancia o que no responden a otros tratamientos para la osteoporosis. La mayoría de los pacientes que reciben teriparatida han utilizado con anterioridad IRO. Se ha referido que el tratamiento con bisfosfonatos o con denosumab antes del uso de teriparatida se asociaría con menos incremento de la densidad mineral ósea (DMO) y con eficacia reducida contra las fracturas, especialmente las de cadera.

Los estudios clínicos controlados y aleatorizados constituyen el método estándar para demostrar la eficacia de un determinado tratamiento; sin embargo, los estudios de observación realizados en el entorno asistencial aportan información importante y adicional, en términos de la eficacia y la seguridad. Más aún, se estima que alrededor del 80% de los pacientes que reciben tratamiento para la osteoporosis no reúnen los criterios de inclusión para los ensayos clínicos controlados. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue determinar los efectos del tratamiento con teriparatida sobre la DMO y los biomarcadores de recambio óseo, en pacientes asistidos en centros especializados en metabolismo óseo. También se analizaron los efectos de teriparatida sobre la DMO en pacientes sin antecedente de tratamiento con IRO, en comparación con sujetos con terapia previa con estos agentes.

El estudio retrospectivo, transversal, y multicéntrico se llevó a cabo en 11 centros de Argentina, con 264 mujeres posmenopáusicas, tratadas con teriparatida durante 12 meses como mínimo, entre 2006 y 2018. Todas las pacientes presentaban un puntaje T inferior a -2.5 en cadera o columna lumbar, o puntaje T de menos de 2.0 en combinación con otros factores de riesgo de fracturas. Todas las participantes recibieron simultáneamente calcio (1000 mg/día como mínimo) y vitamina D (al menos 800 UI/día).

Las pacientes se clasificaron en dos grupos, según el antecedente de tratamiento con IRO: pacientes sin tratamiento previo ($n = 56$) y pacientes con antecedente de terapia con IRO ($n = 208$). La indicación de teriparatida se consideró después de que se comprobaran la falta de respuesta al tratamiento con bisfosfonatos (38.3%), fracturas múltiples (17.8%), DMO extremadamente baja (16.3%) o combinaciones de estas características (24.6%). En el 3% restante, el tratamiento con teriparatida se indicó por fracturas atípicas ($n = 6$) o por retraso en la cicatrización de las fracturas ($n = 2$).

Se tuvieron en cuenta las características basales, los parámetros bioquímicos (niveles séricos de calcio, fósforo, fosfato total [tAP], magnesio, ácido úrico y fosfatasa alcalina ósea [bAP]) y la DMO. También se consideraron los niveles de calcio en orina de 24 horas

yla concentración plasmática de PTH y 25(OH)D, la desoxipiridinolina urinaria [DU], la osteocalcina y niveles séricos de telopéptido carboxiterminal de colágeno tipo 1 [CTX]). Los marcadores óseos se valoraron al inicio y a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses después de iniciado el tratamiento con teriparatida.

La DMO (g/cm^2) se valoró con absorciometría de energía dual de rayos X (DXA) en columna lumbar (L1-L4), cuello femoral y cadera total al inicio y a los 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento. Los estudios se realizaron según las recomendaciones del fabricante de los aparatos; el coeficiente de variación fue inferior a 2% en todos los centros. Las fracturas clínicas vertebrales se estudiaron con radiología, tomografía computarizada o resonancia magnética.

La distribución normal de los datos se confirmó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov; las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de la t o de la U de Mann-Whitney, según el caso. Los datos emparejados se analizaron con prueba de orden logarítmico de Wilcoxon. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas en presencia de valores de $p < 0.05$.

Se analizaron los datos de 264 mujeres posmenopáusicas tratadas con teriparatida durante 12 meses como mínimo. En el 71.2% ($n = 188$) y el 31.4% ($n = 83$) de las enfermas, el tratamiento con teriparatida se indicó durante 18 y 24 meses, respectivamente. Las pacientes tenían 68.7 años en promedio (entre 43 y 101 años), e índice de masa corporal (IMC) promedio de $24.7 \text{ kg}/\text{m}^2$. La menopausia se presentó a los 48 años en promedio; el 57.6% tenía antecedente de fracturas vertebrales o no vertebrales. El 79% de las pacientes (208 de 264) habían utilizado bisfosfonatos o denosumab con anterioridad, durante 5.9 años en promedio; el 65.4% utilizó sólo un bisfosfonato ($n = 136$), el 25.9% ($n = 54$) cambió a otro bisfosfonato, y el 8.7% ($n = 18$) pasó a tratamiento con denosumab (duración promedio del tratamiento de 1.6 años) antes de la terapia con teriparatida.

Entre las pacientes que solo recibieron un bisfosfonato, el 82.4% utilizaron bisfosfonatos por vía oral (alendronato, 59.8%; ibandronato, 30.8% y risedronato, 9.4%) y el 17.6% usaron bisfosfonatos por vía intravenosa (en general, zoledronato).

Entre las pacientes que pasaron a un segundo bisfosfonato antes del tratamiento con teriparatida, el 42.1% recibió otro bisfosfonato para uso por vía oral, el 45.6% pasó de un bisfosfonato oral a otro para uso por vía intravenosa, y el 12.3% cambió el bisfosfonato intravenoso por uno por vía oral.

Luego del tratamiento con teriparatida se observó un aumento significativo en la DMO de columna lumbar, a partir del sexto mes (+5.3%), con aumento máximo en el mes 24. Desde el inicio hasta el final del estudio,

el uso de teriparatida se asoció con aumento de la DMO de columna lumbar en un 12.3% ($p < 0.0001$). Asimismo, se observaron aumentos significativos en la DMO de cadera total y de cuello femoral a partir de los meses 6 y 12, respectivamente; los valores máximos se observaron a los 24 meses (cadera total: +5.0%; cuello femoral: +7.2%; $p < 0.0001$).

Los niveles de tAP y de bAP aumentaron significativamente desde el mes 6 y el mes 3, respectivamente; los niveles volvieron a valores basales al mes 18. La concentración de osteocalcina aumentó significativamente desde el mes 3 y se mantuvo elevada en el mes 24; el nivel máximo se observó en el sexto mes (+160.8%). Los niveles de DU aumentaron de manera significativa desde el mes 6, con recuperación de los valores basales en el mes 24, mientras que la concentración sérica de CTX aumentó de manera significativa desde el mes 3 y se mantuvo elevada hasta el mes 24; los valores máximos se observaron al mes 6 (+78.1%). La concentración de PTH disminuyó significativamente al sexto mes y volvió a los valores basales al mes 18. Se observó un aumento sostenido entre los meses 3 y 24 para el calcio sérico y urinario, aunque sin hipercalcemia ni nefrolitiasis. No se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de fósforo o 25(OH)D durante el tratamiento. La concentración de magnesio se redujo significativamente entre los meses 3 y 24, aunque sin hipomagnesemia; se observó un patrón opuesto para los niveles de ácido úrico.

Se analizaron 56 pacientes (21.2%) sin antecedente de tratamiento con IRO y 208 pacientes (78.8%) con antecedente de tratamiento con IRO. El tratamiento anterior tuvo una duración promedio de 5.9 años. No se observaron diferencias significativas en el IMC, los años de menopausia, el antecedente de fracturas vertebrales y no vertebrales, el período de tratamiento con teriparatida, y los niveles de calcio, PTH, y 25(OH)D entre los dos grupos de pacientes. Tampoco se observaron diferencias en la DMO basal de columna lumbar, cuello femoral o cadera total. La edad difirió entre los grupos (mujeres sin antecedente de terapia con IRO, 66.2 años en promedio; mujeres con antecedente de uso de IRO, 69.4 años en promedio; $p = 0.0320$). Los niveles basales de osteocalcina ($p = 0.0393$) y de CTX en sangre ($p = 0.0044$) fueron significativamente más bajos en las mujeres con antecedente de tratamiento con IRO. Sin embargo, los niveles de tAP, bAP y DU no difirieron significativamente entre los grupos.

Se observaron incrementos en la DMO de columna lumbar y de cuello femoral después del tratamiento con teriparatida en los dos grupos de pacientes, desde los meses 6 y 12, con niveles máximos en el mes 18. A pesar de que se observaron valores más altos entre las pacientes sin antecedente de tratamiento con IRO, las diferencias entre los grupos no fueron significativas. La DMO de cadera total aumentó en las pacientes sin antecedente de tratamiento con IRO (+7.2% en el mes 24, $p = 0.0009$), mientras que en las pacientes con

tratamiento previo se observó un aumento significativo desde el mes 4, con valores máximos en el mes 24 (+5.2, $p < 0.0001$). Entre las pacientes tratadas con IRO y con denosumab ($n = 18$) no se observaron diferencias significativas respecto de la totalidad de la cohorte con antecedente de tratamiento. La DMO de columna lumbar aumentó significativamente en el mes 6 (+6.9%) y en el mes 12 (+8.0%), mientras que la DMO de cuello femoral y de cadera total aumentó de manera significativa en el mes 12 (+2.5% y 2.6%, respectivamente). Por números insuficientes no se realizaron análisis a los 18 y 24 meses.

En el presente estudio se analizó si los efectos del tratamiento con teriparatida en el entorno asistencial son similares a los referidos para este fármaco en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Para ello se evaluaron mujeres posmenopáusicas que recibieron teriparatida durante 12 meses como mínimo. Todos los marcadores de recambio óseo aumentaron de manera significativa, después de seis meses de tratamiento con teriparatida. Se registró un aumento significativo de la DMO de columna lumbar después de seis meses de tratamiento, con valores máximos a los 24 meses. Asimismo, la DMO de cuello femoral y de cadera total aumentó significativamente pero después del aumento de la DMO de columna lumbar, con valores máximos en el mes 24. El incremento de la DMO de columna lumbar se observó en pacientes con antecedente de tratamiento con IRO, como también en las pacientes sin este antecedente. Los resultados para la DMO de cuello femoral y de cadera total fueron similares. Por lo tanto, se demuestra que el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con teriparatida induce aumentos sustanciales de los marcadores de recambio óseo a partir del sexto mes, y aumentos de la DMO entre los meses 6 y 12, con ganancia sostenida de la masa ósea hasta el mes 24. Los resultados obtenidos en el presente estudio de observación coinciden con los referidos por diferentes grupos en ensayos clínicos controlados y aleatorizados; se confirma que el tratamiento con teriparatida se asocia con aumentos de la DMO en las tres regiones esqueléticas, de manera independiente del antecedente de tratamiento con IRO.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172800

10 - Insuficiencia Renal y Riesgo de Hipocalcemia con Denosumab

Cowan A, Jeyakumar N, Clemens K y colaboradores

Journal of Bone and Mineral Research 38(5):650-658, May 2023

La enfermedad renal crónica (ERC) aumenta el riesgo de fracturas esqueléticas, debido a los trastornos del metabolismo óseo, la osteoporosis (OP) subyacente y

las comorbilidades, entre otras causas. Se estima que los pacientes en tratamiento de diálisis tienen riesgo 5 veces más alto de presentar fracturas, en comparación con la población general. Incluso las mujeres con ERC relativamente leve, es decir con índice de filtrado glomerular (IFG) de entre 30 y 45 ml/min/1.73 m², tienen el doble de riesgo de fracturas, respecto de pacientes con IFG ≥ 60 ml/min/1.73 m². Los individuos con ERC que sufren fracturas también presentan riesgo aumentado de otras complicaciones, incluida la muerte.

El denosumab es un agente que inhibe la resorción ósea, comúnmente utilizado para el tratamiento de la OP; este fármaco disminuye la actividad de los osteoclastos, por medio de la inhibición del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa- β (RANKL). El denosumab ha sido aprobado para pacientes con ERC en diferentes estadios. Aunque no se realizaron estudios específicamente diseñados para conocer los efectos del tratamiento con denosumab sobre el riesgo de fracturas en sujetos con ERC, en un análisis secundario del estudio FREEDOM, el denosumab fue relativamente eficaz y seguro para la prevención de fracturas en pacientes con ERC. No obstante, en esa ocasión solo se analizaron 73 individuos con IFG < 30 ml/min/1.73 m² y ninguno con IFG < 15 ml/min/1.73 m² o en diálisis.

Diversos estudios realizados en el entorno asistencial sugirieron que el tratamiento con denosumab podría aumentar el riesgo de hipocalcemia, especialmente entre sujetos con ERC. En ocasiones, la hipocalcemia se asocia con debilidad pronunciada, tetania y prolongación del intervalo QT, efectos que pueden motivar la internación. La incidencia referida de hipocalcemia ha sido muy variable, en relación con la definición utilizada, el tipo de profilaxis y las poblaciones analizadas; sin embargo, las cifras estuvieron entre 15% y 60%. La ERC constituye, sin duda, un factor de riesgo de hipocalcemia; la información para otros factores de riesgo no ha sido concluyente. En este contexto, el objetivo de este estudio, realizado en la provincia más densamente poblada de Canadá, fue determinar la incidencia de hipocalcemia en el entorno asistencial, en pacientes con ERC tratados con denosumab, respecto del uso de bisfosfonatos (BF) por vía oral, asociados con un riesgo muy bajo de hipocalcemia. También se identificaron factores de riesgo vinculados con la hipocalcemia, en asociación con el uso de denosumab.

Se realizó un estudio poblacional retrospectivo de cohorte en residentes de Ontario, Canadá, entre 2012 y 2020, a partir de la información aportada por el *Institute for Clinical Evaluative Sciences* (ICES). En 2020, la población estimada en Ontario era de 14.7 millones de individuos, con 2.4 millones de 65 años o más. Para el presente estudio se siguieron las pautas *Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely Collected Health Data for PharmacoEpidemiology* (RECORD-PE). Se tuvieron en cuenta las características de los pacientes, los

patrones de prescripción, las covariables analizadas y la evolución clínica; estos datos se obtuvieron a partir de 8 bases administrativas de datos, incluidas la *Canadian Institute for Health Information's Discharge Abstract Database* (CIHI-DAD) y del *National Ambulatory Care Reporting System* (CIHI-NACRS). Los diagnósticos se registran según los códigos de la *International Classification of Diseases-10* (ICD-10). Los fármacos indicados se conocieron a partir de la *Ontario Drug Database* (ODB).

Se identificaron todos los residentes de Ontario que recibieron por primera vez denosumab en dosis de 60 mg por vía subcutánea o un BF por vía oral (etidronato, alendronato y risedronato), entre febrero de 2012 y septiembre de 2020. Los BF se seleccionaron como comparadores debido a que no se asocian con hipocalcemia; no obstante, se reconoce que estos agentes no están recomendados en pacientes con ERC en estadio avanzado.

Se consideraron las características basales de los pacientes que iniciaron tratamiento con denosumab y BF, incluidos los factores demográficos, las comorbilidades en los 5 años previos, la utilización de recursos para la salud en el año anterior, los hallazgos basales de laboratorio y las prescripciones indicadas en los 4 meses previos. A partir de la determinación más reciente de los niveles séricos de creatinina o de la utilización de diálisis en el año previo a las nuevas prescripciones, se determinó el estadio de la ERC. A partir de los valores de creatinina se estimó el IFG con el *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI), sin considerar la etnia. Según los valores del IFG, los pacientes se clasificaron en las siguientes categorías: IFG ≥ 60 ml/min/1.73 m², IFG de entre 45 y < 60 ml/min/1.73 m², IFG de entre 30 y < 45 ml/min/1.73 m², IFG de entre 15 y < 30 ml/min/1.73 m² e IFG < 15 ml/min/1.73 m² o en diálisis crónica.

El criterio principal de valoración fue la hipocalcemia leve, detectada en el transcurso de los primeros 180 días que siguieron al comienzo del tratamiento con denosumab o BF. La hipocalcemia se definió como leve en presencia de niveles de calcio corregidos por la concentración de albúmina < 2.0 mmol/l o de calcio ionizado < 1.0 mmol/l, en función de los criterios de la Common Terminology for Adverse Events. Se considera que el riesgo de hipocalcemia es más elevado en el transcurso de las 4 semanas que siguen al inicio del tratamiento. La hipocalcemia grave (< 1.8 mmol/l o niveles de calcio ionizado < 0.9 mmol/l) y el período que transcurrió hasta la detección de hipocalcemia fueron criterios secundarios de valoración. Los pacientes fueron controlados hasta la aparición de hipocalcemia, el deceso o la finalización del seguimiento (180 días).

Se estimó la incidencia acumulada de hipocalcemia a los 180 días; para todas las variables se consideraron

por separado los grupos de denosumab y de BF y la categoría del IFG. Mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox de variables múltiples se identificaron los factores de riesgo de hipocalcemia leve. Entre las variables de ajuste se consideraron la edad, el sexo, el IFG, el uso de calcitriol, el uso previo de BF, y los niveles basales de calcio, parathormona (PTH) y vitamina D.

Se identificaron 59 151 pacientes que comenzaron tratamiento con denosumab y 56 847 sujetos que iniciaron terapia con BF durante el período de estudio.

La mediana de la duración de tratamiento con denosumab fue de 456 días (entre 100 y 933), respecto de 218 días (entre 45 y 624) para los pacientes tratados con BF. Un año después de comenzado el tratamiento, más de la mitad de los pacientes tratados con BF (57%), en comparación con el 33% de los que usaron denosumab, interrumpieron el tratamiento.

Para el 33% de los pacientes que comenzaron el tratamiento con denosumab se dispuso de mediciones de calcio en el transcurso de los primeros 180 días (mediana de tiempo hasta la determinación de 53 días), en comparación con el 22% de los sujetos que comenzaron el tratamiento con BF, con una mediana hasta la valoración de 83 días. El porcentaje de pacientes con determinaciones de la concentración de calcio aumentó en la medida en que el IFG se redujo.

La incidencia acumulada de hipocalcemia leve en los 180 días de comenzado el tratamiento con denosumab fue de 0.6% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.6 a 0.7), en comparación con 0.3% (IC 95%: 0.3 a 0.3) entre los pacientes que iniciaron el tratamiento con BF. La incidencia de hipocalcemia grave a los 180 días fue de 0.2% (IC 95%: 0.2 a 0.3) y de 0.1% (IC 95%: 0.1 a 0.1), respectivamente.

Entre los pacientes tratados con denosumab, la incidencia de hipocalcemia aumentó en la medida en que la función renal se deterioró. Por ejemplo, en sujetos con IFG de entre 15 y < 30 ml/min/1.73 m², la incidencia fue de 3.5% (IC 95%: 2.7 a 4.4), en comparación con 24.1% (IC 95%: 18.1 a 30.7) en los pacientes con IFG de menos de 15 ml/min/1.73 m². La incidencia de hipocalcemia grave también fue más elevada en los individuos con la menor función renal.

Para la cohorte global de pacientes tratados con denosumab y para sujetos con IFG < 30 ml/min/1.72 m², el IFG basal más alto, los niveles basales de calcio más altos y la edad más avanzada se asociaron con riesgo reducido de hipocalcemia. En pacientes con IFG por debajo de 30 ml/min/1.73 m² se observó una reducción del 10% en el riesgo de hipocalcemia por cada ml/min/1.73 m² de aumento en el IFG, y riesgo 27% más bajo de hipocalcemia por cada aumento de 0.1 mmol/l en los niveles de calcio. Los modelos aplicados para la totalidad de la cohorte y para pacientes con IFG de menos de 30 ml/min/1.73 m² tuvieron un índice c de 0.73 y 0.78, respectivamente, es decir que presentaron discriminación moderada.

Los resultados de este estudio de población a gran escala indican que el riesgo global de hipocalcemia en pacientes con ERC que inician el tratamiento con

denosumab es bajo, aunque se incrementa de manera considerable en aquellos con IFG de menos de 15 ml/min/1.73 m². Se requieren más estudios para identificar estrategias que puedan reducir este riesgo.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/173443

11 - Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis Secundaria a la Cirugía Bariátrica

Courtalin M, Verkindt H, Paccou J y colaboradores

Nutrients 15(4):1-12, Feb 2023

La obesidad, una enfermedad con prevalencia en aumento, es un factor de riesgo para eventos cardiovasculares, diabetes, sarcopenia, fracturas y enfermedad maligna. En Francia, la prevalencia de obesidad es de entre 10% y 20%, pero con disparidades regionales; de hecho, la enfermedad es más frecuente en las regiones del norte y del este.

Las cirugías bariátricas se asocian con pérdida sostenida de peso y con mejoría o reversión de ciertas comorbilidades relacionadas con la obesidad, por ejemplo la hipertensión arterial y la diabetes tipo 2. Las cirugías bariátricas están indicadas en pacientes con índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m², o con IMC ≥ 35 kg/m² y diabetes tipo 2 u otras comorbilidades que podrían mejorar considerablemente luego de la cirugía.

Sin embargo, los efectos adversos de estas intervenciones sobre la salud ósea solo comenzaron a ser tenidos en cuenta en los últimos años. Se refirió que los procedimientos bariátricos se asocian con pérdida rápida de masa ósea y con aumento muy importante de los marcadores de recambio óseo; el resultado final es la pérdida temprana y sostenida de hueso, en simultáneo con reducción de la fortaleza ósea, deterioro de la microarquitectura ósea y aumento del riesgo de fracturas al cabo del tiempo, especialmente en personas que fueron sometidas a derivación gástrica en Y de Roux.

En Francia, el porcentaje de personas de más de 55 años con obesidad sometidos a procedimientos bariátricos aumentó considerablemente de 9.3% en 1997 a 16.2% en 2016. Las mujeres posmenopáusicas y los hombres de más de 50 años son particularmente susceptibles a presentar osteoporosis, de modo que en estos individuos se recomienda el rastreo de la osteoporosis.

En 2022, la *European Calcified Tissue Society* (ECTS) propuso el rastreo de la salud ósea con el objetivo de indicar tratamiento contra la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres de más de 50 años, antes y después de las cirugías bariátricas, en presencia de ciertos criterios: antecedente de alguna fractura por fragilidad en los dos años previos, después de los 40 años; puntaje T para la DMO ≤ -2 en cadera o columna, y puntaje FRAX $\geq 20\%$ para las fracturas

graves por osteoporosis a los 10 años, o $\geq 3\%$ para las fracturas de cadera.

En este contexto, el objetivo del presente estudio retrospectivo de cohorte fue analizar la posibilidad de la implementación y los efectos de las recomendaciones de la ECTS de 2022, en pacientes sometidos a cirugías bariátricas, evaluados entre 2019 y 2022.

Las directrices de la ECTS de 2022 se aplicaron en una cohorte retrospectiva de mujeres posmenopáusicas y de varones de 50 años o más. Todos los pacientes tenían obesidad y fueron sometidos a valoración de la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar y cadera con absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) entre febrero de 2019 y marzo de 2022. Los pacientes podían haber recibido tratamiento para la osteoporosis. Se tuvieron en cuenta los tratamientos recibidos, el antecedente de fracturas por fragilidad y los factores de riesgo de osteoporosis. Se utilizaron datos del *Atlas Biologique de l'Obésité Sévère* (ABOS) o de la cohorte *Obese Classique* para completar la información clínica, antropométrica y biológica en ciertos pacientes. Específicamente se tuvo en cuenta la edad, el sexo, la talla, el peso, el IMC, los antecedentes clínicos y quirúrgicos, los tratamientos, el índice de comorbilidades de Charlson (CCI), la presencia de otras afecciones concomitantes –entre ellas apnea obstructiva del sueño, osteoporosis, hipertensión arterial y diabetes– y los parámetros bioquímicos. Se consideraron los factores de riesgo de fracturas y las características de los procedimientos bariátricos. Mediante DXA se determinó la DMO (g/cm² de hidroxiapatita) en columna lumbar (L1-L4) y en cadera. Se aplicaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud para la valoración de los valores de la DMO: osteoporosis, puntaje T de DMO < -2.5 , y osteopenia, puntaje T entre -1 y -2.5 . Se identificaron las fracturas vertebrales en las radiografías realizadas en los últimos 5 años antes del estudio, especialmente las efectuadas en abdomen y pelvis. Las comparaciones se llevaron a cabo con pruebas de la *t* de Student (variables cuantitativas), de la *U* de Mann-Whitney (variables con distribución no gaussiana) y de *chi* al cuadrado o de Fisher, para las variables categóricas. Mediante análisis de variables únicas se conocieron las asociaciones entre los factores predeterminados de riesgo y la indicación de tratamiento contra la osteoporosis.

La cohorte para el análisis estuvo integrada por 170 pacientes (144 mujeres), con mediana de edad de 59 años (entre 55 y 63 años). La mediana del IMC fue de 37.7 kg/m² y 75 pacientes (44.1%) tuvieron IMC ≥ 40 kg/m². Un total de 96 participantes fueron sometidos a DXA antes de que se realizara cirugía bariátrica (grupo 1; estado preoperatorio) y 30 de ellos fueron finalmente sometidos a algún procedimiento bariátrico (grupo 1b); 74 realizaron DXA durante el seguimiento posoperatorio (grupo 2; estado posquirúrgico).

El IMC fue significativamente más alto en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 (40.2 kg/m² y 32.6 kg/m²,

respectivamente; $p < 0.001$). El CCI fue más bajo en el grupo 2 ($p = 0.002$). Las comorbilidades encontradas con mayor frecuencia fueron la hipertensión arterial (64.1%), la apnea obstructiva del sueño (54.7%) y la diabetes tipo 2 (35.3%). En la totalidad de la población, los principales factores de riesgo de osteoporosis fueron el tabaquismo activo (11.2%), la menopausia temprana (29.4%), el antecedente de exposición prolongada a corticoides por vía oral (11.8%) y el consumo excesivo de alcohol (5.9%). Doce pacientes tenían antecedentes familiares de fracturas de cadera. Ningún participante utilizaba o había utilizado tratamiento para la osteoporosis.

La concentración promedio de 25(OH)D en la totalidad de la población fue baja, con una mediana de 27 (entre 18 y 33) ng/ml. No se registraron diferencias significativas entre los dos grupos ($p = 0.057$).

Se comprobaron 131 intervenciones en 104 pacientes (grupo 1b, $n = 30$; grupo 2, $n = 74$). La derivación gástrica en Y de Roux fue la cirugía bariátrica realizada con mayor frecuencia ($n = 73$; 55.7%), seguida por la cirugía con colocación de banda gástrica ajustable ($n = 30$, 22.9%) y la gastrectomía en manga ($n = 20$, 15.2%).

Las cirugías asociadas con trastornos de la absorción, analizadas conjuntamente (derivación gástrica en Y de Roux, derivación biliopancreática con cruce duodenal y derivación duodenal-ileal con anastomosis única y gastrectomía en manga), representaron el 59.5% del total de procedimientos realizados.

En total, 42 pacientes (1 de cada 4) tuvieron antecedente de fracturas después de los 40 años, con 49 eventos en total. El antecedente de fracturas por fragilidad fue significativamente menos frecuente en el grupo 1, en comparación con el grupo 2 (17.7% y 33.8%, respectivamente; $p = 0.016$). Doce pacientes presentaron 17 fracturas en los dos últimos años.

El rastreo radiológico de fracturas vertebrales fue posible en 115 de 170 pacientes (67.7%). Se diagnosticaron fracturas vertebrales no identificadas previamente en tres de estos 115 pacientes (2.6%).

La prevalencia de osteoporosis y de osteopenia fue de 5.4% y 39.4%, respectivamente; 25 pacientes presentaron puntaje $T \leq 2$ en una localización esquelética, con prevalencia de 14.7%.

En la totalidad de la cohorte, 33 participantes reunieron los criterios para la indicación de tratamiento para la osteoporosis, según las recomendaciones de la ECTS (prevalencia de 19.6%). La mayoría de los pacientes reunía el criterio de puntaje $T \leq -2$ para la DMO en una o las dos localizaciones esqueléticas (14.7%). Solo tres de los 170 pacientes reunieron el criterio del FRAX, con prevalencia de 2.0%, en tanto que 12 de los 170 individuos tenían antecedente de fracturas recientes por fragilidad, con prevalencia de 7.1%. El índice FRAX no pudo ser calculado en 20 pacientes de más de 125 kg.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el número de sujetos que reunían los criterios de la ECTS (grupo 1, 19.8%; grupo 2, 19.4%; $p = 0.96$).

Si bien era esperable una superposición sustancial entre los diferentes criterios, solo un enfermo reunió los tres criterios, y la mayoría de los pacientes solo tuvo un criterio, sobre todo puntaje T de DMO ≤ -2 ($n = 19$). Solo ocho participantes tuvieron antecedente de fracturas por fragilidad y ningún paciente presentó únicamente el criterio del FRAX.

En el análisis para los factores de riesgo, el IMC más bajo fue el único factor asociado con la aptitud para el tratamiento (33.3 kg/m² respecto de 38.3 kg/m², $p = 0.011$).

El objetivo del presente estudio fue analizar la implementación de las recomendaciones de 2022 de la ECTS para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis secundaria a las cirugías bariátricas, para lo cual dichas directrices se aplicaron en una cohorte retrospectiva de mujeres posmenopáusicas y de hombres de 50 años o más que serían sometidos o que habían sido sometidos a cirugías bariátricas. En total, 33 de los 170 pacientes fueron candidatos para recibir tratamiento contra la osteoporosis según estas recomendaciones, de modo que la quinta parte de los pacientes reunieron criterios para tratamiento, luego de aplicar las directrices mencionadas. Se requieren más estudios para conocer la eficacia del tratamiento contra la osteoporosis en el contexto de la obesidad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172804

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 21 (2023) 29

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

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

.....

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

.....
 Firma Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Secuelas de las bajas concentraciones...	● A. Need, Departamento de Medicina, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia
1	Eficacia y Seguridad de las Terapias...	● Dr. C.-P. Zhou. Department of Orthopaedics, Tangdu Hospital Fourth Military Medical University, Xi'an, China
2	Tratamiento de las Metástasis Óseas...	● Dr. E. Akoury. Department of Surgery, Division of Orthopaedics, McGill University, Montreal, Québec, Canadá
3	Papel de la Vitamina D como Adyuvante...	● Dr. R. Sundar. University Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Pacific Dental College & Hospital, Pacific Academy of Higher Education and Research (PAHER), Udaipur, India
4	Avances en el Tratamiento de la Osteoporosis...	● Dr. Y. Kushchayeva. Diabetes and Endocrinology Center, University of South Florida, Tampa, Florida, EE.UU.
5	Ejercicio y Prevención de las Fracturas	● Dr. W. Kemmler. Institute of Medical Physics, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Alemania
6	Suplementos de Colecalciferol y Citoquinas...	● Dr. D. Bertelle. Rheumatology Unit, University of Verona, Verona, Italia
7	Papel de la Vitamina D en la Salud de las...	● Dr. P. Anagnostis. Unit of Reproductive Endocrinology, 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica, Grecia
8	Tratamiento para la Osteoporosis y Riesgo...	● Dra. J. Everts-Graber. Osteo Rheuma Bern, Berna, Suiza
9	Efecto de la Teriparatida sobre la Densidad...	● Dra. M. Varsavsky. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
10	Insuficiencia Renal y Riesgo de Hipocalcemia...	● Dra. A. Cowan. ICES, Toronto, Canadá
11	Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis...	● Dr. J. Paccou. Department of Rheumatology, University of Lille, Lille, Francia

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 21 (2023) 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 de las siguientes opciones de tratamiento podría ser eficaz para la prevención de fracturas por osteoporosis en mujeres posmenopáusicas?	A) La teriparatida. B) El alendronato. C) El raloxifeno. D) El risedronato. E) El ranelato de estroncio.
2	¿Cuáles son los efectos del tratamiento con ácido zoledrónico, en pacientes con metástasis óseas?	A) Reducción de la incidencia de eventos adversos esqueléticos. B) Prolongación del tiempo hasta su aparición. C) Reducción del dolor en el corto plazo. D) Todos ellos. E) Ningún beneficio.
3	Un metanálisis bayesiano confirma los beneficios del tratamiento con ácido zoledrónico en relación con estas variables clínicas. ¿Cuáles son los efectos de la vitamina D como adyuvante sobre los defectos óseos?	A) Formación precoz y aumentada de hueso nuevo. B) Mineralización de los defectos óseos. C) Mejor osteointegración alrededor de los implantes. D) Mayor diferenciación osteogénica y aumento de la expresión de genes que codifican para las proteínas de la matriz ósea. E) Todos ellos.
4	¿Cuál es estos fármacos para la osteoporosis es un agente con doble efecto?	A) Los bisfosfonatos. B) El romosozumab. C) La teriparatida. D) La abaloparatida. E) Ninguno de los mencionados.
5	Señale el enunciado correcto para la actividad física (AF), en relación con las fracturas graves por osteoporosis en adultos mayores:	A) La AF reduce considerablemente el riesgo de estas fracturas. B) Los beneficios se vinculan fuertemente con la progresión de la intensidad de la AF. C) Los beneficios se vinculan fuertemente con la duración de la intervención. D) Todos los enunciados son correctos. E) Ningún enunciado es correcto.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La teriparatida.	En un metanálisis reciente, la teriparatida superó en eficacia a las otras opciones de tratamiento.	A
2	Todos ellos.	Un metanálisis bayesiano confirma los beneficios del tratamiento con ácido zoledrónico en relación con estas variables clínicas.	D
3	Todos ellos.	Estos son algunos de los beneficios de la vitamina D, referidos en estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> .	E
4	El romosozumab.	El romosozumab es un fármaco para osteoporosis con doble efecto, y tiene la capacidad de inhibir la reabsorción ósea y estimular la formación ósea.	B
5	La AF reduce considerablemente el riesgo de estas fracturas.	Una revisión con metanálisis aporta evidencia significativa para los efectos favorables de la AF en relación con la prevención de fracturas graves por osteoporosis. Sin embargo, no se observaron efectos relevantes con progresión de la intensidad o la duración de la intervención.	A