

Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

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

Volumen 17, Número 4, Octubre 2015

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas3

Artículos distinguidos

- A- Fracturas de cadera en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal: incidencia, factores de riesgo, causas y prevención**
Armando Luis Negri, SIIC4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - La Vitamina D y el Calcio Atenúan la Pérdida de Masa Ósea Asociada con el Inicio de la Terapia Antirretroviral: Estudio Aleatorizado**
Overton ET, Chan ES, Yin MT y col.
Annals of Internal Medicine 162(12):815-824, Jun 2015 10
- 2 - Concentración Plasmática de 25-Hidroxivitamina D: Variabilidad, Brechas en el Conocimiento y Concepto de Rango Deseado**
El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R, Singh RJ y col.
Journal of Bone and Mineral Research 30(7):1119-1133, Jul 2015 12
- 3 - Sobre la Prevalencia de Hipovitaminosis D en la Argentina**
Puche RC
Medicina - Buenos Aires 75(3):183-186, 2015 13
- 4 - Epidemiología de las Fracturas en la Diabetes Tipo 2**
Schwartz AV
Bone, May 2015 15
- 5 - Desregulación del Metabolismo del Fosfato y Cuadros Asociados con la Toxicidad por Fosfato**
Brown RB, Razzaque MS
BoneKEy Reports 4(705), Jun 2015 17
- 6 - Diferencias Raciales en la Incidencia de Diabetes Asociada con los Niveles de Vitamina D y los Polimorfismos Genéticos**
Reis JP, Michos ED, Lutsey PL y col.
American Journal of Clinical Nutrition 101(6):1232-1240, Jun 2015 19

Novedades seleccionadas

- 7 - Aporte Complementario con Calcio y Vitamina D y Síntomas de la Menopausia**
LeBlanc ES, Hedlin H, Stefanick ML y col.
Maturitas 81(3):377-383, Jul 2015 20
- 8 - Presentar una Segunda Fractura de Cadera Incrementa la Mortalidad**
Sobolev B, Sheehan KJ, Kuramoto L, Guy P
Osteoporosis International 26(7):1903-1910, Jul 2015 21
- 9 - Utilidad del Puntaje de Hueso Trabecular en el Estudio de la Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides**
Paggiosi MA, Peel NF, Eastell R
Osteoporosis International 26(6):1773-1780, Jun 2015 23
- 10 - Concentración de Parathormona en Niños y Adolescentes Sanos**
Stagi S, Cavalli L, de Martino M y col.
Hormone Research in Paediatrics, Jun 2015 25

Contacto directo 27
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 28

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	10
Atención Primaria	3, 4, 6
Bioquímica	1, 3, 6, 10
Cardiología	3
Diabetología	4, 6
Diagnóstico por Laboratorio	1, 3, 10
Educación Médica	3
Endocrinología y Metabolismo	1-4, 6, 7, 9, 10
Epidemiología	3, 4, 6, 8, 10
Farmacología	1, 3, 7
Genética Humana	3, 6
Geriatría	A, 3, 4, 6-9
Inmunología	3
Medicina Familiar	A, 2-4, 6, 7, 10
Medicina Farmacéutica	3, 10
Medicina Interna	2-6
Nefrología y Medio Interno	A, 2, 3, 5
Neurología	3
Nutrición	3-6, 10
Obstetricia y Ginecología	2, 7, 9
Oncología	3
Ortopedia y Traumatología	A, 2, 8, 9
Pediatría	10
Reumatología	9
Salud Pública	3-7

GADOR EN

REUMATOLOGIA OSTEOLOGIA Y ENDOCRINOLOGIA

75
Gador
ANIVERSARIO

Calcimax[®]
citrato de calcio UltraDense

Calcimax[®] Forte
citrato de calcio UltraDense

Calcimax[®] D3
citrato de calcio UltraDense
vitamina D3

Calcimax[®] D3 400
citrato de calcio UltraDense
vitamina D3

CORTIPYREN[®] B4-B8
MEPREDNISONA

MARVIL[®] 70^{*}
ALENDRONATO 70 mg

MARVIL[®] D^{*}
ALENDRONATO 70 mg - VITAMINA D3 2000 UI

MARVIL[®] 70^{*}
ALENDRONATO 70 mg
SOLUCION BEBIBLE

** Producto de ELISIUM
comercializado por Gador*

ADROMUX[®]
ACIDO IBANDRONICO 150 mg



Allopurinol GADOR
100-300 mg

Allopurinol Gador
300 mg **RETARD**

Febuxtat[®]
FEBUXOSTAT 80 mg

Alplax[®]
Alprazolam

DANANTIZOL[®]
METIMAZOL 5 mg

DANANTIZOL[®] 20
METIMAZOL 20 mg

DOLVAN[®]
DICLOFENAC

DOLVAN[®] flex
DICLOFENAC 50 mg / PRIDINOL 4 mg

CLINADOL[®] FORTE
FLURBIPROFENO 100 mg

CLINADOL[®] FORTE AP
FLURBIPROFENO 200 mg

Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato,
Pablo Bazerque, Oscar Bruno, Luis
A. Colombato (h), Carlos Crespo,
Jorge Daruich, Eduardo de la Puente,
Raúl A. De Los Santos, Blanca
Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique
Duhart, Roberto Elizalde, Germán
Falke, Juan Gagliardi, Estela Raquel
Giménez, María Esther Gómez del
Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Roberto Iérmoli, León Jaimovich,
Miguel A. Larguía, Oscar Levalle,
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier
Lottersberger, Néstor P. Marchant,
Olindo Martino, Jorge Máspero,
Carlos Mautalén, Marcelo Melero,
José María Méndez Ribas, José
Milei, Alberto Monchablón Espinoza,
Oscar Morelli, Amelia Musacchio
de Zan, Roberto Nicholson,
Domingo Palmero, Rodolfo Sergio
Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo
Roccatagliata, Gonzalo Rubio,
Graciela B. Salis, Ariel Sánchez,
Graciela Scagliotti, Elsa Segura,
Norberto A. Terragno, Roberto
Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez,
Juan Carlos Vergottini, Eduardo
Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto
Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

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

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Osteoporosis y Osteopatías Médicas

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección científica

Dra. Susana Noemí Zeni

Comité de expertos

(en actualización)

Alicia C. Bagur, Cristina Casco, Marta Cortezezi, José Luis Ferretti, Raúl H. Houssay, María Silvia Larroudé, Silvana Gisselle Lichtcajer, José Luis Masur, Carlos Mautalén, María Susana Moggia, Helena H. Salerni, Ariel Sánchez, León A. Schurman, Fernando Silberman (h), Alberto J. Spindler, Beatriz Oliveri, Marta Pastrana, Eduardo Vega, José Rubén Zanchetta.

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 - Fracturas de cadera en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal: incidencia, factores de riesgo, causas y prevención

Hip fractures in patients with end stage renal disease: incidence, risk factors, causes and prevention

Armando Luis Negri

MD, FACP, Profesor, cátedra de Posgrado en Osteología, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Enviar correspondencia a: Armando L. Negri, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836, 1º piso, 1012, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

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

Abstract

The incidence of hip fractures in patients with end stage renal disease in dialysis is approximately four times that of the general population. Additionally, the associated one year mortality of the dialysis patients with hip fractures is twice that of the other dialysis patients. Also the relative risk of hip fracture is increased in men and women with advanced renal failure not in dialysis (stage IV). Recent studies have found several risk factors that account for the increased risk in the dialysis population as increasing age, female sex, Caucasian race, low BMI, and peripheral vascular disease. The DOPPS study has shown the importance of several classes of psychoactive medications that are independently associated with the increase risk of any fracture and hip fracture. Bone fragility is increased in dialysis patients, but its evaluation and management is complicated by the heterogeneous nature of renal osteodystrophy and inadequacy of currently available methods of diagnosis as DXA. Falls, a well established modifiable risk factor for hip fracture, are also increased in dialysis patients. Fall prevention has been shown to reduce hip fractures in the geriatric population and could be a valuable tool to use in the dialysis population to protect them from the morbidity and mortality produced by hip fractures.

Key words: hip fractures, incidence, risk factors, falls, chronic renal failure

Resumen

La incidencia de fracturas de cadera en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en diálisis es de aproximadamente 4 veces la de la población general. Es más, la mortalidad al año asociada en los pacientes con fractura de cadera es 2 veces la del resto de los pacientes en diálisis. También el riesgo relativo de fracturas de cadera está incrementado en hombres y mujeres con insuficiencia renal terminal que no reciben diálisis (estadio IV). Algunos estudios recientes encontraron varios factores de riesgo que dan cuenta del incremento del riesgo de la población en diálisis, como la edad creciente, el sexo femenino, la raza blanca, el bajo índice de masa corporal y la enfermedad vascular periférica. El estudio DOPPS ha mostrado la importancia de varias clases de medicaciones psicoactivas que están asociadas en forma independiente con el riesgo incrementado de cualquier fractura y de fractura de cadera. La fragilidad ósea está incrementada en los pacientes en diálisis, pero su evaluación y manejo se complica por la naturaleza heterogénea de la osteodistrofia renal y por lo inadecuado de los métodos de diagnóstico disponibles en forma corriente para su evaluación, como la absorciometría de rayos X de energía dual. Las caídas, un factor de riesgo modificable bien establecido para fractura de cadera, están también incrementadas en los pacientes en diálisis. La prevención de las caídas ha mostrado reducir las fracturas de cadera en la población geriátrica y podría ser una herramienta valiosa para usar en la población en diálisis para protegerla de la morbilidad y mortalidad producida por las fracturas de cadera.

Palabras clave: fracturas de cadera, incidencia, factores de riesgo, caídas, insuficiencia renal crónica

Introducción

Las fracturas óseas, especialmente las fracturas de cadera en el contexto de la osteoporosis asociada con la edad, son un problema común en medicina geriátrica. En los EE.UU. se producen aproximadamente 250 000 fracturas de cadera anualmente.¹ Esto se asocia con elevada

mortalidad en el primer año posterior a la fractura de cadera, que va del 14% al 36%.² Para los pacientes que sobreviven, la morbilidad resultante es significativa, especialmente la declinación de las habilidades funcionales y la necesidad del cuidado a largo plazo en instituciones geriátricas.

Estudios epidemiológicos de fracturas de cadera en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en diálisis

Mientras que la mortalidad y la morbilidad por fracturas de cadera en la población general son elevadas, la incidencia y la mortalidad por esta complicación en la población dializada son aun mayores. Hasta hace poco no había estudios epidemiológicos importantes al respecto.

Alem y col.³ compararon recientemente la incidencia de fracturas de cadera en la población en diálisis de los EE.UU. –basándose en los datos del *United States Renal Data System (USRDS) Registry*– con la de la población general, usando los datos del condado de Olmstead, en Minnesota. Estos autores encontraron una incidencia 4 veces mayor en los pacientes dializados predominantemente de origen caucásico (riesgo relativo [RR]: 4.44 para varones; RR: 4.40 para mujeres); el RR específico por edad fue más elevado para los grupos más jóvenes.

Más recientemente, la incidencia de fracturas de cadera y de todas las fracturas se analizó en la fase II del *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*, 2002-2004, del cual participaron 12 países.⁴ La incidencia anual de nuevas fracturas de cadera fue de 8.9/1 000 pacientes/año (0.89%) y la de cualquier tipo de fractura fue de 25.6/1 000 pacientes/año (2.56%), sin mayores diferencias entre los países luego del ajuste por demografía y comorbilidades.⁴ La edad promedio de los pacientes en diálisis fue de 60 años; en la población general de entre 60 y 65 años, la incidencia anual de fracturas de cadera está entre 0.07% y 0.22%, en comparación con el 0.49% al 1.57% de la población de enfermos dializados del DOPPS.

Entre los pacientes dializados que tienen fracturas de cadera, como lo muestran los datos del USRDS,⁵ la tasa de mortalidad a un año es de 2 veces mayor (casi 50%) en comparación con los pacientes hemodializados, sin fracturas de cadera, pareados por edad, diálisis crónica, antecedente de infarto de miocardio o enfermedad isquémica cardíaca.

Estudios epidemiológicos de fracturas de cadera en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en prediálisis

Como ya se señaló, el riesgo de fracturas de cadera es mucho mayor en los pacientes dializados, pero el efecto de la insuficiencia renal crónica moderada a grave sobre el riesgo de fracturas de cadera tampoco había sido analizado hasta hace poco. Como parte del estudio NHANES III se obtuvieron datos de la función renal y las fracturas de cadera. Esta fue una muestra probabilística de población civil no hospitalizada de los EE.UU., conducida entre 1988 y 1994.⁶ Se encontró un incremento en la probabilidad de fracturas de cadera entre los participantes con una tasa de filtración glomerular (TFG) menor de 60 ml/min (*odds ratio* [OR]: 2.12; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.18-3.80). Entre los pacientes más jóvenes (50 a 74 años), la prevalencia de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) fue de aproximadamente 3 veces mayor en aquellos con antecedente de fractura de cadera frente a aquellos sin fracturas de cadera (OR: 2.52; IC 95%: 1.08-5.91).

Ensrud y col.⁷ condujeron un estudio de casos y controles en una cohorte de 9 704 mujeres de 65 años o más con el objeto de comparar la función renal basal (estimada por la fórmula de Cockcroft-Gault) de 149 mujeres que subsecuentemente tuvieron fracturas de cadera. En compara-

ción con mujeres con TFG estimada (TFGe) de 60 ml/min por 1.73 m² o mayor, el *hazard ratio* para fractura de cadera fue de 1.57 (IC 95%: 0.89-2.76) para aquellas con TFGe de 45 a 59 ml/min y de 2.32 (IC 95%: 1.15-4.68) para aquellas con TFGe < 45 ml/min (p para la tendencia = 0.02). En particular, las mujeres con una reducción de la TFGe tuvieron un incremento en el riesgo de fractura de cadera trocántérica. La función renal no se asoció en forma independiente con el incremento en el riesgo de fractura vertebral.

En otro estudio efectuado sólo en hombres que concurrían a 8 centros médicos de veteranos de los EE.UU., sobre 33 091 veteranos se detectaron 176 fracturas de cadera.⁸ Luego de ajustar por edad, índice de masa corporal, diabetes y medicación administrada, el RR de fracturas de cadera fue de 1.28 (IC 95%: 0.88-1.66) para una TFG de 30 a 59 ml/min y de 3.98 (IC 95%: 2.25-7.74) para una TFG de 15 a 30 ml/min; o sea, fue significativo sólo para los pacientes con insuficiencia renal avanzada (estadio IV de IRCT).

Factores de riesgo

Algunos de los factores de riesgo de fracturas de cadera en los pacientes con IRCT son similares a los encontrados en la población general, a pesar de que algunos de ellos son específicos de la población en diálisis.

Stehman-Beeren y col.⁹ identificaron diversos factores de riesgo para fracturas de cadera en pacientes dializados en el análisis univariado: edad avanzada, sexo femenino, bajo índice de masa corporal, origen caucásico, albúmina sérica baja, dependencia de asistencia para el traslado y la deambulación, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica. Otros factores estudiados no se asociaron, como el tipo de diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, antecedente de trasplante), la condición de fumador (presente, pasado o no fumador) y, sorprendentemente, no fueron significativos los parámetros de metabolismo mineral (hormona paratiroidea [PTH], calcio, fósforo y aluminio). En el análisis multivariado, el incremento en la edad, el sexo femenino, la raza caucásica, el bajo índice de masa corporal y la enfermedad vascular periférica persistieron asociados en forma independiente con el riesgo de fracturas de cadera luego de ajustar por las otras variables.

En el estudio de Alem y col.,³ realizado con más de 300 000 pacientes en diálisis, se encontró que, además de que las tasas de incidencia estandarizada para fracturas de cadera fueron más altas en hombres y mujeres dializados de todas las edades, el RR específico por edad fue mayor para los más jóvenes, el riesgo adicional de fracturas de cadera asociado con la diálisis se incrementó con la edad y con el tiempo que los pacientes habían pasado en diálisis, previo a la fractura. En otro estudio reciente, Ball y col.¹⁰ mostraron que el riesgo de fracturas de cadera se incrementa no sólo dentro de los 3 años luego del trasplante de riñón (probablemente, como resultado del tratamiento con corticoides) sino también con el incremento en la diálisis crónica.

El análisis de 12 países del DOPPS, en fase II, confirmó el papel que desempeñan los factores antes mencionados en el riesgo de fracturas de cadera.⁴

El DOPPS también mostró que una elevación muy marcada de la PTH (> 900 pg/ml) también fue un factor de riesgo independiente para cualquier tipo de fractura. Otros autores también encontraron que los valores de PTH que exceden los 300 pg/ml son un factor de riesgo independiente de fracturas, aunque moderado.^{11,12} Sólo

un estudio detectó una asociación entre los niveles bajos de PTH (< 195 pg/ml) y el incremento en el riesgo de fracturas de cadera.¹³ La población de ese estudio perteneció a un solo centro de diálisis y abarcó 1 272 pacientes ambulatorios en 10 años. Esta población también tuvo una incidencia de fracturas mucho mayor que la hallada en estudios posteriores (13.9/1 000 pacientes/año, con una tasa estandarizada de fracturas 17.2 veces la de la población general). Las personas con niveles de PTH más bajos tuvieron también mortalidad más temprana que los pacientes con valores más elevados de PTH.

No se conoce todavía si la corrección del hiperparatiroidismo secundario reduce el riesgo de fracturas de cadera. Un análisis *post hoc* reciente de todos los estudios controlados aleatorizados del calcimimético cinacalcet frente a placebo mostró un menor riesgo significativo actuarial de tener una fractura de cadera en el grupo de cinacalcet.¹⁴ Esto todavía no ha sido confirmado en estudios prospectivos con esta droga.

Otro hallazgo importante del DOPPS fue que ciertas medicaciones (drogas psicoactivas de diverso tipo), usadas por los pacientes dializados, incrementaron el riesgo de cualquier fractura o de fracturas de cadera.⁴ Entre las clases de drogas incluidas estuvieron los antidepresivos del grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina, las benzodiazepinas y los narcóticos y sus combinaciones, así como los corticoides.

Causas del incremento del riesgo de fracturas de cadera en la IRCT

Al igual que en la población sin insuficiencia renal, dos mecanismos son responsables del incremento del riesgo de fracturas en los pacientes con IRCT: menor resistencia ósea a los traumatismos y mayor propensión a las caídas.

Reducción de la resistencia ósea

La rigidez y la resistencia del hueso no dependen estrictamente de la cantidad de hueso (es decir, su masa) sino más bien de la calidad mecánica del tejido óseo y de su distribución espacial. Por lo tanto, a pesar de que la masa del hueso es lo que en principio nos haría pensar en su resistencia a la fractura, es la calidad del tejido óseo y su diseño arquitectónico los que determinan realmente su resistencia.¹⁵ La calidad mecánica del tejido óseo (representada por la rigidez intrínseca y el módulo elástico) varía linealmente con la mineralización de la matriz, pero también está afectada por otros factores bioquímicos y microestructurales que no están relacionados con el contenido mineral (composición y disposición de las fibras colágenas, tamaño y forma de los cristales, disposición lamelar o no, líneas de cementación, microporosidad y microdaño). El patrón arquitectónico del hueso es capital en la determinación de su resistencia, como ha sido demostrado especialmente para el cuello femoral. La distribución del material calcificado es crucial en la rigidez y resistencia óseas y difiere para el hueso cortical y el esponjoso. El único caso en que hay una correspondencia directa entre masa ósea (área de sección transversal) y resistencia es para el hueso compacto cargado en compresión. La resistencia a doblarse y a la torsión en los huesos largos depende estrechamente de la periferización del tejido cortical y el mejor indicador de este aspecto de la arquitectura es el momento de inercia de la sección transversal. En el hueso esponjoso, la disposición de las trabéculas, su interconectividad, además de su espesor y número, son determinantes de su resistencia. La presen-

cia de microfracturas y perforaciones reduce la conectividad intertrabecular y la resistencia sin afectar la masa.

Los pacientes con IRCT presentan una enfermedad ósea genéricamente llamada osteodistrofia renal. Esta enfermedad es muy heterogénea y en principio se caracterizaba por alteraciones en la tasa de remodelación ósea, distinguiéndose las lesiones de alto recambio óseo y de bajo recambio óseo. Hoy en día, la nueva clasificación de osteodistrofia renal, denominada MTV propuesta por la KDIGO,¹⁶ sugiere incluir además del recambio o *turnover* óseo (T), la mineralización (M) y el volumen óseo (V). Un cambio en cualquiera de estos tres componentes altera la resistencia ósea: excesiva resorción ósea, como la provocada por el hiperparatiroidismo grave; alteraciones en la mineralización, como las causadas por la acumulación de aluminio, o la disminución del volumen óseo con respecto al volumen óseo total (definición histomorfométrica de osteoporosis), como ocurre en la posmenopausia.

Propensión a las caídas

La propensión a caerse es un factor determinante bien establecido de fracturas de cadera. La causa de esta mayor propensión, especialmente en la población geriátrica, es multifactorial.¹⁷ El uso de 4 medicaciones o más es un importante factor de riesgo de caídas en la población general.¹⁸ Son particularmente importantes las drogas psicoactivas, como los inhibidores de la recaptación de serotonina, las benzodiazepinas, los antipsicóticos, los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivos, que se asocian fuertemente con las caídas.^{19,20} Otros factores de riesgo son la edad avanzada, la artrosis y la artritis, las alteraciones del equilibrio, las alteraciones visuales, la depresión y los déficit cognitivos.¹⁷ No es sorprendente que el riesgo de caerse se correlacione positivamente con el número de factores de riesgo presente. En la población con IRCT en diálisis se debe considerar, además de lo anterior, las fluctuaciones en la presión arterial, las comorbilidades como la diabetes y la enfermedad vascular, la polineuropatía provocada por la propia insuficiencia renal terminal o por la diabetes y el tratamiento con múltiples fármacos que reciben estos pacientes.

Hasta hace poco no había datos disponibles sobre incidencia y factores de riesgo de caídas en la población en hemodiálisis, a pesar de un notable incremento en la edad de los pacientes en diálisis en las últimas dos décadas. Desmet y col. estudiaron en forma prospectiva la incidencia de cualquier caída (incluso menor) en 308 pacientes de 8 unidades de diálisis de Bélgica.²¹ El registro de las caídas fue efectuado en forma semanal por el personal de enfermería de cada unidad, que también registró al inicio los factores de riesgo potenciales de fractura (que incluyeron demografía, parámetros bioquímicos, tratamientos con drogas y comorbilidades). Estos autores detectaron una incidencia anual de 1.18 caída por paciente/año; un tercio de estas caídas requirió algún tipo de cuidado médico. Los factores de riesgo de caídas incluyeron la edad avanzada, la diabetes, la toma de cualquier antidepresivo y la imposibilidad de caminar 10 metros sin ayuda. En otro estudio, Cook y col. siguieron en forma prospectiva a 162 pacientes de 65 años o mayores en hemodiálisis.²² La incidencia de caídas fue de 1.6 por paciente/año. Los factores de riesgo detectados fueron la edad avanzada, mayor comorbilidad, menor presión media sistólica prediálisis y antecedente de caídas. A pesar de la ausencia de un grupo control de similar edad sin terapia dialítica en estos estudios, ellos sugieren que la incidencia de caídas

es, *grosso modo*, el doble del de la población general. Jamal y col. encontraron también que una mejor función neuromuscular determinada por la distancia recorrida en una caminata de 6 minutos y un más rápido TUG (*time up and go*), se asoció con la reducción en el riesgo de fracturas.

Método óptimo para evaluar el riesgo de fracturas en la población con IRCT en diálisis

Identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar fracturas es fundamental para llevar adelante terapias preventivas. La densitometría ósea es comúnmente usada para diagnosticar osteoporosis y predecir el riesgo de fracturas en la población general, especialmente en las mujeres posmenopáusicas. Las guías K/DOQI de la *National Kidney Foundation* (NKF) de 2003 recomiendan el uso de la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) para valorar la densidad mineral ósea (DMO) en todos los pacientes en hemodiálisis, ya sea que tengan fracturas o que tengan factores de riesgo de osteoporosis; además, el grupo de osteoporosis de la NKF recomienda la valoración de la DMO al inicio de la diálisis y cada 2 años de allí en adelante.^{23,24} Sin embargo, en diversos estudios, la DXA no se ha correlacionado claramente con el riesgo de fractura en la población con IRCT en diálisis.^{25,26}

En un *position statement* de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) se ha sugerido que la técnica de tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT [*peripheral quantitative computed tomography*]) podría ser útil para valorar diferencialmente pérdidas en hueso cortical y en hueso trabecular y podría ser mejor para cuantificar la pérdida ósea en los pacientes con IRCT.¹⁶ Jamal y col. encontraron que una reducción de la densidad volumétrica del hueso cortical determinada por pQCT se asoció con fracturas (OR: 16.67; IC 95%: 2.94-83.33), así como la disminución en su área y espesor, mientras que ellas no se asociaron con la densidad del hueso trabecular.²⁷ Jamal concluyó que si esos hallazgos se confirmaban en estudios prospectivos, la pQCT podría ser usada para identificar a los pacientes en hemodiálisis con mayor riesgo de fracturas.

Prevención de las fracturas de cadera en la IRCT

A pesar de que muchos factores de riesgo de fracturas de cadera en la población con IRCT son fijos (edad, sexo, raza, duración de la terapia dialítica, etc.), hay otros que podrían ser modificables. El manejo óptimo de los parámetros del metabolismo mineral, en especial los niveles de PTH, podría mejorar la calidad ósea y reducir el riesgo de fracturas, pero hasta ahora no hay pruebas que lo demuestren.

Ya que las caídas son el otro factor fundamental en la producción de fracturas es razonable tratar de reducirlas. A pesar de que no se han llevado a cabo estudios de prevención de caídas en la población en diálisis, la literatura geriátrica puede dar una orientación. Ya que, como se señaló anteriormente, la etiología de las caídas es multifactorial, es importante primero realizar una evaluación completa del riesgo, seguida de intervenciones

dirigidas. Debería evaluarse el riesgo-beneficio de todas las medicaciones, y los fármacos no esenciales deberían interrumpirse. Existen informes claros de que si se reduce el número de medicaciones a menos de 4, disminuye el riesgo de caídas.²⁸ La valoración más crítica debe hacerse sobre los fármacos psicoactivos. Se ha demostrado que la interrupción gradual de antidepresivos, benzodiazepinas, antipsicóticos y otras medicaciones que induzcan sueño se asocia con la reducción de las caídas.²⁹

En la valoración multifactorial es esencial evaluar la cintura pelviana, la fuerza y coordinación muscular y el equilibrio. La prueba de "levantarse y marchar" (*get-up and go test*) es comúnmente usada por los geriatras como observación rápida y práctica de estos tres aspectos de la movilidad.³⁰ Para efectuar una versión informal de esta prueba se debe pedir al paciente que se levante de su silla, preferentemente sin usar sus brazos para empujarse hacia la posición de parado, caminar unos pocos metros, rotar 180° y retornar a su silla. Una vez que el paciente se sienta, ver si lo hace con un movimiento controlado o se deja caer en la silla descontroladamente. Si el paciente está inestable o es incapaz de efectuar la transferencia, se debe referir a un fisioterapeuta para el entrenamiento de la condición alterada.

Ya que la mayor parte de las caídas se produce en el domicilio de los pacientes es importante referirlo a un terapeuta ocupacional para que evalúe el domicilio en búsqueda de factores ambientales de riesgo que puedan modificarse para incrementar la seguridad. Las recomendaciones generalmente incluyen la remoción de cables y alfombras que puedan deslizarse, usar calzado adecuado antideslizante, tener una adecuada iluminación de los ambientes, el uso de barandas, sillas de ducha y superficies no deslizantes en el interior de las bañaderas así como en escaleras. El fisioterapeuta también podrá detectar conductas riesgosas, como subirse a sillas o escaleras pequeñas para alcanzar objetos altos o cortinas.

Conclusión

Las fracturas de cadera son mucho más frecuentes en los pacientes con IRCT que en la población general y se asocian con altas tasas de mortalidad al año, cercanas al 50% en los pacientes en diálisis. Se han identificado diversos factores de riesgo, varios de los cuales no son modificables pero otros son pasibles de intervención médica. La prevención y el tratamiento se ven dificultados, ya que las herramientas diagnósticas para evaluar la calidad y resistencia ósea son limitadas, especialmente la utilidad de la DXA. A pesar de esto, la prevención de las caídas parece ser una intervención útil y factible. Las medidas que han sido útiles en la población geriátrica, como la evaluación multifactorial del riesgo de caídas, con intervenciones dirigidas a incrementar la movilidad, mejorar la fuerza y la coordinación muscular, reducir el tratamiento con múltiples fármacos —especialmente los psicotrópicos— y remover del ambiente doméstico los elementos riesgosos, podrían tener un efecto protector similar en la población en diálisis.

Lista de abreviaturas y siglas

DMO, densidad mineral ósea; DOPPS, *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*; DXA, absorciometría de rayos X de energía dual; IC, intervalo de confianza del 95%; IRCT, insuficiencia renal crónica terminal; KDIGO, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; NKF, *National Kidney Foundation*; OR, *odds ratio*; pQCT, tomografía computarizada cuantitativa periférica (*peripheral quantitative computed tomography*); PTH, hormona paratiroidea; RR, riesgo relativo; TFG, tasa de filtración glomerular; TUG, *time up and go*; USRDS, *United States Renal Data System Registry*.

Cómo citar este artículo

Negri AL. Fracturas de cadera en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal: incidencia, factores de riesgo, causas y prevención. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 17(4):4-8, Oct 2015.

How to cite this article

Negri AL. Hip fractures in patients with end stage renal disease: incidence, risk factors, causes and prevention. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 17(4):4-8, Oct 2015.

Autoevaluación del artículo

Las fracturas óseas, especialmente las fracturas de cadera en el contexto de la osteoporosis asociada con la edad, son un problema común en medicina geriátrica. Esto se asocia con una elevada mortalidad en el primer año posterior a la fractura de cadera.

¿Cuál es la relación entre las tasas de mortalidad de los pacientes dializados con fracturas de cadera y sin ellas?

A, En pacientes dializados con fracturas, la mortalidad es 2 veces mayor; B, En pacientes dializados con fracturas, la mortalidad es 4 veces mayor; C, Las tasas de mortalidad no se ven afectadas por la fracturas de cadera; D, En pacientes dializados con fracturas, la mortalidad es 2 veces menor; E, En pacientes dializados con fracturas, la mortalidad es 4 veces menor.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/95345

Bibliografía

- Zuckerman JD. Hip fracture. *N Engl J Med* 333(4):1519-1525, 1996.
- Lu-Yao GL, Baron JA, Barrett JA, Fisher ES. Treatment and survival among elderly Americans with hip fracture: a population-based study. *Am J Public Health* 84:1287-1291, 1994.
- Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 58:396-339, 2000.
- Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham, Mason N, Prutz KG, Young EW, Pisoni RL. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 70(7):1358-66, 2006.
- Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 44(4):672-9, 2004.
- Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 17(11):3223-32, 2006.
- Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL, Cauley JA, Jamal SA, Antonucci DM, Cummings SR. Osteoporotic Fractures Research Group. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 167(2):133-9, 2007.
- Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis* 51(1):38-44, 2008.
- Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong Cs, Ball A, Weiss NS. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 58(5):2200-5, 2000.
- Ball MD, Gillen DL, Sherrard DJ, Weiss NS, Wmerson SS, Seliger SL, Kestenbaum BR, Stehman-Breen CO. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 288(23):3014-8, 2002.
- Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 47(1):149-56, 2006.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthum N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15(8):2208-18, 2004.
- Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 36(6):1115-21, 2000.
- Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of calcimimetic Cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kid Int* 68:1793-1800, 2005.
- Ferretti JL. Biomechanical properties of Bone. In Genannt HK, Guglielmi G, Jergas M, EDS. *Osteoporosis and bone densitometry*. Berlin: Springer; pp. 143-161, 1997.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Iqameire N, Eknoyan GL. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67(6):2089-100, 2005.
- Tinetti ME. Preventing falls in elderly persons *N Engl J Med* 348:42-49, 2003.
- Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 47(7):850-3, 1999.
- Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 47:30-39, 1999.
- Thappa PB, Gideonn P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* 339:875-882, 1998.
- Desmet C, Beguin C, Swine C, Jadoul M. Falls in hemodialysis patients: prospective study of incidence, risk factors, and complications. *Am J Kidney Dis* 45:148-153, 2005.
- Cook WL, Tomlinson G, Donaldson M, Markowitz SN, Naglie G, Sobolev B, Jassal SV. Falls and fall-related injuries in older dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 1(6):1197-204, 2006.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42 (suppl 2):S1-S202, 2003.
- Moe SM, Drueke TB. Controversies in bone and mineral metabolism in chronic kidney disease: a bridge to improving healthcare outcomes and quality of life. *Am J Kidney Dis* 44:552-557, 2004.
- Jamal SA, Chase C, Richardson R, Hawker GA. Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis dependent renal failure who have had fractures. *Am J Kidney Dis* 39(4):843-9, 2002.
- Negri AL, Barone R, Quiroga MA, Bravo M, Marino A, Fradinger E, Bogado CE, Zanchetta JR. Bone mineral density, serum markers of bone turnover and their relationships in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 24(2):163-8, 2004.
- Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, Bauer DC. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 21(4):543-8, 2006.
- Tinetti ME, McAvay G, Claus E. Does multiple risk factor reduction explain the reduction in fall rate in the Yale FICSIT Trial? Frailty and Injuries Cooperative Studies of Intervention Techniques. *Am J Epidemiol* 144(4):389-99, 1996.
- Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DN. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 47(7):850-3, 1999.
- Mathias S, Nayak USL, Isaacs B. Balance in elderly patients: The "Get-Up and Go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 67:3887-3889, 1986.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - La Vitamina D y el Calcio Atenúan la Pérdida de Masa Ósea Asociada con el Inicio de la Terapia Antirretroviral: Estudio Aleatorizado

Overton ET, Chan ES, Yin MT y colaboradores

University of Alabama School of Medicine, Birmingham; Harvard School of Public Health, Boston; Columbia University Medical Center, Nueva York y otros centros participantes; EE.UU.

[Vitamin D and Calcium Attenuate Bone Loss with Antiretroviral Therapy Initiation: A Randomized Trial]

Annals of Internal Medicine 162(12):815-824, Jun 2015

El aporte de dosis diarias altas de vitamina D₃ y calcio durante 48 semanas atenuó, en aproximadamente un 50%, la disminución de la densidad mineral ósea asociada con el inicio de la terapia antirretroviral.

La implementación de terapia antirretroviral (TARV) ha permitido que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pase de ser una enfermedad terminal a una afección crónica. Aunque ha disminuido la incidencia de las enfermedades marcadoras del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se observó el incremento de la aparición de otras comorbilidades, entre las que se incluyen la osteoporosis y las fracturas por fragilidad. Se considera que tanto la inflamación asociada con la infección por el VIH, el estilo de vida, la predisposición genética, la presencia de comorbilidades y la TARV contribuyen a la pérdida ósea y el riesgo de fracturas.

Se informó que se pierde entre un 2% y 6% de la densidad mineral ósea (DMO) en la cadera y la columna vertebral durante las primeras 24 a 48 semanas luego del inicio de la TARV. La magnitud de la pérdida de hueso es similar a la observada con el tratamiento con glucocorticoides o durante el primer año de transición a la menopausia. Se observó que esta pérdida inicial está definida por el aumento en los marcadores de resorción ósea, seguido del aumento compensatorio de los marcadores de formación ósea. Se estima que este estado, caracterizado por alto recambio óseo con exceso de resorción, puede ser el mecanismo de pérdida ósea asociada con el inicio de la TARV. El uso de tenofovir, un análogo nucleosídico inhibidor de la transcriptasa inversa, se ha vinculado con mayor pérdida ósea en comparación con otros inhibidores de esta enzima. El uso de tenofovir produce aumento de la parathormona (PTH) y de la proteína fijadora de vitamina D y reducción de los niveles

de 1,25-dihidroxitamina D libre. Esto sugiere una deficiencia de la forma funcional de la vitamina D con el uso de tenofovir, lo que podría contribuir a la pérdida de masa ósea. Asimismo, el tratamiento con efavirenz, un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa, causa disminución de los niveles de 25-hidroxitamina D (25[OH]D). Este fármaco es, además, un inductor de las enzimas del sistema enzimático citocromo P450, involucradas en el metabolismo de la vitamina D y puede acelerar tanto su catabolismo como el de la 1,25-dihidroxitamina D. Tanto el tenofovir como el efavirenz se combinan con emtricitabina, un inhibidor nucleosídico análogo de la transcriptasa inversa, y se administra en una dosis fija una vez al día.

Más allá de los efectos sobre el metabolismo óseo, la vitamina D en una dosis fija ejerce efectos inmunomoduladores mediados por el receptor de vitamina D presente en las células del sistema inmunitario. La vitamina D aumenta la expresión de CD14 y catelicidina en los monocitos, que son moléculas involucradas en la respuesta inmune innata. A su vez, reduce la expresión de citoquinas en los linfocitos T activados y suprime su proliferación. También reduce la producción, tanto de interferón gamma como de interleuquina 2, y, de esta manera, suprime la inflamación. Estas vías son particularmente relevantes en la infección por el VIH, en la que el exceso de monocitos y la activación de los linfocitos T son motores importantes de morbilidad y mortalidad.

El presente trabajo tuvo el propósito de evaluar la hipótesis de que las dosis altas de vitamina D (4 000 UI/día) y los suplementos de calcio (1 000 mg/día) podrían atenuar la pérdida ósea asociada con el comienzo de TARV con tenofovir, efavirenz y emtricitabina. Además, los autores se propusieron analizar los efectos inmunomoduladores de la vitamina D en el ámbito del tratamiento de la infección por el VIH.

Materiales y métodos

Se analizaron los datos de pacientes con VIH que no hubiesen recibido TARV previamente y con una carga viral del VIH-1 superior a 1 000 copias/ml. Se incluyeron individuos con un nivel de 25(OH)D entre 25 y 188 nmol/l, con una depuración de creatinina ≥ 60 ml/min 1.73 m² y calcemia menor de 2.6 mmol/l.

Fueron excluidos los individuos que recibieran suplementos de calcio en dosis mayores de 500 mg/día o suplementos de vitamina D en una dosis mayor de 800 UI/día. Tampoco se consideraron las personas que hubiesen recibido tratamiento con bisfosfonatos, esteroides o quimioterapia. No se

analizaron los datos de individuos con enfermedad tiroidea, alcohólicos o que presentaran antecedentes de fracturas por fragilidad, diagnóstico de osteoporosis, nefrolitiasis o que tuvieran un peso superior a 136 kg. También fueron excluidas las embarazadas y las mujeres en período de lactancia.

Los participantes fueron asignados de manera aleatoria para recibir suplementos de colecalciferol (vitamina D₃) en dosis de 4 000 UI/día y 500 mg de carbonato de calcio dos veces al día. Se informó que la dosis de 4 000 UI de vitamina D₃ por día es la máxima considerada segura en adultos. Esta dosis fue previamente evaluada en personas con VIH y demostró una excelente tolerabilidad y seguridad.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de cambio en la DMO de cadera total, desde el inicio hasta las 48 semanas de tratamiento. Los objetivos secundarios evaluados fueron el porcentaje de cambio en la DMO de columna lumbar a las 48 semanas, el cambio en los niveles de 25(OH)D y de PTH. También se evaluó el cambio en los valores de los marcadores de recambio óseo, los biomarcadores de inflamación y el recuento de linfocitos CD4 a las 24 y 48 semanas.

Resultados

Se incluyeron los datos de 167 pacientes evaluados entre septiembre de 2011 y febrero de 2012 de 39 sitios en los EE.UU. y Puerto Rico. De estos, 81 personas fueron asignadas al grupo de vitamina D₃ y calcio y 86 sujetos recibieron placebo.

El 90% de los individuos evaluados eran de sexo masculino, el 33% pertenecía a la etnia negra y un 37% fueron blancos no hispanos. La mediana del recuento de linfocitos CD4 fue de 0.341 x 10⁹ células/l. Ningún paciente presentó infección por el virus de la hepatitis B o hepatitis C.

Ciento cuarenta y ocho (90%) pacientes completaron el estudio. El tratamiento asignado se interrumpió en 9 sujetos del grupo de suplementos de vitamina D₃ y calcio y en 8 del grupo placebo. A su vez, 25 individuos suspendieron la TARV (13 en el grupo de vitamina D₃ y calcio y 12 en el grupo placebo).

La mediana del valor de la 25(OH)D fue de 57 nmol/l. La mediana de la ingesta diaria estimada de calcio y de vitamina D al comienzo del estudio fue de 813 mg y 131 UI/día, respectivamente. El 18% de los participantes había recibido suplementos de calcio y el 22%, de vitamina D antes de comenzar el estudio.

No se observaron cambios en los valores de 25(OH)D en el grupo control. El nivel de esta vitamina aumentó de manera significativa hacia las semanas 24 y 48 en los sujetos que recibieron suplementos.

Al inicio del estudio, el promedio de DMO de la columna lumbar y la cadera total fue de 1.05 g/cm² y 1.10 g/cm². La mediana del puntaje Z en la columna lumbar y la cadera total fue de 0.00 y 0.30, sin diferencias significativas entre los grupos.

A las 48 semanas del estudio, en ambos grupos se observó la disminución significativa en la DMO de la cadera total, en comparación con el valor medido al comienzo de la investigación. El porcentaje

de disminución de la DMO en la cadera total fue significativamente menor en el grupo que recibió suplementos con vitamina D₃ y calcio que el grupo control. Esto se mantuvo en la medición de la DMO en la columna lumbar.

Para evaluar si los cambios en la DMO se relacionaron con los valores de 25(OH)D se estratificó a los sujetos según presentaran niveles de esta vitamina entre 25 y 50 nmol/l o entre 50 y 188 nmol/l. No se observó modificación del efecto del tratamiento en función de los valores de 25(OH)D.

Al comienzo del estudio no hubo diferencias significativas en los valores de PTH y los marcadores de recambio óseo (tanto de resorción como de formación) entre los grupos. Ambos grupos presentaron aumentos en estos marcadores entre las semanas 24 y 48 luego del inicio de la TARV. Este incremento fue menor en el grupo que recibió suplementos de vitamina D₃ y calcio, en comparación con el grupo control, en la semana 24. A su vez, se registró un aumento en los niveles de PTH entre el 15% a la semana 24 y el 22% a la semana 48 en el grupo control. No se verificó un aumento significativo de PTH en el grupo que recibió suplementos de calcio y vitamina D₃. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en los valores de los marcadores de inflamación.

Se produjo un incremento significativo del 17% en el recuento de linfocitos CD4 en el grupo que recibió suplementos de calcio y vitamina D₃. El 90% de los pacientes alcanzó la supresión virológica (nivel en plasma de ARN del VIH menor de 200 copias/ml).

En 103 (62%) participantes se informó la presencia de al menos un evento adverso durante el estudio. De éstos, 50 personas pertenecían al grupo que recibió suplementos de vitamina D₃ y calcio y 53 sujetos, al grupo control. No se observaron casos de hipercalcemia, mientras que se detectó un caso de nefrolitiasis en el grupo placebo. En el grupo que recibió suplementos de vitamina D₃ y calcio se informó la muerte de un paciente asociada con insuficiencia renal en el contexto de la progresión rápida de la infección por el VIH.

Conclusión

El aporte de dosis diarias altas de vitamina D₃ y calcio durante 48 semanas atenuó, en aproximadamente un 50%, la disminución de la DMO asociada con el inicio de la TARV. Este efecto beneficioso se relacionó con la reducción en los niveles de los marcadores de recambio óseo y un aumento limitado de los niveles de PTH.

No se verificó un efecto antiinflamatorio específico de la administración de suplementos de vitamina D₃. El aporte de suplementos de esta vitamina y calcio representa una intervención de bajo costo y bien tolerada que evita la pérdida de masa ósea relacionada con la TARV. Se requieren estudios multicéntricos que examinen, a largo plazo, dosis alternativas de vitamina D y sus efectos en combinación con otros regímenes de TARV.



2 - Concentración Plasmática de 25-Hidroxivitamina D: Variabilidad, Brechas en el Conocimiento y Concepto de Rango Deseado

El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R, Singh RJ y colaboradores

American University of Beirut, Beirut, Líbano; Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica; Mayo Clinic and Foundation, Rochester, EE.UU. y otros centros participantes

[Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of A Desirable Range]

Journal of Bone and Mineral Research 30(7):1119-1133, Jul 2015

La concentración plasmática ideal de 25-hidroxivitamina D establecida en distintas normas sobre el tema varía entre 20 ng/ml y 30 ng/ml. Existe gran variabilidad en la concentración de esta vitamina, en parte debido a factores genéticos, pero especialmente por factores ambientales y del estilo de vida.

La vitamina D es una hormona esteroide que controla varios cientos de genes. Estos genes representan hasta el 3% del genoma de los ratones y de los seres humanos y afectan múltiples funciones a nivel molecular y celular. La deficiencia de vitamina D es un cuadro muy prevalente a nivel mundial; el 37% de los estudios informó que la media hallada de esta vitamina es < 20 ng/ml, especialmente en países del Medio Oriente y Asia. La vitamina D mejora el raquitismo en niños y reduce el riesgo de fracturas (cuando se administra junto con calcio) y de caídas en ancianos caucásicos.

De acuerdo con revisiones bibliográficas de los estudios más importantes, existen distintas guías para el tratamiento con vitamina D; sin embargo, hay discrepancias en cuanto a los niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) considerados deseables. En este sentido, la *Endocrine Society* estableció un valor ≥ 30 ng/ml en 2011 y el *Institute of Medicine* lo estableció en ≥ 20 ng/ml. Las dosis diarias recomendadas por ambas sociedades son de 600 a 2 000 UI y 600 a 800 UI, respectivamente. Estos valores no suelen tener en cuenta las variaciones individuales respecto de la etnia, el consumo de calcio, la media plasmática de vitamina D, la función renal, el índice de masa corporal (IMC) o la presencia de polimorfismos en enzimas o proteínas importantes relacionadas con el metabolismo y la acción de esta vitamina. Los autores consideran que las pruebas que sustentan el uso de estos valores no son suficientes cuando se consideran grupos étnicos no caucásicos, niños o embarazadas.

El objetivo del presente estudio fue destacar las causas de la variación en los niveles plasmáticos de vitamina D, resumir las pruebas citadas por estas sociedades para enunciar los valores recomendados y revelar las brechas en el conocimiento, incluidos los problemas para el análisis de esta vitamina.

Fisiología de la vitamina D y fuentes de variación individual en su concentración

La vitamina D es una prohormona que proviene de la dieta y de la síntesis en la piel (por exposición a la luz

solar); su metabolito activo es la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]₂D). Esta hormona desempeña un papel importante en la homeostasis del calcio y el remodelado óseo. La piel es la fuente principal de vitamina D; una vez formada, sufre tres pasos metabólicos importantes que dependen de enzimas dependientes del sistema enzimático citocromo P450. La 25(OH)D es la forma más abundante de esta vitamina y la de mayor vida media (2 a 3 semanas); sus valores reflejan tanto la síntesis cutánea como su ingesta por dieta. A través de este metabolito se evalúa el estado nutricional de vitamina D.

Entre un 23% y 80% de la concentración plasmática de 25(OH)D depende de la influencia genética. Algunos genes relacionados con esta variación son *CYP2R1*, *CYP27B1*, *CYP24A1*, *DHCR7*, *DBP* y *VDR*, los que codifican a varias enzimas, proteínas y receptores vinculados con la vía metabólica y la acción de la vitamina D. La combinación de las variantes identificadas en estos genes explica menos del 5% de la variación en los niveles de 25(OH)D. Por el otro lado, la mayor parte de la concentración de vitamina D circulante (3 a 15 ng/ml) depende de factores ambientales y del estilo de vida. Algunos factores que predicen estas variaciones son la edad, el sexo, el embarazo, la exposición a la luz solar, la estación del año, la contaminación ambiental, el tipo de vestimenta utilizada, el IMC, el estado socioeconómico, la pigmentación de la piel y la etnia. Sin embargo, es difícil establecer la proporción específica de la concentración circulante que explica cada factor.

Para la determinación de las concentraciones plasmáticas ideales de vitamina D, las diferentes instituciones se basaron en distintos estudios y conclusiones; algunos utilizaron métodos poco confiables de determinación de la 25(OH)D. Quienes apoyaron el valor de corte entre 20 y 30 ng/ml se basaron en que, por encima de dicho valores, la tasa de ausencia de osteomalacia es del 97.5% y 100%, respectivamente. Cuando se consideró el impacto sobre la densidad mineral ósea (DMO) o el riesgo de fracturas se observó la existencia de un efecto positivo cuando las concentraciones de 25[OH]D se encontraron entre 29.8 a 44.9 ng/ml. El mayor riesgo de fracturas se observó en individuos con concentraciones de 25(OH)D comprendidas entre < 16 ng/ml y hasta 20 ng/ml y el menor riesgo con valores > 25 ng/ml y hasta 30 ng/ml. Otro análisis detectó una reducción significativa del riesgo de fracturas de cadera con concentraciones ≥ 42 ng/ml.

Brechas en el conocimiento en poblaciones específicas y seguridad del aporte complementario

Las concentraciones bajas de 25(OH)D durante el embarazo se asociaron con mayor riesgo de preeclampsia (*odds ratio* [OR]: 1.8 a 2.8), la necesidad de cesárea, los partos pretérmino, los neonatos pequeños para la edad gestacional (OR: 1.5 a 1.9), las alteraciones en los parámetros esqueléticos (incluso el tamaño de los huesos, la mineralización y la densidad ósea hasta los casi 10 años de vida) y la concentración plasmática de calcio

en los neonatos. También existen informes de mayor riesgo de diabetes gestacional (OR: 1.4 a 1.7). Sin embargo, los autores aclaran que existió discrepancia respecto de los resultados entre los distintos estudios; más aún, en varias revisiones no se hallaron pruebas contundentes de que el aporte complementario de vitamina D ejerza un efecto beneficioso sobre estos riesgos, excepto por una tendencia a un menor riesgo de preeclampsia y bajo peso al nacer (en combinación con calcio o monoterapia sólo con vitamina D, respectivamente). Si bien las normativas de diversas sociedades internacionales recomiendan el aporte complementario con esta vitamina en embarazadas, la Organización Mundial de la Salud lo desaconseja. Sin embargo, probablemente esta intervención sea especialmente útil en individuos de bajo nivel socioeconómico, con color de piel más oscuro y con mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D.

En lactantes y niños con raquitismo, el tratamiento con vitamina D es indiscutido, pero su efecto sobre el metabolismo mineral óseo es menos claro. En varios estudios se halló una correlación entre la concentración de 25(OH)D y la DMO (especialmente a nivel de la columna lumbar), aunque pocos de éstos fueron ensayos aleatorizados. En neonatos que recibieron vitamina D, su uso se asoció con puntajes significativamente mayores de desviación estándar de peso, talla y circunferencia del brazo; con menor proporción de niños con retraso de crecimiento a los 6 meses, pero sin efecto sobre la tasa de mortalidad, internación o consultas. No se hallaron pruebas importantes sobre el efecto de la vitamina D en poblaciones no caucásicas. Los datos con respecto a los efectos sobre enfermedades crónicas, cáncer y mortalidad tampoco fueron contundentes, tanto en individuos caucásicos como de otras etnias. En todos los estudios aleatorizados que analizaron el uso de calcio y vitamina D para tratar la osteoporosis, el nivel basal de vitamina D no se evaluó en forma sistemática, tampoco se informaron los métodos de medición utilizados, el promedio de la dosis ni la media de concentración plasmática final en los pacientes. La variabilidad de los métodos de análisis para determinar los niveles de vitamina D complica la unificación de los resultados de los distintos estudios sobre el tema, medida necesaria para establecer la relación dosis-respuesta y los niveles ideales de 25(OH)D.

La toxicidad respecto de la vitamina D es un fenómeno bien conocido, que se caracteriza por hipercalcemia; se observa cuando los niveles de 25(OH)D son > 120 a 150 ng/ml. Esta toxicidad es poco frecuente y se asocia, en general, con la ingesta accidental de concentraciones altas del fármaco. Las dosis diarias de hasta 10 000 UI son seguras (aunque se sugiere no superar las 4 000 UI diarias y 2 000 UI en niños) y sólo se observaría toxicidad cuando se consumen más de 50 000 UI diarias durante varias semanas a meses. Es poco frecuente observar hipercalcemia cuando la concentración plasmática de 25(OH)D es < 100 ng/ml. La toxicidad por vitamina D se asoció, además, con mayor riesgo de caídas y fracturas, e incluso mayor mortalidad.

Conclusiones

Existen diferencias en cuanto a la concentración plasmática ideal de 25(OH)D establecida en distintas normativas sobre el tema, puesto que algunas consideran que este nivel debería ser > 20 ng/ml, mientras que otras postulan que debe ser \geq 30 ng/ml. Existe gran variabilidad en la concentración de vitamina D, en parte debido a factores genéticos pero, especialmente, a factores ambientales y del estilo de vida. No existe información suficiente sobre los niveles ideales en poblaciones específicas como embarazadas, niños o individuos no caucásicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147562

3 - Sobre la Prevalencia de Hipovitaminosis D en la Argentina

Puche RC

Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

[Sobre la Prevalencia de Hipovitaminosis D en Argentina]

Medicina - Buenos Aires 75(3):183-186, 2015

Diez trabajos publicados a partir de 1987 revelaron una prevalencia del 43.3% de deficiencia de vitamina D en la Argentina. Sin embargo, debido al debate que aún existe en relación con los niveles óptimos de la vitamina es posible que este valor sea incorrecto. Los estudios futuros aportarán información útil en este escenario.

Breve historia de la vitamina D₃ y participación de la hormona 1alfa-25(OH)₂ D₃ en el sistema endocrino

A partir del hallazgo de la vitamina D₃ en 1920 se comprobó su importancia en la regulación de la homeostasis del calcio, especialmente en el intestino y los huesos. Entre las décadas de 1920 y de 1940, se la consideraba una vitamina, pero no una hormona esteroide. En la década de 1960 se comprobó que la vitamina D₃ es un precursor de una nueva hormona esteroide que se sintetiza en el riñón. La exposición de aves y mamíferos a la radiación ultravioleta se asocia con la transformación del 7-deshidrocolesterol de la piel en vitamina D₃ o colecalciferol. En los vegetales, un proceso similar da lugar a la formación de vitamina D₂ o ergocalciferol. Sin embargo, el autor destaca que tanto el colecalciferol como el ergocalciferol carecen de actividad biológica; ambos son sustratos para la síntesis de otros dos derivados. El colecalciferol se transforma en el hígado en 25(OH)D₃ y, éste, en 1alfa-25(OH)₂ D₃, la hormona activa, con funciones importantes para el crecimiento, el desarrollo y la calidad del tejido óseo.

La identificación de los receptores específicos para la vitamina D (RVD) permitió ampliar notablemente el conocimiento acerca de las funciones de la vitamina.

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

Numerosos trabajos realizados recientemente pusieron de manifiesto la importancia de la deficiencia e insuficiencia de la vitamina D (DVD e IVD, respectivamente) en diversos trastornos esqueléticos y extraesqueléticos. De hecho, en los últimos años, se comprobó la expresión del RVD en aproximadamente 36 tipos celulares y se constató que la 1alfa-25(OH)₂D₃ no sólo se sintetiza en los riñones sino, también, en otros 10 tejidos. En este escenario, el experto considera que las recomendaciones actuales para la ingesta diaria de vitamina D deberían ser revisadas.

En 1969 se identificó el receptor nuclear de la vitamina D; en los 20 años posteriores surgieron numerosos trabajos que confirmaron el papel del sistema endocrino modulado por la 1alfa-25(OH)₂D₃ en los linfocitos T y B, los folículos pilosos, la placenta, los queratinocitos, la hipófisis, el tejido mamario, el tejido muscular, el tejido adiposo, el colon, la próstata, la médula ósea y las células cancerosas. Se comprobó que la 1alfa-25(OH)₂D₃ estimula e inhibe la proliferación celular, según el tejido. Recientemente, en una revisión se analizó la importancia de la DVD, en términos del riesgo de cáncer, diabetes tipo 1, enfermedad cardiovascular y osteoporosis. A mediados de la década de 1980 se identificaron los mecanismos rápidos de acción de la 1alfa-25(OH)₂D₃, es decir, aquellos que se producen entre los 2 y 60 minutos posteriores a la exposición, en los cuales participan mecanismos no genómicos. La absorción intestinal rápida de calcio (transcaltaquia), la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas, la apertura de los canales de calcio y cloro-dependientes de voltaje, en los osteoblastos- y la migración de las células endoteliales son algunos ejemplos de efectos rápidos de la vitamina D. Estas respuestas no genómicas obedecen a la presencia de RVD en invaginaciones de la membrana celular (cavéolas).

Prevalencia de DVD en la Argentina

La síntesis endógena (en la piel expuesta a la radiación ultravioleta), la ingesta de los precursores de la vitamina D (colecalciferol y ergocalciferol) en los alimentos y el aporte de suplementos representan los factores principales que determinan el estado de la vitamina D. Los niveles séricos de 25(OH)D₃ reflejan el estado vitamínico corporal. En la hipovitaminosis grave, la concentración de 1alfa-25(OH)₂D₃ puede mantenerse en el espectro de la normalidad, a expensas del hiperparatiroidismo secundario.

Los niveles de 25(OH)D que definen el estado de suficiencia, hipovitaminosis D, IVD y DVD son de más de 40 ng/ml, < 40 ng/ml, < 20 ng/ml y < 10 ng/ml, respectivamente. A pesar de las recomendaciones de distintas organizaciones destinadas a mantener una ingesta apropiada de vitamina D, los expertos consideran que, probablemente, en el 50% de los adultos de todo el mundo, el aporte o la síntesis de la vitamina son inadecuados y que, por lo tanto, los niveles séricos de 25(OH)D₃ son insuficientes para mantener la salud ósea. Diez estudios realizados en distintas poblaciones del

norte, centro y sur de la Argentina (mujeres, hombres, neonatos, niños, adultos jóvenes, adultos mayores sanos y adultos internados) revelaron cifras variables de prevalencia de DVD, según la cohorte analizada. En promedio, la prevalencia de deficiencia de 25(OH)D₃ fue del 43.3% (436 de 1 007 sujetos evaluados). Sin embargo, el autor destaca que esta cifra probablemente subestime la frecuencia real del trastorno, debido a que las muestras analizadas podrían no ser representativas de la totalidad de la población.

Comentarios finales

Según el investigador, los profesionales deben conocer mejor la importancia y las consecuencias de la DVD para poder realizar las indicaciones necesarias en términos de las modificaciones nutricionales o el aporte exógeno de la vitamina. Numerosos trabajos demostraron que los niveles séricos de 25(OH)D₃ aumentan en verano; sin embargo, incluso en esta época del año, la DVD es frecuente. En los estudios futuros se debe analizar cuál es la exposición solar suficiente y necesaria para evitar la administración de suplementos. Debido a que todavía existen discrepancias en relación con la dosificación y la concentración plasmática óptima, estos aspectos tienen que ser considerados especialmente en los estudios futuros. En 2011, la *Endocrine Society* publicó las *Guías de práctica clínica sobre la evaluación, el tratamiento y la deficiencia de vitamina D*. Asimismo, el *Institute of Medicine* (IOM) estableció recomendaciones acerca de la ingesta diaria de calcio y vitamina D. Sin embargo, debido al debate existente, en 2012 el *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* publicó los artículos de ambos grupos. El IOM considera que no existen beneficios adicionales cuando la concentración sérica de 25(OH)D es de 30 ng/ml, en comparación con niveles de 20 ng/ml; asimismo, establece que la evaluación de todos los grupos de riesgo especificados por la *Endocrine Society* obligaría a estudiar gran número de sujetos, con consecuencias económicas muy desfavorables para los sistemas de salud. Por el contrario, la *Endocrine Society* considera que las conclusiones del IOM son incorrectas, por ser útiles en términos de las políticas de salud y la fortificación de alimentos, pero no en el ámbito de la práctica diaria, entre otros factores. Debido a que el nivel adecuado de 25(OH)D se definió de acuerdo con los efectos biológicos sobre el metabolismo mineral y óseo (es decir, aquel por debajo del cual se produce mayor secreción de hormona paratiroidea con la finalidad de compensar la deficiencia, con efectos desfavorables sobre la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas), y considerando los estudios más recientes que demuestran claramente los efectos extraóseos de la vitamina D (prevención de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, esclerosis múltiple, complicaciones gestacionales, infecciones y neoplasias, entre otros) es posible que, en un futuro cercano, el nivel sérico óptimo de la vitamina D sea modificado.

4 - Epidemiología de las Fracturas en la Diabetes Tipo 2

Schwartz AV

University of California, San Francisco, EE.UU.

[Epidemiology of Fractures in Type 2 Diabetes]

Bone, May 2015

Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen mayor riesgo de fracturas, especialmente cuando se tiene en cuenta la densidad mineral ósea. Los estudios epidemiológicos indicaron que la combinación de caídas más frecuentes y las alteraciones en la calidad del hueso en la diabetes contribuyen al incremento del riesgo.

Las fracturas son relativamente frecuentes en las personas mayores y las cifras son aun superiores en los pacientes con diabetes (DBT) tipo 2 (DBT2), especialmente las de cadera. Se estima que, a los 50 años, las mujeres tienen riesgo del 30% al 40% en el transcurso de su vida de presentar fracturas de cadera, de muñeca o vertebrales, mientras que la DBT2 afecta al 15% de la población mundial, de 65 años o más, y estas cifras son superiores al 25% en los EE.UU., y van en aumento. El incremento del envejecimiento poblacional, junto con el aumento en la prevalencia de la DBT2, demuestran la magnitud del problema del riesgo de fracturas, con las consecuencias individuales y para la salud pública que conllevan.

En esta reseña se analizó el aumento en el riesgo de fracturas debido a la presencia de DBT2.

Incremento en el riesgo de fracturas de cadera en la DBT2

La mayoría de los estudios hallaron aumento en el riesgo de fracturas de cadera en la DBT2. Este hallazgo es interesante, dado que existen dos factores, característicos de la DBT2, que ejercen un efecto protector en las fracturas de cadera: el aumento de peso y la densidad mineral ósea (DMO), características de la DBT2. En 2007 se publicó un metanálisis que incluyó 8 ensayos e informó un riesgo relativo de fracturas de cadera conjunto ajustado por la edad de 1.38 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.25 a 1.53) en las personas con DBT2, en comparación con aquellas sin esta enfermedad. Este incremento en el riesgo de fracturas en la DBT2 se produjo a pesar de la elevada DMO de los pacientes con esta enfermedad. La mayoría de los estudios publicados después de este metanálisis también informaron mayor riesgo de fracturas de cadera en la DBT2 en modelos ajustados por la edad, pero no por la DMO o el peso. La mayor duración de la DBT se vinculó con riesgo más elevado de fracturas, lo cual indica que el diagnóstico temprano reduciría dicho riesgo. Existen datos limitados que indican que la asociación entre la DBT y las fracturas de cadera es más sustancial para las fracturas subtrocantéricas, en tanto que hay pocos ensayos publicados sobre la asociación entre DBT y el riesgo de fracturas en países del este asiático, donde la obesidad no es prevalente entre las personas con DBT. Sin embargo, en poblaciones de pacientes diabéticos

con peso normal, la asociación entre la enfermedad y el riesgo de fracturas de cadera fue similar o aun mayor que la comunicada en poblaciones occidentales.

Riesgo de fracturas de cadera en la DBT2 para una DMO dada

Las investigaciones existentes indican un riesgo más elevado de fracturas de cadera en la DBT2, con el ajuste por la DMO. En un metanálisis publicado en 2007, que incluyó 12 estudios, el riesgo relativo conjunto de fracturas de cadera asociado con la DBT2 fue de 1.7 (IC 95%: 1.3 a 2.2) para una DMO dada.

El efecto de la DBT sobre las fracturas difiere según la edad, pero no respecto del sexo

La relación entre la DBT y las fracturas de cadera puede ser más notoria a menor edad (menores de 65 años en comparación con 65 años o más). En cuanto al sexo, la asociación entre la DBT y las fracturas de cadera fue similar entre hombres y mujeres.

Aumento de la incidencia de fracturas no vertebrales con la DBT2

La DBT2 se asoció con el incremento leve en el riesgo de cualquier fractura, especialmente cuando se tiene en cuenta la mayor DMO. En un metanálisis de 8 ensayos, publicado en 2007, se observó el incremento en las fracturas no vertebrales en modelos con DBT2 ajustados por el índice de masa corporal (IMC) o la DMO (*rate ratio* [RR]: 1.2; IC 95%: 1.01 a 1.5). En un estudio publicado recientemente, basado en los datos de la encuesta estadounidense *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), se halló que el efecto de la DBT sobre el riesgo de cualquier fractura fue más significativo en los individuos estadounidenses de origen mexicano (*hazard ratio* [HR]: 2.29; IC 95%: 1.41 a 3.73) y en los afroamericanos (HR: 1.86; IC 95%: 1.05 a 3.30) que en los blancos (HR: 1.17; IC 95%: 0.89 a 1.52), $p < 0.05$. Los datos disponibles para sitios de fracturas distintos de la cadera son limitados, pero indican un incremento en las fracturas no vertebrales con la DBT2, con excepción de las fracturas de muñeca. Hasta el momento del presente estudio, los ensayos sobre DBT2 y fracturas vertebrales morfométricas no aportaron resultados concluyentes.

Las caídas más frecuentes en la DBT no pueden explicar completamente el mayor riesgo de fracturas

Diversas investigaciones demostraron que la DBT2 se asoció con riesgo moderadamente aumentado de caídas. En un metanálisis de 8 estudios, publicado en 2010, se encontró un incremento en el riesgo de caídas de 1.19 (IC 95%: 1.08 a 1.31) en las personas con DBT, en comparación con aquellas sin esta enfermedad. Los pacientes tratados con insulina tienen un riesgo superior de caídas, de aproximadamente 2 a 3 veces más elevado, en comparación con las personas sin DBT. Sin embargo, el incremento de la frecuencia de las caídas no explica completamente el aumento en el riesgo de fracturas asociado con la DBT, ya que en estudios de

observación, el mayor riesgo de fracturas vinculado con la DBT2 persistió aun luego del ajuste por la frecuencia incrementada de caídas. Los datos provenientes de modelos con animales demostraron que la DBT afecta la calidad ósea y su fortaleza, con reducción de las propiedades mecánicas del hueso, pero sin disminución en la DMO. Tomados en conjunto, los datos de los estudios epidemiológicos y experimentales indican que las deficiencias en la calidad del hueso en pacientes con DBT constituyen un factor importante para el mayor riesgo de fracturas para una DMO dada.

La DMO es mayor en la DBT

Las investigaciones provenientes de países occidentales indicaron que la DBT2 se asoció con mayor DMO, determinada por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral. Este hecho se explica, en parte, por el mayor IMC asociado con la DBT2, pero parecen haber efectos adicionales distintivos de la DBT. En un metanálisis publicado en 2012 se informó mayor DMO en la cadera y en la columna, aun luego del ajuste por el IMC, pero todos los estudios incluidos, excepto uno, se realizaron en países occidentales que se caracterizan por mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso en los pacientes con DBT2. Las investigaciones llevadas a cabo en los países del este asiático, en los cuales la DBT se asocia con una prevalencia inferior de obesidad, brindaron resultados incongruentes. Si bien la DBT se caracteriza por mayor DMO, se ha comprobado una pérdida ósea más rápida en la cadera y, posiblemente, en la columna, en presencia de esta enfermedad, mientras que la pérdida ósea en el radio está menos afectada. La pérdida ósea más rápida puede contribuir al riesgo aumentado de fracturas para una DMO dada. Además, la combinación del aumento en la DMO transversal con una pérdida ósea más rápida indica que el sobrepeso y la hiperinsulinemia, en ausencia de DBT, podrían ejercer un efecto positivo general sobre la DMO, mientras que la DBT manifiesta tiene un efecto negativo que aumenta con la mayor duración de la enfermedad.

El puntaje T de DMO y la *Fracture Risk Assessment Tool* subestiman el riesgo de fracturas en la DBT2

Si bien el menor valor de DMO es un factor de riesgo de fracturas tanto en personas con DBT como sin ella, los pacientes con DBT2 para una DMO dada tienen riesgo más elevado de fracturas que aquellos sin esta enfermedad. Los métodos de evaluación existentes, como el puntaje T de DMO y el instrumento de la Organización Mundial de la Salud, *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), subestiman el riesgo de fracturas en la población con DBT, por lo cual se plantea agregar la presencia de DBT2 en el algoritmo FRAX.

Control glucémico y riesgo de fracturas

No se definieron los valores óptimos de control glucémico para la prevención de las caídas y la disminución en el riesgo de fracturas en la DBT2. Las metas de control glucémico en cuanto a los niveles

óptimos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se basan en la disminución de las complicaciones microvasculares. No obstante, el logro de niveles adecuados de HbA_{1c} y la reducción en el riesgo de complicaciones microvasculares pueden ejercer efectos beneficiosos sobre el hueso y disminución en el riesgo de caídas. Por otro lado, los menores niveles de HbA_{1c} aumentan la frecuencia de episodios hipoglucémicos que puede provocar caídas y fracturas, especialmente en las personas mayores. En 2 estudios de observación se informó mayor riesgo de fracturas asociado con episodios hipoglucémicos más frecuentes. Los resultados de un ensayo aleatorizado, el *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), indicaron que el control glucémico intensivo estándar no tuvo efectos sustanciales sobre las caídas y el riesgo de fracturas, pero no se analizó si el control glucémico deficiente influyó en esto. En diversos estudios de observación y longitudinales no se encontraron efectos sustanciales entre los niveles de HbA_{1c} y el riesgo de fracturas. En 2 ensayos de observación se señaló que los niveles de HbA_{1c} inferiores al 8% permitirían reducir el riesgo de fracturas, mientras que el estudio ACCORD indicó que el descenso de las concentraciones de HbA_{1c} por debajo de 7.5% no es eficaz en la reducción del riesgo de fracturas o de las caídas.

Complicaciones relacionadas con la DBT y riesgo de fracturas

Las complicaciones relacionadas con la DBT, especialmente las múltiples, se asociaron con mayor riesgo de fracturas, que puede deberse a un efecto directo sobre la fortaleza del hueso o a las caídas, con mayor riesgo de fracturas.

Prediabetes y riesgo de fracturas

Los estudios existentes hasta la fecha no encontraron un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de fracturas en presencia de prediabetes.

Conclusión

Las personas con DBT2 tienen mayor riesgo de fracturas, especialmente cuando se tiene en cuenta la DMO. Los estudios epidemiológicos indicaron que la combinación de caídas más frecuentes y las alteraciones en la calidad del hueso en la DBT contribuyen al mayor riesgo de fracturas asociado con la DBT2. Justamente, la identificación de las causas de las alteraciones en la calidad del hueso en la DBT es crucial para las investigaciones futuras. Las complicaciones relacionadas con esta enfermedad se relacionaron con mayor riesgo de fracturas, pero no se dilucidó si se debe a un efecto directo. Actualmente, las pruebas indican que el escaso control glucémico contribuye con el mayor riesgo de fracturas; sin embargo, el control intensivo no fue eficaz para prevenir las fracturas, lo que sugiere que la realización del control glucémico estándar sería suficiente para disminuir el riesgo de fracturas.

5 - Desregulación del Metabolismo del Fosfato y Cuadros Asociados con la Toxicidad por Fosfato

Brown RB, Razzaque MS

Kansas State University, Manhattan; Forsyth Institute, Cambridge; EE.UU. y otros centros participantes

[Dysregulation of Phosphate Metabolism and Conditions Associated with Phosphate Toxicity]

BoneKEy Reports 4(705), Jun 2015

La regulación fisiológica del balance de fosfato depende, en gran medida, de la comunicación endocrina entre el factor de crecimiento fibroblástico 23, que proviene del hueso, y la proteína klotho alfa del riñón. La desregulación de este sistema se asocia con desequilibrio del fosfato, que genera daño sobre varios órganos y tejidos, especialmente a nivel de los vasos de sangre, el hueso y el riñón.

Los seres humanos y los animales necesitan incorporar en la dieta el fósforo de fuentes exógenas y requieren cantidades suficientes para evitar cuadros relacionados con la nutrición, como el raquitismo. El exceso de incorporación de fósforo se asocia con la desregulación del metabolismo del fosfato (sustancia a la cual el primero es metabolizado cuando ingresa al organismo) y toxicidad, que se define como niveles excesivos de fosfato intracelular y extracelular, dañinos para la función celular.

El objetivo de la presente revisión fue discutir la regulación del metabolismo del fosfato y cómo las alteraciones se asocian con toxicidad.

Si bien el papel de la vitamina D y la parathormona (PTH) en la regulación del fosfato es bien conocido, la regulación de esta molécula no puede ser explicada por la acción de estas hormonas únicamente. Existen pruebas de que el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23 [*fibroblast growth factor*]) reduciría los niveles de fosfato a nivel renal mediante vías endocrinas complejas. Las células principales que producen este factor de crecimiento son los osteoblastos y los osteocitos y, además de su acción sobre el fosfato, parece reducir la producción de 1,25-dihidroxivitamina D mediante la supresión de la expresión renal de 1-alfa hidroxilasa y mayor catabolismo en el riñón. También hay indicios de que suprime la síntesis de PTH. El FGF23 interactúa con un receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR [*fibroblast growth factor receptor*]) y el requerimiento de un cofactor (klotho alfa) hace que la función del FGF23 sea específica para algunos órganos. Este factor de crecimiento se identificó inicialmente en el núcleo del tálamo ventrolateral de ratones, y se observó que su acción clínica se relaciona con el raquitismo hipofosfatémico. El FGF23 se une a los receptores FGFR 1c, 3c y 4, pero no al FGFR2c; el primero es el principal objetivo de acción de esta proteína a nivel renal, puesto que en modelos en ratones en

los que hay inactivación de endopeptidasas del cromosoma X (asociadas con mayores niveles de FGF23), la falta de actividad de los receptores 3 y 4 no se vinculó con hipofosfatemia mediada por FGF23. La delección del receptor FGFR1 a nivel renal se relacionó con la eliminación del efecto fosfatúrico de la administración de FGF23 recombinante.

Regulación renal y toxicidad por fosfato

En condiciones fisiológicas, los riñones mantienen el balance del fosfato plasmático mediante la excreción de cantidades precisas de fosfato urinario; el fosfato filtrado es reabsorbido por células del epitelio del túbulo proximal mediante cotransportadores de sodio. Se considera que el canal tipo 2, codificado por los genes *SLC34a1* y *SLC34a3*, es el más activo en la recaptación renal de fosfato. A diferencia de éste, el canal tipo 1 es principalmente un transportador de aniones, y aún se están investigando las funciones del canal tipo 3. Existen pruebas de que el FGF23 puede suprimir la expresión del canal tipo 2, lo que se asocia con menor recaptación renal de fosfato y, en consecuencia, mayor excreción de esta sustancia. En las enfermedades renales crónicas hay anomalías en la comunicación del FGF23 derivado del hueso y la proteína klotho alfa derivada del riñón, lo que provoca toxicidad por fosfato. Los menores niveles de klotho alfa presentes en estos pacientes inhiben la función del FGF23, lo que limita la capacidad del riñón de excretar fosfato en la orina. Las mutaciones que inactivan la proteína klotho alfa se asocian con hipofosfatemia grave, incluso en presencia de niveles plasmáticos elevados de FGF23.

La toxicidad por fosfato, que se debe a la acumulación excesiva de esta molécula en el organismo, se ha vinculado con aceleración del proceso de envejecimiento en mamíferos, deformidades óseas y menor supervivencia general. En ratones genéticamente modificados que no expresan klotho alfa se observa toxicidad por fosfato, incluso desde la tercera semana de vida, lo cual afecta el aumento de peso y el proceso de maduración ósea, con atrofia generalizada de los tejidos blandos y menor expectativa de vida. En estos animales hay mayor actividad renal de los canales de sodio y fosfato tipo 2, pero la eliminación selectiva de éstos se relacionó con prolongación de la supervivencia y reducción de la concentración plasmática de fosfato, excepto que se ofrezca a los animales dietas ricas en fosfato (en estos casos se halló envejecimiento prematuro y mayor mortalidad, en comparación con los que recibieron dietas con concentración normal de esta sustancia).



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

La atracción eléctrica entre el fosfato y el calcio es fuerte, y este fenómeno explica, en parte, que la toxicidad por exceso de fósforo aportado por la dieta se asocie con alteraciones en el metabolismo del calcio. La unión entre estas dos sustancias es más evidente a nivel de la matriz mineral de hidroxiapatita en el hueso. Se recomienda que la proporción entre el calcio y el fósforo consumido en la dieta sea de 1.4 a 1 y de 1.7 a 1 en adultos y adultos > 50 años, respectivamente, aunque se estima que la proporción habitual en la ingesta diaria es de 0.61 a 1. Existen pruebas de que la mortalidad en los adultos es mayor a medida que la relación entre el calcio y el fósforo incorporado en la dieta es menor (cuando se consume relativamente más fósforo que calcio). En mujeres jóvenes, la retención en el organismo del calcio consumido parece ser mayor cuando la relación entre éste y el fósforo incorporado es de 1.88 a 1, en comparación con 1.07 a 1; en ellas, a mayor consumo de fosfato se observaron mayores niveles plasmáticos de PTH y mayor concentración de calcio urinario. La reducción del consumo excesivo de fosfato en la dieta parece ser más eficaz que la mayor incorporación de calcio para equilibrar adecuadamente la proporción entre estas dos moléculas; sin embargo, en normativas estadounidenses de recomendaciones dietarias, el promedio de fosfato ingerido cada día es superior a los niveles asociados con mayor mortalidad.

Se estima que el 5% del calcio circulante en el plasma está unido a fósforo, mientras que el 45% es calcio iónico libre y la proporción restante está unida a albúmina. Cuando existe hiperfosfatemia asociada con insuficiencia renal, el fósforo circulante se une a calcio libre, lo que aumenta la proporción de este complejo en la sangre; éste se acumula en tejidos blandos, lo que genera calcificaciones ectópicas. Además, en estos casos se observan concentraciones mayores de osteocalcina (marcador de función de los osteoblastos, relacionada con los niveles de FGF23), proteína de la matriz ósea que se detecta en placas calcificadas de aterosclerosis. Por otro lado, la osteopontina inhibe la acumulación de minerales, y existen indicios de que esta proteína estaría involucrada con los procesos de reversión de la calcificación vascular en ratas expuestas a dietas deficientes en fosfato. El endotelio del sistema arterial es susceptible a la calcificación ectópica por complejos de calcio y fosfato, fenómeno que se asoció con 3 a 4 veces mayor mortalidad. La formación de placas estables en las arterias se relaciona con aterosclerosis, hipertensión arterial, hipertrofia del ventrículo izquierdo y enfermedad de la válvula aórtica. La sobrecarga aguda de fosfato se asoció con disfunción endotelial y alteración de la vasodilatación, lo que a su vez se vincula con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El riesgo de insuficiencia cardíaca en sujetos en los que la

concentración plasmática de fosfato es alta es de hasta un 40% mayor.

Los complejos de calcio y fosfato pueden acumularse, además, en las articulaciones, donde forman tumoraciones y generan inflamación y daño del cartílago; a nivel renal se han asociado con la litiasis, en ocasiones en combinación con oxalato de calcio. A nivel óseo se observan irregularidades como los osteofitos, y también se han hallado estos complejos a nivel de órganos viscerales y de la epidermis. El fosfato daña los túbulos renales y genera fibrosis intersticial en los riñones, por lo que el riesgo de enfermedad renal en los individuos con concentración plasmática alta de fosfato es mayor. La tasa de filtrado glomerular en ellos es menor a medida que el fosfato plasmático aumenta, mientras que en pacientes sometidos a diálisis la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular es del 20% cada año. La correlación entre el grado de calcificación vascular y la concentración plasmática de fosfato parece ser mejor que la asociación entre la calcificación y los niveles de producto sérico circulante de calcio y fósforo, por lo que la utilidad clínica de estudiar este complejo es discutida.

En pacientes con cáncer se ha observado la acumulación de fósforo a nivel de los tumores, incluso a una tasa del doble que en las células sanas, y existen pruebas de que el ambiente celular rico en fósforo induce la neovascularización y la angiogénesis de los tumores. El exceso de fósforo en la dieta se asoció con un estímulo del crecimiento tumoral en tejido pulmonar, así como con mayor riesgo general de cáncer de próstata (y tumores de mayor grado).

Conclusiones

La regulación fisiológica del balance de fosfato depende en gran medida de la comunicación endocrina entre el FGF23 que proviene del hueso y la proteína klotho alfa del riñón. La desregulación de este sistema se asocia con el desequilibrio del metabolismo del fosfato, lo que genera daño sobre varios órganos y tejidos, especialmente a nivel de los vasos de sangre, el hueso y el riñón. La toxicidad por fosfato inducida por el consumo excesivo de esta sustancia puede ser letal en los seres humanos, por lo que es importante evaluar las recomendaciones dietarias teniendo en cuenta este factor.

 + Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/147569

6 - Diferencias Raciales en la Incidencia de Diabetes Asociada con los Niveles de Vitamina D y los Polimorfismos Genéticos

Reis JP, Michos ED, Lutsey PL y colaboradores

American Journal of Clinical Nutrition 101(6):1232-1240, Jun 2015

La vitamina D ejerce efectos beneficiosos clásicos sobre la salud ósea, ya que regula las concentraciones plasmáticas de calcio mediante las acciones sobre la absorción intestinal y el metabolismo óseo; pero, además de éstos, cada vez hay más pruebas que señalan sus efectos extraesqueléticos. Entre estos últimos se destacan aquellos sobre la secreción y la acción de la insulina. Los estudios clínicos aportaron pruebas a favor de la hipótesis de que la hipovitaminosis D se asocia con alteración en la función de las células beta, la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa. Sin embargo, se desconoce si la asociación entre los niveles de vitamina D y la diabetes difiere según las razas debido a los pocos ensayos disponibles. Recientemente se ha indicado que, si bien las concentraciones totales de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) difieren entre las razas y son inferiores en los individuos de raza negra, los niveles de la vitamina D biodisponible o libre son similares. La fracción libre de la vitamina D es la que no se une a la proteína transportadora de vitamina D (PTD) y constituye del 10% a 15% de la 25(OH)D total. La PTD es la principal proteína transportadora de la vitamina D y puede afectar sus acciones sobre las células blanco. Las diferencias raciales en los polimorfismos de nucleótido único de la PTD explican el 80% de la variabilidad en las concentraciones de PTD y pueden provocar niveles similares de la vitamina D biodisponible entre las razas.

El objetivo de la presente investigación fue determinar si la asociación de la 25(OH)D con la incidencia de diabetes varía según la raza y los polimorfismos de nucleótido único de la PTD.

En el presente estudio se utilizaron los datos de una cohorte prospectiva de 15 792 adultos, de entre 46 y 70 años, provenientes de 4 ciudades estadounidenses, perteneciente al estudio *Atherosclerosis Risk in Communities*. Los participantes se evaluaron en 5 oportunidades, pero para esta investigación se incluyeron las 4 consultas de seguimiento (desde 1987, momento de la primera visita de seguimiento, y cada 3 años en cada una de las posteriores).

Las concentraciones séricas de 25(OH)D se midieron en las muestras de sangre recolectadas en la segunda consulta de seguimiento (1990 a 1992), que correspondieron a 14 348 participantes. Luego de las exclusiones por causas diversas, se incluyeron 10 222 personas (8 120 de raza blanca y 2 102 de raza negra) en la muestra final para el análisis. Para el análisis genético, la muestra final comprendió a 9 843 participantes. La incidencia de diabetes se determinó durante las consultas de seguimiento realizadas en 1993

a 1995 y 1996 a 1998. Además, se recabó información sobre la edad, la raza, el nivel educativo, la ingesta de alcohol, los fármacos recibidos, la actividad física y los antecedentes paternos de diabetes. Se tomaron las medidas antropométricas y se calculó el índice de masa corporal (IMC); también, se midió la presión arterial. En cada consulta se determinaron las concentraciones séricas de glucosa y en la segunda consulta de seguimiento, los niveles de insulina, de lípidos y de proteína C-reactiva ultrasensible.

Se calculó la tasa de incidencia de diabetes por 1 000 personas por año según los quintiles de 25(OH)D. Para la estimación de los *hazard ratios* (HR), con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de diabetes según los niveles basales de 25(OH)D, se utilizaron modelos multivariados de regresión de riesgo proporcional de Cox.

En general, tanto para las personas de raza blanca como negra, aquellas con menores concentraciones de vitamina D tendieron a ser de sexo femenino, menos activas, con un mayor IMC y presión arterial sistólica y tuvieron mayor probabilidad de recibir tratamiento antihipertensivo.

Durante un período máximo de 9 años de seguimiento se detectaron 750 casos nuevos de diabetes (527 en participantes blancos y 223 en sujetos de etnia negra). La asociación de los niveles de 25(OH)D con la diabetes varió significativamente por la raza (p para interacción = 0.004). Las menores concentraciones de 25(OH)D se vincularon con mayor riesgo de diabetes en los participantes de raza blanca. Entre las personas de esta etnia, el HR ajustado por el IMC y otros múltiples factores de confusión para diabetes, por cada aumento en una desviación estándar en las concentraciones de 25(OH)D (21.3 nmol/l), fue de 0.95 (IC 95%: 0.91 a 0.99). Entre los sujetos de etnia negra no se encontró una asociación significativa entre las concentraciones de 25(OH)D y la incidencia de diabetes (HR: 1.06; IC 95%: 0.99 a 1.14).

La frecuencia de polimorfismos genéticos de la PTD también varió según la raza. El alelo *A* en la posición rs4588 (presente en el 29% de los individuos blancos y el 11% de los de etnia negra) y el alelo *T* en la posición rs7041, se asociaron con mayores y menores concentraciones de la PTD, respectivamente. La presencia de estos alelos modificó la relación entre los niveles de 25(OH)D y la diabetes en las personas de raza blanca (p para la interacción < 0.05, para ambos), pero no entre las de etnia negra (p para la interacción > 0.50, para ambos).

Cuando el período de seguimiento se extendió de 1999 a 2008 para incluir los casos informados de diabetes por parte de los participantes, durante una entrevista telefónica anual luego de la cuarta visita de seguimiento, se documentaron 1 355 casos adicionales de diabetes en los sujetos de etnia blanca y 497 en los de etnia negra. Entre las personas de raza blanca, la asociación entre las concentraciones de

25(OH)D y la diabetes se atenuó levemente. No hubo asociación en las personas de raza negra. Con respecto a los polimorfismos genéticos, los resultados fueron similares.

Comentan los autores que los resultados de su investigación demostraron que, en una gran cohorte basada en la comunidad, la asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D y la incidencia de diabetes variaron significativamente según la raza y el genotipo de la PTD. Las menores concentraciones de 25(OH)D se vincularon con mayor riesgo de diabetes en las personas de raza blanca, independientemente de la adiposidad y diversos factores de confusión. Hubo indicios de que la asociación entre las concentraciones de 25(OH)D y la diabetes en los participantes de raza blanca fue más sustancial en aquellos con el alelo A en la posición rs4588, vinculado con concentraciones más elevadas de PTD, y en aquellos con el alelo T en la posición rs7041, relacionado con niveles inferiores de PTD. Por el contrario, en las personas de raza negra, no hubo pruebas de una correlación con el genotipo de PTD. Estos resultados destacan las importantes diferencias raciales en la asociación entre los niveles de vitamina D y la diabetes. Las diferencias raciales en los polimorfismos genéticos de la PTD en las posiciones rs4588 y rs7041 produjeron concentraciones similares de vitamina D biodisponible entre las razas, a pesar de las menores concentraciones totales de vitamina D en los sujetos de etnia negra. En investigaciones previas, cuando se analizó la asociación entre las concentraciones de 25(OH)D y la incidencia de diabetes, se incluyeron pocas personas de raza negra, una población que se caracteriza por mayor riesgo de deficiencia de vitamina D y de diabetes. Los autores postulan que las menores concentraciones de 25(OH)D y la predisposición genética a mayores niveles de PTD, que provocan la disminución en las concentraciones de vitamina D biodisponible, actúan en forma sinérgica para incrementar el riesgo de diabetes. Según señalan, ningún estudio evaluó si la asociación entre los niveles de 25(OH)D y la diabetes varía según los polimorfismos de nucleótido único de la PTD. Los polimorfismos de la PTD se asociaron con la prevalencia de diabetes en algunos ensayos, pero no en otros. Es importante la realización de más investigaciones para determinar si las menores concentraciones de vitamina D biodisponible conllevan mayor riesgo de diabetes.

Como fortalezas de este estudio, los investigadores señalan el método de muestreo basado en la comunidad, la cohorte birracial, el ajuste por múltiples factores de confusión y el tamaño grande de la muestra. Como limitaciones, se mencionan la inclusión de personas de mediana edad y mayores, que impide la generalización de los datos a poblaciones de menor edad; la realización de las determinaciones séricas de 25(OH)D sólo en una oportunidad, que impidieron determinar si se produjeron cambios durante el

seguimiento que pudieron subestimar las asociaciones entre las concentraciones de 25(OH)D y la diabetes; asimismo, no se midieron los niveles de PTD, lo cual impidió calcular las concentraciones de vitamina D biodisponible. No obstante, con respecto a este último punto, los polimorfismos de nucleótido único de la PTD incluidos en este ensayo representan aproximadamente el 80% de la variabilidad en las concentraciones de PTD, que permite estimar, junto con los niveles de 25(OH)D, las concentraciones de vitamina D biodisponibles.

En conclusión, en este estudio amplio, basado en la comunidad, las menores concentraciones de 25(OH)D se asociaron con mayor riesgo de diabetes en las personas de raza blanca, independientemente de la adiposidad y de diversos factores de confusión, pero no en aquellas de raza negra. La correlación varió según los polimorfismos de nucleótidos únicos de la PTD entre los sujetos blancos, pero no entre los individuos de raza negra. Estos hallazgos indican diferencias sustanciales en la asociación entre los niveles de 25(OH)D y la incidencia de diabetes en las personas de raza blanca, pero no en las de raza negra.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147560

7 - Aporte Complementario con Calcio y Vitamina D y Síntomas de la Menopausia

LeBlanc ES, Hedlin H, Stefanick ML y colaboradores

Maturitas 81(3):377-383, Jul 2015

Al comienzo de la menopausia, la mayoría de las mujeres tienen síntomas como sofocos, trastornos del estado de ánimo y dolores musculares y, en muchas de ellas, la gravedad de éstos es tan alta que afecta negativamente la calidad de vida, el rendimiento laboral y las relaciones personales. Las alternativas terapéuticas actuales para tratar los síntomas relacionados con la menopausia son la terapia hormonal, los antidepresivos y los anticonvulsivos, pero muchos de éstos se relacionan con efectos adversos considerables, especialmente a largo plazo. Además, cuando se interrumpe su administración, los síntomas suelen recidivar o, incluso, aparecer por primera vez.

Existen varios mecanismos mediante los cuales la vitamina D, eventualmente, podría mejorar los síntomas de la menopausia. Respecto de los sofocos, éstos se asociaron con la reducción de los niveles de serotonina, neurotransmisor que afecta la termorregulación. En modelos experimentales, la vitamina D evitó la reducción en los niveles de serotonina. Como los estrógenos se relacionan con mayor actividad de la enzima que activa a la vitamina D, en ocasiones la reducción en la concentración plasmática vinculada con la menopausia podría ocultar una deficiencia subclínica previa de vitamina D. El empleo de suplementos con esta vitamina puede mejorar el estado de ánimo y los dolores musculares en mujeres no menopáusicas. El calcio, por



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

otro lado, parece capaz de estimular la producción de un neuropéptido vasodilatador denominado péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el cual se ha asociado con la aparición de los sofocos de la menopausia. En este sentido, los suplementos con calcio en mujeres que sobrevivieron a un cáncer de mama se vincularon con mayor probabilidad de tener sofocos.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la combinación de 1 000 mg de carbonato de calcio elemental y 400 UI de vitamina D₃ sobre los síntomas relacionados con la menopausia en mujeres incluidas en el *Women's Health Initiative Trial* (WHI), ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo.

El ensayo clínico WHI incorporó a 68 132 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años, que recibieron terapia hormonal, modificaciones dietarias o ambas. Entre el primer y tercer año, 36 282 mujeres fueron invitadas a participar en un estudio de comparación de la combinación de calcio y vitamina D contra placebo. Las mujeres fueron divididas en forma aleatoria para recibir 1 000 mg de calcio más 400 UI de vitamina D por día o placebo. Primariamente, se analizó la incidencia de fracturas de cadera y, en forma secundaria, la de fracturas totales y de cáncer colorrectal. En el presente análisis se incluyó información sobre 34 157 mujeres, de las cuales 17 101 recibieron la combinación de fármacos. Se solicitó a las participantes que consignaran la información demográfica y los datos sobre su estilo de vida y el grado de exposición a luz ultravioleta; se tomaron medidas físicas y se registró el uso concomitante de fármacos. Las mujeres completaron cuestionarios sobre los síntomas relacionados con la menopausia en los que registraron la gravedad en una escala de 1 a 4 (sin síntomas o con síntomas leves, moderados o intensos).

La adhesión terapéutica se definió ante el uso del 80% o más de los agentes suministrados. En el primer año, la adhesión fue del 60%, en tanto que para el séptimo año fue del 56% a 63%, sin diferencias considerables entre los grupos. Al finalizar el estudio, el 76% continuaba con los agentes en estudio y el 59% adhería a la terapéutica. Aproximadamente el 3% de las mujeres abandonó el estudio o se perdieron en el seguimiento; el 4% falleció.

Para el análisis estadístico se utilizaron técnicas lineales de efectos mixtos y se realizaron dos análisis de sensibilidad.

La edad promedio de las participantes fue de 63.7 ± 6.5 años, en tanto que la media del tiempo de seguimiento de los síntomas de menopausia fue de 5.7 ± 3.2 años. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las características que podrían estar relacionadas con la prevalencia de los síntomas de la menopausia o la concentración basal de vitamina D. El número de síntomas fue similar en ambos grupos, con una media de 6.32 en las mujeres que recibieron placebo y de 6.26 para la combinación de fármacos ($p = 0.702$), similar a lo largo de todo el período de seguimiento. En comparación con las participantes que recibieron placebo, las tratadas con los fármacos en estudio

presentaron menos síntomas luego de 3, 9 y 11 años: 0.06 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.29 a 0.17); 0.15 (IC 95%: -0.38 a 0.08) y 0.02 (IC 95%: -0.26 a 0.21), respectivamente, aunque sin alcanzar diferencias significativas. Los resultados fueron similares cuando se excluyó del análisis a las mujeres que no adhirieron a la terapéutica.

Respecto de los trastornos del sueño, el bienestar emocional o el nivel de energía o fatiga, no se observaron diferencias entre los grupos ($p = 0.909$ para los tres parámetros), tampoco se verificó si la terapia hormonal modificó el efecto. El uso de placebo no se asoció con mayor probabilidad de tener alguno de estos síntomas.

En las mujeres posmenopáusicas incluidas en el presente estudio, el aporte complementario de 1 000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D no se asoció significativamente con la mejoría de los síntomas relacionados con la menopausia, en comparación con placebo, luego de 5.7 años de seguimiento. Estos resultados indican que la combinación de fármacos no se debería indicar con el fin de tratar los síntomas vasomotores, del estado de ánimo y del sueño. Posiblemente, esto se deba a que la vitamina D y el calcio no desempeñan un papel importante en la mejoría de los síntomas o, bien, que el calcio suprima el efecto beneficioso de la vitamina D, dado que el primero se asoció con el agravamiento de los sofocos. También existe la posibilidad de que la dosis de vitamina D utilizada fuera demasiado baja para afectar los síntomas, puesto que las 400 UI elevarían la concentración plasmática de la vitamina en 4 ng/ml y esto no parece suficiente, especialmente en mujeres con deficiencia de esta vitamina.

Los autores concluyen que no se hallaron pruebas suficientes que avalen el aporte complementario de calcio y vitamina D para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia, incluidos los vasomotores, el estado de ánimo y los trastornos del sueño luego de 5.7 años de seguimiento en mujeres posmenopáusicas con una edad promedio de 64 años.



Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resic.php/147563

8 - Presentar una Segunda Fractura de Cadera Incrementa la Mortalidad

Soboley B, Sheehan KJ, Kuramoto L, Guy P

Osteoporosis International 26(7):1903-1910, Jul 2015

Una de cada 10 personas que presenten una fractura de cadera y sobrevivan tendrá una segunda fractura de cadera. También se informó un peor resultado posoperatorio en los sujetos con una segunda fractura de cadera; además, tienen una estadía hospitalaria más prolongada y su rehabilitación lleva más tiempo. Dos estudios previos sugirieron que las tasas de mortalidad son mayores luego de la segunda fractura de cadera, en comparación con las tasas de mortalidad después de la

primera fractura. Los autores de estas investigaciones sostienen que el mayor riesgo de muerte puede deberse a la edad avanzada de los pacientes y no por el efecto de la segunda fractura de cadera. El tiempo total del riesgo de muerte para los pacientes que presentan una segunda fractura de cadera debería evaluarse tanto en el período previo a presentar la fractura como en el posterior a esta complicación.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar si la tasa de mortalidad después de la segunda fractura de cadera fue superior a la esperada en función de la edad.

Se tomaron los datos de todos los hospitales volcados en los registros del Ministerio de Salud de la Columbia Británica, Canadá. Se evaluaron los registros de 42 435 pacientes ≥ 60 años que fueron internados para el tratamiento quirúrgico de una fractura de cadera no patológica, desde el 1 de abril de 1990 hasta el 31 de marzo de 2005. Estos sujetos no tenían antecedentes de fracturas de cadera. El criterio principal de valoración fue el fallecimiento al final del seguimiento. El tiempo en situación de riesgo se calculó en función de los meses entre la fecha de hospitalización y la fecha de la muerte a 10 años de seguimiento o hasta el 31 de marzo de 2005.

Se registró la aparición de una segunda fractura de cadera y se comparó la mortalidad entre el grupo que la presentó y el grupo que no lo hizo. Durante el seguimiento, 2 898 (7%) pacientes presentaron una segunda fractura de cadera. De éstos, unas 2 333 personas eran mujeres y 537 sujetos eran hombres. Después del primer año, la tasa de mortalidad fue casi 2 veces más alta entre los participantes que tuvieron una segunda fractura de cadera. Al realizar el ajuste estadístico en función del sexo y la edad, el riesgo de muerte fue un 55% superior en los participantes con una segunda fractura de cadera. No se observó una diferencia significativa en el riesgo de muerte entre los hombres y las mujeres.

Entre los pacientes que no presentaron una segunda fractura de cadera, el riesgo de muerte fue un 67% mayor en los hombres en comparación con las mujeres.

Un metanálisis mostró un exceso de mortalidad, que persiste durante 10 años, después de la primera fractura de cadera, tanto en hombres como en mujeres. Los resultados de la presente investigación sugieren que una parte de ésta podría atribuirse a la mortalidad después de la segunda fractura de cadera. Si bien algunos estudios informaron mayores tasas de mortalidad luego de una segunda fractura de cadera, no quedó claro si este incremento del riesgo reflejó la edad avanzada o el efecto de la segunda fractura de cadera. En el presente estudio, se comprobó que la aparición de una segunda fractura de cadera aumentó la tasa de mortalidad por encima de lo esperado en función de la edad de los pacientes. Se

observó que una segunda fractura de cadera se asoció con un aumento del 55% del riesgo de muerte. Este incremento, vinculado con la segunda fractura de cadera, fue similar tanto para hombres como para mujeres.

Se considera que la segunda fractura de cadera es una lesión prevenible. Es fácil identificar a las personas en riesgo, ya que acuden al hospital con su primera fractura de cadera. A pesar de esto, las medidas de prevención secundaria no se prescriben de manera adecuada. Se informó que los pacientes con una segunda fractura de cadera tienen peores resultados en comparación con los de la primera fractura de cadera. Los resultados de la presente investigación son congruentes con los de estudios previos. La aparición de una segunda fractura de cadera se asocia con mayor riesgo de muerte, que persiste durante al menos 10 años. La prevención secundaria realizada de manera eficaz no sólo podría mejorar la morbilidad y los resultados funcionales en la población de riesgo si no que, incluso, podría salvar vidas.

La tasa de mortalidad más alta observada luego de la segunda fractura de cadera podría sugerir una diferencia fisiológica en la recuperación después de la primera y la segunda fractura de cadera. Sin embargo, la edad mayor de los pacientes que experimentan una segunda fractura de cadera también puede explicar este fenómeno. En una investigación se evaluó a mujeres de la misma edad con una única fractura de cadera, en comparación con las que tuvieron una segunda fractura. Se comprobó que la tasa de mortalidad fue más alta luego de la segunda fractura de cadera. Sin embargo, los autores de esta investigación refirieron que la muestra fue de tamaño pequeño y que no pudieron establecer conclusiones definitivas sobre el efecto potencial de la edad como factor de confusión.

En el presente estudio se realizó un análisis estratificado en función de la edad que permitió evaluar el efecto de los cambios en la edad en el tiempo. Los resultados mostraron que el incremento de la mortalidad luego de la segunda fractura de cadera no es simplemente producto del envejecimiento. La diferencia en la recuperación después de la primera fractura de cadera y de la segunda sitúa a los sujetos que tuvieron un segundo evento en mayor riesgo de muerte.

Este es el primer estudio que determinó que el aumento del riesgo de muerte después de una segunda fractura de cadera es similar tanto para hombres como para mujeres. Por lo general, la prevención secundaria se enfoca sólo en las mujeres ya que éstas presentan con mayor frecuencia una segunda fractura de cadera. Dado que el aumento de la mortalidad luego de la segunda fractura de cadera es indistinto en función del sexo, tanto los hombres como las mujeres deberían ser objeto de prevención secundaria, con el potencial de salvar vidas en esta población vulnerable.

El presente estudio fue el primer en demostrar que la aparición de una segunda fractura de cadera aumenta el riesgo de muerte por encima de lo



esperado por el incremento de la edad. Llevar a cabo estrategias eficaces de prevención secundaria no sólo podría reducir la morbilidad después de la segunda fractura de cadera, sino también disminuir la tasa de mortalidad.



Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/147565

9 - Utilidad del Puntaje de Hueso Trabecular en el Estudio de la Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides

Paggioli MA, Peel NF, Eastell R

Osteoporosis International 26(6):1773-1780, Jun 2015

En la investigación de la densidad mineral ósea y la evaluación del riesgo de fracturas, la técnica de elección es la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). No obstante, las imágenes bidimensionales obtenidas por medio de esta técnica brindan sólo información cuantitativa y no permiten evaluar las características tridimensionales de la estructura ósea. Cuando se evalúa la capacidad del hueso para resistir a las fracturas es importante tomar en consideración la microarquitectura ósea y sus propiedades cualitativas.

Recientemente se ha desarrollado un *software* que, aplicado sobre los estudios de DXA de columna lumbar (DMO-CL), permite caracterizar indirectamente las propiedades cualitativas del hueso trabecular, expresado como puntaje de hueso trabecular, *trabecular bone score* (TBS). El potencial diagnóstico del TBS ha sido evaluado en numerosos estudios, tanto solo como en combinación con la DMO-CL, buscando establecer si es útil para diferenciar entre mujeres posmenopáusicas con fracturas prevalentes y sin ellas.

Los glucocorticoides son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y constituyen la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. Sus efectos perjudiciales sobre el metabolismo óseo se presentan rápidamente luego de iniciar el tratamiento (dentro de los 3 a 6 meses) y dependen de la dosis. La mayor y más temprana alteración se observa en áreas ricas en hueso trabecular, como las vértebras.

En el presente estudio se evaluó la capacidad de tres biomarcadores para diferenciar entre las mujeres tratadas con glucocorticoides, las pacientes con antecedentes de fracturas recientes (por tipo de fractura) y las mujeres sanas, que no habían recibido tratamiento con glucocorticoides y sin antecedentes de fracturas. Los marcadores evaluados fueron la DMO-CL, el TBS y la combinación de ambos marcadores (DMO-CL + TBS).

Se llevó a cabo un estudio transversal en mujeres mayores (55 a 79 años), seleccionadas en la población general local, pertenecientes al estudio FOCUS; se agruparon en pacientes que habían recibido tratamiento con prednisolona en dosis ≥ 5 mg diarios o su equivalente durante más de 3 meses; mujeres con

antecedente reciente (≤ 6 meses) de fractura distal de antebrazo, proximal de húmero, vertebral o proximal de fémur y mujeres sanas de la población general, sin antecedentes de fracturas prevalentes, que no recibían fármacos que afecten el metabolismo óseo (incluso glucocorticoides) y no hubieran tenido diagnóstico de enfermedades que causen osteoporosis.

Se determinaron los parámetros antropométricos por los medios habituales (estadiómetro de pared y balanza de columna), la talla se expresó en centímetros, el peso en kilogramos y el índice de masa corporal (IMC), en kg/m^2 .

Se realizaron densitometrías a nivel L1 a L4 (DMO-CL), de acuerdo con los procedimientos habituales, con evaluación diaria de la estabilidad de los equipos.

Una vez efectuados los procedimientos habituales de evaluación se aplicó el *software* para TBS a los estudios de DMO-CL obtenidos de las participantes de los tres grupos. El proceso de cálculo automatizado produce un variograma en escala de grises que analiza la intensidad de los píxeles dentro de la imagen. Así, se obtiene un cálculo de las variaciones locales en las escalas de grises, que se expresa como TBS.

El análisis estadístico se efectuó por medio de análisis de varianza (ANOVA) y prueba de la *t* de Student *post hoc*, para analizar las características de las participantes y las diferencias entre los valores de puntaje Z de las pruebas de DMO-CL y TBS. Para evaluar los tres biomarcadores se utilizaron curvas operador-receptor (curvas ROC). Todos los análisis estadísticos se efectuaron con el programa MedCalc y se estableció un nivel de significación estadística de $p < 0.05$.

Se reclutaron 484 mujeres seleccionadas en la población general local, de las cuales 64 recibían tratamiento con prednisolona por una gran variedad de enfermedades inflamatorias, en dosis de 7.2 ± 3.2 mg/día (2.5 a 25 mg/día) y por un lapso de 9.2 ± 10.8 años (0.3 a 45.0 años). Las afecciones en tratamiento incluían artritis reumatoidea ($n = 18$), polimialgia reumática ($n = 15$), asma ($n = 11$), enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($n = 11$), lupus eritematoso sistémico, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, vasculitis, oftalmopatía tiroidea, enfermedad de Crohn, arteritis de Takayasu ($n = 1$ de cada una) y por causas desconocidas ($n = 2$). De las 64 mujeres tratadas con glucocorticoides, 19 habían tenido fracturas entre los 2 y 42 años previos, entre las cuales hubo fracturas de muñeca ($n = 5$), vertebrales ($n = 5$), de cadera ($n = 4$), de tobillo ($n = 4$), de pie o dedos de los pies ($n = 3$), de brazo y codo ($n = 2$) y costales ($n = 1$).

De las 484 participantes reclutadas, 279 fueron mujeres sanas de la población general, sin antecedentes de fracturas prevalentes. En 141 casos habían existido fracturas recientes (dentro de los 6 meses previos), que incluyeron distales de antebrazo ($n = 46$), proximales de húmero ($n = 37$), vertebrales ($n = 30$) o del fémur proximal ($n = 28$).

Los puntajes Z de DMO-CL ajustados por edad para las mujeres con fracturas recientes fueron significativamente menores que los de la población general de mujeres sanas ($p < 0.001$), tanto para las

fracturas de antebrazo (promedio = -0.34; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.67 a -0.01) como para las de húmero (promedio = -0.57; IC 95%: -0.86 a -0.27), vertebrales (promedio = -1.38; IC 95%: -1.69 a -1.07) y de cadera (promedio = -0.77; IC 95%: -1.13 a -0.41). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los puntajes Z de DMO-CL entre las pacientes tratadas con glucocorticoides y las mujeres sanas (promedio = -0.13; IC 95%: -0.40 a -0.15). En los casos con fracturas recientes de antebrazo, de húmero, vertebrales y de cadera, los puntajes Z de TBS ajustados por edad fueron significativamente más bajos que los de las mujeres sanas de la población general (promedio = 0; IC 95%: -0.10 a 0.11) ($p < 0.001$). Asimismo, los puntajes Z de TBS del grupo tratado con glucocorticoides fueron significativamente más bajos que los de las mujeres sanas ($p < 0.001$).

Para evaluar la capacidad de discriminación de los tres marcadores evaluados (DMO-CL, TBS y DMO-CL + TBS) se utilizaron áreas bajo la curva (ABC) de las curvas ROC, con el IC 95%. Se observó que con el TBS solo se pudo distinguir entre pacientes tratadas con glucocorticoides y mujeres sanas sin tratamientos previos con corticoides y sin fracturas, mientras que la DMO-CL sola no permitió discriminar entre ambos grupos. Asimismo, el uso combinado de ambos métodos (DMO-CL + TBS) no mejoró la capacidad del TBS para discriminar al grupo tratado con glucocorticoides. La capacidad de discriminación entre población sana y mujeres con fracturas recientes de antebrazo, húmero, vértebras o cadera no se modificó al utilizar DMO-CL sola, TBS solo o DMO-CL + TBS.

En el presente trabajo, los autores encontraron que el TBS permitió distinguir entre mujeres sanas de la población general sin fracturas y aquellas con fracturas recientes, independientemente de la DMO-CL. Los puntajes Z de TBS y DMO-CL fueron más bajos entre las mujeres con fracturas recientes, en comparación con las sanas. Si bien los conocimientos acerca del desempeño y la capacidad de discriminación de los tres biomarcadores mencionados son limitados, algunas investigaciones previas informaron que la DMO continúa siendo el mejor predictor de fracturas de cadera. Los autores del presente estudio expresaron que la capacidad de discriminación de los tres biomarcadores evaluados depende en gran medida del sitio donde se produce la fractura. Esta observación surge al reevaluar la capacidad de discriminación de la DMO-CL sola, el TBS solo o la combinación de ambos, para diferenciar entre mujeres con fracturas vertebrales o sin ellas (ABC = 0.621 a 0.876; capacidad moderada a buena) y con fracturas de antebrazo o sin ellas (ABC = 0.621 a 0.641; capacidad baja). Este resultado era esperable y puede explicarse, en parte, al considerar la anisotropía ósea y las diferencias en la proporción de hueso trabecular, que es del 70% a 80% en los

cuerpos vertebrales y del 10% a 50% en el antebrazo. Es de destacar que entre las pacientes tratadas con glucocorticoides, los puntajes Z de TBS fueron inferiores a los encontrados en las mujeres sanas, mientras que no se observaron diferencias en los valores de DMO-CL. Estos resultados coinciden con los de investigaciones previas y refuerzan el hallazgo de que el TBS, utilizado junto con la DMO-CL, mejora significativamente la discriminación que se puede obtener, en comparación con el uso de DMO-CL sola.

Se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides conlleva aumento en el riesgo de fracturas debido a sus efectos perjudiciales sobre el hueso, los cuales no pueden ser completamente explicados por los cambios de la DMO. El aumento de riesgo por corticoides se diferencia de la osteoporosis posmenopáusica, ya que en esta última hay aumento de formación y resorción de hueso, mientras que los glucocorticoides parecen actuar por medio de efectos sobre las células del tejido óseo, pero también por otros mecanismos fisiológicos y bioquímicos aún poco conocidos, que producen alteraciones significativas en la calidad del hueso. Hay una disminución en la osteoclastogénesis y, al mismo tiempo, se prolonga la vida media de los osteoclastos ya existentes, por lo cual aumenta la resorción ósea en forma transitoria. También hay disminución en la génesis de osteoblastos con aumento de la apoptosis, con lo cual se reduce en forma continua la formación de tejido óseo. El incremento de la apoptosis podría explicar la disminución de la fortaleza ósea, que ocurriría antes de provocar cambios en la DMO. Las alteraciones causadas por los múltiples factores descritos reducen la calidad ósea y aumentan la susceptibilidad a las fracturas.

Sobre la base de los hallazgos del presente estudio, los autores proponen que el TBS podría permitir detectar los efectos deletéreos de los glucocorticoides sobre la calidad ósea. Estos efectos se manifiestan por el adelgazamiento de las trabéculas con conservación relativa de la conectividad del tejido óseo. Estos cambios en la arquitectura ósea difieren de los observados en la osteoporosis de la posmenopausia, en la cual hay disminución en el número de trabéculas, el espesor cortical y la relación entre volumen óseo y volumen tisular, asociados con incremento de la separación entre las trabéculas.

Entre las limitaciones de este estudio se menciona que, en el grupo de pacientes tratadas, no fue posible distinguir entre los efectos óseos de los glucocorticoides y los efectos atribuibles a las enfermedades en tratamiento.

Los autores concluyen que el TBS podría servir como herramienta para profundizar el estudio de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, utilizado en combinación con la DMO-CL.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147566



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

10 - Concentración de Parathormona en Niños y Adolescentes Sanos

Stagi S, Cavalli L, de Martino M y colaboradores

Hormone Research in Pædiatrics, Jun 2015

La niñez y la adolescencia son fundamentales en términos de la salud ósea; de hecho, la adquisición de la masa ósea óptima es uno de los factores importantes que protegen contra la aparición de osteoporosis en años posteriores de la vida. Sin embargo, la masa ósea máxima (MOM) está fuertemente influenciada por la genética, y el alcanzar su máximo potencial está determinado por múltiples factores nutricionales, relacionados con el crecimiento y la actividad física, metabólicos y endocrinos. Durante el crecimiento, la forma y la estructura de los huesos se modifican y renuevan en forma constante, mediante el remodelado óseo. Si bien los ciclos de formación y resorción ósea persisten durante toda la vida y son fundamentales para el mantenimiento de la integridad esquelética, el modelado óseo predomina en las etapas de crecimiento y se asocia con formación de hueso nuevo, aumento de la masa ósea y modificación de la forma.

La 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) y la parathormona (PTH) cumplen un papel decisivo en la homeostasis del calcio y en el metabolismo óseo. Además, ambos factores participan en el mantenimiento de los niveles séricos adecuados de calcio iónico, necesarios para las funciones metabólicas y neurológicas. La PTH induce la movilización de calcio desde los depósitos esqueléticos hacia el espacio extracelular, aumenta indirectamente la absorción de calcio de la dieta y disminuye la eliminación renal de calcio. La estimulación de la reabsorción ósea es uno de los mecanismos por los cuales la PTH incrementa la concentración extracelular de calcio. La PTH aumenta la actividad y la diferenciación de los osteoclastos; se ha observado que los niveles aumentados de PTH se asocian con la acumulación de proteoglicanos, que inhiben la mineralización ósea. Por lo tanto, los efectos de la PTH sobre el metabolismo del calcio influyen decisivamente en el contenido mineral óseo.

El estudio histopatológico representa el método óptimo para conocer el índice de recambio óseo; sin embargo, el procedimiento es invasivo y sólo se realiza en centros especializados. En este contexto, la determinación de los niveles séricos de PTH representa el mejor marcador sustituto para conocer el recambio óseo.

En estudios recientes se sugirió que la insuficiencia de 25(OH)D es muy común en niños y adultos; este estado puede comprometer la adquisición de masa ósea en los niños e inducir hiperparatiroidismo, pérdida de masa ósea y mayor riesgo de fracturas en los adultos. Si bien la insuficiencia de vitamina D puede inducir aumentos de la concentración plasmática de PTH, un factor importante de confusión que debe tenerse en cuenta, los niveles óptimos de vitamina D siguen siendo tema de debate.

El objetivo del presente estudio fue determinar los niveles séricos de PTH intacta en una amplia población de niños sanos con concentración de 25(OH)D de 30 ng/ml o mayor.

Fueron seleccionados de manera aleatoria 1 580 niños sanos (849 niñas y 731 varones) de 2 a 17.2 años (mediana de 10.3 años), en el contexto de un control de rutina realizado en el *Anna Meyer Children's University Hospital* de Florencia, Italia, entre 2009 y 2013.

Fueron excluidos los pacientes con antecedentes de enfermedades hepáticas, neurológicas, reumatológicas, gastrointestinales, inmunológicas, renales y endocrinológicas; tampoco se incluyeron niños con trastornos genéticos o congénitos, los pacientes con niveles séricos de 25(OH)D < 30 ng/ml y los enfermos que habían recibido tratamiento por insuficiencia de vitamina D en los 6 meses previos al estudio. El estadio puberal se determinó con los criterios de Tanner-Whitehouse. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles de 25(OH)D y PTH.

Los datos continuos y categóricos se analizaron con pruebas de la *t* y de *chi* al cuadrado, respectivamente. Las diferencias en las medias de los valores se determinaron con modelos de varianza ANOVA; mediante modelos de regresión de variables múltiples se conocieron las asociaciones entre los niveles de PTH, la concentración de 25(OH)D, la edad, el sexo y la época del año.

En todos los grupos de edad, la mediana de los niveles séricos de PTH intacta fue de 23 pg/ml (rango intercuartílico [RIC]: 15 a 31.60 pg/ml); la concentración de 25(OH)D fue de 34.27 ± 4.12 ng/ml.

Se comprobaron diferencias significativas en los niveles séricos de PTH entre los grupos etarios ($F = 11.784$; $p < 0.0001$). El análisis *post hoc* mostró niveles séricos de PTH considerablemente más altos en los participantes de 8.1 a 10 años, de 10.1 a 12 años y de 12.1 a 14 años, en comparación con los pacientes de 2.1 a 4 años ($p < 0.0001$), y en los grupos de 8.1 a 10 años y de 10.1 a 12 años, en comparación con el grupo de 4.1 a 6 años ($p < 0.0001$).

La mediana de la concentración sérica de PTH intacta fue de 23 pg/ml (RIC: 15 a 32) en los varones y de 23.1 pg/ml (15 a 31.10) en las niñas. Sin embargo, al considerar la edad se observaron diferencias significativas entre los grupos (en las niñas, $F = 6.2811$; $p < 0.0001$; en los varones, $F = 7.9284$; $p < 0.0001$). En el análisis *post hoc* se encontraron niveles significativamente más altos de PTH en las niñas sanas de 8.1 a 10 años (26.8 pg/ml; RIC: 15.8 a 34.2; $p < 0.0001$), en comparación con los grupos de 2.1 a 4 años y de 4.1 a 6 años. Por el contrario, en los varones, los niveles de PTH fueron más altos en los grupos de 10.1 a 12 años (26.75 pg/ml; RIC: 15.2 a 33; $p < 0.0001$) y de 12.1 a 14 años (26.6 pg/ml; RIC: 15.4 a 32.70; $p < 0.0001$), en comparación con los grupos de 2.1 a 4 años; además, los pacientes de 10.1 a 12 años tuvieron una concentración más alta de PTH respecto de los participantes de 4.1 a 6 años ($p < 0.0001$).

Cuando se consideraron los niveles de PTH en centiles se comprobó que los valores correspondientes al percentil 97 en niños y adolescentes sanos estuvieron considerablemente reducidos en todos los grupos de edad, respecto de los valores en los adultos: de 36 pg/ml en los niños de 2.1 a 4 años, a 45 pg/ml en los pacientes de 8.1 a 10 años. Se comprobó una correlación sustancial entre los niveles de PTH, la concentración de 25(OH)D ($r = -0.49$; $p < 0.005$) y la edad ($r = 0.34$; $p < 0.05$).

Por primera vez, en el presente estudio se analizaron los niveles séricos de la PTH intacta en niños y adolescentes sanos con concentración plasmática de 25(OH)D igual o superior a los 30 ng/ml. Los niveles de PTH en la niñez fueron significativamente más bajos, respecto de los valores de referencia para los sujetos adultos, un hecho clínicamente relevante, ya que la determinación de la PTH suele utilizarse para decidir la necesidad del aporte de 25(OH)D y para conocer el estado de salud ósea.

El nivel óptimo de PTH es aquel que permite mantener un recambio óseo normal; los niveles de PTH están regulados por la concentración plasmática de calcio y fósforo y por el estado de la vitamina D. El recambio óseo normal es fundamental para evitar la pérdida de masa ósea y las fracturas y para el crecimiento óptimo. La MOM se adquiere en el transcurso de las primeras dos décadas de la vida y es uno de los determinantes principales del riesgo de fracturas en el futuro.

Si bien el estudio histopatológico del hueso representa el método estándar para conocer el índice de recambio óseo, este procedimiento es invasivo, costoso e impracticable por cuestiones éticas en la mayoría de los pacientes. La valoración indirecta del estado óseo, mediante la determinación de los niveles de PTH y 25(OH)D, se basa en el trabajo pionero de Salusky y col., en el cual se correlacionaron los niveles séricos de PTH con el recambio óseo. Los autores destacan, sin embargo, que los valores obtenidos en el trabajo mencionado se obtuvieron de sujetos con distintas enfermedades óseas; además, en la muestra sólo se incluyó una minoría de niños.

Diversos estudios sugirieron una correlación leve e inversa entre la concentración sérica de PTH y de 25(OH)D en niños y adultos; estas observaciones parecen indicar que la deficiencia de 25(OH)D se asocia con recambio óseo acelerado, pero no todos los grupos llegaron a las mismas conclusiones.

Los niveles séricos de los marcadores de recambio óseo comienzan a ascender cuando los niveles séricos de 25(OH)D caen por debajo de 30 ng/ml; en presencia de una concentración de 25(OH)D inferior a 20 ng/ml se produce un incremento rápido de los niveles de PTH, motivo por el cual se recomienda el aporte de calcio y vitamina D.

El tamaño amplio de la muestra y la inclusión de una cohorte homogénea de niños y adolescentes son

algunas de las ventajas de la presente investigación. En cambio, el diseño transversal y la falta de datos sobre la ingesta de calcio en la dieta fueron limitaciones importantes para tener en cuenta.

En conclusión, los resultados del presente estudio indicaron que el espectro de los niveles séricos de PTH intacta en los niños y adolescentes sanos es menor, en comparación con el de los adultos. Los hallazgos son de máxima importancia para estimar con mayor precisión los valores de diversos metabolitos óseos, para muchos de los cuales no se dispone de información para niños y adolescentes.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147572



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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 17 (2015) 28

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles de las siguientes opciones contribuyen a la pérdida de masa ósea asociada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana?	A) Factores genéticos y propios del estilo de vida. B) La inflamación asociada con la infección del virus. C) El inicio de la terapia antirretroviral. D) Todas son correctas.
2	¿En qué regiones es más prevalente la deficiencia de vitamina D?	A) Es poco prevalente, excepto en los polos. B) Es poco prevalente, excepto en el hemisferio norte. C) Es muy prevalente, especialmente en países del Medio Oriente y Asia. D) Es muy prevalente, especialmente en países ecuatoriales.
3	¿Cuáles son los efectos no genómicos de la vitamina D?	A) La secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas. B) La apertura de los canales de calcio y cloro, dependientes de voltaje, en los osteoblastos. C) La migración de las células endoteliales. D) Todos ellos.
4	Según los datos epidemiológicos, ¿qué factores contribuyen con el mayor riesgo de fracturas asociado con la diabetes tipo 2?	A) El sexo. B) Las caídas frecuentes. C) Las alteraciones en la calidad del hueso. D) Las respuestas B y C son correctas.
5	¿Cuáles son las principales células en el organismo que producen factor de crecimiento fibroblástico 23?	A) Las células del epitelio intestinal. B) Los osteoclastos. C) Los hepatocitos. D) Los osteoblastos y los osteocitos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas son correctas.	La inflamación asociada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el estilo de vida, la predisposición genética, la presencia de comorbilidades y la terapia antirretroviral contribuyen a la pérdida ósea y el riesgo de fracturas.	D
2	Es muy prevalente, especialmente en países del Medio Oriente y Asia.	La deficiencia de vitamina D es un cuadro muy prevalente a nivel mundial y el 37% de los estudios informa que la media hallada de esta vitamina es < 20 ng/ml, especialmente en países del Medio Oriente y Asia.	C
3	Todos ellos.	Estos son algunos de los efectos rápidos de la vitamina D, mediados por mecanismos no genómicos. Estas respuestas no genómicas obedecen a la presencia de receptores de la vitamina D en invaginaciones de la membrana celular (caveolas).	D
4	Las respuestas B y C son correctas.	Los estudios epidemiológicos indicaron que la combinación de caídas más frecuentes y las alteraciones en la calidad del hueso en la diabetes contribuyen al mayor riesgo de fracturas asociado con la diabetes tipo 2	D
5	Los osteoblastos y los osteocitos.	Las células principales que producen factor de crecimiento fibroblástico 23 son los osteoblastos y los osteocitos; además de su acción sobre el fosfato, parece reducir la producción de 1,25-dihidroxitamina D.	D

ADROMUX®: comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido recubierto contiene ibandronato monosódico monohidratado 168,75 mg. (equivalente a 150 mg de ácido ibandronico), excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** inhibidor de la resorción ósea. Antiosteopéonico y antiosteoporótico. **INDICACIONES:** ADROMUX® está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** 1 comprimido mensual de ADROMUX® por vía oral, preferentemente el mismo día de cada mes, por la mañana en ayunas, con 1 vaso lleno con agua de bajo contenido mineral (agua de la cañilla), por lo menos una hora antes del desayuno o de la ingesta de otras bebidas o medicaciones. Debiendo permanecer de pie o en posición sentada, con el tronco erguido, evitando recostarse durante los 60 minutos posteriores a su ingestión. Los comprimidos no deben ser masticados, triturados o succionados. Los pacientes no deben comer o beber (excepto agua), o tomar otras medicaciones durante, al menos, 60 minutos siguientes a la toma de ADROMUX®. El comprimido debe ser tomado en la misma fecha cada mes. No se debe tomar 2 comprimidos en una misma semana. Si el paciente olvida la dosis mensual, y faltan más de 7 días para la próxima toma, deberá tomar el comprimido en la mañana siguiente al día en que lo recuerde. Luego deberá retomar la toma mensual de ADROMUX®, en el día programado originalmente. Si el paciente olvida la dosis mensual, y faltan entre 1 y 7 días para la próxima toma de ADROMUX®, deberá esperar hasta la próxima toma de ADROMUX® que corresponda. Luego deberá retomar la toma mensual del comprimido de ADROMUX®, en el día agendado originalmente. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquier componente de la fórmula. Inhabilidad para pararse o sentarse erguido durante por lo menos 60 minutos después de la ingesta del comprimido. Hipocalcemia no corregida. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** generales y metabolismo mineral: todos los pacientes deben mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Los pacientes deben recibir suplementación con calcio y vitamina D si el aporte de la dieta resultara inadecuado. No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos, o con insuficiencia hepática. No se requiere ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La hipocalcemia al igual que otros trastornos del metabolismo óseo y disturbios óseos, deben tener tratamiento efectivo antes de administrar ADROMUX®. Trastornos gastrointestinales: los bifosfonatos, pueden provocar desórdenes en el tracto gastrointestinal superior, tales como disfgia, esofagitis, úlceras esofágicas y gástricas. Los pacientes deben ser informados para cumplir las instrucciones de toma, de forma de reducir al mínimo los riesgos de estos efectos, y deben ser aconsejados a discontinuar el uso y buscar atención médica si ocurriese o se intensificaran, síntomas de irritación esofágica, dolor al tragar, dolor retro-esternal o acidez. Renal: ADROMUX® no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min). Osteonecrosis de mandíbula: la mayoría de los casos se ha observado en pacientes con cáncer sometidos a procedimientos odontológicos y en tratamiento con bifosfonatos por vía endovenosa, aunque algunos casos han ocurrido en pacientes tratados por vía oral por osteoporosis postmenopáusica o con otros diagnósticos. Son factores de riesgo para su desarrollo el padecer cáncer, terapias asociadas al cáncer (corticosteroides, quimioterapia, radioterapia) y presencia de co-morbilidades (por ejemplo anemia, coagulopatías, infecciones, enfermedad dental previa). La cirugía dental puede exacerbar la osteonecrosis de mandíbula en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos. No hay datos disponibles aún, que sugieran que discontinuar el tratamiento reduce el riesgo de osteonecrosis. Fracturas atípicas subtrocanteráneas y diafisarias del fémur: se han informado fracturas atípicas de baja energía o por traumatismo de bajo impacto de la diafisis femoral. En todo paciente con antecedentes de exposición a bifosfonatos que presente dolor en el muslo o en la ingle, debe sospecharse una fractura atípica y realizar la evaluación correspondiente. Dolor músculo esquelético: se ha reportado en forma infrecuente dolor severo, ocasionalmente discapacitante de origen óseo, articular y/o muscular, en pacientes que reciben bifosfonatos por osteoporosis postmenopáusica, que en la mayoría de los casos desaparece al suspender el tratamiento. El tiempo de aparición del síntoma varía desde días a meses luego del inicio de la administración de la droga. En estudios clínicos con ibandronato y placebo el porcentaje de aparición de estos síntomas fue similar. Se deberá evaluar la discontinuación ante la aparición de síntomas severos. Interacciones medicamentosas: ADROMUX® no inhibe el sistema hepático del citocromo P450 ni parece competir con el sistema de transporte de drogas a nivel renal. Los antiácidos, suplementos de calcio o productos que contienen cationes polivalentes como el aluminio, hierro, magnesio o vitaminas disminuyen la absorción de ADROMUX®, por lo que la administración de dichos productos debe realizarse por lo menos 60 minutos después de la toma oral de ADROMUX®. La aspirina y otros AINES pueden provocar irritación gastrointestinal, por lo que deben tomarse precauciones en caso de toma simultánea con ADROMUX®. Estudios clínicos farmacocinéticos en voluntarios sanos que recibían ranitidina, demostraron un incremento del 20% en la absorción de ibandronato clínicamente no significativo. Los bifosfonatos interfieren con los agentes utilizados para obtener imágenes óseas. Embarazo, lactancia y uso en pediatría: no existe información sobre el riesgo fetal en humanos. Causan daño fetal en animales, por lo que existe el riesgo teórico de daño fetal si una mujer se embaraza luego de completar un ciclo de tratamiento con bifosfonatos. No deben ser usados durante el embarazo a menos que, el potencial beneficio justifique el riesgo para la madre y el feto. No se sabe si el ibandronato se excreta a través de la leche materna. No se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos. **REACCIONES ADVERSAS:** hipertensión, dispepsia, náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal, artralgia, dolor de espalda, dolor de extremidades, osteoartritis localizada, migraja, calambres musculares, gripe, nasofaringitis, bronquitis, infecciones urinarias, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, mareos, estado tipo gripal y síntomas de fase aguda, insomnio, combinación de erupción prurítica, macular, papular, generalizada, eritematosa; dermatitis; dermatitis alérgica, medicamentosas; eritema y exantema. A nivel ocular: uveítis y escleritis. Con posterioridad a su aprobación se han identificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, angioedema, broncoespasmo y exantema; hipocalcemia; dolor óseo, articular o muscular, de tipo severo e incapacitante, osteonecrosis de mandíbula. Hallazgos de laboratorio: se ve una disminución en los niveles totales de fosfatasa alcalina, en los grupos de tratamiento activos comparados con placebo, propio de la acción farmacodinámica de los bifosfonatos. No hay diferencia comparada con placebo para las anomalías de laboratorio indicativas de disfunción hepática, hipocalcemia o hipofosfatemia. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 1 y 3 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2012.

CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE. Comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** CALCIMAX®: cada comprimido contiene citrato de calcio 950 mg (equivalente a 200 mg de calcio elemental); excipientes cs. CALCIMAX® FORTE: cada comprimido contiene citrato de calcio 1905 mg (equivalente a 400 mg de calcio elemental); excipientes cs. **ACCION TERAPEUTICA:** suplemento de calcio. **INDICACIONES:** Suplemento dietario: como preventivo de la deficiencia de calcio debido a un incremento en los requerimientos fisiológicos durante el embarazo, la lactancia y la adolescencia, a un insuficiente aporte del mismo con los alimentos o a un déficit de su absorción intestinal durante la menopausia. En la osteoporosis, como prevención y tratamiento, solos o en combinación con terapias específicas. Hipocalcemia crónica: puede revertir la hipocalcemia crónica que ocurre en el hipoparatiroidismo crónico, pseudohipoparatiroidismo, osteomalacia, raquitismo, insuficiencia renal crónica, hipocalcemia secundaria a la administración de medicación anticonvulsiva y por hipovitaminosis D. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** es conveniente dividir la dosis diaria de CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE en dos o tres tomas; ingerir los comprimidos sin masticar o disueltos en un vaso lleno de agua, jugos o leche, previa agitación. La cantidad de comprimidos será individualizada según el requerimiento de calcio elemental del paciente y el aporte alimentario y deberá ser administrado en varias tomas, con los alimentos o alejados de ellos. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes. Hipercalcemia primaria o secundaria. Hipercalcemia o litiasis renal cálcaica, osteodistrofia renal. Sarcoidosis. En inmovilización prolongada con hipercalcemia y/o hipercalcemia, el tratamiento con citrato de calcio sólo debe ser indicado cuando se reinicie la movilización. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** el uso de suplementos cálcicos no evita el tratamiento el trastorno de base. CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE no debe ser utilizado como sustituto de una dieta balanceada. En el caso de tratamiento prolongado se deberá controlar la calcemia y reducir o interrumpir la administración si la calcemia sobrepasa los 7,5 mmol/24 hs (300 mg/24 hs). La existencia de diarrea puede disminuir su absorción. Previamente a la administración de cualquier sal de calcio, debe considerarse la relación riesgo-beneficio en pacientes con deshidratación, desequilibrio electrolítico, diarreas, síndrome de malabsorción intestinal, historia de litiasis renal o insuficiencia renal crónica, aterosclerosis. Para garantizar el adecuado control de los pacientes con hipocalcemia e insuficiencia renal, se considera importante controlar la calcemia, el calcio iónico sérico y la calcitriol, además de los estudios específicos del trastorno de base. Embarazo y lactancia: Los suplementos de calcio deben utilizarse en el embarazo cuando se considere que los beneficios a obtener superen a los riesgos eventuales; la dosis diaria no debe ser mayor a 1500 mg de calcio. La concentración de calcio que se puede alcanzar en la leche materna con las dosis habituales no produce efectos adversos sobre el niño. Interacciones medicamentosas: el alcohol, la cafeína, el tabaco y las dietas ricas en fibras o fitatos (salvado y cereales) pueden reducir la absorción del calcio. CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE puede incrementar la absorción del aluminio contenido en ciertos antiácidos. En pacientes con insuficiencia renal crónica o susceptibles, la administración concomitante de preparados conteniendo magnesio con sales de calcio puede conducir a una hipercalcemia o hipermagnesemia. Debe asegurarse una adecuada ingesta de calcio cuando se utilizan inhibidores de la resorción ósea (estrógenos, bifosfonatos o calcitonina). Se recomienda administrar este medicamento luego de un intervalo de 3 horas de la toma de fenitoína, 2-3 horas para bisfosfonatos y tetraciclina y 1-2 horas para el fluoruro de sodio, para evitar dificultades en la absorción intestinal del calcio y las drogas mencionadas. Disminuye la biodisponibilidad de la isoniazida, atenolol, propranolol, hierro, benzodiazepinas, vitamina H, fenotiazidas, ranelato de estroncio y fenitoína; puede aumentar la absorción de levodopa. Las sales de calcio pueden interferir sobre la acción antihipercalcémica de la celulosa fosfato sódica o incrementar las concentraciones séricas de magnesio, principalmente en aquellos pacientes con insuficiencia renal que reciben preparaciones conteniendo este mineral. La hipercalcemia puede reducir la respuesta al verapamilo y probablemente a otros bloqueantes de los canales de calcio. Los estrógenos pueden aumentar la absorción de calcio. El calcio puede disminuir la absorción de fosfatos y levotiroxina, así como también disminuir el metabolismo hepático de la ranitidina. Puede aumentar la toxicidad digital, por lo que en los pacientes que reciben sales de calcio se debe controlar la calcemia y el electrocardiograma. La ingesta excesiva y por tiempo prolongado de leche, derivados lácteos y/o bicarbonato de sodio en combinación con suplementos cálcicos, puede producir el síndrome lácteo alcalino. Los fosfatos de potasio y sodio administrados conjuntamente con suplementos de calcio pueden favorecer su depósito en tejidos blandos. Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la calcemia; deben controlarse en tratamientos prolongados la calcemia y la calcitriol. Dosis de vitamina A mayores de 25.000 UI diarias pueden estimular la pérdida ósea de calcio y contrarrestar los efectos de CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE. Controlar periódicamente la calcemia y la calcitriol en caso de administración concomitante con vitamina D. No se recomienda la toma de ácido acetilsalicílico y otros salicilatos por vía sistémica, debido a incremento de riesgo de hemorragia; los antiinflamatorios no esteroideos y la ticlopidina también aumentan el riesgo de hemorragia. Puede disminuir la concentración plasmática de etilbopag. El uso con ketoconazol puede disminuir la exposición al fármaco. Puede reducir la efectividad de las quinolonas. Para evitar posibles interacciones se recomienda ingerir CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE luego de transcurridas 1-2 horas de la administración de otros medicamentos, así como también de alimentos que contengan fibras y fitatos. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas, tabaco y café. Interacciones con pruebas de laboratorio: en el caso de que se deban consumir tetraciclinas para un estudio de biopsia ósea, debe discontinuarse el consumo de CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE durante ese tiempo. **REACCIONES ADVERSAS:** CALCIMAX®/CALCIMAX® FORTE es bien tolerado, no obstante eventualmente puede presentarse intolerancia digestiva y/o estreñimiento. A las dosis recomendadas, raramente se han descrito hipercalcemia o litiasis renal. Sin embargo, tratamientos prolongados en dosis mayores a 2000 a 2500 mg diarios de calcio elemental pueden favorecer la aparición de síndromes hipercalcémicos o litiasis renal. Los síntomas tempranos de hipercalcemia son: constipación marcada o diarrea, sequedad de boca, cefalea, sed, polaquiriuria, poliuria, irritabilidad, pérdida del apetito, gusto metálico, estado depresivo, fatiga, debilidad, náuseas y vómitos (más frecuentes en niños y adolescentes). Los síntomas tardíos de hipercalcemia son: dolor óseo, orina turbia, hipertensión arterial, hipersensibilidad ocular o cutánea a la luz (especialmente en pacientes en hemodiálisis), confusión, somnolencia, psicosis, prurito generalizado, arritmias cardíacas, bradicardia o taquicardia, náuseas, vómitos, poliuria, polaquiriuria, pancreatitis, pérdida de peso. En la hipercalcemia severa se puede observar acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma. **PRESENTACIONES:** CALCIMAX®: envases conteniendo 60 comprimidos. CALCIMAX® FORTE: envases conteniendo 30 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Nov-2014.

CALCIMAX® D3 400. Comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido contiene citrato de calcio 1500 mg, vitamina D3 400 UI; excipientes cs. **ACCION TERAPEUTICA:** suplemento de calcio y vitamina D3 (colecálciferol). **INDICACIONES:** aporte preventivo de calcio y vitamina D en: pacientes con dieta deficiente de calcio y vitamina D3 cuando los requerimientos normales de ambos componentes se encuentran incrementados, por ejemplo: en los ancianos con dieta inadecuada y baja exposición solar, pacientes embarazadas cuando sea alto el riesgo de necesidad de aporte de calcio y vitamina D, tratamiento adyuvante específico para osteoporosis o en osteomalacia establecida, o en pacientes malnutridos cuando la ingesta dietaria es menor que la requerida. No debe utilizarse como un simple suplemento dietario. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** la dosis debe calcularse sobre la base de las necesidades diarias de calcio elemental para las distintas edades y situaciones metabólicas y sobre la cantidad de calcio aportado por los alimentos. El aporte diario necesario de colecálciferol (vitamina D3) dependerá de las distintas situaciones metabólicas. Usualmente serán necesarias 400UI por día, pero en algunos casos (sobre todo en edades avanzadas), deberán aportarse hasta 800UI/día. En base a lo antedicho, la dosis diaria de CALCIMAX® D3 400 oscilará entre 1 y 2 comprimidos (equivalentes a 315 - 630mg de calcio elemental y a 400 - 800 UI de vitamina D3) según el cuadro clínico, fraccionados en 1 o 2 tomas. Disolver o ingerir los comprimidos sin masticar, con agua, jugos o leche, con las comidas o alejado de ellas. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes. Hipercalcemia primaria o secundaria. Hipercalcemia o litiasis renal cálcaica. Hipervitaminosis D. Nefrocalcinosis. Hipersensibilidad al efecto de la vitamina D. Osteodistrofia renal. Hiperfosfatemia. Sarcoidosis. Deshidratación o trastornos hidroelectrolíticos. Diarrea o malabsorción intestinal crónicas. Osteodistrofia renal hiperfosfatémica.

Insuficiencia renal severa. En inmovilización prolongada con hipercalcemia y/o hipercalcemia, el tratamiento con citrato de calcio sólo debe ser indicado cuando se reanude la movilización. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** CALCIMAX® D3 400 no debe ser utilizado como sustituto de una dieta balanceada. Las megadosis no son recomendadas. Se sugiere no sobrepasar la dosis máxima recomendada. El uso de suplementos cálcicos adicionales o no con vitamina D, no evita el tratamiento del trastorno de base. En caso de tratamiento prolongado se deberá controlar la calciuria y reducir o interrumpir la administración si la calciuria sobrepasa 7,5 mmol/24hs (300 mg/24hs). La existencia de diarrea puede disminuir su absorción. Previamente a la administración de compuestos con sales de calcio y vitamina D debe considerarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con trastornos de la función renal, cardíaca, aterosclerosis, antecedentes de litiasis renal, y/o hipersensibilidad a la vitamina D, deshidratación, desequilibrio electrolítico, diarreas y síndrome de malabsorción intestinal. En pacientes con insuficiencia renal que cursan con hiperfosfatemia, CALCIMAX® D3 400 debe ser interrumpido hasta que se normalicen los niveles de fosfatos en sangre. La administración concomitante con otros productos que contengan calcio y/o vitamina D requiere vigilancia médica y control de calcemia y calciuria. En tratamientos prolongados es conveniente controlar la calcemia periódicamente. Interacciones medicamentosas: el alcohol, la cafeína, el tabaco y las dietas ricas en fibras o fitatos (salvado y cereales) pueden reducir la absorción del calcio. CALCIMAX® D3 400 puede incrementar la absorción del aluminio contenido en ciertos antiácidos. En pacientes con insuficiencia renal crónica o susceptibles, la administración concomitante de preparados conteniendo magnesio y sales de calcio con vitamina D puede conducir a una hipercalcemia o hipermagnesemia. Debe asegurarse una adecuada ingesta de calcio cuando se utilizan inhibidores de la resorción ósea (estrógenos, bisfosfonatos o calcitonina). El uso concomitante de vitamina D con bisfosfonatos, calcitonina o plicamicina puede antagonizar los efectos hipocalcémicos. Se recomienda administrar este medicamento luego de un intervalo de 3 horas de la toma de fenitoína, 2-3 horas para bisfosfonatos y tetraciclinas y 1-2 horas para el fluoruro de sodio, para evitar dificultades en la absorción intestinal del calcio y las drogas mencionadas. Disminuye la biodisponibilidad de la isoniazida, atenolol, propranolol, hierro, benzodiacepinas, vitamina H, fenotiazidas, ranelato de estroncio y fenitoína; puede aumentar la absorción de levodopa. Los anticonvulsivantes como barbitúricos, primidona o hidantoínas pueden reducir los efectos de la vitamina D; en tratamientos prolongados con estos medicamentos pueden requerirse suplementos de calcio y vitamina D mayores a los recomendados. Colestiramina, colestipol o aceite mineral pueden interferir en la absorción de la vitamina D. Los corticoides pueden afectar la actividad de la vitamina D; se recomiendan suplementos de calcio y vitamina D en tratamientos prolongados. Las sales de calcio pueden interferir sobre la acción antihipercalemiúrica de la celulosa fosfato sódica o incrementar las concentraciones séricas de magnesio, principalmente en pacientes con insuficiencia renal. Se puede ver reducida la respuesta al verapamilo y, probablemente, a otros bloqueantes de los canales de calcio. Puede aumentar la toxicidad digital; en pacientes que reciben sales de calcio y vitamina D se debe controlar la calcemia y ECG. Los estrógenos pueden aumentar la absorción de calcio. El calcio puede disminuir la absorción de fosfatos y levotiroxina, así como también disminuir el metabolismo hepático de la ranitidina. La ingesta excesiva y por tiempo prolongado de leche, derivados lácteos y/o bicarbonato de sodio en combinación con suplementos cálcicos, puede producir el síndrome lácteo alcalino. Los fosfatos de potasio y sodio administrados conjuntamente con suplementos de calcio pueden favorecer su depósito en tejidos blandos. La administración de estos compuestos con vitamina D puede favorecer la hiperfosfatemia por aumento en la absorción de fosfatos. Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la calcemia; deben controlarse en tratamientos prolongados la calcemia y la calciuria. Dosis de vitamina A mayores de 25.000UI diarias pueden estimular la pérdida ósea de calcio y contrarrestar los efectos de CALCIMAX® D3 400. Los análogos de la vitamina D pueden generar efectos aditivos e incrementar el potencial de toxicidad. Asimismo, la adición de otros suplementos cálcicos en altas dosis puede incrementar las posibilidades de hipercalcemia. No se recomienda la toma de ácido acetilsalicílico y otros salicilatos por vía sistémica, debido a incremento de riesgo de hemorragia. Los antiinflamatorios no esteroideos y la ticlopidina también pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Puede disminuir la concentración plasmática de eltrombopag. El uso con ketoconazol puede disminuir la exposición al fármaco. Puede reducir la efectividad de las quinolonas. Para evitar posibles interacciones se recomienda ingerir CALCIMAX® D3 400 luego de transcurrir 1-2 horas de la administración de otros medicamentos, así como también de alimentos que contengan fibras y fitatos. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas, tabaco y café. Interacciones con pruebas de laboratorio: en el caso que el paciente deba consumir tetraciclinas para estudios de biopsia ósea, debe discontinuarse el consumo de CALCIMAX® D3 400 durante ese tiempo. Embarazo y lactancia: debe utilizarse en el embarazo cuando se considere que los beneficios a obtener superan a los riesgos eventuales. Puede ser usado durante el embarazo y la lactancia; sin embargo, la dosis diaria no debe ser mayor a 1.500 mg de calcio y 600 UI de vitamina D3. Durante el embarazo, la sobredosificación de vitamina D3 deberá evitarse, dado que una hipercalcemia permanente puede provocar en el niño retardo mental y físico, estenosis aórtica supraválvular o retinopatía. La vitamina D y sus metabolitos pasan a la leche materna. **REACCIONES ADVERSAS:** eventualmente puede presentarse intolerancia gastrointestinal y/o estreñimiento. A las dosis recomendadas, raramente se han descrito hipercalcemia o litiasis renal. Sin embargo, el tratamiento prolongado con suplementos cálcicos en dosis mayores de 2.000 a 2.500 mg diarios de calcio elemental puede favorecer la aparición de síndromes hipercalcémicos o litiasis renal. Asimismo, los efectos adversos de la vitamina D están asociados con la hipercalcemia. Los síntomas tempranos de hipercalcemia son: constipación marcada o diarrea, sequedad de boca, cefalea, sed, polaquiuria, poliuria, irritabilidad, pérdida del apetito, gusto metálico, estado depresivo, fatiga, debilidad, náuseas y vómitos (más frecuentes en niños y adolescentes). Los síntomas tardíos de hipercalcemia son: dolor óseo, orina turbia, hipertensión arterial, hipersensibilidad ocular o cutánea a la luz (especialmente en pacientes en hemodiálisis), confusión, somnolencia, psicosis, prurito generalizado, arritmias cardíacas, bradicardia o taquicardia, náuseas, vómitos, poliuria, polaquiuria, pancreatitis, pérdida de peso. En la hipercalcemia severa se puede observar acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 30 y 60 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Nov-2014.

CALCIMAX® D3 . Comprimidos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido contiene citrato de calcio 1500 mg, vitamina D3 200 UI; excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** suplemento de calcio y vitamina D. **INDICACIONES:** suplemento dietario, para prevención de la deficiencia de calcio debido a un incremento en los requerimientos fisiológicos (embarazo, lactancia y adolescencia), a un insuficiente aporte del mismo con los alimentos o a un déficit de su absorción intestinal (menopausia y ancianidad). En la osteoporosis, como prevención y tratamiento, solos o en combinación con terapias específicas. La adición de vitamina D a los suplementos de calcio está indicada en las personas con deficiencia de esta vitamina (nutrición inadecuada, malabsorción intestinal o falta de exposición a la luz). En la menopausia, los suplementos con vitamina D en dosis de 400 a 800 mg diarios son utilizados como prevención o tratamiento de la osteoporosis en personas con inadecuado aporte de vitamina D o calcio. Hipocalcemia crónica (hipoparatiroidismo crónico, pseudohipoparatiroidismo, osteomalacia, raquitismo, insuficiencia renal crónica, hipocalcemia secundaria a la administración de medicación anticonvulsiva y por hipovitaminosis D); el aporte adicional de vitamina D en estos casos está indicado cuando existe un déficit de la misma por cualquiera de las causas mencionadas. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** es conveniente dividir la dosis diaria de CALCIMAX® D3 en dos o tres tomas pudiéndose administrar con las comidas o alejado de ellas. Se recomienda ingerir los comprimidos disueltos en un vaso con agua, jugos o leche. Las dosis de calcio y vitamina D requeridas como suplemento dietario y como prevención de la hipocalcemia, deben calcularse teniendo en cuenta las distintas edades, situaciones metabólicas, el aporte que se realiza con los alimentos y los requerimientos diarios. La cantidad de comprimidos será individualizada según el requerimiento de calcio elemental del paciente y el aporte alimentario. Para el tratamiento de la hipocalcemia la dosis debe ser individualizada según la severidad del cuadro. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes. Hipercalcemia primaria o secundaria. Hipercalcemia o litiasis renal cálcica. Nefrocalcinosis. Hipervitaminosis D. Hipersensibilidad al efecto de la vitamina D. Osteodistrofia renal. Hiperfosfatemia. Sarcoidosis. Deshidratación o trastornos hidroelectrolíticos. Diarrea o malabsorción intestinal crónicas. Osteodistrofia renal hiperfosfatémica. Insuficiencia renal severa. En inmovilización prolongada con hipercalcemia y/o hipercalcemia, el tratamiento con citrato de calcio sólo debe ser indicado cuando se reanude la movilización. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** CALCIMAX® D3 no debe ser utilizado como sustituto de una dieta balanceada. Las megadosis no son recomendadas. El uso de suplementos cálcicos adicionales o no con vitamina D, no evita el tratamiento del trastorno de base. En caso de tratamiento prolongado se deberá controlar la calciuria y reducir o interrumpir la administración si la calciuria sobrepasa 7,5 mmol/24 hs (300 mg/24 hs). La existencia de diarrea puede disminuir su absorción. En caso de administración concomitante con otros productos conteniendo calcio y/o vitamina D, deberá hacerse bajo estricta vigilancia médica y controles periódicos de calcemia y calciuria. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio en pacientes con trastornos de la función renal, cardíaca, aterosclerosis, antecedentes de litiasis renal, y/o hipersensibilidad a la vitamina D, deshidratación, desequilibrio electrolítico, diarreas, síndrome de malabsorción intestinal. En tratamientos prolongados es conveniente controlar la calcemia periódicamente. En pacientes con insuficiencia renal que cursa con hiperfosfatemia, CALCIMAX® D3 debe ser interrumpido hasta que se normalicen los niveles de fosfatos en sangre. Interacciones medicamentosas: el alcohol, la cafeína, el tabaco y las dietas ricas en fibras o fitatos (salvado y cereales) pueden reducir la absorción del calcio. CALCIMAX® D3 puede incrementar la absorción del aluminio contenido en ciertos antiácidos. En pacientes con insuficiencia renal crónica o susceptibles, la administración concomitante de preparados conteniendo magnesio con sales de calcio puede conducir a una hipercalcemia o hipermagnesemia. Cuando se utilizan fármacos inhibidores de la resorción ósea (bisfosfonatos, calcitonina, estrógenos), debe asegurarse una adecuada ingesta de calcio; por otra parte el uso concomitante de vitamina D con bisfosfonatos, calcitonina y plicamicina puede antagonizar los efectos hipocalcémicos de estas drogas. La administración simultánea con bisfosfonatos, fluoruro de sodio, fenitoína o tetraciclinas puede originar complejos que dificulten la absorción intestinal tanto de estas drogas como del calcio. Se recomienda administrar este medicamento luego de un intervalo de 3 horas de la toma de fenitoína, 2-3 horas para bisfosfonatos y tetraciclinas y 1-2 horas para el fluoruro de sodio. Los anticonvulsivantes como barbitúricos, primidona o hidantoínas, pueden reducir los efectos de la vitamina D; en tratamientos prolongados con estos medicamentos pueden requerirse suplementos de calcio y vitamina D mayores a los recomendados. Colestiramina, colestipol o aceite mineral pueden interferir en la absorción de la vitamina D. Los corticoides pueden afectar la actividad de la vitamina D; se recomiendan suplementos de calcio y vitamina D en tratamientos prolongados. Las sales de calcio administradas por vía oral pueden interferir sobre la acción antihipercalemiúrica de la celulosa fosfato sódica o aumentar la magnesemia principalmente en pacientes con insuficiencia renal. En caso de hipercalcemia, se puede ver reducida la respuesta al verapamilo y, probablemente, a otros bloqueantes de los canales de calcio. Puede aumentar la toxicidad digital; en los pacientes que reciben sales de calcio y vitamina D se debe controlar la calcemia y el ECG. La ingesta excesiva y por tiempo prolongado de leche, derivados lácteos y/o bicarbonato de sodio en combinación con suplementos cálcicos, puede producir el síndrome lácteo alcalino. Los fosfatos de potasio y sodio administrados conjuntamente con suplementos de calcio pueden favorecer su depósito en tejidos blandos. La administración de estos compuestos con vitamina D puede favorecer la hiperfosfatemia. Disminuye la biodisponibilidad de la isoniazida, atenolol, propranolol, hierro, benzodiacepinas, vitamina H, fenotiazidas, ranelato de estroncio y fenitoína. Puede aumentar la absorción de levodopa. Los estrógenos pueden aumentar la absorción de calcio. El calcio puede disminuir la absorción de fosfatos y levotiroxina, así como también disminuir el metabolismo hepático de la ranitidina. Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la calcemia; deben controlarse en tratamientos prolongados la calcemia y la calciuria. Dosis de vitamina A mayores de 25.000 UI diarias pueden estimular la pérdida ósea de calcio y contrarrestar los efectos de CALCIMAX® D3. Los análogos de la vitamina D pueden generar efectos aditivos e incrementar el potencial de toxicidad. La administración concomitante con otros productos que contengan calcio y/o vitamina D requiere vigilancia médica y control de calcemia y calciuria. No se recomienda la toma de ácido acetilsalicílico y otros salicilatos por vía sistémica, debido a incremento de riesgo de hemorragia. Los antiinflamatorios no esteroideos y la ticlopidina también aumentan el riesgo de hemorragia. Disminuye la concentración plasmática de eltrombopag. El uso de ketoconazol puede disminuir la exposición al fármaco. Reduce la efectividad de las quinolonas. Para evitar posibles interacciones se recomienda ingerir CALCIMAX® D3 luego de transcurrir 1-2 horas de la administración de otros medicamentos, así como también de alimentos que contengan fibras y fitatos. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas, tabaco y café. En pacientes que deban recibir tetraciclinas para realizar biopsia ósea se debe discontinuar el consumo de CALCIMAX® D3 durante ese tiempo. Embarazo y lactancia: los suplementos de calcio con vitamina D deben utilizarse en el embarazo cuando se considere que los beneficios a obtener superen los riesgos eventuales. CALCIMAX® D3 puede ser usado durante el embarazo y la lactancia; sin embargo la dosis diaria no debe ser mayor a 1.500 mg de calcio y 600UI de vitamina D3. Debe evitarse la sobredosificación de vitamina D3, dado que la hipercalcemia permanente puede provocar en el niño retardo mental y físico, estenosis aórtica supraválvular o retinopatía. La vitamina D y sus metabolitos pasan a la leche materna. **REACCIONES ADVERSAS:** eventualmente puede presentarse intolerancia digestiva y/o estreñimiento. A dosis recomendadas, raramente se han descrito hipercalcemia o litiasis renal. Sin embargo, el tratamiento prolongado con dosis mayores de 2.000 a 2.500 mg diarios de calcio elemental puede favorecer la aparición de síndromes hipercalcémicos o litiasis renal. Asimismo, los efectos adversos de la vitamina D están asociados con la hipercalcemia. Los síntomas tempranos de hipercalcemia son: constipación marcada o diarrea, sequedad de boca, cefalea, sed, polaquiuria, poliuria, irritabilidad, pérdida del apetito, gusto metálico, estado depresivo, fatiga, debilidad, náuseas y vómitos (más frecuentes en niños y adolescentes). Los síntomas tardíos de hipercalcemia son: dolor óseo, orina turbia, hipertensión arterial, hipersensibilidad ocular o cutánea a la luz (especialmente en pacientes en hemodiálisis), confusión, somnolencia, psicosis, prurito generalizado, arritmias cardíacas, bradicardia o taquicardia, náuseas, vómitos, poliuria, polaquiuria, pancreatitis, pérdida de peso. En la hipercalcemia severa se puede observar acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 60 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2015.

Calcimax[®]

75
Gador
1940-2015



4

OPCIONES DE CALCIO PARA PROTEGER REALMENTE AL HUESO

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

- Efectivo en pacientes que toman antiácidos.¹
- Mayor solubilidad que el carbonato de calcio.²
- Puede ingerirse con o sin alimentos.^{1,3}
- Es bien tolerado.¹

Calcimax[®]
citrato de calcio UltraDenso

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

Calcimax[®] Forte
citrato de calcio UltraDenso

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



Calcimax[®] D3
citrato de calcio UltraDenso
vitamina D3

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

Calcimax[®] D3 400
citrato de calcio UltraDenso
vitamina D3

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



1. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses and indications. *Nutr Clin Pract* 2007; 22 (3): 286-296. 2. Heller HJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:1237-1244. 3. Sakhaee K, et al. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. *Am J Ther* 1999; 6: 313-321.



Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

ADROMUX®

ACIDO IBANDRONICO 150 mg

El Ibandronato de Gador

TAMBIEN
x3 comprimidos
recubiertos



- Una toma mensual¹
- Beneficio a largo plazo²
- Reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas³



PRESENTACIONES:

Envases con 1 y 3 comprimidos recubiertos conteniendo 150 mg de ácido ibandronico.

1. Prospecto Adromux®, Gador S.A., FUR ANMAT: Ene 2012. 2. Miller P, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. Osteoporos Int 2012; 23: 1747-1756. 3. Harris S.T, et al. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: result of a meta-analysis of phase III studies. Curr Med Res Opin 2008; 24: 237-245.

