

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

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

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A- Recambio óseo y diferencias en el cartilago articular en pacientes con artrosis avanzada en las rodillas
Chen Y...... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Impacto del Magnesio en la Salud Ósea en los Adultos Mayores: Una Reseña Sistemática y Metanálisis
Groenendijk I, van Delft M, de Groot L y colaboradores
Bone 3154(116233):1-9, Ene 20226

2 - Análisis de las Fracturas de Cadera en Francia durante la Primera Cuarentena por COVID-19 en la Primavera de 2020
Paccou J, Lenne X, Bruandet A y col.
JAMA Network Open 4(11):1-11, Nov 20217

3 - Estudio de Serie de Casos Autocontrolados en el Reino Unido sobre el Aumento de la Tasa de Fracturas Graves luego de la Cirugía Bariátrica
Robinson D, Douglas I, Prieto-Alhambra D y col.
Journal of Bone and Mineral Research 36(11):2153-2161, Nov 2021 9

4 - Asociaciones entre la Osteoporosis y la Exposición a Medicamentos. Un Estudio Posterior a la Comercialización de la Base de Datos de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud
Batteux B, Bennis Y, Liabeuf S y col.
Bone 3153(116137):1-11, Dic 2021 11

5 - ¿La Teriparatida Es un Tratamiento Efectivo para la Osteonecrosis Maxilar Relacionada con la Medicación? Reseña Sistemática y Metanálisis
Dos Santos Ferreira L, Abreu L, Vasconcelos A y col
Osteoporosis International 332(12):2449-2459, Dic 2021 13

6 - Inicio de Tratamiento con Agentes Dirigidos al Hueso en Pacientes con Metástasis Óseas y Cáncer de Mama o de Próstata Resistente a la Castración Tratados Activamente en la Práctica Clínica Habitual en Europa
Kvon Moos R, Lewis K, Seesaghur A y col.
Bone 154(116243):1-11, Ene 2022 16

Novedades seleccionadas

7 - Lesión en la Médula Espinal: Ácido Zoledrónico y Pérdida Ósea
Edwards W, Haider I, Schnitzer T y col.
Journal of Bone and Mineral Research 336(11):2127-2138, Nov 2021 18

8 - Diagnóstico y Papel de la Vitamina D en la Fractura Osteoporóticas
Chevalley T, Brandi M, Rizzoli R y col.
Osteoporosis International 32(10):1921-1935, Oct 2021 .. 19

9 - Caídas y Fracturas de Cadera en Adultos Mayores Residentes en Geriátricos
Iuliano S, Poon J, Seeman E y col.
BMJ 375(2364):1-10, Oct 2021 21

10 - Fractura de Cadera y Comorbilidades: Riesgo de Mortalidad
Liow M, Ganesan G, Tan K y col.
Osteoporosis International 32(12):2485-2492, Dic 2021 .. 23

Más Novedades Seleccionadas 24

Contacto directo 29

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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

SIIC, Consejo de Dirección:
www.siicsalud.com

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

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Osteoporosis y Osteopatías Médicas

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



<https://siicsalud.com/cis/td-tm.php>

Dirección científica

Dr. José Luis Mansur

Comité de expertos

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

Fuentes científicas

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

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores.

SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Recambio óseo y diferencias en el cartílago articular en pacientes con artrosis avanzada en las rodillas

Bone turnover and articular cartilage differences in patients with knee osteoarthritis

Y. Chen

Department of Orthopaedics and Traumatology, The University of Hong Kong, Hong Kong.

La artrosis es uno de los trastornos articulares más comunes; se caracteriza por el desgaste del cartílago articular y el dolor de la articulación. Los quistes óseos subcondrales (QOS) se definieron inicialmente como la disposición concéntrica de las trabéculas, alrededor de un espacio medular agrandado en la radiografía.

La presencia de QOS se asocia con dolor de rodilla, compromiso funcional de la articulación, pérdida de cartílago y riesgo aumentado de reemplazo de rodilla. Se sugirieron dos teorías para explicar la formación de los QOS: la "teoría de la brecha líquida" y la "teoría de la contusión ósea" que sostiene que en la región de hueso subcondral, cuando la sobrecarga supera los límites de la resistencia fisiológica, el hueso muere y se licua. Sin embargo, la histopatología del cartílago y el remodelado óseo en los QOS en la artrosis de rodilla de los seres humanos son fenómenos poco comprendidos todavía.

La investigación de las asociaciones entre el remodelado y la estructura del hueso y el cartílago en las regiones de los QOS ayudará a comprender mejor la fisiopatología de la artrosis. Se obtuvieron platillos tibiales (n = 97) de pacientes con artrosis de rodilla, sometidos a artroplastia total de rodilla. Los QOS se identificaron mediante microtomografía computarizada; las muestras se dividieron según la ausencia (n = 25) o la presencia de quistes (n = 72). La microestructura del hueso subcondral se determinó mediante la valoración de la fracción de volumen óseo (BV/TV), el número de trabéculas (Tb.N), el *structure model index* (SMI) y la densidad mineral ósea (DMO).

En el grupo de muestras con quistes óseos, se seleccionaron la subregión quística, la cual presentó al menos un quiste, y la subregión periquística, sin quistes, para el análisis de la microestructura. El daño del cartílago articular se estimó por medio del puntaje OARSI. Mediante inmunohistoquímica se determinó el número de osteoclastos TRAP

positivos, osteoprogenitores Osterix positivos y osteoblastos con expresión de osteocalcina, y la expresión de SOX9.

Los valores de BV/TV, Tb.N y SMI en el hueso subcondral fueron más altos en el grupo con QOS, en comparación con el grupo sin quistes. Asimismo, la subregión quística presentó aumento de BV/TV y Tb.N, pero menor DMO y SMI, respecto de la región periquística. La histología mostró un puntaje OARSI más alto en el grupo con quistes óseos. Los QOS se relacionaron débilmente con el BV/TV. El número de osteoclastos TRAP positivos, osteoprogenitores Osterix positivos y de osteoblastos con expresión de osteocalcina y la expresión de SOX9, fueron más altos en el grupo con quistes.

En el presente estudio se analizaron los cambios en el remodelado óseo, la estructura ósea y el cartílago articular, asociados con los QOS en la artrosis de rodilla de los seres humanos. Se observó que el hueso y el cartílago articular presentan cambios localizados en las regiones de los QOS. Los hallazgos avalan el paradigma de las interacciones focales entre el hueso, la médula y el cartílago articular en la fisiopatología de la artrosis de rodilla.

El estudio presentó varias limitaciones. En primer lugar, se trató de una investigación transversal, de modo que no fue posible evaluar, de manera longitudinal, el recambio de hueso subcondral y el daño cartilaginoso durante la formación de los quistes. Además, los pacientes reclutados para el ensayo presentaban artrosis de rodilla moderada a grave, motivo por el cual los hallazgos podrían no ser aplicables a las primeras etapas de la artrosis en los seres humanos. Asimismo, en el presente estudio, las muestras de hueso y cartílago se obtuvieron del centro de la región que soporta la carga en el platillo tibial; sin embargo, los QOS y el recambio óseo asociado, y la degradación articular en otras regiones del platillo tibial podrían ser diferentes. Por otra parte, los datos de los registros de artroplastia mostraron que la distribución

por sexo de los pacientes con artrosis de rodilla varía de un país a otro.

En un estudio de Corea del Sur, las mujeres representaron del 88.1% al 88.9% del total de la muestra de enfermos con artrosis de rodilla. Asimismo, en la institución de los autores se han referido porcentajes de mujeres del 79.2% al 85.5% en la totalidad de las muestras de enfermos con artrosis de rodilla.

En el presente trabajo, el 88.7% de los pacientes fue de sexo femenino. Por ende, el sexo de los pacientes estuvo desviado hacia las mujeres, y los hombres estuvieron poco representados. Asimismo, la distribución desviada del sexo, en combinación con otras características, limita la interpretación de los resultados a ciertas cohortes de pacientes, como las de personas asiáticas, respecto de las de otros grupos étnicos. Por último, pero no menos importante, en el estudio solo se incluyeron QOS de más de 1 mm, debido a que es difícil diferenciar con precisión, mediante microtomografía computarizada, los QOS muy pequeños y los espacios de la médula ósea.

Por lo tanto, el estudio pudo haber subestimado los efectos de los QOS, y motivado asociaciones relativamente débiles ($r_2 < 0.30$) entre el volumen de los QOS

y los parámetros de hueso subcondral y de daño cartilaginoso.

En conjunto, se comprobó que las regiones de QOS en las rodillas con artrosis de los seres humanos son focos de mayor remodelado óseo y alteraciones de la estructura, y que se asocian espacialmente con la degradación de cartílago articular. Los resultados sugieren una conexión biomecánica entre la formación de los QOS y el daño cartilaginoso. Los análisis avalan un modelo de "remodelado óseo" para la formación de los QOS: como consecuencia del estímulo mecánico o de los cambios bioquímicos en el entorno se activa el remodelado del hueso subcondral. Los fragmentos de hueso necrótico son fagocitados por los osteoclastos, con lo cual se forma la cavidad del quiste. En este escenario, la formación de hueso aumenta por medio de la formación de hueso endocondral, en conjunto con la actividad incrementada de los osteoprogenitores y los osteoblastos, con lo cual se forma la pared esclerótica del quiste. Esta hipótesis avala la "teoría de la contusión ósea". Las observaciones de los autores sugieren la necesidad de realizar un estudio longitudinal para confirmar el modelo de "recambio óseo" para la formación de los QOS, y establecer su relación causal con la degeneración del cartílago articular.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

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

Cómo citar este artículo

Chen Y, Recambio óseo y diferencias en el cartílago articular en pacientes con artrosis avanzada en las rodillas. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 20(4):4-5, Mar, 2022.

How to cite this article

Chen Y, Bone turnover and articular cartilage differences in patients with knee osteoarthritis. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 20(4):4-5, Mar, 2022.

Conexiones temáticas

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



Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 20 (2022) 6-17

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 - Impacto del Magnesio en la Salud Ósea en los Adultos Mayores: Una Reseña Sistemática y Metanálisis

Groenendijk I, van Delft M, de Groot L y colaboradores

Wageningen University and Research, Wageningen, Países Bajos

[Impact of Magnesium on Bone Health in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis]

Bone 3154(116233):1-9, Ene 2022

Este metanálisis de 4 estudios que incluyeron 7 grupos diferentes demostró una asociación positiva significativa entre una mayor ingesta de magnesio y una mayor densidad mineral ósea de cadera.

El riesgo de osteoporosis aumenta por encima de los 50 años y el mayor impacto se observa en las fracturas osteoporóticas. Para la prevención de la pérdida ósea y la aparición de osteoporosis son necesarios diversos nutrientes ya conocidos, como el calcio y la vitamina D, y menos conocidos, como el magnesio. Todavía no está claro si el magnesio puede tener el mismo impacto en la aparición de osteoporosis que el calcio y la vitamina D. El magnesio representa un cofactor crucial para las enzimas necesarias para la síntesis de la matriz ósea y desempeña un papel en la formación del hueso al estimular la proliferación de los osteoblastos. Además, la deficiencia de magnesio puede dar lugar a la formación de cristales anormales de hidroxapatita (uno de los principales componentes del hueso), a un aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias que estimulan la actividad de los osteoclastos, y a una disminución de los niveles de la parathormona y de la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. Los adultos mayores tienen mayor riesgo de padecer deficiencia de magnesio debido a la menor absorción y la mayor excreción. Además, la ingesta de magnesio en personas de edad avanzada en múltiples países occidentales es inferior a la recomendada para los adultos. Los resultados de los estudios que analizaron la relación entre la ingesta de magnesio y la salud ósea fueron contradictorios, según la primera y única reseña sistemática y metanálisis sobre la ingesta de magnesio y la salud ósea de 2015. El objetivo de la presente reseña sistemática y metanálisis fue investigar el impacto de la ingesta de magnesio de cualquier fuente sobre la densidad mineral ósea (DMO),

el contenido mineral óseo (CMO), los marcadores de recambio óseo y el riesgo de fractura en adultos mayores (60 años o más). Si se tienen en cuenta los mecanismos por los que el magnesio puede influir en la salud ósea, el mayor riesgo de deficiencia de magnesio y la pérdida ósea relacionada con la edad, los autores plantearon la hipótesis de que una ingesta adecuada de magnesio puede contribuir a la prevención de la osteoporosis.

Material y métodos

Esta reseña sistemática y metanálisis se realizó de acuerdo con las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Embase, Medline Ovid y *Cochrane Central*, desde el inicio hasta julio de 2021. Se incluyeron todos los estudios en idioma inglés que relacionaron la ingesta de magnesio con la salud ósea en adultos de 60 años o más. Los criterios de inclusión fueron los ensayos que evaluaron la relación entre la ingesta de magnesio y la salud ósea en adultos de 60 años o más, con una duración de la intervención de por lo menos 6 meses. No se pusieron criterios restrictivos sobre el diseño de los estudios. Dos investigadores realizaron de forma independiente la selección de resúmenes y textos completos, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo. Se contactó con los autores para conocer los datos que faltaban. Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios de cohortes y de casos y controles incluidos, se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa.

Los resultados se resumieron cualitativamente y, si fue posible, cuantitativamente por tipo de estudio y criterio de interés. Se utilizó tanto la prueba de chi al cuadrado como el estadístico I^2 para abordar la heterogeneidad estadística entre los estudios; se consideró un valor $\geq 50\%$ como umbral para indicar la heterogeneidad estadística. Cuando hubo heterogeneidad, se aplicó un modelo de efectos aleatorios; en caso contrario, se utilizó un modelo de efectos fijos. Los resultados se agruparon con las diferencias de medias estandarizadas para los resultados continuos y los *hazard ratios* para los resultados binarios. Se realizaron análisis de sensibilidad.

Resultados

La búsqueda arrojó 988 informes. Luego de la remoción de los estudios duplicados y las exclusiones, se incluyeron 11 artículos para la extracción de los datos (5 de cohortes, 1 de casos y controles y 5 transversales). El riesgo de sesgo se clasificó como alto (puntaje 1-3), medio (puntaje 4-6) o bajo (puntaje 7-9). Tres estudios de cohortes mostraron

un puntaje de sesgo medio, y 2 se clasificaron como de bajo riesgo de sesgo. El riesgo de sesgo del único ensayo de casos y controles fue medio. Para los estudios transversales, solo uno obtuvo 5 de 8 puntos, mientras que los otros 6 obtuvieron 6 o 7 puntos.

No se encontraron trabajos elegibles que investigaran el efecto de la ingesta de magnesio sobre el CMO en adultos mayores.

La evaluación cualitativa demostró una tendencia positiva entre la mayor ingesta de magnesio y la mayor DMO de cadera y cuello femoral.

El metanálisis de cuatro estudios mostró una asociación positiva significativa entre la ingesta de magnesio y la DMO de la cadera (beta agrupada: 0.03; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.01 a 0.06; $p < 0.05$).

No se pudieron extraer conclusiones sobre el CMO, la DMO total del cuerpo y de la columna lumbar, los marcadores de recambio óseo y el riesgo de fracturas, debido al número limitado de estudios que evaluaron estos resultados.

Discusión y conclusión

El objetivo de esta reseña sistemática y metanálisis fue examinar el impacto de la ingesta de magnesio de cualquier fuente sobre el CMO, la DMO, los marcadores de recambio óseo y el riesgo de fracturas en adultos mayores.

La evaluación cualitativa mostró una tendencia positiva entre la mayor ingesta de magnesio y la mayor DMO de cadera y cuello femoral. El metanálisis de 4 estudios que incluyeron 7 grupos diferentes demostró una asociación positiva significativa entre la mayor ingesta de magnesio y la mayor DMO de cadera.

No se pudieron extraer conclusiones en relación con el CMO, la DMO total del cuerpo y de la columna lumbar, los marcadores de recambio óseo y el riesgo de fracturas, debido al limitado número de estudios que evaluaron estos resultados.

La comparación de los trabajos incluidos fue complicada porque se evaluaron distintos niveles de ingesta de magnesio, y algunos analizaron la ingesta de magnesio procedente tanto de los alimentos como de los suplementos, mientras que otros solo tuvieron en cuenta el magnesio de la dieta.

El metanálisis demostró una asociación positiva significativa entre la ingesta de magnesio y la DMO de la cadera, en concordancia con el metanálisis publicado en 2015, que incluyó también a una población más joven.

Según las pruebas actuales, el calcio y la vitamina D son los nutrientes más importantes para la prevención de la pérdida ósea. Sin embargo, el magnesio puede desempeñar un papel adicional, que también se aplica a las proteínas. En el caso de los adultos mayores, se recomienda una ingesta de calcio de 1000 mg/día y suplementos de vitamina D (800 UI de colecalciferol) para mantener niveles séricos de $25(\text{OH})\text{D} > 50 \text{ nmol/L}$, y tener una ingesta de proteínas en la dieta de 1 a 1.2 g/kg/día. En cuanto al magnesio, la ingesta adecuada se establece en 350 mg/día para los hombres adultos y 300 mg/día para las mujeres adultas. Esta recomendación no se cumple para todos los adultos

mayores. La ingesta promedio de magnesio en los adultos mayores sanos de los países occidentales varía entre 274 y 421 mg/día en los hombres y entre 227 y 373 mg/día en las mujeres. Esta cifra es inferior en los adultos mayores más frágiles.

Uno de los puntos fuertes de esta reseña fue que solo se eligieron las publicaciones que evaluaron a los adultos mayores (60 años o más), lo que hizo que la recomendación fuera específica para este grupo más vulnerable.

En conclusión, esta reseña sistemática indicó que una mayor ingesta de magnesio puede favorecer un aumento de la DMO de la cadera y del cuello del fémur. Debido a las investigaciones limitadas, no se encontraron asociaciones con la DMO en otras localizaciones ni con las fracturas.

Se necesitan estudios de cohorte adecuadamente diseñados para determinar la asociación entre la ingesta de magnesio y la salud ósea en los adultos mayores, con el ajuste por los factores de confusión. Además, es necesaria la realización de ensayos controlados, aleatorizados, de gran tamaño y a largo plazo en adultos mayores para determinar si los suplementos con magnesio pueden mejorar la salud ósea. La combinación de diversos nutrientes (calcio, vitamina D, proteínas, magnesio) puede ser necesaria para obtener el efecto más beneficioso sobre la salud ósea y para retrasar o prevenir la aparición de la osteoporosis.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169332

2 - Análisis de las Fracturas de Cadera en Francia durante la Primera Cuarentena por COVID-19 en la Primavera de 2020

Paccou J, Lenne X, Bruandet A y colaboradores

University Lille; Lille University Hospital, Lille, Francia

[Analysis of Hip Fractures in France during the First COVID-19 Lockdown in Spring 2020]

JAMA Network Open 4(11):1-11, Nov 2021

Se evaluó si la cuarentena por COVID-19 en Francia se asoció con cambios en el número absoluto de fracturas de cadera, en pacientes de 50 años o más y se comprobó una disminución del 11% en la frecuencia de fracturas de cadera en mujeres y del 13% en hombres.

En el contexto del surgimiento de la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la mayoría de los países implementaron medidas estrictas de aislamiento para controlar la propagación de la enfermedad, según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En Francia, la primera cuarentena estricta comenzó el 16 de marzo y se prolongó hasta el 10 de mayo de 2020. Durante este período, se introdujeron legislaciones de emergencia, con la finalidad de que las personas permanecieran en sus hogares; solo se permitió la

continuidad de las tareas consideradas esenciales. En coincidencia, en las instituciones hospitalarias solo se mantuvieron los servicios de urgencia. En este escenario, el tratamiento de los enfermos con osteoporosis fue sumamente problemático.

En Francia se registran alrededor de 75 000 fracturas de cadera cada año. Las fracturas de cadera son las fracturas por fragilidad más frecuentes y se asocian con morbilidad elevada e índices altos de mortalidad. Por lo general, los pacientes que sufren fracturas de cadera deben ser internados y sometidos a tratamiento quirúrgico. Los efectos de la cuarentena implementada durante la pandemia por COVID-19 sobre el número de fracturas de cadera todavía no se conocen con precisión.

En el *Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women*, una investigación internacional, las fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas ocurrieron con la misma frecuencia en el hogar o en el exterior, de modo que las medidas de aislamiento implementadas por las autoridades durante la cuarentena por COVID-19 pudieron haberse asociado con aumento o con reducción de la cantidad de estas fracturas. Algunos estudios refirieron disminución o ausencia de cambios en la frecuencia de fracturas de cadera. Estos resultados discordantes ponen de manifiesto las limitaciones inherentes a los trabajos realizados en instituciones únicas, con un número limitado de pacientes. Por ende, se requieren investigaciones gran escala para establecer conclusiones firmes en este sentido. El presente estudio nacional de cohorte se realizó con la finalidad de analizar la teoría de que el número de internaciones atribuibles a fracturas de cadera, en sujetos de 50 años o más, podría haberse reducido durante la primera cuarentena implementada en Francia. El principal objetivo de la investigación fue determinar la asociación entre la primera cuarentena por COVID-19 y el número de fracturas de cadera. De manera secundaria, se realizaron análisis por subgrupos de pacientes, según la edad, el sexo y el tipo de institución (pública o privada).

Pacientes y métodos

El estudio retrospectivo se realizó con datos obtenidos del registro *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* (PMSI), la base de datos de los hospitales nacionales de Francia. En el registro se incorpora información meticolosa para todos los pacientes internados, según un sistema estandarizado de códigos. Se tuvieron en cuenta los datos en el momento del alta, las características demográficas, los códigos diagnósticos (según la *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision* [ICD-10]) y los procedimientos médicos (según la *Classification Commune des Actes Médicaux*). Para el estudio se siguieron las pautas *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

Para el estudio se incluyeron pacientes de 50 años o más internados por fracturas de cadena en el área

metropolitana de Francia, entre el 1 de enero y el 31 de julio de 2020 (período de estudio) y entre el 1 de enero y el 31 de julio de 2019 (período control).

Los sujetos con fracturas de cadera fueron aquellos que tuvieron códigos correspondientes a fracturas de cuello femoral, fracturas trocántéricas no especificadas y fracturas subtrocántéricas.

La principal variable de exposición fueron los eventos en 2020 respecto de 2019. Para los dos años de estudio se consideraron 3 intervalos: 1 de enero a 15 de marzo (antes de la cuarentena), 16 de marzo a 10 de mayo (durante la cuarentena) y 11 de mayo a 31 de julio (después de la cuarentena). Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, el tipo de hospital, la duración de la internación y la evolución clínica, incluido el deceso durante la internación. El criterio principal de valoración fue la primera internación por fractura de cadera en Francia, entre el 1 de enero y el 31 de julio de 2020. Además del grupo control principal, también se analizaron las tendencias en el número de fracturas de cadera en hombres y mujeres entre 2015 y 2019. Para el período de cuarentena se estimaron los *rate ratios* (RR) de mortalidad por cualquier causa (RRM) hospitalaria y extrahospitalaria, los cuales se compararon con los RR de internaciones (RRI) para las fracturas de cadera. Se obtuvieron datos acerca del número de decesos; otros factores clínicos, como el índice de comorbilidades de Charlson, la presencia de diabetes tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad cardiovascular, y cualquier tipo de fractura por osteoporosis, con exclusión de las fracturas craneofaciales, de columna cervical, de manos, de dedos, de pies y de tobillos, en el transcurso de los 2 años previos o durante la internación.

Los cambios en los índices de internaciones se analizaron por sexo, grupo de edad (50-59, 60-69, 70-79, 80-89 y 90 años o más) y tipo de hospital. Los RRI para el período de estudio y período control se calcularon con regresiones de Poisson.

Resultados

Globalmente, el número de fracturas de cadera aumentó de 74 844 en 2015 a 79 340 en 2019. Los índices de mortalidad a los 30 días entre adultos con fracturas de cadera se mantuvieron constantes, entre 2.58% (1934 pacientes) en 2015 y 2.37% (1881 pacientes) en 2019.

En Francia se registraron 44 767 fracturas de cadera entre enero y el 31 de julio de 2020, y 33 160 fracturas (74.07%) ocurrieron en mujeres; la edad promedio de todos los pacientes con fracturas de cadera fue de 82.9 años en promedio. Un total de 16 729 fracturas de cadera tuvieron lugar durante el período previo a la cuarentena, 10 429 ocurrieron durante la cuarentena y 17 609 ocurrieron después de la cuarentena.

Para la comparación entre 2019 y 2020 se consideraron 46 393 pacientes internados por fracturas de cadera entre enero y julio de 2019 (34 539 [74.45%] mujeres; 82.8 años en promedio).

Durante el período de cuarentena fueron internados 10 429 pacientes (7788 mujeres [74.68%]; 83.7 años en

promedio) con fracturas de cadera, en comparación con 11 782 pacientes (8756 mujeres [74.32%]; 82.9 años en promedio) durante el mismo período en 2019 (RRI de 0.89; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.86 a 0.91; $p < 0.001$). Las características de los pacientes, las comorbilidades y el tipo de fractura de cadera no difirieron entre los dos períodos de análisis. El número de fracturas de cadera no se modificó, de manera significativa, antes o después de la cuarentena, en comparación con los números correspondientes en 2019; los RRI fueron de 0.98 (IC 95%: 0.96 a 1.00; $p = 0.11$) antes de la cuarentena y de 1.0 (IC 95%: 0.98 a 1.02; $p = 0.91$) después de la cuarentena.

En los análisis estratificados por sexo y grupo de edad se observó que durante el período de cuarentena, las internaciones por fracturas de cadera disminuyeron tanto en hombres, como en mujeres. Los RRI fueron de 0.87 (IC 95%: 0.83 a 0.92; $p < 0.001$) para los hombres, y de 0.89 (IC 95%: 0.86 a 0.92; $p < 0.001$) para las mujeres.

El número de internaciones no se modificó de manera significativa antes o después de la cuarentena de 2020, en comparación con los mismos períodos de 2019, pero disminuyó levemente entre las mujeres durante el período previo a la cuarentena (de 12 721 en 2019 a 12 339 en 2020; RRI de 0.97; IC 95%: 0.95 a 0.99; $p = 0.02$).

Cuando el número absoluto de fracturas de cadera se estratificó por grupo de edad, el período de cuarentena se caracterizó por una reducción del número de fracturas de cadera en 2020, en comparación con el mismo período de 2019, en todos los grupos de edad, con excepción de los pacientes de más de 89 años (RRI de 0.97; IC 95%: 0.92 a 1.01; $p = 0.17$), para quienes el número de fracturas de cadera fue de 3317 en 2020, en comparación con 3430 en 2019.

En el grupo de pacientes de entre 80 y 89 años, en quienes se registraron las incidencias más altas de eventos esqueléticos, la frecuencia de fracturas de cadera disminuyó de 4925 en 2019 a 4370 en 2020 (RRI de 0.89; IC 95%: 0.85 a 0.92; $p < 0.001$). En el grupo de sujetos más jóvenes (entre 50 y 59 años), el número de fracturas de cadera descendió de 415 en 2019 a 303 en 2020 (RRI de 0.73; IC 95%: 0.63 a 0.85; $p < 0.001$). Globalmente, los RRI durante la cuarentena se incrementaron en la medida en que la edad aumentó.

En comparación con 2019, durante la cuarentena, las internaciones por fracturas de cadera disminuyeron en un 33% (RRI de 0.67; IC 95%: 0.63 a 0.71; $p < 0.001$) en los hospitales públicos universitarios, y en 24% (RRI de 0.76; IC 95%: 0.73 a 0.79; $p < 0.001$) en los hospitales públicos generales, pero aumentaron en un 46% (RRI de 1.46; IC 95%: 1.38 a 1.54; $p < 0.001$) en los hospitales privados con fines de lucro. En los hospitales públicos generales, en comparación con 2019, durante el período de cuarentena las internaciones disminuyeron en 5% (RRI de 0.95; IC 95%: 0.93 a 0.98; $p = 0.001$), pero aumentaron en un 15% (RRI de 1.15; IC 95%: 1.10 a 1.21; $p < 0.001$) en los hospitales privados con fines de lucro y en 13% (RRI de 1.13; IC 95%: 1.03 a 1.25; $p = 0.01$)

en hospitales privados sin fines de lucro. El análisis de Pearson no reveló correlaciones ($r = -0.030$; $p = 0.78$) entre los RRM y los RRI para las fracturas de cadera durante el período de cuarentena.

Conclusión

La pandemia de COVID-19 se asoció con situaciones de emergencia sanitaria sin precedentes; en Francia, las fracturas de cadera en sujetos de edad avanzada constituyen un problema importante de salud pública. El objetivo del presente estudio fue conocer posibles asociaciones entre la primera cuarentena por COVID-19 y el número absoluto de fracturas de cadera en pacientes de 50 años o más en ese país. Según los resultados, el período de cuarentena se asoció con una reducción del 11% en el número absoluto de fracturas de cadera en mujeres (de 8756 en 2019 a 7788 en 2020) y del 13% en hombres (de 3026 en 2019 a 2641 en 2020).

Cuando la cantidad absoluta de fracturas de cadera se analizó por grupos de edad, el período de cuarentena se vinculó con una disminución del número de fracturas de cadera en todos los grupos de edad, con excepción de los sujetos de más de 89 años. Entre los pacientes de 80 a 89 años, el número de fracturas de cadera se redujo de 4925 a 4370. Durante la cuarentena, las internaciones por fracturas de cadera disminuyeron en un 33% en hospitales públicos universitarios, y en 24% en hospitales públicos generales, pero aumentaron en un 46% en los hospitales privados con fines de lucro. A pesar de los resultados alentadores se requieren más estudios para conocer las consecuencias prolongadas de la pandemia de COVID-19 sobre la incidencia de fracturas por osteoporosis

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/169326

3 - Estudio de Serie de Casos Autocontrolados en el Reino Unido sobre el Aumento de la Tasa de Fracturas Graves luego de la Cirugía Bariátrica

Robinson D, Douglas I, Prieto-Alhambra D y colaboradores

University of Oxford, Oxford; London School of Hygiene & Tropical, Londres, Reino Unido

[Bariatric Surgery Increases the Rate of Major Fracture: Self-controlled Case Series Study in UK Clinical Practice Research Datalink]

Journal of Bone and Mineral Research 36(11):2153-2161, Nov 2021

Las fracturas graves son casi tres veces más probables en los 5 años posteriores a la realización de la cirugía bariátrica. Es fundamental identificar a los pacientes de alto riesgo de fracturas para poder tomar medidas preventivas.

La cirugía bariátrica ha demostrado ser un tratamiento muy eficaz de la obesidad grave, con disminución de los eventos cardiovasculares y de la muerte por esta causa. Además, se relaciona con la remisión de la diabetes y de la hipertensión, y la protección contra la apnea obstructiva del sueño. Sin embargo, existen posibles

efectos perjudiciales en la salud ósea, como mayor riesgo de fractura posoperatoria. Si bien los estudios actuales son contradictorios, por posibles factores de confusión, la realización de un diseño de estudio intrapersonal más sólido, denominado serie de casos autocontrolados (SCAC), ofrece la oportunidad de investigar esta asociación en un análisis intrapersonal.

El objetivo principal de la investigación fue evaluar el efecto de la cirugía bariátrica en el riesgo posoperatorio de fracturas en pacientes con obesidad, utilizando una SCAC. Los objetivos secundarios fueron identificar los determinantes del riesgo de fracturas posoperatorias y combinarlos para obtener una herramienta de predicción que permita identificar a los pacientes con riesgo de fracturas.

Métodos y pacientes

Se realizaron dos estudios retrospectivos, una SCAC y un estudio de cohorte, utilizando los registros de atención primaria y de pacientes hospitalizados en Inglaterra, entre 1997 y 2018. Fueron incluidos quienes se sometieron a una cirugía bariátrica a una edad ≥ 18 años, con un índice de masa corporal (IMC) preoperatorio ≥ 30 kg/m², y sin antecedentes de cáncer gástrico. Las fracturas se identificaron a partir de los registros de atención primaria en los 5 años anteriores (solo para la SCAC) o posteriores a la cirugía, y se clasificaron en tres categorías: cualquier fractura (primaria, en cualquier localización excepto el cráneo o los dedos), fractura grave (cadera, columna vertebral, muñeca/antebrazo o húmero proximal) y fractura periférica (pierna). Las fracturas en el mismo sitio con un intervalo mayor de 3 meses y las fracturas en lugares diferentes se consideraron fracturas separadas.

Serie de casos autocontrolados

La SCAC se llevó a cabo en pacientes que tuvieron una fractura; se elaboraron estadísticas descriptivas para toda la cohorte de individuos sometidos a cirugía bariátrica y para aquellos que experimentaron cada tipo de fractura. Se compararon las tasas de incidencia de 5 años antes (referencia) y después de la cirugía, y se calcularon las tasas de incidencia (TI) con un modelo condicional de Poisson. Se controló el aumento de la edad y el uso de bisfosfonatos variable en el tiempo. Se analizaron tres patrones de ventanas temporales de exposición posoperatoria: 0-5 años, 0-3 y 3.01-5 años, y 0-2 y 2.01-5 años. Los pacientes con múltiples cirugías con un intervalo < 5 años fueron seguidos hasta 5 años después de la última cirugía.

Cohorte

Para este análisis solo se incluyó la primera fractura posoperatoria por paciente en cada una de las tres categorías. Los predictores preoperatorios de fractura posoperatoria incluían factores de riesgo ya conocidos,

tales como la edad y el uso previo de esteroides, la diabetes tipo 2, el uso de otros fármacos para prevenir las fracturas y la situación socioeconómica desfavorable. Para cada uno se informó su asociación no ajustada con los resultados mediante una regresión logística univariada. A continuación, se aplicaron regresiones logísticas escalonadas de los factores de riesgo de fractura posoperatoria, seleccionados en el modelo multivariado final. Todos los análisis estadísticos se realizaron en la versión 15.1 de Stata (StataCorp, LLC, College Station, TX, USA).

Resultados

Se identificaron 16 493 pacientes sometidos a una cirugía bariátrica, de los cuales 5487 se consideraron aptos para la inclusión en el estudio. Los participantes tenían una media de 40 años (rango de edad de 18 a 85 años). Casi el 30% tenía diabetes tipo 2. La mayoría eran mujeres (77.8%), con una mediana de IMC (rango intercuartílico) de 43.9 (38.7-49.7) kg/m² antes de la cirugía. Las intervenciones más comunes fueron las de manga gástrica (42.4%) y las cirugías de bypass (35.0%). Los participantes que presentaron una fractura de cualquier tipo o una grave, eran mayores, tenían más probabilidades de ser tabaquistas, mujeres y haber usado antidepresivos en el último año.

Del total, los pacientes incluidos en la SCAC fueron 252 para el análisis de cualquier fractura (272 fracturas), 75 sujetos para el análisis de fracturas graves (80 fracturas) y 126 pacientes para el análisis de fracturas periféricas (135 fracturas). La tasa de fracturas graves se multiplicó casi por tres, con una TI (intervalo de confianza [IC] del 95%) de 2.70 (IC 95%: 1.31 a 5.57) en los primeros 5 años después de la cirugía bariátrica, en comparación con los 5 años antes de la intervención. La incidencia relativa de fracturas graves fue mayor en los 2 a 5 años posteriores a la cirugía (TI: 4.98; IC 95%: 1.94 a 12.78). La incidencia relativa de cualquier fractura también aumentó entre los 2 a 5 años del posoperatorio (1.73; IC 95%: 1.08 a 2.77). La incidencia relativa de fracturas periféricas no aumentó en los 5 años después de la cirugía bariátrica, en comparación con antes de la cirugía. Cuando se probaron las interacciones, solo la relación de fractura grave entre la cirugía bariátrica y el sexo fue estadísticamente significativa ($p = 0.024$). La TI de fracturas graves fue de 3.31 (IC 95%: 1.56 a 7.51) en mujeres y 0.71 (IC 95%: 0.11 a 4.68) en hombres. Este análisis estuvo limitado por el bajo número de fracturas (12) en los hombres. En el período posoperatorio de 5 años, 129 pacientes tuvieron al menos una fractura, lo que supone una incidencia acumulada de 23.5 por cada 1000 pacientes (IC 95%: 19.6 a 27.9). Del mismo modo, el número y la incidencia acumulada fueron 48 y 8.7 (IC 95%: 6.5 a 11.6), respectivamente, para las fracturas graves, y 55 y 10.0 (IC 95%: 7.6 a 13.0), en el mismo orden, para las fracturas periféricas.

En el modelo multivariado, de todos los potenciales predictores considerados, 5 se mantuvieron para la predicción de la fractura grave posoperatoria: edad, sexo femenino, región/país de residencia, uso de antiepilépticos o ansiolíticos/sedantes/hipnóticos, y uso de

antidepresivos en el último año. El sexo femenino (*odds ratio* [OR] ajustado: 3.32; IC 95%: 1.18 a 9.36) fue el factor predictivo más fuerte de fractura grave, seguido del uso de ansiolíticos/sedantes/hipnóticos (OR ajustado: 2.56; IC 95%: 1.29 a 5.05) y la edad (OR ajustado: 1.23; IC 95%: 1.09 a 1.40) por aumento de 5 años. En cuanto al riesgo de fracturas periféricas, solo se asoció con la edad y el uso de antidepresivos antes de la cirugía.

Discusión y conclusiones

Aún se sabe poco sobre la etiopatogenia de la fragilidad ósea en pacientes con obesidad, ya que varios estudios han sugerido que la obesidad es protectora frente a las fracturas de cadera, pero podría provocar mayor riesgo de fracturas periféricas, complicaciones posfractura e incluso aumentar la mortalidad.

Los resultados del estudio confirman un aumento del riesgo de fracturas de cualquier tipo y de fracturas graves en los 5 años posteriores a la cirugía bariátrica, en pacientes con obesidad. Mediante la realización de una SCAC, se identificó un aumento del riesgo casi tres veces mayor de fractura grave en los 5 años posteriores a la cirugía bariátrica, en comparación con los 5 años previos. La incidencia fue casi cinco veces mayor en comparación con el riesgo previo a la cirugía, en los 3 años posteriores a esta. La incidencia de cualquier fractura solo aumentó significativamente entre los 2 y los 5 años posoperatorios, posiblemente debido al aumento del riesgo de fracturas graves.

El análisis de la SCAC respalda los estudios de cohorte realizados previamente, en los que se ha demostrado que el riesgo de fracturas aumenta con el tiempo después de la cirugía. La ausencia de hallazgos en el análisis de las fracturas periféricas puede deberse a que el riesgo de fracturas de la parte inferior de la pierna disminuye después de la cirugía bariátrica, mientras que el riesgo de fracturas del antebrazo aumenta, por lo que el riesgo de fracturas en un lugar puede estar anulando el otro.

Los resultados de este trabajo sugieren que los pacientes sometidos a cirugía bariátrica deben ser evaluados por el riesgo de fracturas, en particular las fracturas de cadera, vértebras, húmero proximal o radio/cúbito. Además, los niveles de vitamina D y calcio deben determinarse en este grupo de pacientes, una vez dados de alta en atención primaria, para garantizar que se identifique cualquier malabsorción debida a la cirugía y que se pueda considerar el tratamiento preventivo de las fracturas. Según los resultados de este estudio, la utilización de sedantes y antidepresivos fue muy alta, y predijo un gran riesgo de fracturas, por lo tanto, sería razonable recomendar una evaluación de los riesgos y beneficios de su empleo en los pacientes que planean una cirugía bariátrica. Este análisis ha demostrado un aumento del riesgo de fracturas tras la cirugía bariátrica, y ha identificado los determinantes de riesgo de fracturas posoperatorias. La combinación de cinco variables (edad, sexo femenino, uso de sedantes/hipnóticos, uso de antidepresivos y zona de residencia) identifica con éxito a los sujetos con mayor riesgo de fracturas posoperatorias. Sin embargo, esta herramienta de evaluación necesita mayor validación externa

para poder utilizarse y seleccionar a los pacientes sometidos a cirugía bariátrica que podrían requerir estudios adicionales (por ejemplo, densitometría ósea) o seguimiento. Se necesita más investigación para determinar el riesgo-beneficio de los suplementos de calcio y vitamina D después de la cirugía bariátrica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169324

4 - Asociaciones entre la Osteoporosis y la Exposición a Medicamentos: Un Estudio Posterior a la Comercialización de la Base de Datos de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud

Batteux B, Bennis Y, Liabeuf S y colaboradores

Amiens University Medical Center, Amiens, Francia

[Associations between Osteoporosis and Drug Exposure: A Post-marketing Study of the World Health Organization Pharmacovigilance Database (VigiBase®)]

Bone 153(116137):1-11, Dic 2021

Por medio del análisis de la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, se estableció una lista exhaustiva de fármacos potencialmente asociados con la osteoporosis y con el riesgo de fracturas, y se destacaron aquellos con mecanismos farmacológicamente plausibles que conducen a la fragilidad ósea.

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica que se caracteriza por una densidad mineral ósea (DMO) disminuida, el deterioro microarquitectónico del tejido óseo y el consiguiente aumento de la fragilidad ósea, que pueden provocar fracturas óseas, la complicación principal de la osteoporosis. La osteoporosis y las fracturas óseas generan un impacto significativo sobre la salud, la calidad de vida y consecuencias económicas.

Las enfermedades o factores que llevan a la osteoporosis o a un elevado riesgo de fractura comprenden la edad, el sexo, la raza, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, el peso corporal, las alteraciones nutricionales o cualquier causa de malabsorción, la ingesta disminuida de calcio y vitamina D, las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, otras enfermedades inflamatorias, los trastornos endocrinos, los trastornos de la médula ósea, la inmovilización, los antecedentes de fracturas, el riesgo de caídas y diversos fármacos. Entre los fármacos que provocan osteoporosis o aumentan el riesgo de fracturas se encuentran los glucocorticoides sistémicos, inhalatorios y tópicos; algunos preparados hormonales como los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), los inhibidores de la aromatasa (IA) los bloqueantes del receptor de andrógenos y las hormonas tiroideas; los inhibidores de la bomba de protones (IBP), las tiazolidindionas; los antagonistas de la vitamina K (AVK), los diuréticos de asa, los inhibidores de la proteasa (IP), los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos

y nucleótidos; los opiáceos; los anticonvulsivos; los antipsicóticos; las benzodiazepinas; los antidepresivos, principalmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); la vitamina A y la heparina durante el embarazo.

Los estudios de farmacovigilancia y farmacoepidemiológicos identificaron una amplia gama de clases de fármacos asociados con riesgo osteoporótico. La seguridad de los medicamentos recientemente comercializados debe evaluarse periódicamente. Los autores analizaron una base de datos mundial de farmacovigilancia, la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el fin de: proporcionar un panorama de los fármacos de los que ya se sabe que provocan osteoporosis o aumentan el riesgo de fracturas, y detectar nuevas señales de desproporcionalidad para los fármacos asociados con osteoporosis y los posibles mecanismos subyacentes a la fragilidad ósea.

Métodos

Se realizó un análisis de desproporcionalidad de la base de datos de farmacovigilancia VigiBase® de la OMS entre el 1 de enero de 1967 y el 12 de abril de 2020.

Las variables categóricas se expresaron como número (porcentaje), y las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar.

Se comparó la frecuencia de informes sobre osteoporosis para todas las clases de fármacos identificadas como presuntos causantes con la de todos los demás agentes, y se calcularon como *odds ratio* informados (ORI), con los intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados

De los 7 594 968 informes de seguridad de casos individuales espontáneos registrados en VigiBase®, 4758 se refirieron a la osteoporosis en adultos, luego de la exclusión de los fármacos indicados para la osteoporosis, entre el 1 de enero de 1967 y el 12 de abril de 2020. La edad promedio \pm desviación estándar fue de 57.1 \pm 15.6. Los casos predominaron en las mujeres (65.9%). Se encontraron nuevas señales de desproporcionalidad con un mecanismo farmacológicamente plausible para medicamentos utilizados en neurología (levodopa [ORI: 10.18; IC 95%: 4.33 a 25.10], agonistas selectivos de la serotonina [ORI: 4.22; IC 95%: 2.34 a 7] y memantina [ORI: 4.10; IC 95%: 1.56 a 8.93]), hematología (romiplostim [ORI: 4.93; IC 95%: 1.15 a 21.10]), neumonología (macitentan [ORI: 3.02; IC 95%: 1.84 a 4.90]), oftalmología (ranibizumab [ORI: 3.31; IC 95%: 1 a 10.51]) y reumatología (tofacitinib [ORI: 3.65; IC 95%: 3 a 4.40]). La solidez de estos nuevos resultados está respaldada por los ORI significativos para la gran mayoría de los fármacos conocidos como inductores de la osteoporosis o que aumentan el riesgo de fracturas, tales como glucocorticoides, análogos de la GnRH,

IA, bloqueantes de los receptores de andrógenos, hormonas tiroideas, IBP, tiazolidindionas, AVK, diuréticos de asa, IP, inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos, así como los antiepilépticos inductores de enzimas, como los barbitúricos y derivados, los derivados de la hidantoína, los derivados de la carboxamida y los derivados de los ácidos grasos. Se encontraron fármacos con señales de desproporcionalidad identificados en el presente estudio, pero que no coincidieron con los datos de la bibliografía: imiglucerasa; inhibidores de la fosfodiesterasa-5; fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad utilizados para el tratamiento de las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, como tocilizumab, rituximab e hidroxycloquina, leflunomida, inhibidores del factor de necrosis tumoral y abatacept; interferón beta, indicado en la esclerosis múltiple, y omalizumab. Entre los fármacos sin datos clínicos ni justificación farmacológica de una posible asociación con la osteoporosis se encontraron: ácido micofenólico y sirolimus, amifampridina, tafamidis y oxibato de sodio.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio concordaron con los datos de la bibliografía, y brindaron un panorama completo de los fármacos asociados con la osteoporosis y con el riesgo de fracturas. Además, se presentaron las nuevas señales de desproporcionalidad para (1) los fármacos previamente vinculados mediante estudios clínicos con DMO disminuida o mayor riesgo de fracturas, (2) medicamentos cuyas propiedades farmacológicas justifican un posible efecto sobre el metabolismo óseo, y (3) fármacos que no pertenecen a ninguna de las categorías anteriores.

Los ORI fueron significativos para la gran mayoría de los fármacos reconocidos como inductores de la osteoporosis o que aumentan el riesgo de fracturas, como los glucocorticoides sistémicos, inhalatorios y tópicos; los análogos de la GnRH; los IA; los bloqueantes de los receptores de andrógenos; las hormonas tiroideas; los IBP; las tiazolidindionas; los AVK; los diuréticos de asa; los IP; los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos, y los antiepilépticos inductores de enzimas. Los ORI también fueron significativos para los opioides y las benzodiazepinas.

Entre los fármacos con una justificación farmacológica para un potencial efecto óseo, pero que aún no fueron investigados en estudios clínicos, se encontraron: romiplostim, macitentan, levodopa, agonistas selectivos de la serotonina, ranibizumab y tofacitinib.

Se encontraron fármacos con señales de desproporcionalidad identificados en el presente estudio, pero que no coincidieron con los datos de la bibliografía: imiglucerasa; inhibidores de la fosfodiesterasa-5; fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad utilizados para el tratamiento de las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, como tocilizumab, rituximab e

hidroxicloroquina, leflunomida, inhibidores del factor de necrosis tumoral y abatacept; interferón beta, indicado en la esclerosis múltiple, y omalizumab.

Por último, entre los agentes sin datos clínicos ni justificación farmacológica de una posible asociación con la osteoporosis se encontraron: ácido micofenólico y sirolimus, amifampridina, tafamidis y oxibato de sodio.

Entre las limitaciones de este estudio, la mayoría fueron inherentes a todos los diseños de farmacovigilancia y de casos/no casos.

En cambio, la presente investigación tiene diversas fortalezas importantes, debido a su diseño de caso/no caso. En ese sentido, se estudió la mayor base de datos de farmacovigilancia del mundo, que refleja el uso rutinario de medicamentos. El diseño de casos/no casos es un medio validado para investigar la desproporcionalidad entre informes y medicamentos.

En conclusión, se estableció una lista exhaustiva de fármacos potencialmente asociados con la osteoporosis y se destacaron aquellos con mecanismos farmacológicamente plausibles que conducen a la fragilidad ósea. Estos hallazgos podrían allanar el camino para la exploración adicional de estos mecanismos.



+ Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resic.php/169316

5 - ¿La Teriparatida Es un Tratamiento Efectivo para la Osteonecrosis Maxilar Relacionada con la Medicación? Reseña Sistemática y Metanálisis

Dos Santos Ferreira L, Abreu L, Vasconcelos A y colaboradores

Universidade Federal de Pelotas, Pelotas; Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte; Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brasil

[Is Teriparatide Therapy Effective for Medication-related Osteonecrosis of the Jaw? A Systematic Review and Meta-analysis]

Osteoporosis International 332(12):2449-2459, Dic 2021

Los individuos en tratamiento con teriparatida asociado con otro método terapéutico, presentaron mayor probabilidad de resolución total de la osteonecrosis que aquellos que tuvieron tratamiento único con teriparatida.

Según la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, la osteonecrosis del maxilar relacionada con la medicación (OMRM) es una complicación oral en individuos que presentan tratamiento actual o previo con un agente antirresortivo o antiangiogénico, con exposición ósea y evolución mayor de 8 semanas. La incidencia, según un informe, estuvo entre el 1% y el 15% de los pacientes con cáncer tratados con un bisfosfonato o con denosumab, mientras que dicho intervalo fue de entre 0% a 0.01% en pacientes tratados por osteoporosis.

Los estudios actuales informan que la incidencia de OMRM en pacientes con metástasis ósea tratados secuencialmente con bisfosfonatos y denosumab, fue

del 6.7% en el grupo de solo bisfosfonato y del 10% en los tratados con denosumab.

El tratamiento en los estadios iniciales consiste en un enfoque conservador, con higiene oral con antisépticos, antibióticos y desbridamiento leve del hueso necrótico.

Sin embargo, el fracaso del tratamiento convencional ha motivado la búsqueda de otras alternativas, como el tratamiento con parathormona (PTH) recombinante. La teriparatida es una molécula que está conformada por los primeros 34 aminoácidos de la PTH, y que tendría acción mediante la estimulación intermitente del receptor 1 de PTH a nivel osteoblástico y de sus precursores, lo que produciría mayor actividad anabólica que catabólica a nivel óseo. Un estudio informó que la acción de este fármaco aumentó la densidad ósea y redujo el defecto óseo en el 80% de los individuos con OMRM.

El presente estudio evaluó a la teriparatida y su efecto sobre esta enfermedad.

Métodos

Se llevó a cabo una reseña sistemática y metanálisis de estudios clínicos y observacionales, sobre la efectividad del tratamiento con teriparatida en pacientes con OMRM.

Se realizaron búsquedas en diciembre de 2020 en PubMed, Scopus y Ovid, entre otras bases de datos.

Los criterios de elegibilidad fueron artículos de informe de casos, series de casos o ensayos clínicos con tratamiento con teriparatida en pacientes con OMRM.

Resultados

La búsqueda de las bases de datos brindó 283 referencias, de las cuales, luego de la selección, fueron elegidos 26 estudios que cumplían los criterios, a saber, 18 informes de casos, 3 series de casos y 5 ensayos clínicos. En total se incluyeron 111 pacientes con OMRM.

Los artículos fueron de cuatro continentes, de 11 países, con la mayoría de los casos informados en Asia (77.5%), y luego Oceanía, Europa y América.

Noventa y un pacientes fueron mujeres y 20 fueron hombres, con una edad promedio de diagnóstico de 76.54 años. En cuanto a la causa de uso de agentes resortivos, el 76.5% tenía osteoporosis, el 20.3% presentaba neoplasias malignas, el 1.6% presentaba osteopenia y el 1.6%, osteoporosis con neoplasia maligna.

La comorbilidad más frecuentemente mencionada fue el tratamiento crónico con corticoides, luego diabetes, quimioterapia, artritis reumatoidea, hábito tabáquico y consumo de alcohol, entre otras. Las causas que desencadenaron la aparición de OMRM en orden de frecuencia fueron la extracción (61.7%), la colocación de implantes y la periodontitis. La ubicación más frecuentemente afectada fue la mandíbula, con 75.8% de los casos, y luego el maxilar con 22.2%. En cuanto al estadio de la OMRM, el estadio 2 sería el más prevalente, con el 61.3% de los casos, y luego el estadio 3 con el 24.3%. Los fármacos utilizados fueron bisfosfonatos (98.2%) y denosumab (1.8%). La duración promedio del uso de fármacos fue de 52.8 meses para los bisfosfonatos y de 4 meses para el denosumab. Las vías

de administración fueron bisfosfonatos por oral en el 94.4%, bisfosfonatos por vía intravenosa en el 4.4% y subcutánea en el caso de denosumab.

Se informó uso previo de teriparatida en 42 casos, y el tratamiento más frecuentemente utilizado fue el conservador (90.5%). En relación con la conducta con respecto al tratamiento de la lesión, en 52 casos el agente farmacológico asociado con la enfermedad fue abandonado y se inició la teriparatida. En 59 casos se inició solamente teriparatida. El tiempo promedio de tratamiento con teriparatida fue de 7.3 meses. Sesenta y seis casos (59.5%) presentaron resolución total de las lesiones, 12 (10.8%) tuvieron resolución parcial y el 20.7% no presentó resolución de las lesiones; el 1.8% de los pacientes presentó eventos adversos.

El promedio de tiempo de seguimiento fue de 8.7 meses. El análisis de regresión demostró que los individuos con estadio 1 tuvieron 1.21 veces más probabilidad de lograr resolución total de la osteonecrosis que los individuos con estadio 3. Los pacientes con tratamiento con teriparatida en asociación con otro abordaje presentaron 1.21 veces más probabilidad de lograr resolución total de la osteonecrosis que aquellos que tuvieron solo tratamiento con teriparatida. No se observó diferencia en la resolución total de la OMRM en pacientes tratados con teriparatida, con respecto a individuos con o sin tratamiento previo.

Además, no se encontró diferencia en cuanto a la resolución total entre aquellos con teriparatida como monoterapia, en comparación con pacientes que recibieron teriparatida más tratamiento conservador.

Discusión

La presente reseña sistemática evaluó la evidencia disponible en cuanto a OMRM en pacientes tratados con teriparatida. En total, fueron incluidos 111 individuos en 26 estudios, con la mayoría de los casos en Asia.

Las mujeres, con una edad promedio de 76.54 años, fueron las más afectadas. La OMRM es una enfermedad observada con más frecuencia en mujeres, no necesariamente por motivos biológicos, sino por las enfermedades subyacentes como osteoporosis y cáncer de mama.

En un estudio, aproximadamente el 65.6% de las participantes con OMRM fueron mujeres.

La preponderancia en esta enfermedad en mujeres puede estar relacionada con una mayor incidencia de cáncer de mama, y se asociaría con metástasis ósea en mujeres, con indicación de bisfosfonatos como tratamiento prioritario en estos casos.

Es sabido que la población femenina representa una parte importante de los usuarios de agentes antiresortivos, principalmente por osteoporosis. La osteoporosis afectaría a 200 millones de mujeres a nivel mundial. Las lesiones se ubicaron más frecuentemente a

nivel mandibular, con un promedio de evolución de casi 5 meses. Según un estudio, hasta el 73% de los casos que presentaron osteonecrosis tienen lesiones a nivel mandibular.

La presencia de circulación por una única arteria hace que la mandíbula tenga mayor tendencia a la necrosis y su infección. Las extracciones dentales serían la principal causa. En presencia de fármacos resortivos, el retraso en la curación luego del procedimiento quirúrgico se pone de manifiesto, y esto altera la homeostasis tisular y la remodelación ósea.

La extracción sería, según una reseña, el factor precipitante más común para la aparición de necrosis ósea, y se ha señalado que el riesgo de OMRM luego de una extracción dental en pacientes tratados con bisfosfonatos es del 0.5%.

La teriparatida se aprobó en dosis de 20 µg/día durante 18 meses y no más de 24 meses (con alguna excepción). La duración puede depender de la decisión del médico, aunque no existiría un régimen único aceptado actualmente. La administración prolongada de este agente (de 6 meses) sería beneficiosa para la curación de la herida, pero la carga económica de este tratamiento puede obstaculizar su uso.

En esta reseña, la duración promedio del tratamiento con teriparatida fue de aproximadamente 7 meses, y el 59.5% de los pacientes presentaron resolución total. Un investigador informó que, en pacientes oncológicos, la teriparatida no se asoció con problemas de seguridad. Además, hubo pocos eventos adversos graves y no hubo casos de nueva neoplasia o empeoramiento de neoplasia previa.

Existe un número de factores de riesgo sistémicos asociados con el aumento en el riesgo de OMRM. Según varios estudios, el uso crónico de corticoides, la quimioterapia y la diabetes fueron las comorbilidades más comunes en pacientes con OMRM. El envejecimiento podría explicar la aparición de múltiples comorbilidades (como factores dentales y sistémicos), que generarían un pico en el riesgo de aparición de esta enfermedad. Sin embargo, algunos estudios aportan evidencia de que las comorbilidades sistémicas no interferirían con la resolución de la OMRM si se encuentran en tratamiento con teriparatida.

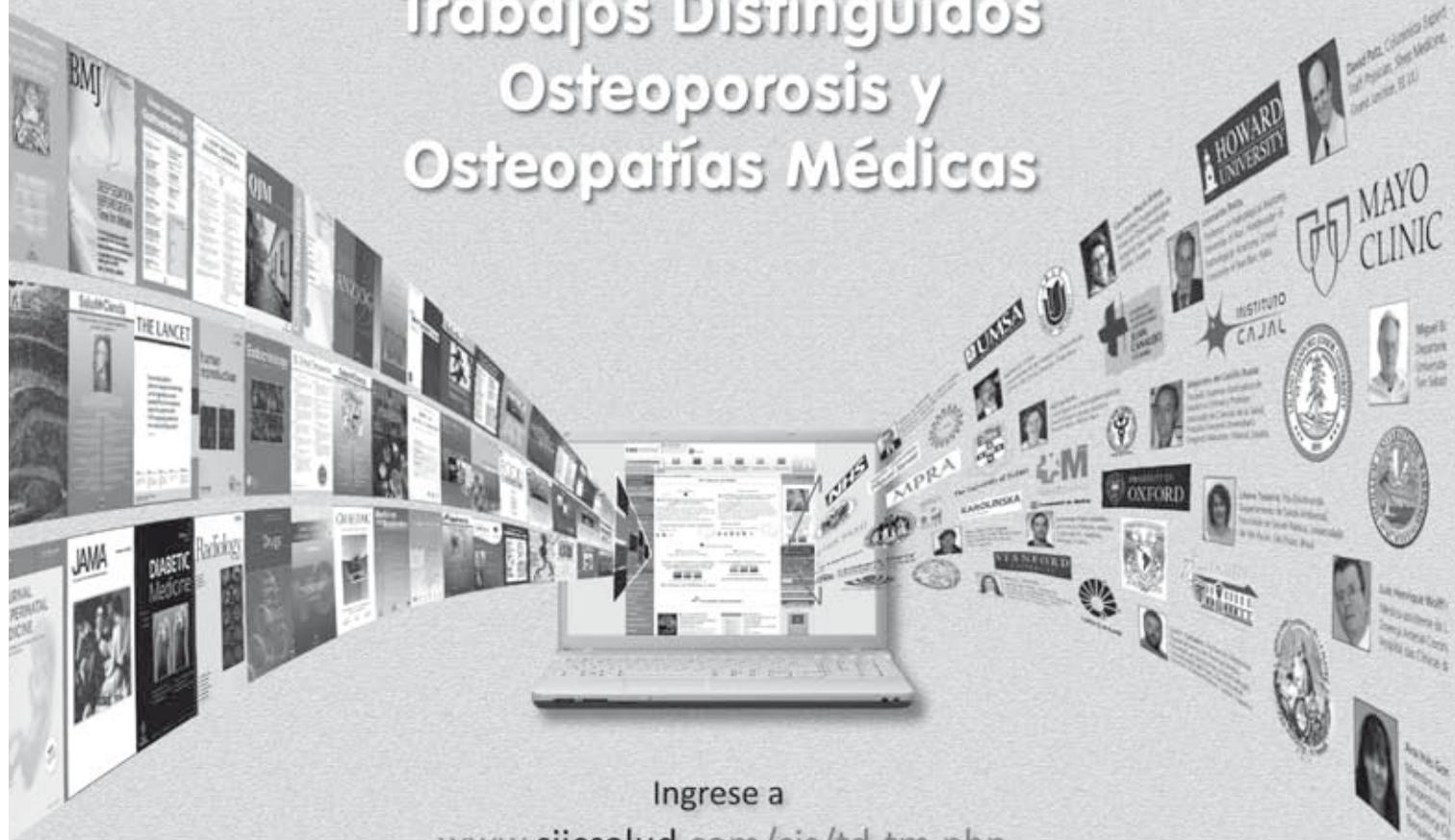
Varios estudios habrían demostrado que el tipo de agente resortivo y la duración podrían influir sobre el riesgo de aparición de OMRM, y este riesgo debería ser interpretado como dependiente de la dosis. Los resultados del presente estudio revelaron mayor tiempo de uso de bisfosfonato (52.8 meses).

En general, los bisfosfonatos son inhibidores potentes de la resorción ósea. Los bisfosfonatos que contienen nitrógeno son muy potentes, y el ácido zoledrónico es más potente que las formas orales. Los individuos que tuvieron tratamiento con teriparatida en asociación con otro método terapéutico presentaron 1.21 veces mayor probabilidad de lograr resolución total de la osteonecrosis, que aquellos que tuvieron tratamiento solo con teriparatida. Estos métodos asociados incluyeron tratamiento antibiótico y abordajes quirúrgicos y con láser.



Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingresa a

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

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

El presente estudio, además, observó que los pacientes con OMRM en estadio 1 tenían 1.185 veces mayor probabilidad de lograr resolución total que aquellos en estadio 3. El estadio 1 se define como la presencia de hueso expuesto necrótico y fístulas en pacientes que se encuentran asintomáticos y no tienen evidencia de infección, mientras que el estadio 3 se caracteriza por exposición de tejido necrótico o fístula en individuos con dolor, infección y alguna se las características siguientes: exposición de hueso necrótico que se extiende más allá de la región del alvéolo óseo que resulta en fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oral antral u oral nasal, entre otras. Los casos más informados fueron pacientes con osteoporosis que tuvieron tratamiento oral con bisfosfonatos, un agente resortivo menos potente.

Conclusiones

Los autores concluyen en que los individuos bajo tratamiento con teriparatida asociada con otro método terapéutico, presentaron mayor probabilidad de resolución total de la osteonecrosis que aquellos que tuvieron tratamiento único con teriparatida. Además, consideran que son necesarios más estudios de alta calidad para apoyar los hallazgos mencionados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169322

6 - Inicio de Tratamiento con Agentes Dirigidos al Hueso en Pacientes con Metástasis Óseas y Cáncer de Mama o de Próstata Resistente a la Castración Tratados Activamente en la Práctica Clínica Habitual en Europa

von Moos R, Lewis K, Seesaghur A y colaboradores

Kantonsspital Graubünden, Suiza; Adelphi Real World, Bollington; Amgen Ltd, Uxbridge, Reino Unido

[Initiation of Bone-targeted Agents in Patients with Bone Metastases and Breast or Castrate-resistant Prostate Cancer Actively Treated in Routine Clinical Practice in Europe]

Bone 154(116243):1-11, Ene 2022

A pesar de las orientaciones de la European Society for Medical Oncology (ESMO) sobre la protección ósea con independencia de la enfermedad sintomática, el dolor óseo en el momento del diagnóstico de las metástasis óseas pareció ser el factor desencadenante para el comienzo de la terapia con agentes dirigidos al hueso.

Las metástasis óseas (MO) son frecuentes en los tumores óseos. Se estima que se producen en el 58% de los pacientes con cáncer de mama (CM) avanzado y en casi todos (90%) aquellos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) metastásico. Los

eventos relacionados con el esqueleto (ERE) se definen generalmente como la necesidad de radiación o cirugía ósea, fractura patológica, compresión de la médula espinal o hipercalcemia. Los pacientes con cáncer pueden experimentar varios ERE durante su enfermedad, con fracturas patológicas en el 10% al 30% de los casos.

Los ensayos clínicos aleatorizados demostraron que los agentes dirigidos al hueso (ADH), como los bisfosfonatos (por ejemplo, el ácido zoledrónico) y los inhibidores del ligando del activador del factor nuclear kappa-B (RANKL) (por ejemplo, el denosumab) reducen la incidencia de los ERE y retrasan su aparición. Las normas clínicas actuales recomiendan el uso de ADH (bisfosfonatos o denosumab) en los pacientes con cáncer para la protección ósea, con el objetivo de retrasar el primer ERE y reducir las complicaciones subsiguientes de la enfermedad ósea metastásica. Al respecto, la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomienda que el tratamiento con ADH comience en cuanto se diagnostiquen definitivamente las MO y que se inicie en todos los pacientes con CM y CPRC, sean sintomáticos o no. El objetivo de este estudio fue determinar el inicio de los ADH luego del diagnóstico de MO en la práctica clínica habitual en Europa, mediante los datos de encuestas dirigidas a los médicos y las historias clínicas de los pacientes comunicadas por una muestra de médicos radicados en Europa que tratan a pacientes con CM o CPRC metastásicos, con terapia oncológica en la práctica clínica habitual.

Métodos

Este estudio fue un análisis secundario de datos puntuales de la base de datos *Adelphi Advanced Breast and Prostate Cancer Disease-Specific Programmes* (DSP).

Se analizaron los datos de 1364 pacientes con CM y 1161 con CPRC y MO bajo terapia oncológica, atendidos en hospitales de seis países europeos (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido). La información de la base de datos DSP provino de los oncólogos o urólogos. Los datos sobre los puntos de vista, los factores que influyeron en las decisiones y las experiencias de los médicos en el tratamiento de los pacientes con CM y cáncer de próstata se obtuvieron mediante un cuestionario en internet, mientras que los correspondientes a los de los pacientes elegibles consecutivos se extrajeron de las historias clínicas y se comunicaron por los médicos mediante formularios electrónicos estandarizados.

Las historias clínicas de los pacientes indicaron cómo se reflejaban las decisiones de los profesionales en la práctica clínica habitual. La adhesión a las normas de la ESMO de 2014 se definió como un registro médico de una primera indicación de un ADH dentro de los 90 días (< 90 días) del diagnóstico de MO. En cambio, la falta de adhesión se definió como la indicación a los 90 días o más (≥ 90 días) del diagnóstico de MO (retraso en el inicio de los ADH) o la ausencia de registro de estos agentes.

Se utilizó un modelo de regresión logística para predecir el inicio de los ADH en pacientes con CM o CPRC y el diagnóstico de MO.

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

Resultados

Un total de 731 médicos, entre ellos 600 oncólogos y 131 urólogos, proporcionaron información sobre sus puntos de vista y experiencias en el tratamiento de pacientes con CM o cáncer de próstata mediante una encuesta. De los 600 oncólogos participantes, 336 aportaron datos sobre pacientes con CM y 264 sobre pacientes con CPRC. En este análisis se incluyeron 2525 pacientes con diagnóstico de MO y CM ($n = 1364$) o CPRC ($n = 1161$). La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca. La media (desviación estándar [DE]) del tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer primario hasta la fecha de recolección de los datos fue de 28.7 (44.8) meses para los pacientes con CM, de 29.2 (34.5) meses para los enfermos con CPRC tratados por oncólogos y de 41 (44.2) meses para los pacientes con CPRC tratados por urólogos, respectivamente. La media (DE) del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de MO fue de 11.1 (16.2) meses y de 14.8 (17.7) meses para los pacientes con CM y de CPRC, respectivamente. En el momento del diagnóstico de MO, el 53.2% de las personas con CM solo tenía MO, casi dos tercios de las MO fueron no vertebrales (63.9%) y el 59.7% tuvo más de un sitio de MO. Más del 80% de los pacientes con CM informó de dolor óseo en el momento del diagnóstico de las MO. En el momento del diagnóstico de las MO, casi dos tercios de los pacientes con CPRC (63.4%) solo tenían MO, el 66.4% fue no vertebral y alrededor del 61.6% de los pacientes tuvo más de un sitio de MO. Más del 76% de los pacientes con CPRC experimentó dolor óseo al momento del diagnóstico de MO.

Las prácticas de prescripción sobre el inicio de la terapia con ADH, el momento y la elección del tratamiento y qué paciente debe recibirlo, variaron según el tipo de tumor y la especialidad del médico. Dentro de los 3 meses del diagnóstico de MO, el 74% de los pacientes con CM y el 51% de aquellos con CPRC habían iniciado el tratamiento con un ADH. Se observó que el 46.3% de los pacientes con CPRC tratados por oncólogos no siguió las directrices sobre el inicio de la terapia con ADH, y casi dos tercios de los enfermos con CPRC tratados por urólogos (62.3%) no iniciaron los ADH o lo hicieron con retraso. Alrededor del 12% de los pacientes con CM y el 23% de aquellos con CPRC no recibieron un ADH luego del diagnóstico de MO.

Independientemente del tipo de tumor (CM o CPRC), la mayoría de los médicos prescribieron denosumab o ácido zoledrónico como primera terapia con ADH. Los oncólogos y los urólogos indicaron que el dolor óseo fue el principal factor de decisión para iniciar el tratamiento con ADH. La presencia de complicaciones óseas y de dolor óseo en el momento del diagnóstico de las MO fueron factores predictivos significativos para el inicio de la terapia con ADH, independientemente del tipo de tumor. En los pacientes con CM, los factores que se asociaron positivamente ($p < 0.05$) con el inicio de la terapia con ADH fueron la ausencia de antecedentes de enfermedad/insuficiencia renal, el diagnóstico de MO en el momento del diagnóstico del tumor primario, las complicaciones óseas en el momento del diagnóstico de MO, la presencia de más de un sitio de MO, la presencia de solo MO no vertebrales y el dolor óseo en el momento del diagnóstico de MO. En los pacientes con CPRC, los factores significativos ($p < 0.05$) para el inicio de la terapia con ADH

fueron la especialidad del médico, la atención en Alemania, las complicaciones óseas en el momento del diagnóstico de la MO, el dolor óseo en el momento del diagnóstico de la MO y el tratamiento previo con terapia emergente.

Conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio indicaron que las prácticas de prescripción sobre el inicio de un ADH, el momento y la elección de la primera terapia con ADH y quién debe recibirla, variaron según el tipo de tumor y la especialidad del médico. Alrededor de tres cuartas partes de las mujeres con MO por CM y la mitad de los hombres con MO por CPRC recibieron su primer tratamiento con ADH en los tres meses siguientes al diagnóstico de la MO, en concordancia con las recomendaciones. A pesar de las orientaciones de la ESMO sobre la protección ósea con independencia de la enfermedad sintomática, el dolor óseo en el momento del diagnóstico de la MO pareció ser el factor desencadenante para el comienzo de la terapia con ADH. Estos datos indican que los juicios clínicos y la comunicación de los pacientes de su dolor a sus médicos contribuyeron en la decisión de prescribir la terapia de protección ósea en enfermos oncológicos. Lo que fue indicado inicialmente. Al igual que en la presente investigación, otras han demostrado que las fracturas vertebrales suelen no informarse en los reportes radiográficos a pesar de estar presentes. Los resultados de este estudio destacan que existe una falla en la comunicación y el registro de la información entre el equipo de salud encargado de la hospitalización del paciente y los profesionales de atención primaria que seguirán al paciente de forma ambulatoria. Esto compromete el abordaje de la enfermedad, en este caso de la osteoporosis, y tiene consecuencias perjudiciales para el paciente y costos elevados para el sistema de salud. Esto destaca la importancia de auditar, controlar y capacitar de forma continua al equipo de salud para mejorar la calidad de la atención.

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentran la falta de comparación entre pacientes con fractura de cadera sometidos a APTC y aquellos que no fueron sometidos a este estudio de imagen. Además, la naturaleza de las imágenes de APTC llevó a una evaluación limitada de las vértebras lumbares, probablemente subestimando la prevalencia de fracturas vertebrales. Los resultados del presente estudio indican que numerosos pacientes hospitalizados por fractura de cadera tienen fracturas vertebrales no diagnosticadas. En estos casos, la APTC realizada debido al riesgo de embolia pulmonar permite detectar la presencia de fracturas vertebrales y, por lo tanto, aumentar las tasas de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, es necesario comprobar la eficacia de esta estrategia.

7 - Lesión en la Médula Espinal: Ácido Zoledrónico y Pérdida Ósea

Edwards W, Haider I, Schnitzer T y colaboradores

Journal of Bone and Mineral Research 36(11):2127-2138, Nov 2021

La pérdida ósea tras una lesión de la médula espinal (LME), es una complicación que se produce por debajo del nivel de la lesión, fundamentalmente a nivel proximal en el fémur y la tibia, secundaria a la disminución de la función motora y a los cambios neurogénicos y hormonales. Los biomarcadores de resorción ósea aumentan y permanecen elevados hasta 6 meses después de una LME, mientras que los biomarcadores de formación ósea no muestran cambios. La consecuencia de estos cambios es el aumento del riesgo de fracturas, que se asocia con más morbilidad, menos autonomía y aumento de los gastos en salud. Además, contribuyen de forma independiente a la mortalidad.

Los objetivos de este estudio fueron explorar el momento y la frecuencia de administración del ácido zoledrónico (un potente bisfosfonato de tercera generación), después de una LME, como tratamiento preventivo de la pérdida ósea luego de una LME.

Se realizó un ensayo controlado y aleatorizado (ECA) en un solo centro y a doble ciego.

Los principales criterios de inclusión fueron ser mayor de 18 años y tener una LME en los 120 días previos al momento de la selección. No fueron incluidos pacientes con endocrinopatías, ni tampoco aquellos con dificultades para deambular de forma independiente. Durante el primer año, los participantes fueron aleatorizados en dos grupos de 30 personas, y en el segundo año fueron aleatorizados dentro de su grupo, lo que dio lugar a cuatro grupos de tratamiento: ácido zoledrónico ambos años (Z-Z); ácido zoledrónico en el año 1, placebo en el año 2 (Z-P); placebo en el año 1, ácido zoledrónico en el año 2 (P-Z), y placebo en ambos años (P-P). Se obtuvieron estudio de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) de la columna lumbar y las caderas bilaterales, al inicio y en los meses 3, 6, 12, 18 y 24. Para la interpretación de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna vertebral requirieron un mínimo de dos vértebras sin instrumentar y sin anomalías graves. Se realizaron tomografías computarizadas (TC) de la rodilla al inicio y en los meses 3, 6, 12, 18 y 24. Además, se obtuvieron muestras de suero en los mismos meses que los estudios de imágenes.

Se estudiaron tres biomarcadores específicos del metabolismo óseo: un marcador de resorción ósea, el telopéptido C reticulado de colágeno tipo 1 (CTX1), y dos marcadores de formación ósea, el propéptido N-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) y la fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP).

Se utilizaron estadísticas descriptivas para describir la muestra del estudio. Se evaluaron los valores de p nominales y se consideraron estadísticamente significativos a los valores de $p < 0.05$.

Según los criterios de inclusión, 60 pacientes formaron parte del estudio. Fueron asignados al azar a dos grupos, a los que se les administró ácido zoledrónico ($n = 30$) o placebo ($n = 30$). En ambos grupos predominó el sexo masculino, con una media de edad de 37.8 años. Cuarenta y nueve participantes completaron la visita final del mes 24. Se analizaron todos los datos de DXA disponibles al inicio ($n = 59$), al mes 12 ($n = 44$) y al mes 24 ($n = 45$); además, se analizaron las imágenes de TC del fémur distal y la tibia proximal al inicio ($n = 59$), en el mes 12 ($n = 44$) y en el mes 24 ($n = 47$). Los datos de seguimiento de los biomarcadores estaban disponibles para 44 participantes al mes 12 y para 46 individuos al mes 24.

En la evaluación del primer año, demostraron un efecto significativo del tratamiento sobre las medidas de DMO derivadas de la DXA ($p \leq 0.001$). Después de 12 meses de tratamiento, los participantes que recibieron placebo perdieron un $12.8\% \pm 16.2\%$ y $11.3\% \pm 11.0\%$ de DMO en la cadera total y en el cuello femoral, mientras que los que recibieron ácido zoledrónico perdieron $2.2\% \pm 6.7\%$ y $1.7\% \pm 5.3\%$, respectivamente. El grupo que recibió placebo mostró una pequeña disminución de la DMO en la columna vertebral a los 12 meses ($2.3\% \pm 10.1\%$), mientras que el grupo de ácido zoledrónico mostró un aumento neto en la misma región ($+2.7\% \pm 4.3\%$). En el fémur, se atenuaron las pérdidas de DMO integral epifisaria ($p = 0.003$), la DMO integral ($p = 0.007$), la DMO trabecular ($p = 0.033$), la DMO cortical ($p = 0.001$), el volumen óseo (VO) cortical ($p = 0.001$) y el índice de resistencia a la torsión (IRT) ($p = 0.002$), así como la DMO integral metafisaria ($p = 0.042$). Los participantes que recibieron ácido zoledrónico experimentaron pérdidas medias de entre el 4.7% y el 18.6%, mientras que los que recibieron placebo perdieron entre el 8.9% y el 39.5%.

Se observaron resultados similares en la tibia proximal. Luego del segundo año, los participantes que solo recibieron placebo (grupo P-P) demostraron pérdidas en la DMO total de la cadera y del cuello del fémur de un $21.8\% \pm 16.2\%$ y $16.8\% \pm 14.9\%$ a los 24 meses, respectivamente. Por otro lado, los participantes que recibieron dos infusiones anuales del fármaco (grupo Z-Z) demostraron cambios del 0.6% al 14.2% y del 1.4% al 11.4% en la cadera total y el cuello del fémur, respectivamente.

En el grupo que recibió una única infusión de fármacos al inicio (grupo Z-P), los cambios fueron del 6.0% al 17.0% y del 3.2% al 9.2% en la cadera total y el cuello del fémur, en el mismo orden. Se observaron mejoras en la DMO de la columna vertebral a los 24 meses para una única infusión del fármaco al inicio ($+5.4\% \pm 7.1\%$), así como para dos infusiones anuales ($+5.7\% \pm 4.1\%$), y estos cambios fueron significativos en relación con el grupo que solo recibió placebo, que demostró una pérdida media en la DMO de la columna vertebral ($2.0\% \pm 10.2\%$). Cabe señalar que incluso los participantes que recibieron dos infusiones anuales de ácido zoledrónico demostraron grandes reducciones en las medidas de

TC, con pérdidas medias que oscilaron entre el 7.1% y el 30.9%.

Los participantes que recibieron dos infusiones anuales de ácido zoledrónico (Z-Z) tuvieron biomarcadores más bajos, en comparación con los participantes que recibieron solo placebo (P-P) y ácido zoledrónico seguido de placebo (Z-P). El CTX-1 fue de 0.06 ± 0.08 ng/ml en el grupo Z-Z, frente a 0.14 ± 0.14 ng/ml ($p = 0.019$) en el grupo P-P y 0.21 ± 0.25 ng/ml ($p = 0.018$) en el grupo Z-P. Del mismo modo, el grupo Z-Z demostró una medida de P1NP de 29.3 ± 10.9 ng/ml, frente a 59.5 ± 33.3 ng/ml ($p = 0.006$) en el grupo P-P y 65.1 ± 0.1 ng/ml ($p = 0.004$) en el grupo Z-P. Por último, los niveles de BSAP fueron de 11.0 ± 3.1 µg/ml en el grupo Z-Z, frente a 14.0 ± 5.7 (p = 0.045) en el grupo P-P y 15.0 ± 4.4 (p = 0.020) µg/ml en el grupo Z-P. También se observaron niveles reducidos de P1NP en los participantes que recibieron placebo en el año 1 seguido de ácido zoledrónico en el año 2 (30.8 ± 20.7 ng/ml), en comparación con los individuos que solo recibieron placebo (59.5 ± 33.3 ng/ml; p = 0.043).

En cuanto a la seguridad, en este estudio no se produjeron problemas imprevistos. De los 60 participantes tratados, 59 (98%) informaron al menos un evento adverso (EA). En ambos años del estudio se notificaron 411 EA, incluidos 53 eventos graves. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a la frecuencia o los tipos de EA en el año 1 y el año 2.

Al momento no existe un tratamiento estándar para las secuelas de pérdida ósea y las fracturas asociadas con la LME. Este es el primer estudio en personas con LME que examina la durabilidad de 2 años de una sola infusión de ácido zoledrónico, la eficacia de una segunda infusión anual y las respuestas al tratamiento retardado.

En comparación con el placebo, una única infusión de ácido zoledrónico atenuó la pérdida ósea en la cadera (cadera total y cuello del fémur) y la rodilla (fémur distal y tibia proximal) a los 12 meses; se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento y placebo a los 24 meses para la pérdida ósea en la cadera, pero no en la rodilla. Además, una única infusión administrada 12 meses después de la LME no atenuó significativamente la pérdida ósea a los 24 meses, en comparación con el placebo solamente. En cuanto a los biomarcadores, las diferencias significativas se observaron a los 24 meses y fueron mayores entre los participantes que recibieron dos infusiones anuales de ácido zoledrónico y los que recibieron 2 años de placebo. En todos los grupos, los niveles de CTX y P1NP fueron mayores al inicio del estudio, pero disminuyeron rápidamente a lo largo de este. Esto también concuerda con la observación de que los cambios minerales óseos son más rápidos poco después de la lesión, y posteriormente se ralentizan. En lo que respecta a la seguridad, la incidencia de la mayoría de los EA fue similar entre los que recibieron ácido zoledrónico y

placebo, y los acontecimientos más frecuentes fueron los esperados para una población con LME.

La prevención temprana de la pérdida ósea en esta población podría desempeñar un papel importante en la prevención de comorbilidades. El ácido zoledrónico puede representar un tratamiento eficaz de primera línea para prevenir la pérdida de masa ósea y las fracturas tras una LME.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169323

8 - Diagnóstico y Papel de la Vitamina D en la Fractura Osteoporótica

Chevalley T, Brandi M, Rizzoli R y colaboradores

Osteoporosis International 32(10):1921-1935, Oct 2021

Con el envejecimiento de la población, las fracturas por fragilidad y osteoporosis representan un importante desafío en cuanto a la salud. Las fracturas de cadera contabilizan una cantidad significativa en términos de morbilidad y costos. El 30% de los pacientes presenta incapacidad permanente y el 40% pierde la capacidad de caminar de manera independiente, mientras que el 80% tiene dependencia para las actividades de la vida cotidiana.

Las fracturas por fragilidad totales se encuentran en aumento en al menos 5 países de la Unión Europea.

Entre los varios factores de riesgo para estas fracturas, el déficit de vitamina D jugaría un papel significativo. La vitamina D es una sustancia pleiotrópica, con receptores y efectos en varios tejidos, y su déficit se ve implicado en la alteración de la función muscular y el riesgo de caídas.

El presente estudio evaluó el papel del déficit de vitamina D en la fisiopatología y recuperación de las fracturas por fragilidad.

Se organizó un grupo de trabajo de expertos, con el auspicio de la *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO), pertenecientes a varias especialidades (cirujanos ortopédicos, especialistas en rehabilitación física, reumatólogos, entre otros). Este grupo revisó la literatura enfocándose en la evaluación de la vitamina D y la necesidad de métodos de determinación adecuados, la prevalencia del déficit y la insuficiencia de vitamina D en pacientes internados en guardia ortopédica, el papel de la vitamina D en la curación de fracturas y la osteointegración, entre otros.

Se dio especial énfasis a la prevalencia del déficit de vitamina D en la población con fracturas y en el enfoque para su corrección.

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

El colecalciferol (vitamina D3) y el ergocalciferol (D2) son las dos formas principales de la vitamina D que difieren en la estructura de la cadena.

La vitamina D3 es la forma de vitamina sintetizada por los animales, pero tanto la vitamina D3 como la vitamina D2 pueden ser obtenidas en pequeñas cantidades a partir de la dieta. Las fuentes de la dieta generalmente representan entre el 10% y el 20% del total de vitamina D; entre ellas, los pescados grasos, el aceite de hígado de pescado y la yema de huevo contienen la mayor concentración.

La síntesis de vitamina D comienza en la piel, transformando la forma de previtamina D3 que luego se convierte a nivel hepático en 25-hidroxivitamina D (25[OH]D, calcifediol). Esta forma luego es hidroxilada a la forma bioactiva a nivel renal, la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]₂D).

La medición de los niveles séricos circulantes 25(OH)D para evaluar el estado de vitamina D en pacientes en riesgo de déficit, debería realizarse con un método confiable y estandarizado.

El programa de estandarización de la vitamina D desarrolló un sistema de referencia que incluye métodos diagnósticos, con el objetivo de que los laboratorios no solo informen los mismos valores, sino también la concentración verdadera.

La medición de 1,25(OH)₂D no debería ser utilizada para evaluar el estado de la vitamina D debido a su regulación ajustada y su corta vida media. Esta determinación es a menudo normal en pacientes con déficit y podría verse incluso elevada por hiperparatiroidismo secundario. Podría ser útil en la evaluación de la hipercalcemia no mediada por parathormona (PTH) o la osteomalacia inducida por tumores, entre otras. La 25(OH)D libre, no unida a la proteína ligada a vitamina D ni a albúmina, puede ser calculada. Tanto las concentraciones de 25(OH)D como de 1,25(OH)₂D están vinculadas de manera significativa. El estado de vitamina D puede ser evaluado por la medición de 25(OH)D con un estudio confiable y robusto. Los otros metabolitos no deberían ser utilizados como marcadores del estado de vitamina D.

El déficit de vitamina D es un problema potencial para los países con altas latitudes, y puede encontrarse en un rango entre 10% y 40% en invierno, según la exposición solar de la región, y en menor medida en relación con la ingesta de vitamina D de la dieta.

Un estudio con participantes de origen coreano informó que los niveles promedio de 25(OH)D fueron mayores en hombres que en mujeres, en todos los grupos etarios, fueron mayores en individuos con edad mayor o igual a 70 años, y menores en individuos jóvenes menores de 30 años, en ambos sexos.

La composición corporal puede influir en los niveles séricos de 25(OH)D, según un estudio en mujeres de edad avanzada en Alemania, el cual puso de manifiesto que los niveles de 25(OH)D estaban afectados por la grasa corporal total, luego de controlar por edad, estilo de vida y PTH sérica. Una investigación informó que cada unidad de aumento del índice de masa corporal se asoció con una

concentración un 1.15% menor de 25(OH)D, por lo que se sugirió que el mayor índice de masa corporal se relaciona con menor 25(OH)D.

Las infecciones y los estados de inflamación sistémica también pueden afectar el estado de la vitamina D, hallándose en estas situaciones concentraciones menores de 25(OH)D.

Entre los pacientes con fracturas osteoporóticas, la prevalencia de déficit de vitamina D es alta; entre los factores de riesgo se encuentra la falta de exposición solar, la piel oscura, la baja ingesta, y las enfermedades renales y hepáticas, entre otros.

Se observó una alta prevalencia de déficit de vitamina D en 219 pacientes de ortopedia que se presentaron con fracturas vertebrales por fragilidad. La insuficiencia o el déficit de vitamina D fueron comunes en todos los grupos de edad en un estudio de dos cohortes de pacientes sometidos a cirugía reparadora de fractura. Un metanálisis informó una correlación entre los niveles séricos de 25(OH)D y las fracturas osteoporóticas de individuos de edad avanzada. Existiría una alta prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes con fractura por fragilidad, especialmente en aquellos con fractura de cadera. Este hecho justificaría la determinación de los niveles de 25(OH)D para indicar su suplementación en los casos que lo necesiten.

El déficit de vitamina D puede afectar la curación de las fracturas. En un estudio de casos y controles, la prevalencia de niveles de 25(OH)D menores de 23 nmol/l fue del 60% en un grupo de pacientes con fractura cerrada de tibia sin unión, mientras que fue del 30% en aquellos con unión al tercer a sexto mes de seguimiento. Si bien los datos no son concluyentes, también se observó en otros estudios que la corrección del déficit de vitamina D se asocia con mejor formación del callo óseo y mejor recuperación en general.

El programa de rehabilitación de fracturas de cadera incluye el abordaje multimodal del dolor, los tratamientos intensivos en la externación y un programa interdisciplinario de cuidados incluso en pacientes con demencia moderada a leve.

Un metanálisis informó una disminución del 27% y el 19% en la mortalidad a 30 días y a un año, respectivamente, luego de iniciar un programa ortogeriátrico con pacientes con fractura de cadera reciente. Un estudio transversal observó que los niveles de 25(OH)D desde el ingreso hasta la unidad de rehabilitación se asociaron inversamente con el dolor musculoesquelético no específico.

El déficit de vitamina D se relacionó con debilidad muscular proximal y aumento en el riesgo de caídas, entre otros. La ESCEO recomienda un nivel de 50 nmol/l como la concentración sérica mínima a nivel poblacional, y de 75 nmol/l en pacientes con osteoporosis para asegurar salud ósea. La recomendación es de un aporte suplementario de 800 UI/día.

Los pacientes con déficit sintomático o aquellos que requieren tratamiento antes de recibir un agente

reabsortivo, pueden recibir una dosis de carga de 300 000 UI o 50 000 UI por semana durante 6 semanas, seguido de dosis de mantenimiento de 800 a 1000 UI/día. Esta dosis puede alcanzar las 2000 UI diarias en casos de deficiencia grave de vitamina D, enfermedad renal u obesidad. El estado adecuado en cuanto a los niveles de vitamina D es necesario para el proceso funcional de recuperación. En pacientes con fractura de cadera, el coabordaje por un ortopedista y un gerontólogo habría demostrado beneficios significativos.

Luego de una fractura por fragilidad, existe al menos un riesgo dos veces mayor de refractura, y este riesgo se puede multiplicar 4 veces luego de una fractura vertebral inicial.

Este servicio de enlace reduce la incidencia de fracturas subsecuentes en un 30% aproximadamente, y mejoraría la adhesión a protocolos de prevención y la prescripción de fármacos.

El tratamiento farmacológico es un componente esencial en el abordaje de pacientes con fractura por fragilidad, y no puede limitarse a la vitamina D y a los suplementos con calcio.

Un estudio de cohorte de 3475 pacientes osteoporóticos con fracturas vertebrales o de cadera recientes, encontró que el riesgo de refractura luego de una media de seguimiento de 3 años fue 44.4% menor en pacientes en tratamiento antiosteoporótico, en comparación con aquellos no tratados.

El riesgo subsecuente de fracturas fue 64.4% menor en los sujetos que recibieron suplementos de calcio y vitamina D, además de tratamiento para la osteoporosis, y de 77.2% menos en pacientes que presentaron adhesión a la medicación.

Los autores concluyen en que existe una alta prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes con fracturas por fragilidad, especialmente en aquellos con fractura de cadera. Consideran, además, que la vitamina D puede tener una influencia positiva en la curación de las fracturas, que el estado de vitamina D puede ser evaluado con los niveles de 25(OH)D y que el modelo de servicio de enlace en fracturas puede ayudar a informar a los cirujanos y pacientes sobre la importancia del estado de vitamina D en el abordaje de estos individuos.

 + Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/169321

9 - Caídas y Fracturas de Cadera en Adultos Mayores Residentes en Geriátricos

Luliano S, Poon J, Seeman E y colaboradores

BMJ 375(2364):1-10, Oct 2021

La mayor longevidad actual de la población se acompaña de incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas, pérdida de masa musculoesquelética, fragilidad general, debilidad ósea

y mayor riesgo de caídas y fracturas. Alrededor del 30% de todas las fracturas de cadera se producen en centros geriátricos. Es dudoso que la amplia utilización de agentes antirresortivos modifique la carga de morbilidad por fracturas, dado que no existe suficiente evidencia de que estos agentes sean efectivos en mayores de 80 años, un segmento de la población especialmente propenso a las caídas y fracturas.

La población de adultos mayores tiene, a menudo, ingesta de calcio por debajo de los 700 mg diarios, e ingesta de proteínas por debajo de 1 g/kg/día. Varios investigadores han postulado la intervención nutricional no farmacológica sobre los adultos mayores en geriátricos como estrategia para disminuir las fracturas de cadera. El consumo de leche, yogur y queso, alimentos ricos en calcio y proteínas, retrasa la pérdida ósea y aumenta las concentraciones de factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1, *insulin-like growth factor*). Estos alimentos tienen la ventaja de ser accesibles, bien tolerados y de costo razonable, pero pocos estudios han investigado la efectividad y la seguridad de este abordaje.

Los autores llevaron a cabo un estudio prospectivo de 2 años, en conglomerados, controlado y aleatorizado, para analizar la hipótesis de que la ingesta recomendada de calcio (1300 mg/día) y de proteínas (1 g/kg/día) reduce el riesgo de caídas y de fracturas por fragilidad en adultos mayores residentes en geriátricos, con aportes adecuados de vitamina D. El estudio abarcó un universo de 60 centros residenciales geriátricos acreditados, con 7195 adultos mayores, en la región metropolitana de Melbourne, en Australia, y fue realizado entre 2013 y 2016. Para ser incluidos, los centros debían proveer una dieta con < 1 g/kg/día de proteínas y 600 mg/día de calcio, con aporte complementario adecuado de vitamina D.

La unidad de aleatorización fue el centro geriátrico. Las instituciones fueron asignadas para la intervención nutricional (n = 30) o para control (n = 30), en bloques estratificados por localización geográfica. Los datos de los residentes en los geriátricos fueron anonimizados. Los informes de caídas y fracturas fueron examinados por un médico independiente a la investigación. Los residentes y los familiares firmaron un consentimiento informado.

La intervención nutricional consistió en una dieta diaria de leche, yogur y queso en cantidades necesarias para cubrir el aporte predefinido de proteínas y de calcio. Los alimentos fueron provistos sin cargo por empresas de productos nutricionales.

El criterio principal de valoración fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de una fractura por fragilidad. Las variables secundarias fueron el tiempo hasta la aparición de una caída, los cambios

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

morfológicos del hueso y los cambios bioquímicos. Fueron definidas como criterios de valoración terciarios la mortalidad por cualquier causa y los cambios en la composición corporal.

Se obtuvieron muestras de sangre de 189 residentes, tanto al inicio como a los 12 meses, para medición de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), telopeptido C-terminal de colágeno tipo 1 (CTX), propéptido-N de procolágeno tipo 1 (P1NP), parahormona (PTH) e IGF-1. La composición corporal y la morfología ósea fueron evaluadas al inicio y a los 12 meses en 72 residentes. La masa magra y el contenido graso fueron determinados por tomografía computarizada (TC) corporal, la densidad mineral ósea (DMO) por densitometría de rayos X de energía dual (DXA) y por TC cuantitativa.

Los datos demográficos y clínicos se expresan como medias \pm desviaciones estándar. La incidencia de caídas, fracturas y muerte son informadas por 100 personas/años de seguimiento. El método del límite del producto de Kaplan-Meier fue utilizado para determinar el riesgo acumulado de un evento. La duración del seguimiento fue hasta la aparición de un evento o hasta el final del estudio. El análisis primario estuvo basado en un modelo de riesgos instantáneos proporcionales de efectos mixtos de Cox, y los resultados se expresan como *hazard ratio* instantáneos (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las diferencias entre los grupos fueron analizadas con la prueba ponderada de la t. Los efectos de la intervención fueron estimados en un modelo de efectos mixtos. Se informa el número necesario a tratar (NNT).

De los 60 centros incorporados, 54 completaron la intervención de 24 meses. Al inicio del estudio había 3980 residentes; se incorporaron ulteriormente 3215 residentes para mantener el tamaño muestral calculado. En los geriátricos con introducción de alimentos lácteos adicionales a la dieta, el aporte alcanzó 1142 ± 353 mg/día de calcio y 1.1 g/kg/día de proteínas; en los centros de control, los datos indicaron 700 ± 247 mg/día de calcio y 0.9 g/kg/día de proteínas. No fueron informados eventos adversos gastrointestinales con la dieta complementaria. No se detectaron diferencias en la ingesta calórica entre los grupos durante el seguimiento. No hubo cambios en el peso corporal en el grupo de intervención (0.3 kg, IC 95%: -0.8 a 1.4 ; $p = 0.56$), mientras que en el grupo control se registró una pérdida de peso de 1.4 kg, IC 95%: 0.6 a 2.1 ; $p < 0.001$, debida a descenso de la masa magra (0.3 kg, IC 95%: -0.6 a 0.0) y de la grasa corporal total (0.8 kg, IC 95%: -1.6 a -0.2).

Durante los 90 557 personas/meses de seguimiento (media: 12.6 ± 8.9 meses), fueron registradas 324 fracturas, 121 de ellas (3.7%) en el grupo de intervención y 203 (5.2%) en el grupo control, lo que equivale a un 33% de reducción del riesgo en el grupo intervención (HR = 0.67, IC 95%: 0.48 a 0.93; $p = 0.02$). La incidencia de fractura de cadera fue 1.3% ($n = 42$) en el grupo de intervención y

2.4% ($n = 93$) en el grupo control (reducción del riesgo de 46%, HR = 0.54, IC 95%: 0.35 a 0.83; $p = 0.005$). El análisis de riesgo competitivo ajustado por mortalidad mostró que la intervención se asoció con reducción global del riesgo de fracturas del 27% (HR = 0.73, IC 95%: 0.58 a 0.92) y del 44% para las fracturas de cadera (HR = 0.56, IC 95%: 0.39 a 0.82).

La incidencia acumulada de caídas fue del 57% ($n = 1879$) en el grupo de intervención y del 62% ($n = 2423$) en el grupo control (reducción del riesgo del 11%, HR = 0.89, IC 95%: 0.78 a 0.98; $p = 0.04$). No hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos. El NNT fue 52 para prevenir cualquier fractura, 82 para fracturas de cadera y 17 para prevenir caídas. El subgrupo de residentes en los que se realizaron pruebas bioquímicas, de composición corporal y de morfología ósea no difirió de la cohorte completa en datos demográficos. Estos estudios registraron: aumento del CTX en el grupo control (indicador de resorción ósea); sin diferencias en el P1NP (indicador de neoformación ósea) y en la PTH; aumento del IGF-1 en el grupo de intervención; aumento de la DMO en el grupo de intervención.

La estrategia nutricional de aportar alimentos lácteos con alto contenido de calcio y proteínas en adultos mayores residentes en geriátricos, y con valores normales de vitamina D, se asoció con un 33% de reducción del riesgo de fracturas de cualquier tipo, con un 46% de reducción del riesgo de fracturas de cadera, y con un 11% de reducción de caídas, en comparación con un grupo control. La mayoría de las intervenciones con el objetivo de reducir el riesgo de fracturas están enfocadas en pacientes con osteoporosis, dado que tienen alto riesgo de fracturas. Se considera que estas estrategias son beneficiosas para el individuo y rentable para la comunidad. La mayor parte de las fracturas por fragilidad en la comunidad ocurre en mujeres con osteopenia; a su vez, la mayoría de las fracturas por problemas nutricionales ocurren en las personas con ingestas de calcio y de proteínas por debajo de las recomendadas. La mayoría de las intervenciones nutricionales en adultos mayores para reducir el riesgo de fracturas han evaluado el aporte de calcio, con vitamina D o sin ella. Pocos de estos estudios han podido demostrar efectividad, a la vez que han informado altas prevalencias de intolerabilidad y de abandonos del tratamiento.

Los autores opinan que la reducción en el riesgo de fracturas observada en el presente estudio puede ser el resultado de varios factores, entre ellos la alta aceptación de la intervención y la incorporación de nuevos residentes para mantener el tamaño de la cohorte. Los autores señalan 2 observaciones novedosas no anticipadas: la reducción del riesgo de caídas y de fracturas se detectó entre los 3 meses y los 5 meses de iniciado el protocolo; y la reducción del riesgo fue similar a la encontrada en ensayos con antirresortivos potentes. Los investigadores creen que las causas detrás de estas observaciones incluyen reducción en la progresión de la fragilidad

ósea, aumento del IGF-1 y preservación de la masa muscular. Los autores mencionan entre las limitaciones del estudio: menos de la mitad de los participantes tuvieron seguimiento mayor de 15 meses; la medición objetiva de la ingesta nutricional solo pudo hacerse en alrededor del 10% de los participantes; la composición corporal, la morfología ósea y la bioquímica se midieron solo en un subgrupo de residentes.

En conclusión, una dieta con alto aporte proteico y de calcio redujo el riesgo de caídas y de fracturas en adultos mayores residentes en geriátricos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169318

10 - Fractura de Cadera y Comorbilidades: Riesgo de Mortalidad

Liow M, Ganesan G, Tan K y colaboradores

Osteoporosis International 32(12):2485-2492, Dic 2021

Las fracturas de cadera suponen una carga de mortalidad cada vez mayor para las poblaciones que envejecen. Una revisión sistemática de cinco estudios a largo plazo encontró la mayor mortalidad en el primer año después de una fractura de cadera, pero un exceso de mortalidad que persiste hasta durante 14 años de seguimiento. Estudios realizados previamente han demostrado que los pacientes con fractura de cadera tienen mayor prevalencia de comorbilidad que la población general. En esta investigación los autores examinaron el exceso de mortalidad tras una fractura de cadera en Singapur, cuya población comprende tres grupos étnicos principales: chinos, malayos e indios, dado que hasta la fecha hay pocos estudios en esta región. El objetivo de los autores fue evaluar el papel independiente de la fractura de cadera y la comorbilidad preexistente en la mortalidad, hasta 9 años después de la fractura de cadera, y evaluar si la comorbilidad preexistente modifica (aumenta o disminuye) el efecto de la fractura de cadera en la mortalidad.

La información para realizar la investigación se obtuvo del Ministerio de Salud. Los datos incluían atención en hospitales del sector público (hospitalización, urgencias, atención ambulatoria), consultas en servicios de atención primaria del sector público y los mismos datos del sector privado. La cohorte de fractura de cadera estaba constituida por 22 826 pacientes, de 50 años o más, admitidos en hospitales de Singapur desde 2008 hasta 2017, con un máximo de 9 años de seguimiento. Para obtener la cohorte de comparación, se utilizó un diseño emparejado de residentes de Singapur de 50 años o más, según el sexo, la etnia, la puntuación exacta del índice de comorbilidad de Charlson (ICC) antes de la fractura y la edad en la fecha índice. El ICC para la fractura de cadera y los controles emparejados se calculó sobre la base de las comorbilidades

preexistentes identificadas de los datos del Ministerio de Salud; los datos de mortalidad fueron obtenidos del Registro Nacional de Defunciones. Para el análisis, los sujetos del estudio se agruparon en 3 categorías basadas en la puntuación del ICC: 0, 1-3 o ≥ 4 .

Se realizaron tablas de vida con la mortalidad acumulada de 1 a 9 años de los casos y de los controles, con una tasa de riesgo de mortalidad relativa calculada como la relación entre la mortalidad de los casos y la de los controles. Además, se investigó si la comorbilidad preexistente modificaba la asociación entre la fractura de cadera y la mortalidad a 1, 3, 6 y 9 años. La interacción aditiva de la comorbilidad y la fractura de cadera se calculó sobre la base del exceso de riesgo relativo debido a la interacción, en comparación con la ausencia de fractura de cadera e ICC = 0, mientras que la interacción multiplicativa se basó en la relación de los riesgos relativos. Los intervalos de confianza (IC) del 95% para estas medidas de interacción se obtuvieron utilizando el paquete IC de Stata.

De los 22 826 pacientes con una primera fractura de cadera durante el período de 2008 a 2017, el 99% fue emparejado con uno o más de los controles. Las fracturas de cadera fueron más frecuentes en mujeres (69%). El 11% del total se produjo en personas de 50 a 64 años de edad, mientras que casi el 50% se produjo en personas de 80 años o más. La mayoría de los pacientes (84%) eran de origen étnico chino, seguido de malayos (8%), indios (5%) y otros (3%). Las fracturas trocántéricas constituían casi la mitad, y las fracturas cervicales representaban un tercio. Las mujeres ($n = 15\ 551$) de la cohorte de fractura de cadera eran mayores (media de 79.4 frente a 76.0 años), pero tenían menos comorbilidad (ICC = 3.0 frente a ICC = 3.6) que los hombres ($n = 7039$). El 22% de los pacientes no tenía ninguna comorbilidad (ICC = 0), mientras que el 38% tenía un ICC > 4 . Las mujeres con fracturas de cadera tenían un riesgo relativo de mortalidad durante el primer año posterior a la fractura de 1.36 (IC 95%: 1.30 a 1.42), mientras que, en los hombres, el riesgo relativo fue de 1.76 (IC 95%: 1.67 a 1.86). Los riesgos más elevados, tanto para las mujeres como para los hombres, se observaron en la cohorte de fractura de cadera en el estrato con mayor comorbilidad (ICC > 4). La interacción aditiva fue significativa para las mujeres solo en el primer año después de la fractura de cadera, pero para los hombres siguió siendo significativa hasta los 6 años de seguimiento.

Muchos estudios han demostrado que el exceso de riesgo de mortalidad de una fractura de cadera persiste en los años posteriores a esta. Un estudio reciente realizado en Singapur mostró que las tasas

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

de mortalidad estandarizados (TME) por fractura de cadera eran más altos en el primer año tras la fractura y disminuían con el tiempo. Sin embargo, se mantuvieron en 1.4 para hombres y 1.2 para mujeres, incluso 14 años después de la fractura. De todos modos, aún no se puede saber si el exceso de mortalidad luego de una fractura de cadera es atribuible a la comorbilidad preexistente o a la propia fractura, dado que los pacientes que sufren estos eventos tienen altos niveles de comorbilidad.

Este estudio comparó la mortalidad de los pacientes con fractura de cadera con una cohorte de características similares en cuanto a comorbilidades, edad, etnia y sexo. En los estudios anteriores se han planteado resultados controvertidos. Por ejemplo, en Taiwán informaron de una TME de dos a cuatro veces mayor a los 10 años después de las fracturas de cadera en los hombres que en las mujeres, y sugirieron que esto puede ser secundario a los mayores puntajes de ICC de los hombres. Por otro lado, un estudio de Estonia informó que el efecto del ICC en el exceso de mortalidad por fractura de cadera en los hombres se relacionaba con un 8% del exceso de muertes atribuible a la comorbilidad preexistente a los 10 años. Por lo antedicho, la investigación realizada por los autores es la primera que examina los riesgos de exceso de mortalidad tras una fractura, tanto en hombres como en mujeres, en un entorno asiático, con una duración de seguimiento de 9 años.

Dado el diseño del estudio, pudieron estimar el exceso de mortalidad de la comorbilidad antes del evento frente al atribuible a la propia fractura de cadera. Las diferencias en las tendencias del riesgo relativo indican un patrón temporal diferente entre hombres y mujeres, que, si bien se atenúa, persiste elevado durante los 9 años del seguimiento, con un descenso más gradual en las mujeres, frente a una disminución más brusca en los hombres en los primeros 3 años. Este exceso de mortalidad ajustado por comorbilidad es mayor en los hombres que en las mujeres, lo que indica que la mayor mortalidad de los hombres no puede atribuirse únicamente a sus comorbilidades más graves antes de la fractura. El resultado pone de manifiesto que el exceso de riesgo de mortalidad tras la fractura en hombres y mujeres no puede atribuirse únicamente a las comorbilidades previas, ya que se observó un aumento de la mortalidad, incluso en hombres y mujeres sanos (CCI = 0). Estos resultados ponen de manifiesto que la fractura de cadera es un factor de riesgo independiente de mortalidad a largo plazo en hombres y mujeres de edad avanzada, por lo demás sanos, y que el aumento de la mortalidad no se debe únicamente a la carga de enfermedades comórbidas.

Los resultados de este estudio sustentan que el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de las caídas son las principales prioridades para reducir el riesgo de fracturas, especialmente en pacientes con más comorbilidades. Además, sugieren que la atención prestada a la reducción de las complicaciones perioperatorias, así como el control de los pacientes

en el primer año, es fundamental, dadas las elevadas tasas de mortalidad durante ese período. Para lograr mejores resultados, los programas de seguimiento deben centrarse en el cumplimiento y la adhesión del paciente a los tratamientos. La disminución de la movilidad puede contribuir al exceso de riesgo de mortalidad. Por lo tanto, además de prevenir las caídas y tratar la osteoporosis, puede ser prudente dedicar recursos a la rehabilitación de los pacientes que sufren una fractura de cadera.

Conocer los factores que afectan al exceso de mortalidad a corto y largo plazo después de una fractura de cadera es fundamental, debido al rápido envejecimiento de la población en Asia y el aumento previsto de las fracturas de cadera entre las personas de más edad. En los ancianos sanos, las medidas para prevenir estas fracturas son importantes, ya que supone un riesgo independiente de exceso de mortalidad a largo plazo, incluso en ausencia de otras comorbilidades. En esta investigación se demostró una asociación entre la comorbilidad previa a la fractura y el exceso de mortalidad a corto plazo en ambos sexos, con mayor exceso de mortalidad en los hombres. Por lo tanto, puede ser prudente que se utilicen más recursos en los pacientes con fractura de cadera con mayor carga de comorbilidad para reducir sus riesgos de exceso de mortalidad, especialmente en el primer año después de la fractura. En conclusión, los hallazgos de esta investigación sugieren la necesidad de tratar la osteoporosis de forma intensiva en toda la población y optimizar las estrategias de prevención de caídas, especialmente en los pacientes con mayor carga de comorbilidad y en los primeros años tras su fractura de cadera.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169325

11 - Deterioro Cognitivo, Pérdida Ósea y Riesgo de Fracturas en Mujeres

Bliuc D, Tran T, Center J y colaboradores

Journal of Bone and Mineral Research 36(11):2106-2115, Nov 2021

La demencia y la osteoporosis son dos enfermedades prevalentes en la población anciana, y que a menudo coexisten. Se calcula que actualmente hay en el mundo 200 000 000 de personas con osteoporosis y unas 35 000 000 con demencia, y la previsión para las próximas décadas es el incremento de estas cifras por el aumento de la expectativa de vida.

Ambas enfermedades están asociadas con discapacidad progresiva, declinación física, pérdida de autosuficiencia y aumento de la morbimortalidad. Existe evidencia limitada de que la combinación de ambas enfermedades tiene peor pronóstico que cada una de ellas por separado. A pesar de esto, menos del 5% de los pacientes con demencia y con fractura

de cadera recibe tratamiento para la osteoporosis, a diferencia del 30% de aquellos con fractura de cadera, pero sin demencia. Un metanálisis reciente ha informado que el riesgo de fractura de cadera en pacientes con enfermedad de Alzheimer es el doble que en aquellos sin demencia, y que la prevalencia de osteoporosis es significativamente mayor que en la población general. Otro estudio reciente ha señalado también aumento del riesgo de demencia luego de una fractura, tanto de cadera (60%), como vertebral (47%), de miembro inferior (35%) o de miembro superior (29%).

La asociación entre osteoporosis y demencia no ha sido completamente aclarada. Muchos expertos creen que esta correlación tiene su origen en que ambos trastornos comparten factores comunes de riesgo, como edad avanzada, sedentarismo, deterioro físico, hipovitaminosis D, sarcopenia y tendencia a las caídas. Sin embargo, algunos datos parecen indicar que la fractura de cadera (FC) por sí misma puede precipitar la aparición de demencia. Otras investigaciones han mostrado una asociación significativa entre la baja densidad mineral ósea (DMO), la pérdida de tejido óseo y la declinación cognitiva en mujeres posmenopáusicas.

Los objetivos de este estudio fueron: investigar la asociación entre deterioro cognitivo y pérdida ósea en un seguimiento de 10 años, y estudiar la asociación entre deterioro cognitivo significativo y riesgo de fracturas en participantes de 65 años o más, incluidos en el estudio *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* (CAMOS).

Los datos para el análisis fueron tomados del estudio CAMOS, una investigación poblacional prospectiva iniciada en 1995 para documentar el estado de salud ósea de hombres y mujeres mayores de 25 años. Fueron consideradas candidatas todas las personas canadienses no internadas que vivieran a menos de 50 kilómetros de un centro asistencial (aproximadamente el 42% de todos los habitantes). El protocolo fue aprobado por un comité central de ética y por comités regionales.

De los 9423 participantes, 2361 pacientes mayores de 65 años fueron incluidos en el presente análisis. Fueron requeridos como criterios de inclusión al menos dos mediciones de DMO por densitometría de rayos X de energía dual (DXA) en el cuello femoral, y dos evaluaciones cognitivas con la prueba *Mini-Mental State Examination* (MMSE). La recolección de datos fue llevada a cabo al inicio, al año 5 y al año 10, mediante un cuestionario estructurado administrado por un encuestador; en forma anual se obtuvieron datos por medio de un cuestionario enviado por correo.

El criterio principal de valoración fue la DMO del cuello femoral (porcentaje de cambio anual en referencia con el valor basal). El criterio secundario de valoración fue la tasa de declinación cognitiva. Los eventos de fracturas óseas fueron identificados por el cuestionario anual y fueron verificados por radiografías en el 78% de los casos. Fueron incluidas solo las fracturas por traumatismos mínimos (caídas

desde la bipedestación o menos); no fueron incluidas las fracturas por traumatismos graves, las fracturas patológicas (enfermedad de Paget, metástasis), las fracturas de cráneo y las de dedos. Según el sitio anatómico, las fracturas fueron clasificadas como FC, fractura vertebral (FV) y fractura no de cadera no vertebral (FNCNV).

El análisis estadístico de los datos se realizó para mujeres y para hombres en forma separada, con el objetivo de responder dos preguntas específicas: (i) relación longitudinal entre la tasa de deterioro cognitivo y la pérdida ósea; (ii) asociación entre deterioro cognitivo al quinto año y riesgo de fractura ulterior entre el año 5 y el año 15. Fue utilizado un modelo lineal para establecer la significación de los cambios de porcentajes anuales. Las interacciones de las variables consideradas relevantes (edad, sexo) fueron estimadas en modelos de efectos mixtos.

De acuerdo con el resultado, los participantes fueron clasificados como perdedores de hueso y no perdedores de hueso. Las características basales de estos grupos fueron comparadas con la prueba de chi al cuadrado (variables categóricas) y con la prueba de la *t* de Student (variables continuas). La asociación entre deterioro cognitivo significativo (≥ 3 puntos) y riesgo de fracturas fue estimada en un modelo de regresión logística y en un modelo de riesgo instantáneo proporcional de Cox, con ajuste para potenciales factores de confusión.

Los valores son expresados como medias \pm desviación estándar y porcentajes. El riesgo es expresado como *hazard ratio* instantáneo (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

La cohorte estuvo compuesta por 1741 mujeres (edad: 71 ± 5 años) y 620 hombres (edad: 71 ± 5 años) que cumplieron los criterios de inclusión. Tanto las mujeres como los hombres experimentaron un deterioro significativo similar de la función cognitiva en los primeros diez años de seguimiento (-4.5% , IC 95%: -5.2% a -3.9% , frente a -4.0% , IC 95%: -5.1 a -3.0% , respectivamente; $p = 0.42$). La mayor edad al inicio del protocolo estuvo asociada con mayor tasa de declinación cognitiva en ambos sexos.

En forma similar, la DMO disminuyó significativamente en ambos sexos, pero la disminución fue mayor en las mujeres que en los hombres. La mayor tasa de pérdida ósea en ambos sexos estuvo asociada con mayor edad y con mayor deterioro cognitivo inicial, con DMO más baja en cuello femoral, y con mayor prevalencia de hipertensión y de enfermedad cardiovascular. Las mujeres con mayor tasa de pérdida ósea reportaron

también mayor prevalencia de EPOC, de diabetes y de tabaquismo, y menor prevalencia de hormonoterapia.

La pérdida de tejido óseo se asoció significativamente con el deterioro cognitivo en las mujeres, en el modelo ajustado por edad (7.01, IC 95%: 3.74 a 10.56 por cada punto porcentual de descenso de la prueba MMSE), y en los modelos multivariados (6.49, IC 95%: 3.17 a 9.92 por cada punto porcentual de descenso de la prueba MMSE). Otros factores predictivos de pérdida ósea fueron la edad avanzada, la presencia de fracturas previas, el cáncer, el sedentarismo y el puntaje físico bajo. En los hombres, la asociación entre deterioro cognitivo y pérdida ósea no alcanzó significación estadística.

La asociación (ajustada por edad) entre deterioro cognitivo y riesgo de fractura osteoporótica durante los diez años de seguimiento fue significativa en las mujeres (riesgo aumentado en aproximadamente un 68%; HR = 1.68, IC 95%: 1.16 a 2.43). Esta estimación del riesgo solo varió levemente con el ajuste multivariado. Con respecto al tipo de fractura, las personas con deterioro cognitivo tuvieron un aumento de riesgo del 96% de FC y de FV, y alrededor del 57% para las FNCNV.

El estudio informó una asociación positiva entre la tasa de deterioro cognitivo y la pérdida de tejido óseo en mujeres mayores de 65 años no internadas y sin demencia. Los hombres mostraron también incremento del deterioro cognitivo y de la osteoporosis, pero la asociación no alcanzó significación estadística.

En las mujeres, una disminución de las funciones cognitivas del 1% en el período de diez años de seguimiento se asoció con una pérdida ósea de aproximadamente 6% en el mismo intervalo de tiempo, luego de ajustar por factores de confusión. Las pacientes con deterioro cognitivo significativo (≥ 3 puntos en la prueba MMSE) en los primeros cinco años del protocolo tuvieron un 68% de incremento del riesgo de presentar fracturas en los diez años subsiguientes; el riesgo se atenuó solo levemente después del ajuste por variables de confusión.

A diferencia de investigaciones previas, que realizaron un análisis transversal de la asociación entre baja DMO y deterioro cognitivo, este estudio analizó esta relación en un intervalo de tiempo de diez años. Los mecanismos patológicos subyacentes a esta asociación no son bien conocidos.

Algunos investigadores especulan que tanto la pérdida de tejido óseo como el deterioro cognitivo pueden estar originados en los mismos factores de riesgo. El déficit de estrógenos está vinculado en forma independiente con ambos resultados, y existe cierta evidencia que indica que la hormonoterapia, además de aumentar la DMO en mujeres posmenopáusicas, puede mejorar la función cognitiva.

La inflamación sistémica crónica ha sido también relacionada con la pérdida ósea y el deterioro cognitivo. La citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral-alfa, interleuquina [IL]-6 e IL-12) están asociadas con el aumento de la osteoporosis. La

reabsorción ósea también contribuye a la liberación de citoquinas inflamatorias.

Por otro lado, la inflamación sistémica ha sido involucrada en los procesos de deterioro cognitivo. Los autores destacan que los resultados indican también que las mujeres con deterioro cognitivo significativo tienen mayor riesgo de fracturas, independientemente de la pérdida ósea concomitante.

Los expertos señalan, entre las fortalezas del estudio, las mediciones repetidas de los criterios de valoración y el ajuste cuidadoso de los factores de confusión. Entre las limitaciones se menciona la exclusión de gran número de participantes por no tener las mediciones requeridas; la utilización solo de la prueba MMSE, que no evalúa algunas funciones cognitivas; el pequeño tamaño muestral de los participantes hombres, y la falta de informe de la aparición de demencia.

En conclusión de sus autores, el estudio indica que la tasa de deterioro cognitivo en mujeres mayores de 65 años se asoció significativamente con disminución de la DMO y con mayor riesgo de fracturas en los diez años siguientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/169319

12 - Tratamiento con Testosterona en Ancianos con Testosterona Plasmática Baja

Cauley J, Ellenberg S, Snyder P y colaboradores

Osteoporosis International 32(11):2371-2375, Nov 2021

La incidencia de osteoporosis y de fracturas óseas aumenta exponencialmente en los hombres después de los 50 años. Si bien la fractura de cadera es más frecuente en hombres que en mujeres, los hombres con fractura de cadera tienen mayor riesgo de muerte.

Las investigaciones sugieren que la disminución de los niveles de testosterona plasmática, que tiene lugar con el envejecimiento en los hombres, desempeña un papel importante en la aparición de osteoporosis y de fracturas en la edad avanzada. El hipogonadismo (por enfermedad hipofisaria o testicular, o por fármacos antineoplásicos) causa una disminución pronunciada de la densidad mineral ósea (DMO). En hombres con hipogonadismo, el tratamiento con testosterona aumenta la DMO, la conectividad trabecular y la resistencia del hueso.

Investigaciones previas han evaluado el efecto de la testosterona en ancianos con osteoporosis, pero pocos estudios han evaluado específicamente la DMO de la columna vertebral, y los que lo han hecho han tenido diversas objeciones metodológicas. La DMO puede determinarse por tomografía computarizada (TC) cuantitativa, que es un método caro, no disponible en todos los centros y que somete al paciente a una radiación significativa. El puntaje de hueso trabecular (PHT) es una medición indirecta de

la microarquitectura vertebral, que puede obtenerse por densitometría de rayos X de energía dual (DXA), un método de diagnóstico de DMO que se utiliza de rutina.

El PHT se asocia con la microarquitectura ósea y con el riesgo de fracturas; varios metanálisis han confirmado el valor predictivo independiente del PHT. El uso combinado del PHT, de la DMO, de los factores clínicos de riesgo y de la *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) aumenta la exactitud en la predicción de fracturas osteoporóticas.

El objetivo de los investigadores fue probar la hipótesis de que los ancianos con hipogonadismo incorporados en el estudio Bone Trial of the Testosterone Trials (BTTT), y que fueron asignados al tratamiento con testosterona, tuvieron un incremento significativo del PHT a los 12 meses, en comparación con los participantes que recibieron un placebo; una hipótesis adicional fue que la magnitud del efecto de la testosterona sería similar en la TC cuantitativa y en el PHT.

Se incluyeron hombres de 65 años en adelante, con evidencia clínica de hipogonadismo y con concentración plasmática de testosterona < 275 ng/dl. Se excluyeron los participantes con enfermedades que contraindicaran el uso de testosterona, con fármacos que afectaran el metabolismo óseo (excepto calcio y vitamina D), y con puntaje DXA < -3 en cualquier hueso. De los 211 pacientes incorporados al estudio, un total de 105 en el grupo de testosterona y de 92 en el grupo placebo tuvieron dos mediciones sucesivas del PHT. Fueron realizadas TC cuantitativas al inicio del protocolo y a los 12 meses.

La DMO de la columna lumbar se obtuvo al inicio y a los 12 meses; el PHT fue derivado de estas mediciones, como el valor medio de las mediciones individuales de L1 a L4.

Se utilizó el mismo abordaje estadístico que para el criterio de valoración primario. Se compararon la media, la mediana y la distribución en el momento inicial y a los 12 meses en el grupo de testosterona y en el grupo placebo.

El análisis siguió el principio de la intención de tratar. Los cambios en el PHT y en la DMO fueron evaluados por regresión lineal multivariada, con ajuste para factores equilibrantes (sitio de estudio, concentraciones basales de testosterona, edad, uso de inhibidores de las fosfodiesterasas). Se informan los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y la correlación (r). Las características basales de los participantes fueron similares en ambos grupos, incluidas la edad (media = 72 años), el índice de masa corporal (IMC), y los valores de testosterona libre, de DMO vertebral y de PHT. Los puntajes T indicaron que la mayoría de los participantes no tenían osteoporosis (30% con puntaje T bajo [-2.5 a ≤ -1.0]; 1% en rango osteoporótico [≤ -2.5]).

El cambio promedio (en porcentaje) del PHT desde el inicio hasta los 12 meses fue 1.6% (IC 95%: 0.2% a 3.9%) en el grupo de testosterona, y 1.4% (IC 95%: -0.2% a 3.1%) en el grupo placebo (p = 0.70).

El cambio en el PHT al cabo de los 12 meses fue menor que el observado en la DMO por área (grupo de testosterona: 2.4% [IC 95%: 1.8% a 3.0]; grupo placebo: 1.4% [IC 95%: 0.7% a 2.2%]), y en la DMO volumétrica (grupo de testosterona: 6.0% [IC 95%: 4.5% a 7.5%]; grupo placebo, 0.4% [IC 95%: -1.65% a 0.88%]). El ajuste por IMC no modificó los resultados.

En el grupo combinado de pacientes se halló una correlación leve entre el PHT basal y la DMO volumétrica (r = 0.10), y una correlación moderada entre el PHT y la DMO por área (r = 0.32). Hubo baja correlación entre los cambios del PHT y los cambios de la DMO volumétrica (r = 0.03), y de la DMO por área (r = 0.07).

En este estudio, el tratamiento con testosterona de hombres adultos mayores de 65 años con hipogonadismo no incrementó el PHT, aunque sí fue registrado un aumento significativo de la DMO volumétrica de la columna lumbar con la TC cuantitativa, y de la DMO por área con la DXA. El tamaño del efecto fue sustancialmente mayor para la DMO volumétrica, en comparación con la DMO por área.

La mayor parte de las investigaciones publicadas han sido realizadas en mujeres con osteoporosis. Un estudio en hombres con hipogonadismo tratados con testosterona (50 mg diarios de testosterona gel durante dos años) reportó que el 56% de los pacientes experimentó aumento del PHT, con un incremento promedio del 6.4%.

Investigaciones previas con pequeños números de pacientes han evaluado los efectos de distintos regímenes terapéuticos sobre el PHT. En general, los tratamientos que aumentan la DMO tienden a incrementar también el PHT, pero la magnitud del incremento de este es mucho menor que la de la DMO. Un estudio con agentes antirresortivos (bisfosfonatos) indicó un incremento de la DMO de 1.9%/año, frente a un aumento del PHT de 0.2%/año.

Por otro lado, en un subgrupo de mujeres participantes del estudio HORIZON, el zolendronato aumentó la DMO en las vértebras lumbares al final del protocolo de 36 meses en un 9.6%, frente a un aumento del PHT de solo el 1.4% (p = 0.03). Los agentes anabólicos tienden a tener mayor efecto sobre el PHT que los antirresortivos.

El abaloparatide y el denosumab aumentan el PHT en forma significativa, pero la magnitud del incremento es siempre menor que la de la DMO. Se sabe que la correlación entre el PHT y la DMO es más fuerte en los individuos no obesos, en comparación con los individuos con sobrepeso y con obesidad. Los autores señalan que en este estudio

encontraron correlaciones PHT/DMO más débiles que las informadas previamente. Correlaciones más altas entre PHT y DMO fueron halladas cuando los valores de PHT se acercan a lo normal, y cuando el IMC de los individuos es $< 25 \text{ kg/m}^2$.

Para los autores, las bajas correlaciones halladas pueden reflejar la tasa relativamente elevada de sobrepeso y de obesidad (media del IMC: 31.2 kg/m^2). Los investigadores destacan entre las fortalezas del estudio los valores iniciales uniformemente bajos de testosterona plasmática en los participantes, el diseño a doble ciego, el aumento de la testosterona plasmática a valores cercanos a los normales en los pacientes de menor edad, y la alta tasa de permanencia en el protocolo.

Los investigadores también mencionan algunas debilidades de su investigación, específicamente el tamaño muestral relativamente pequeño y la duración del tratamiento limitada a 12 meses.

En conclusión, la administración de testosterona en hombres de edad avanzada con hipogonadismo aumentó significativamente la DMO volumétrica y de área, sin aumentar el PHT. Los resultados sugieren que el PHT no es clínicamente útil para supervisar los efectos del tratamiento con testosterona sobre la microarquitectura ósea



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169320

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 20 (2022) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Qué efectos tiene el magnesio sobre el hueso?	A) Representa un cofactor crucial para las enzimas necesarias para la síntesis de la matriz ósea. B) Desempeña un papel en la formación del hueso. C) Estimula la proliferación de los osteoblastos. D) La deficiencia de magnesio puede dar lugar a la formación de cristales anormales de hidroxapatita. E) Todas son correctas.
2	Señale los enunciados correctos para la frecuencia de fracturas de cadera durante la primera cuarentena en Francia por COVID-19.	A) El número de internaciones por fracturas de cadera aumentó significativamente en mujeres. B) El número de internaciones por fracturas de cadera aumentó significativamente en varones. C) El número de internaciones por fracturas de cadera disminuyó significativamente en hombres. D) El número de internaciones por fracturas de cadera disminuyó significativamente en mujeres. E) C y D son correctos.
3	En relación con las fracturas luego de la cirugía bariátrica, señale la opción incorrecta:	A) La cirugía bariátrica es un tratamiento muy eficaz para la obesidad, pero es importante evaluar los factores de riesgo de cada paciente para prevenir las fracturas posteriores. B) El riesgo de fracturas no aumenta en los pacientes que se someten a una cirugía bariátrica. C) El mayor aumento se manifiesta en la incidencia de las fracturas graves, por ejemplo, vertebrales, de cadera o de muñeca, en los 5 años posteriores a la cirugía. D) El sexo femenino es el factor de predicción que más se asoció con las fracturas. E) Ninguna de las mencionadas.
4	¿Qué fármacos pueden provocar osteoporosis o aumentar el riesgo de fracturas?	A) Los glucocorticoides. B) Los inhibidores de la bomba de protones (IBP). C) Los antagonistas de la vitamina K (AVK). D) Los diuréticos de asa. E) Todos los mencionados.
5	¿Cuáles afirmaciones con respecto a la vitamina D y las fracturas en los niños y los adolescentes son verdaderas?	A) La vitamina D es importante para la mineralización ósea. B) Su papel en la prevención de las fracturas sigue sin estar definido. C) Se desconoce si la insuficiencia de vitamina D se asocia con fracturas en pacientes < 18 años. D) Los casos indicaron < prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes pediátricos con fracturas. E) Todas son correctas.
6	Según las recomendaciones de la <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO), ¿cuándo debe comenzarse el tratamiento con agentes dirigidos al hueso (ADH) en pacientes con cáncer de mama (CM) o cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)?	A) Cuando se diagnostican las metástasis óseas (MO). B) Cuando aparecen los síntomas. C) En todos los casos, sean sintomáticos o no. D) A y B son correctas. E) A y C son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas son correctas.	El magnesio representa un cofactor crucial para las enzimas necesarias para la síntesis de la matriz ósea y desempeña un papel en la formación del hueso al estimular la proliferación de los osteoblastos. La deficiencia de magnesio puede dar lugar a la formación de cristales anormales de hidroxapatita (uno de los principales componentes del hueso).	E
2	C y D son correctos.	En Francia, la primera cuarentena por COVID-19 se asoció con una reducción del 11% en el número absoluto de fracturas de cadera en mujeres y del 13% en hombres, respecto del mismo período en el año anterior.	E
3	El riesgo de fracturas no aumenta en los pacientes que se someten a una cirugía bariátrica.	El riesgo de fracturas graves aumenta después de la cirugía, en comparación con los 5 años anteriores a esta. Los pacientes sometidos a cirugía bariátrica deben ser evaluados por el riesgo de fracturas, en particular las fracturas de cadera, vertebrales, número proximal o radiocúbito. La combinación de cinco variables: edad, sexo femenino, uso de sedantes/hipnóticos, uso de anti-depresivos y zona de residencia, puede identificar a las personas con más riesgo de fracturas posoperatorias, de manera de seleccionar a aquellas que podrían requerir estudios adicionales o seguimiento especializado.	B
4	Todos los mencionados.	Entre los fármacos que provocan osteoporosis o aumentan el riesgo de fractura se encuentran los glucocorticoides sistémicos, algunos preparados hormonales, los IBP, los AVK y los diuréticos de asa, entre muchos otros.	E
5	Todas son correctas.	La vitamina D es importante para la mineralización ósea, pero su papel en la prevención de las fracturas entre los niños y los adolescentes sigue sin estar definido y se desconoce si la insuficiencia de vitamina D se asocia con las fracturas en los pacientes menores de 18 años. Las series de casos indicaron una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes pediátricos con fracturas.	E
6	A y C son correctas	La ESMO recomienda que el tratamiento con ADH comience en cuanto se diagnostiquen definitivamente las MO y que se inicie en todos los pacientes con CM y CPRC, sean sintomáticos o no	E