

Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

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

Volumen 18, Número 1, Agosto 2016

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas3

Artículos distinguidos

- A - Diversas formas de alteraciones óseas asociadas con la displasia esquelética: el papel de la documentación clínica para establecer diagnósticos**
Ali Al Kaissi, SIIC4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Mortalidad Asociada con las Fracturas Femorales Atípicas. Un Estudio de Cohortes**
Kharazmi M, Hallberg P, Michaëlsson K y col.
Journal of Bone and Mineral Research 31(3):491-497, Mar 2016 6
- 2 - Riesgo de Fracturas de Caderas, de la Diáfisis Femoral y Subtrocantéricas entre los Usuarios a Mediano y Largo Plazo de Alendronato: Un Estudio de Cohorte Nacional y de Casos y Controles Anidado**
Abrahamsen B, Eiken P, Prieto-Alhambra D, Eastell R
BMJ 353(3365):1-11, Jun 2016 7
- 3 - Nefrolitiasis, Densidad Mineral Ósea, Osteoporosis y Fracturas. Revisión Sistemática y Metanálisis Comparativo**
Lucato P, Trevisan C, Varonese N y col.
Osteoporosis International, Jun 2016 9
- 4 - El Denosumab o el Ácido Zoledrónico en las Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis Tratadas Previamente con Bisfosfonatos por Vía Oral**
Miller P, Pannacciulli N, Cummings S y col.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 101(8):3163-3170, Ago 2016 12
- 5 - La Utilidad Clínica de los Metabolitos de la Vitamina D y su Desarrollo Potencial: Un Documento de Posición de la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) y de la International Osteoporosis Foundation (IOF)**
Cianferotti L, Cricelli C, Brandi M y col.
Endocrine 50(1):12-26, Sep 2016 14

Novedades seleccionadas

- 6 - Tratamiento del Hiperparatiroidismo Primario Normocalcémico**
Cesareo R, Di Stasio E, Palermo A y col.
Osteoporosis International 26(4):1295-1302, 2015 17
- 7 - Terapia con Sitagliptina y Riesgo de Fracturas por Osteoporosis**
Majumdar S, Josse R, Lin M, Eurich D
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 101(5):1963-1969, May 2016 18
- 8 - Telopéptido N Urinario y Pérdida de Hueso en la Menopausia**
Shieh A, Ishii S, Karlamangla A y col.
Journal of Bone and Mineral Research, Jun 2016 20
- 9 - Enfoque Terapéutico de la Deficiencia de Vitamina D en Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis**
Cho I, Chung H, Kang M y col.
Endocrinology and Metabolism 30(3):272-279, Sep 2015 22
- 10 - Bisfosfonatos y Mortalidad en Pacientes Críticamente Enfermos**
Lee P, Ng C, Center J y col.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 101(5):1945-1953, May 2016 24

Contacto directo 27
 Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 28

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	2, 6, 7, 9
Bioquímica	4, 6, 7, 9
Cuidados Intensivos	10
Diabetología	7
Diagnóstico por Imágenes	A, 4, 6, 9, 10
Diagnóstico por Laboratorio	4, 6-9
Endocrinología y Metabolismo	4-9
Epidemiología	7, 9, 10
Farmacología	1, 2, 4-7, 9, 10
Genética Humana	A
Geriatría	1-4, 6-9
Medicina Familiar	1-9
Medicina Farmacéutica	2, 4, 6, 7, 9
Medicina Interna	1-4, 6-9
Nefrología y Medio Interno	3, 8
Obstetricia y Ginecología	4, 6-9
Ortopedia y Traumatología	A, 1-3, 7, 8
Pediatría	A
Salud Pública	4, 7, 9



GADOR EN

REUMATOLOGIA OSTEOLOGIA Y ENDOCRINOLOGIA

Calcimax[®]
citrato de calcio UltraDense

Calcimax[®] *Forte*
citrato de calcio UltraDense

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

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

Gadofeol[®]
VITAMINA D₃
Colecalciferol 100.000 UI

CORTIPYREN[®] *B4-B8*
MEPREDNISONA

MARVIL[®] *70*^{*}
ALENDRONATO 70 mg

MARVIL[®] *D*^{*}
ALENDRONATO 70 MG - VITAMINA D₃ 2800 UI

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

** Producto de ELISIUM
comercializado por Gador*

ADROMUX[®]
ACIDO IBANDRONICO 150 mg



Allopurinol GADOR
100-300 mg

Allopurinol Gador
300 mg **RETARD**

Febuxtat[®]
FEBUXOSTAT 80 mg

Alplax[®]
Alprazolam

DANANTIZOL[®]
METIMAZOL 5 mg

DANANTIZOL[®] 20
METIMAZOL 20 mg

DOLVAN[®]
DICLOFENAC

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

CLINADOL[®] FORTE
FLURBIPROFENO 100 mg

CLINADOL[®] FORTE **AP**
FLURBIPROFENO 200 mg

Gador 
Al Cuidado de la Vida

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco¹, Germán Falke, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld¹, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Osteoporosis y Osteopatías Médicas

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección científica

Dr. Ariel Sánchez

Comité de expertos

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

Fuentes científicas

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

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

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

A - Diversas formas de alteraciones óseas asociadas con la displasia esquelética: el papel de la documentación clínica para establecer diagnósticos

Diverse forms of bone disorders in connection with skeletal dysplasia. The role of clinical documentation in establishing diagnosis

Los niños y adultos con diferentes formas de anomalías ortopédicas son diagnosticados y tratados en la Unidad Pediátrica del Hospital de Ortopedia Speising de Viena y en el Instituto Ortopédico Pediátrico Turner de Pushkin, San Petersburgo, Rusia. En estas instituciones se caracterizan y categorizan docenas de familias cuyos miembros presentan diferentes formas de anomalías como escoliosis, cifoescoliosis, tibia vara y coxa vara; a partir de estos hallazgos se realizaron más de 13 estudios.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Ali Al Kaissi

MD, Department of First Medical, Ludwig-Boltzmann Institute of Osteology, Hanush Hospital of WGKK and AUVA Trauma Center Meidling, Viena, Austria

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Las anomalías y deformidades esqueléticas congénitas de la columna, las caderas, las extremidades, las costillas, el pecho y otras, representan un gran desafío para los médicos generales, los pediatras y los cirujanos ortopédicos. La definición "idiopático" es una de las más frecuentes, y se aplica en forma ciega a la gran mayoría de pacientes con diferentes formas de anomalías y deformidades esqueléticas tales como displasia evolutiva de la cadera, escoliosis, cifosis, piernas arqueadas (*genu varo*), piernas en X (*genu valgo*) y otras anomalías congénitas o de aparición en la edad adulta. Las displasias esqueléticas u osteocondrodisplasias son un grupo clínicamente y genéticamente heterogéneo de alteraciones de los huesos, los cartílagos, o ambos. Estas disfunciones se caracterizan por presentar anomalías en el crecimiento, la diferenciación y el mantenimiento del esqueleto humano. Este grupo de afecciones se pueden dividir en tres subgrupos principales: osteodisplasias, condrodisplasias y disostosis. Las os-

teodisplasias se asocian, en general, con anomalías primarias en el hueso, las cuales llevan a alteraciones en la densidad y la mineralización ósea, como osteopenia y osteoesclerosis. Las condrodisplasias surgen por anomalías genéticas que afectan a los cartílagos y provocan una estatura baja. Las disostosis se definen como malformaciones en un hueso en particular o en un grupo de huesos.

Sin embargo, en la actualidad parece que la distinción entre esos tres subgrupos se ha vuelto más confusa, ya que las mutaciones en genes puntuales pueden llevar a anomalías en huesos y cartílagos, y pueden afectar a un grupo de elementos esqueléticos en particular. Al parecer, ahora existen más de 370 tipos diferentes de displasias esqueléticas que deben diferenciarse unas de las otras para poder brindar a los pacientes recomendaciones específicas; estas alteraciones cuentan con pronóstico y tratamiento diferentes.

Existe cada vez más información relacionada con la práctica cotidiana, en la cual las deformidades como la escoliosis congénita, la cifoescoliosis, la espondilolistesis, las dislocaciones articulares, la osteopenia, la osteoporosis y otras, son tratadas y consideradas como un complejo de síntomas más que como un diagnóstico. En estudios previos de nuestro grupo de trabajo demostramos que una anomalía primaria detectada es habitualmente el factor que lleva a establecer un complejo síndrome.

El abordaje de estos pacientes puede mejorar si existiera una comprensión de la etiología y la patogenia de la anomalía ortopédica.

Un examen clínico y radiográfico minucioso del esqueleto es el primer paso hacia un diagnóstico específico y correcto. Se requiere una historia clínica detallada (altura al nacer, curva de crecimiento, etc.) así como un análisis de la ascendencia, seguida por una evaluación antropométrica con énfasis en las proporciones corporales, ya que resultan de suma utilidad. Muchas veces se requieren radiografías seriadas en ciertas anomalías esqueléticas, las cuales pueden hacerse evidentes con el pasar de los años. En un paciente adulto, la disponibilidad de evaluaciones esqueléticas de su época prepúber permitiría la evaluación de las epífisis y metafisis antes del cierre epifisario, y es fundamental para diagnósticos más puntuales.

Los objetivos de esta documentación clínica fueron: realizar una caracterización clínica y radiográfica detallada y una documentación de los pacientes con displasias esqueléticas y asociaciones sindrómicas; establecer las correlaciones fenotípicas y genotípicas y su posible confirmación; efectuar las publicaciones científicas correspondientes ya que son fundamentales para expandir y diseminar nuestra experiencia clínica.

Muchos elementos esenciales pueden ser considerados como la pieza fundamental para establecer el diagnóstico etiológico de la mayoría de las afecciones: caracterización fenotípica por medio de la evaluación clínica y radiográfica (es la herramienta basal para el diagnóstico y tratamiento); realización de estudios de imágenes que utilicen radiografías convencionales, tomografías computarizadas y resonancia magnética; categorización y subcategorización de estos pacientes basadas en las investigaciones previamente mencionadas.

Existen dos subgrupos principales: pacientes con síndromes reconocibles (raros); pacientes con asociaciones de complejos sindrómicos (comunes). A su vez, hay variantes de las displasias esqueléticas (frecuentes), y métodos de tratamientos y correcciones de diferentes deformidades.

La información se recolectó en forma retrospectiva y prospectiva. En ciertos casos los estudios genéticos ya han sido realizados antes que los pacientes ingresaran al servicio donde se desempeña el autor. Se incluyó dicha información en los estudios publicados utilizando fotos, radiografías y resultados de laboratorio relevantes.

La principal estrategia en pacientes con deformidades esqueléticas fue la división de su historia clínica en diferentes tópicos: historia antenatal y del parto acerca de abortos espontáneos, mortinatos y dificultades en la concepción, así como la edad de los padres en el momento del parto; eventos relevantes durante el embarazo como preeclampsia, infecciones, sangrados, parto prematuro y datos del crecimiento fetal y la movilidad (feto débil o hipercinético en el útero); detalles acerca del parto y de sufrimiento fetal durante éste; peso al nacer, condiciones al nacer y necesidad de resucitación; historia neonatal, dificultad respiratoria, ictericia, convulsiones, alimentación dificultosa; tiempo de internación en unidad de cuidados intensivos neonatales y emociones de los padres durante este período; antecedentes de problemas médicos e intervenciones graves; antecedente del desarrollo, donde la detección de enfermedades y problemas médicos e intervenciones es fundamental; historia familiar, que incluye problemas generales de salud, tanto físicos como mentales, lo cual ayuda a correlacionar los trastornos actuales del niño.

El conocimiento adquirido de comprender apropiadamente el fenotipo clínico de cada caso en particular es fundamental, ya que puede llevar a teorías novedosas en la evaluación de las afecciones óseas y a reformular el abordaje actual. Los investigadores deben comprender la diversidad y el amplio espectro de presentaciones clínicas en pacientes con deformidades esqueléticas, y por lo tanto la necesidad de mantener con firmeza el impacto de los aspectos clínicos y anticipar las consecuencias conceptuales de mayor alcance.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siic.salud.com

Cómo citar este artículo

Al Kaissi A. Diversas formas de alteraciones óseas asociadas con la displasia esquelética: el papel de la documentación clínica para establecer diagnósticos. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 18(1):4-5, Ago 2016.

How to cite this article

Al Kaissi A. Diverse forms of bone disorders in connection with skeletal dysplasia. The role of clinical documentation in establishing diagnosis. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 18(1):4-5, Ago 2016.

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 - Mortalidad Asociada con las Fracturas Femorales Atípicas. Un Estudio de Cohortes

Kharazmi M, Hallberg P, Michaëlsson K y colaboradores

Uppsala University, Uppsala; Linköping University, Linköping, Suecia

[Mortality After Atypical Femoral Fractures: A Cohort Study]

Journal of Bone and Mineral Research 31(3):491-497, Mar 2016

En pacientes con fracturas femorales atípicas las tasas de mortalidad son menores en comparación con las fracturas típicas relacionadas con fragilidad. En los primeros, la mortalidad es similar a la población general, sin diferencias entre quienes consumen o no bisfosfonatos.

Se estima que una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres mayores de 50 años presentarán fracturas relacionadas con fragilidad en algún momento de su vida; este fenómeno se asocia con sufrimiento considerable, discapacidad prolongada, altos costos para la sociedad y mayor mortalidad. Los bisfosfonatos son utilizados frecuentemente para evitar las fracturas por fragilidad, y se calcula que hasta un 5% de las personas mayores de 50 años que habitan en países occidentales consumen este tipo de fármacos. Los bisfosfonatos reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en las mujeres menores de 75 años con fracturas vertebrales preexistentes y baja densidad mineral ósea, individuos con fracturas previas de cadera y mujeres con osteoporosis.

Se estima que para evitar una fractura de cadera, el número necesario de mujeres con osteoporosis a tratar, es de 175 durante 3 años. Sin embargo, desde hace unos años se observó que los bisfosfonatos se relacionaban con mayor riesgo de fracturas del cuerpo femoral con imágenes radiográficas atípicas, lo que actualmente se considera un efecto adverso relacionado con estos fármacos. El riesgo relativo (RR) para esta complicación es mayor de 100 luego de cuatro años de tratamiento, mientras que el riesgo absoluto es de 11 fracturas femorales atípicas por año en 10 000 pacientes (número necesario para dañar de 300, en un período de tratamiento de tres años).

Existe poca información sobre la mortalidad relacionada con las fracturas femorales atípicas, con un único informe de una pequeña serie de casos, de 11% luego de cuatro años. El objetivo del presente estudio

fue utilizar un registro nacional sueco de cohortes de mujeres y hombres para evaluar si las fracturas atípicas se asociaban con mayor mortalidad en comparación con las fracturas típicas subtrocantéricas y del cuerpo del fémur.

Métodos

Se analizaron radiografías de todos los pacientes mayores de 55 años con fracturas subtrocantéricas o del cuerpo del fémur en Suecia en un período de tres años (en total, 5342 registros), y en 0.9% de los casos se identificó una causa externa (en general, caídas). Las fracturas se clasificaron en tres grupos: en 172 pacientes se observaron fracturas atípicas del cuerpo del fémur (transversas al lado lateral con engrosamiento cortical focal en el sitio de la fractura, sin signos de cirugía previa o neoplasia), en 952 individuos hubo fracturas subtrocantéricas o del cuerpo típicas (casos utilizados para la comparación con el primer grupo) y en 4218 pacientes hubo fracturas irrelevantes, del trocánter o del cóndilo femoral (2594 casos), asociadas con alteraciones mecánicas del fémur por prótesis de rodilla o cadera o artrodesis o clavos colocados previamente (1380 pacientes), por fracturas del cuello femoral (158 casos), fracturas patológicas (70 individuos) o fracturas en otros huesos (16 casos).

En 98% de los casos del grupo 1 y en 92% de los del grupo 2, el tratamiento quirúrgico consistió en la colocación de clavos intramedulares. Mediante otros registros suecos se obtuvo información sobre el uso de medicación (no sólo bisfosfonatos, sino además, tratamientos hormonales, antidepresivos, anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones y corticoides orales) y las altas del hospital, las consultas ambulatorias, los diagnósticos primarios y secundarios y las muertes (incluyendo la causa de éstas) hasta siete años luego de la fractura. Para el análisis estadístico se utilizaron curvas de Kaplan-Meier, el método de regresión de Poisson y tablas de contingencia.

Resultados

La edad de los pacientes en el grupo 1 fue menor en comparación con las fracturas típicas (media de la diferencia de 5.6 años, intervalo de confianza [IC] 95%: 4.1 a 7.2); 93% y 81% de los participantes en estos grupos, respectivamente, eran mujeres. La prevalencia de enfermedades endocrinas, neurológicas y psiquiátricas fue menor en sujetos con fracturas atípicas en comparación con el grupo 2.

Tras un seguimiento de 4013 personas por año, con una media de cuatro años y un máximo de siete,

39 pacientes con fracturas atípicas fallecieron en comparación con 588 en el otro grupo (23% contra 62%, respectivamente). Se observaron diferencias en el patrón de mortalidad: la tasa fue mayor en el grupo 2 en forma temprana tras la fractura (213 individuos fallecieron durante el primer año), mientras que no hubo fallecimientos en el grupo 1 en el primer año posterior al evento. El patrón de causas subyacentes a la muerte fue similar en ambos grupos, con 40% de decesos relacionados con causas cardiovasculares.

El RR general de muerte ajustado por distintas variables fue de 0.51 en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 (IC 95%: 0.38 a 0.68), y esta diferencia fue notoria tanto en hombres como en mujeres, en quienes recibían o no bisfosfonatos y en individuos menores o mayores de 80 años. No hubo diferencias significativas en este riesgo cuando se incluyó en el modelo el consumo de terapia de reemplazo con estrógenos o moduladores del receptor de esta hormona, antidepresivos, anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones o corticoides orales (RR 0.51, IC 95%: 0.38 a 0.68). El menor riesgo de mortalidad en el grupo 1 fue significativo incluso luego del primer año de seguimiento, con un RR ajustado de 0.58 (IC 95%: 0.43 a 0.79), y en un análisis de sensibilidad mediante el método de regresión de Cox los resultados fueron similares (*hazard ratio* de 0.55; IC 95%: 0.37 a 0.80). No se observó mayor mortalidad relacionada con las fracturas atípicas en comparación con el promedio poblacional (tasa de mortalidad estandarizada por edad y sexo de 0.92; IC 95%: 0.65 a 1.26), incluso cuando se evaluó por separado mujeres y hombres, pacientes tratados o no con bisfosfonatos y sujetos mayores o menores de 80 años. Por otro lado, las fracturas típicas se asociaron con mayor mortalidad en comparación con la población general (tasa estandarizada de 1.82; IC 95%: 1.69 a 1.99), con mayor riesgo en los hombres.

Discusión y conclusiones

Las fracturas femorales atípicas relacionadas con el uso de bisfosfonatos se asociaron con menor mortalidad, similar a la de la población general, en comparación con las fracturas típicas subtrocantéricas o del cuerpo femoral. La diferencia fue especialmente considerable en el primer año posterior al evento. Se postuló que las fracturas atípicas podrían deberse a fatiga o insuficiencia relacionada con la carga excesiva sobre el hueso; estos pacientes podrían ser físicamente más activos, lo que induce tensión sobre el cuerpo del fémur y se relaciona con mejor salud o estilos de vida más saludables.

Este fenómeno podría indicar que la diferencia en mortalidad entre los dos grupos se relacione con el riesgo general de mortalidad prematura (la fragilidad y la capacidad física son factores predictivos independientes de mortalidad por todas las causas y de fracturas por fragilidad) o incluso con factores genéticos. La mortalidad en el primer año posterior

a las fracturas típicas fue mayor, mientras que no fue significativamente mayor en quienes presentaron fracturas atípicas.

Otra hipótesis es que este último tipo de eventos se relacionan con menor impacto traumático en los pacientes en comparación con las fracturas típicas, si bien previamente se observó que las diferencias en la carga energética no se asociaban con la mortalidad posterior a las fracturas femorales en ancianos. Los autores concluyen que en pacientes con fracturas femorales atípicas las tasas de mortalidad son menores en comparación con las fracturas típicas relacionadas con fragilidad. En los primeros la mortalidad es similar a la población general, sin diferencias entre quienes consumen o no bisfosfonatos.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/152614

2 - Riesgo de Fracturas de Caderas, de la Diáfisis Femoral y Subtrocantéricas entre los Usuarios a Mediano y Largo Plazo de Alendronato: Un Estudio de Cohorte Nacional y de Casos y Controles Anidado

Abrahamsen B, Eiken P, Prieto-Alhambra D, Eastell R

University of Southern Denmark, Odense; Holbæk Hospital, Holbæk; Hillerød Hospital, Hillerød; Copenhagen University, Copenhagen, Dinamarca

[Risk of Hip, Subtrochanteric, and Femoral Shaft Fractures among Mid and Long Term Users of Alendronate: Nationwide Cohort and Nested Case-Control Study]

BMJ 353(3365):1-11, Jun 2016

En esta investigación de casos y controles de una cohorte danesa, el uso a largo plazo de alendronato con alta adhesión terapéutica se asoció con un riesgo ajustado de un 30% menos de fracturas de cadera, sin incremento en el riesgo de fracturas de fémur atípicas como las de la diáfisis femoral o subtrocantéricas.

La introducción, en las últimas cuatro décadas, de los agentes antirresortivos como los bisfosfonatos impactó sobre el tratamiento de la osteoporosis, con una disminución en el riesgo de fracturas en hombres y mujeres con esta enfermedad, a bajo costo. Los estudios de observación indicaron que las fracturas femorales atípicas que comprometen el fémur subtrocantérico o la diáfisis femoral son más frecuentes en los usuarios de bisfosfonatos a largo plazo. Esta preocupación provocó una disminución en las tasas de prescripción de los bisfosfonatos en un 50% tanto en los Estados Unidos como en la Unión Europea. Las fracturas femorales atípicas son transversas y se originan en la corteza femoral lateral y generalmente se acompañan por engrosamiento cortical localizado o generalizado. El objetivo de la presente investigación fue determinar la eficacia y seguridad esquelética con la utilización a largo plazo (diez años o más) de alendronato en pacientes con osteoporosis.

Métodos

Se utilizó un estudio de cohorte basado en un registro abierto poblacional danés que contenía dos ensayos de casos y controles anidados. El objetivo fue determinar el riesgo de fracturas de la diáfisis femoral y subtrocantéricas y de cadera en función del uso acumulativo de alendronato, el tiempo y la adhesión terapéutica para evaluar la eficacia y seguridad esquelética a largo plazo. La población en estudio consistió en 61 990 personas de entre 50 y 94 años al momento de comenzar el tratamiento con alendronato entre 1996 y 2007; se excluyó a aquellas con antecedentes de utilización de alendronato u otros agentes antiosteoporóticos. Los participantes en la cohorte fueron seguidos desde el inicio del tratamiento (primera indicación del tratamiento) hasta su muerte, traslado o el final del estudio (31 de diciembre de 2013). Dentro de la cohorte de usuarios de alendronato, se anidaron dos ensayos de casos y controles. Todos los pacientes con fracturas de cadera durante el período de estudio se emparejaron con hasta tres controles concordantes en edad, sexo, año de comienzo del tratamiento y momento del seguimiento. De modo similar, las personas con fracturas de diáfisis femoral o subtrocantéricas se identificaron como casos y se emparejaron con hasta cinco controles concordantes con las mismas variables descritas.

Los criterios de valoración fueron la incidencia de fracturas de cadera, femorales subtrocantéricas y de diáfisis femoral registradas en el *Danish Hospital Discharge Register*. La *National Prescription Database* se utilizó para obtener información acerca de la dosis y el número de comprimidos dispensados, independientemente de si la prescripción se realizó en hospitales, clínicas privadas o por los médicos de atención primaria. La dosis de alendronato utilizada en Dinamarca es de 70 mg por semana (dosis diaria de 10 mg).

Los análisis de casos y controles se realizaron mediante modelos de regresión logística condicional y se calcularon los *odds ratio* (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC) crudos o con el ajuste por las comorbilidades y los medicamentos concomitantes. Se realizaron análisis de sensibilidad en los que se incluyó al uso subsecuente de otros agentes antiosteoporóticos distintos del alendronato.

Resultados

Los 61 990 usuarios de alendronato que formaron parte de la cohorte de estudio se siguieron durante una mediana de 6.9 años (0-17.9 años), lo que hace un total de 418 430 personas/año. Durante ese lapso, 1428 de 61 990 personas (2.3%; tasa de incidencia de 3.4/1000 personas/año, IC 95%: 3.2 a 3.6) presentaron una fractura de diáfisis femoral o subtrocantérica y

6784 de 61 990 (10.9%; 16.2/1000 personas/años, IC 95%: 15.8 a 16.6) presentaron una fractura de cadera y constituyeron los casos en el análisis de casos y controles anidados. La edad promedio de presentación de las fracturas de diáfisis femoral o subtrocantérica fue de 75 años y la de fracturas de cadera de 76.5 años. De los 61 990 usuarios de alendronato, 18 242 (29.4%) completaron cinco años de tratamiento, con una adhesión terapéutica del 80% o más, 2465 (4%) completaron diez años y menos de 1000 cumplieron los 14 años o más. En los primeros diez años de tratamiento, las tasas de fracturas de cadera disminuyeron de 36.2/1000 personas/año en el primer año de tratamiento a 10-15 por 1000 personas/año; mientras que la tasa total de fracturas subtrocantéricas y de diáfisis femoral permaneció estable en 2.7-4.6/1000 pacientes/año.

En el análisis de regresión logística condicional, se demostró un riesgo disminuido de fracturas subtrocantéricas y de diáfisis femoral en los pacientes con alta adhesión terapéutica al alendronato (más del 80%) comparado con el escaso cumplimiento del tratamiento (< 50%), con un OR de 0.88; IC 95%: 0.77-0.99; $p = 0.05$. Sin embargo, la asociación se modificó luego del ajuste multivariado, con un OR ajustado de 0.90; IC 95%: 0.78-1.03; $p = 0.11$ para el ajuste por las comorbilidades. No se encontró una asociación con el uso acumulativo de alendronato (OR ajustado 0.72; IC 95%: 0.45 a 1.14; $p = 0.16$ para el tratamiento por 10 o más dosis/año) o con el uso actual comparado con el pasado (OR 0.92; IC 95%: 0.79 a 1.07; $p = 0.27$). Los análisis de sensibilidad con la utilización de agentes antirresortivos potentes como el denosumab no modificaron los resultados obtenidos. El riesgo de fracturas subtrocantéricas o de diáfisis femoral fue significativamente superior en las personas con comorbilidades (diabetes) y en los tratados concomitantemente con inhibidores de la bomba de protones. El uso de más de 10 dosis/año de alendronato se asoció con una disminución en el riesgo de fracturas de fémur subtrocantéricas (OR 0.43; IC 95%: 0.22 a 0.83; $p = 0.01$); pero no con una reducción en el riesgo de fracturas de diáfisis femoral (OR 1.16; IC 95%: 0.60 a 2.23; $p = 0.66$).

Algo similar ocurrió con las fracturas de cadera, con una disminución en el riesgo con la alta adhesión terapéutica (más del 80%) al alendronato (OR 0.73; IC 95%: 0.69 a 0.79; $p < 0.001$); así como con el uso acumulativo para más de 10 dosis/año (OR 0.74; IC 95%: 0.55 a 0.97; $p = 0.03$) comparado con 5-10 dosis/año (OR 0.74; IC 95%: 0.67 a 0.83; $p < 0.001$) y en los usuarios actuales de la droga con los pasados (OR 0.70; IC 95%: 0.65 a 0.77; $p < 0.001$). El análisis de sensibilidad no modificó los resultados. El riesgo de fracturas de cadera fue superior en los casos con antecedentes de fracturas osteoporóticas, uso de inhibidores de la bomba de protones o con comorbilidades (diabetes, enfermedad renal).



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

Discusión y conclusión

Señalan los autores que los resultados de su investigación aportan datos de la práctica clínica real sobre la incidencia de las tasas de fracturas de diáfisis femoral o subtrocantéricas con el uso a largo plazo de alendronato. El uso de alendronato con diez dosis o más/año se asoció con un riesgo 30% inferior de fracturas de caderas, sin incremento en el riesgo de fracturas de diáfisis femoral o subtrocantéricas. Además, los análisis de los casos y controles se ajustaron por factores de confusión.

Se desconoce si hay una susceptibilidad genética a las fracturas atípicas de fémur; pero se documentó un riesgo aumentado en las personas del sudeste asiático. Tampoco se sabe si todos los pacientes bajo tratamiento de la osteoporosis tienen riesgo de presentar este tipo de fracturas o sólo se producen en una minoría de ellos. Por eso es importante la determinación de factores de riesgo clínicos. En los estudios previos se encontró una asociación entre las fracturas de diáfisis femoral o subtrocantéricas con la diabetes o la utilización de inhibidores de la bomba de protones y los resultados de esta investigación confirmaron esos hallazgos. Este estudio aporta información acerca de que el riesgo total de fracturas de diáfisis femoral o subtrocantéricas no aumentó en los primeros diez años de uso de alendronato con un cumplimiento terapéutico superior al 80% en los adultos daneses con osteoporosis. Por ello, los autores consideran que el posible riesgo de fracturas atípicas de fémur se sopesa por la disminución en el riesgo de fracturas de cadera.

Entre las limitaciones de este estudio se señalan que no se contó con radiografías, que la población incluida fue casi exclusivamente noreuropea, lo que impide que sus resultados puedan generalizarse a otras poblaciones como las del sur de Asia, que parecen tener un riesgo aumentado, y que no se evaluó el riesgo de osteonecrosis de mandíbula. La principal fortaleza de esta investigación es la calidad y duración de los datos de exposición a la droga.

En conclusión, en esta investigación de casos y controles y de cohorte danesa, el uso a largo plazo de alendronato con alta adhesión terapéutica se asoció con un riesgo ajustado de un 30% menos de fracturas de cadera, sin incremento en el riesgo de fracturas de fémur atípicas, como las de la diáfisis femoral o subtrocantéricas. Estos datos avalan el buen perfil de beneficios y riesgo de alendronato en cuanto a la salud ósea con el uso continuo por más de diez años. Se recomienda la realización de más estudios que cuenten con datos radiológicos a fin de determinar la tasa real de fracturas de fémur atípicas con la exposición a largo plazo a alendronato.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152617

3 - Nefrolitiasis, Densidad Mineral Ósea, Osteoporosis y Fracturas. Revisión Sistemática y Metanálisis Comparativo

Lucato P, Trevisan C, Varonese N y colaboradores

University of Padova, Padua, Italia

[*Nephrolithiasis Bone Mineral Density, Osteoporosis and Fractures: A Systematic Review and Comparative Meta-Analysis*]

Osteoporosis International, Jun 2016

La nefrolitiasis se asoció con niveles menores de densidad mineral ósea en el cuello femoral, la columna vertebral y la cadera total y parece relacionarse con mayor riesgo de osteoporosis. La vitamina D y la calciuria son algunas de las variables vinculadas con este fenómeno.

La osteoporosis es un trastorno frecuente en ancianos y mujeres, que se asocia con una incidencia de 1.5 millones de fracturas por fragilidad por año a nivel mundial, además de grandes costos económicos. También se relacionó con alto riesgo de discapacidad funcional, comorbilidades y mortalidad.

La nefrolitiasis es un factor de riesgo de pérdida de densidad mineral ósea (DMO) y osteoporosis. Se postuló que la causa de este fenómeno reside en la presencia de hipercalciuria, que predispone a la desmineralización por alteraciones en la homeostasis del calcio y el fosfato, a la inducción de sobreexpresión de citoquinas y a la acción sobre la parathormona y el calcitriol, además de la limitación de la ingesta de calcio que se recomienda en estos pacientes.

El objetivo del presente estudio fue investigar si existen diferencias en los parámetros de salud ósea entre los pacientes con nefrolitiasis y los sujetos control.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática mediante una búsqueda bibliográfica en bases informatizadas de datos, sin restricciones de idioma, de artículos en los que se informara la DMO en cualquier sitio anatómico; además, se incluyeron aquellos con datos sobre osteoporosis y fracturas en los que se compararon sujetos con nefrolitiasis e individuos sanos. Fueron excluidos los estudios que compararon las alteraciones óseas en pacientes con nefrolitiasis secundaria a hiperparatiroidismo primario, las investigaciones *in vitro* o en modelos en animales y los artículos sobre datos serológicos del metabolismo mineral únicamente. Además, se evaluaron las referencias de los artículos identificados y se estimó la calidad de los estudios mediante la escala de Newcastle-Ottawa. Se realizó un metanálisis, se utilizó la prueba de chi al cuadrado y se estimó el sesgo de publicación.

Resultados

Inicialmente, se identificaron 1816 estudios: 1771 fueron excluidos y 45 se revisaron completos. Por último, se incluyeron 28 trabajos en la investigación cualitativa y 26 ensayos en el metanálisis; 24 fueron estudios de casos y controles y 2, seguimientos

longitudinales. Los 24 estudios de casos y controles incluyeron, en total, 1595 pacientes con nefrolitiasis y 3402 sujetos sanos, con una edad promedio de 41.1 ± 7.6 contra 40.2 ± 9.2 , respectivamente ($p = 0.74$), y un índice de masa corporal medio de 24.9 ± 2.6 contra 25.2 ± 2.1 ($p = 0.69$), en igual orden. Los grupos fueron similares, pero con menor proporción de mujeres en el primer caso (37% contra 62%, en ese orden; $p < 0.0001$). En 22 estudios, los pacientes eran ambulatorios. Dieciséis trabajos se llevaron a cabo en países europeos. Sólo en 8 estudios se usaron criterios para parear pacientes y controles. En 6 trabajos se brindó información sobre la dieta y la ingesta de proteínas. En 13 investigaciones se determinó la DMO en la columna lumbar; en 7, en la cadera completa y en 11, en el cuello femoral.

En el análisis conjunto de 7 estudios, con un total de 390 pacientes con nefrolitiasis y 282 sujetos control, se observó que el puntaje T a nivel lumbar fue significativamente menor en el primer grupo ($p < 0.0001$). Los resultados de la evaluación de la DMO en 15 investigaciones ($p = 0.0004$) y los puntajes Z en otras 11 ($p = 0.02$) fueron similares. Se halló una reducción significativa de los puntajes T y Z ($p < 0.0001$, en ambos casos) en la cadera de los pacientes con nefrolitiasis en comparación con los controles (sobre la base de 7 y 4 estudios que evaluaron estos parámetros, respectivamente). En cuanto al cuello femoral, en el análisis de 6 investigaciones se observó que los puntajes T fueron significativamente menores en el grupo de nefrolitiasis en comparación con el grupo control ($p < 0.0001$), con tendencia a una diferencia sustancial entre los grupos en cuanto a los puntajes Z ($p = 0.07$). No se detectó un sesgo importante de publicación para los estudios sobre la columna lumbar, pero sí para la DMO del cuello femoral.

En 2 estudios se comparó la presencia de osteoporosis en pacientes con nefrolitiasis y en individuos control: la prevalencia fue significativamente mayor en los primeros (*odds ratio* [OR]: 4.12; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3.99 a 4.26; $p < 0.001$).

Se realizó un análisis de metarregresión de la osteoporosis en distintos sitios anatómicos. Se observó que los niveles de 25-hidroxivitamina D ($p < 0.0001$) y de calcio en plasma ($p < 0.0001$) modificaron significativamente los puntajes T de la cadera en los pacientes con nefrolitiasis y los controles sanos. Respecto de los puntajes Z del cuello femoral, el tratamiento ambulatorio de los individuos ($p < 0.0001$) y la media de la diferencia de edad entre los grupos ($p = 0.01$) fueron algunos de los factores relacionados con los resultados.

Las diferencias entre los grupos de estudio en la media de la calciuria podrían explicar, en parte, los valores de los puntajes T ($p = 0.05$) y Z ($p = 0.04$) del cuello femoral, con una relación directa entre la mayor diferencia en la calciuria y mayor discrepancia en estos puntajes.

En el metanálisis que evaluó las fracturas se reunieron los datos de 4 estudios. Se halló 15% mayor riesgo de fracturas en pacientes con nefrolitiasis en comparación con los sujetos control (OR: 1.15; IC 95%: 1.12 a 1.17; $p < 0.0001$). En 2 estudios longitudinales se informó la incidencia de fracturas en pacientes con nefrolitiasis en comparación con el grupo control, que fue de 7.6% en cada grupo (riesgo relativo: 1.01; IC 95%: 0.73 a 1.39; $p = 0.95$). El *hazard ratio* de los datos combinados de estas 2 investigaciones fue de 1.31; tampoco fue significativo (IC 95%: 0.95 a 1.62; $p = 0.11$). En 2 estudios longitudinales descriptivos se observó mayor riesgo de osteoporosis en los pacientes que presentaban cálculos renales (7.5% contra 0.8% en el grupo control), pero los resultados no fueron concluyentes.

Discusión y conclusiones

En el presente metanálisis se incluyeron 24 estudios de casos y controles, con un total de 1595 pacientes con nefrolitiasis y 3402 sujetos control, que evaluaron diversos parámetros de la salud ósea. Se observaron valores significativamente menores de DMO en los pacientes con nefrolitiasis en comparación con los sujetos control. Además, la nefrolitiasis se asoció con mayor riesgo de osteoporosis y fracturas, en tanto que la relación entre los cálculos renales y las fracturas fue menos clara.

Se considera que la hipercalciuria es un factor importante relacionado con la nefrolitiasis y con una peor salud ósea, en tanto que se estima que en el 20% a 30% de los pacientes con diagnóstico inicial de osteoporosis primaria se produce mayor excreción de calcio. La hipercalciuria explica más del 50% de la variancia en la DMO lumbar. En el presente análisis se demostró la relación entre la calciuria y los valores de DMO en el cuello femoral.

Según los autores, es posible que, además, haya factores genéticos relacionados tanto con la homeostasis del calcio y el fosfato como con el metabolismo óseo, como variantes en los genes *CLDN14* (con actividad constitutiva en los osteoblastos), *CYP24A1* (involucrado en la hidroxilación de la vitamina D) y el de la adenilato ciclasa soluble. Otro factor que podría explicar esta asociación es la presencia de niveles mayores de marcadores inflamatorios, como la interleuquina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, en los pacientes con nefrolitiasis, con efecto sobre la resorción ósea por la activación de los osteoclastos o la estimulación de la síntesis de mediadores, como la prostaglandina E.

En el presente estudio se observó que la vitamina D podría mediar, en parte, las diferencias en la DMO de la cadera entre los pacientes con nefrolitiasis y los sujetos control. Los autores concluyen que, en varios estudios de casos y controles, la nefrolitiasis se asoció con niveles menores de DMO en todas las regiones anatómicas evaluadas, mientras que parece relacionarse con mayor riesgo de osteoporosis. La

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

vitamina D y la calciuria son algunas de las variables relacionadas con este hallazgo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152619

4 - El Denosumab o el Ácido Zoledrónico en las Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis Tratadas Previamente con Bisfosfonatos por Vía Oral

Miller P, Pannacciulli N, Cummings S y colaboradores

Colorado Center for Bone Research, Lakewood; Amgen Inc, Thousand Oaks; CPMC Research Institute, San Francisco, EE.UU.

[Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women with Osteoporosis Previously Treated with Oral Bisphosphonates]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
101(8):3163-3170, Ago 2016

En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, tratadas previamente con bisfosfonatos por vía oral, el inicio del tratamiento con denosumab se asocia con aumentos más importantes de la densidad mineral ósea en todas las localizaciones esqueléticas y con mayor inhibición del remodelado óseo, en comparación con el pasaje al tratamiento con ácido zoledrónico por vía intravenosa.

La osteoporosis es una enfermedad crónica que requiere tratamiento prolongado; los bisfosfonatos por vía oral representan la opción de primera línea para el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, la incomodidad del esquema de administración y los efectos adversos pueden comprometer la adhesión a la terapia con estos fármacos y, en definitiva, su eficacia para la prevención de fracturas.

El tratamiento con ácido zoledrónico por vía intravenosa, una vez por año, reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Sin embargo, hasta ahora no se sabe si el cambio de un bisfosfonato por otro se asocia con la misma eficacia, en términos de la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de recambio óseo. En un estudio, si bien las enfermas prefirieron el tratamiento anual con ácido zoledrónico, respecto de la terapia semanal con otros bisfosfonatos, el cambio por ácido zoledrónico no se asoció con aumentos adicionales de la DMO.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado contra el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) que se administra por vía subcutánea cada seis meses. En un estudio controlado con placebo en pacientes con osteoporosis, el denosumab se asoció con reducción sustancial de los marcadores de resorción ósea, aumento de la DMO y disminución del riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales. Además, diversos estudios sugirieron que los enfermos

tratados previamente con bisfosfonatos logran beneficios adicionales, en términos de la DMO, luego del pasaje a denosumab, en comparación con la continuidad de la terapia con el mismo bisfosfonato o con el inicio del tratamiento con otros agentes de la misma clase.

En el presente trabajo se evaluó si el reemplazo del tratamiento con un bisfosfonato por vía oral por otro bisfosfonato (ácido zoledrónico por vía intravenosa) o por un fármaco que inhibe la resorción ósea mediante otro mecanismo de acción (denosumab por vía subcutánea) se asocia con mayor eficacia y con el mismo perfil de seguridad, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Pacientes y métodos

En el estudio de 12 meses, internacional, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, de doble simulación, con control activo, y de grupos paralelos se incluyeron mujeres posmenopáusicas de 55 años o más tratadas con bisfosfonatos por vía oral durante dos años o más, inmediatamente antes del rastreo. Fue requisito que las participantes presentaran un puntaje T de DMO de -2.5 desviaciones estándar o menos en columna lumbar, cadera total o cuello femoral y niveles séricos basales de telopéptido C del colágeno tipo 1 (CTX) de 500 pg/ml o más bajos.

Las participantes de los 37 centros de Bélgica, Dinamarca, Polonia, España, Canadá, Australia y los Estados Unidos fueron asignadas al tratamiento con denosumab, en dosis de 60 mg por vía subcutánea, más solución salina por vía intravenosa el día 1 y a denosumab al sexto mes (grupo denosumab) o al tratamiento con 5 mg de ácido zoledrónico por vía intravenosa más placebo por vía subcutánea en el día 1 y a placebo por vía subcutánea al sexto mes (grupo ácido zoledrónico); todas las participantes recibieron 1000 mg o más de calcio elemental y 800 UI o más de vitamina D por día. Un total de 117 de las 643 enfermas accedieron a realizar estudios bioquímicos con mayor frecuencia y se incluyeron en el subanálisis de marcadores de recambio óseo (propéptido N-terminal del colágeno tipo 1 [P1NP] y CTX), parathormona intacta (PTHi) y calcio, ajustado por albúmina.

La DMO de columna lumbar (L1 a L4), fémur proximal izquierdo y antebrazo no dominante se determinó con absorciometría de rayos X de energía dual al inicio y a los 12 meses. En las pacientes asignadas al tratamiento con denosumab se evaluó la presencia de anticuerpos contra el fármaco, al inicio y al año de terapia. Se analizaron los efectos adversos.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje promedio de cambio en la DMO de columna lumbar al año del estudio; los criterios secundarios de valoración fueron las modificaciones en la DMO en las restantes localizaciones anatómicas, en los marcadores de recambio óseo y en los niveles séricos de PTHi y calcio.

En los análisis estadísticos, el primer paso consistió en la demostración de la no inferioridad

del denosumab, respecto del ácido zoledrónico, en términos del porcentaje promedio de cambio de la DMO de columna lumbar en el mes 12, sobre la base de un margen de no inferioridad de -0.46%. En los pasos siguientes, en caso de demostrarse la falta de inferioridad del denosumab, respecto del ácido zoledrónico, en la DMO de columna, se analizó la no inferioridad para la DMO de cadera total, con un margen de -0.51%, y la superioridad del denosumab, respecto del ácido zoledrónico, en ambas localizaciones esqueléticas.

En el análisis principal se incluyeron todas las enfermas con determinaciones basales de la DMO y con, al menos, una valoración de la DMO luego de la inicial; las comparaciones se efectuaron con modelos de covarianza (ANCOVA), con consideración del tratamiento, los niveles séricos de CTX al momento del rastreo (< 300 pg/ml o 300 a 500 pg/ml), la DMO basal y el tipo de equipo utilizado para las densitometrías. Las diferencias entre los tratamientos se expresaron como medias de los cuadrados mínimos con intervalos de confianza del 95% (IC 95%); los límites inferiores de los IC 95% se compararon con los márgenes de no inferioridad, establecidos de antemano.

Se calculó el cambio mínimo significativo (CMS) en las determinaciones de la DMO en cada localización anatómica; los porcentajes de mujeres con respuesta en la DMO < CMS o \geq CMS se analizaron con modelos logísticos; se estimaron los *odds ratio* (OR) para la DMO \geq CMS para el denosumab, respecto del tratamiento con ácido zoledrónico. En el subanálisis de marcadores de recambio óseo se consideraron las medianas, con rangos intercuartílicos (RIC); las diferencias entre los grupos se analizaron con pruebas de Wilcoxon.

Se analizaron los efectos adversos (con el sistema MedRA), en particular la aparición de osteonecrosis de la mandíbula y fracturas femorales atípicas; estos eventos fueron evaluados por un comité de adjudicación externo e independiente.

Resultados

En total, inicialmente fueron evaluadas 1297 pacientes; 643 de ellas fueron asignadas al tratamiento y 625 (97.2%) completaron el protocolo. Ciento diecisiete mujeres (18.2%) integraron la población para el subestudio de marcadores de recambio óseo (61 enfermas del grupo denosumab y 56 pacientes del grupo ácido zoledrónico); 110 de ellas (94%) completaron el protocolo.

Las características demográficas y clínicas basales fueron semejantes en las enfermas de los dos grupos. La edad promedio fue de 68.5 y 69.5 años en los grupos denosumab y ácido zoledrónico, respectivamente, en tanto que la duración del tratamiento con bisfosfonatos, antes del estudio, fue de 6.2 y 6.4 años, en el mismo orden. Los niveles séricos basales de CTX, P1NP y PTHi fueron similares en los dos grupos de terapia.

La DMO de columna lumbar aumentó en 3.2% (IC 95%: 2.8% a 3.6%), respecto de los valores basales, en el grupo denosumab, en comparación con 1.1% (IC 95%: 0.7% a 1.5%) en el grupo ácido zoledrónico. La diferencia de 2.1% (IC 95%: 1.6% a 2.6%) a los 12 meses superó el margen de no inferioridad de -0.46%, como también el margen de superioridad ($p < 0.0001$).

La DMO de cadera total aumentó en 1.9% (IC 95%: 1.7% a 2.2%) respecto del inicio en el grupo denosumab, en comparación con 0.6% (IC 95%: 0.3% a 0.8%) en el grupo ácido zoledrónico. La diferencia de 1.4% (IC 95%: 1.0% a 1.7%) excluyó el margen de no inferioridad de -0.51% y reflejó la superioridad del tratamiento con denosumab ($p < 0.0001$).

La DMO de cuello femoral aumentó en 1.2% (IC 95%: 0.8% a 1.6%) en el grupo denosumab, en comparación con una modificación de -0.1% (IC 95%: -0.4% a 0.3%) en el grupo ácido zoledrónico, con una diferencia significativa de 1.2% (IC 95%: 0.7% a 1.7%; $p < 0.0001$).

La DMO del tercio distal del radio aumentó en 0.6% (IC 95%: 0.2% a 0.9%), respecto de los valores basales, en el grupo denosumab, en comparación con 0% (IC 95%: -0.4% a 0.3%) en el grupo ácido zoledrónico, con una diferencia significativa de 0.6% (IC 95%: 0.1% a 1%; $p = 0.018$).

Los efectos sobre la DMO también se analizaron mediante el CMS en el mes 12. El CMS calculado fue de 2.07% en columna lumbar, 2.26% en cadera total, 3.42% en cuello femoral y 3.66% en el tercio distal del radio. Más pacientes asignadas al tratamiento con denosumab tuvieron ganancia de la DMO \geq CMS en columna lumbar (66%, en comparación con 33% en el grupo ácido zoledrónico; OR = 3.98; IC 95%: 2.86 a 5.55; $p < 0.0001$), cadera total (39% y 21%, respectivamente; OR = 2.34; IC 95%: 1.64 a 3.34; $p < 0.0001$) y cuello femoral (17% y 10% en el mismo orden; OR = 1.88; IC 95%: 1.17 a 3.02; $p < 0.01$). Para el tercio distal del radio, los porcentajes de mujeres con aumento de la DMO \geq CMS a los 12 meses fueron bajos, del 11% y 9% en los grupos de denosumab y ácido zoledrónico, respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos (OR = 1.28; IC 95%: 0.75 a 2.18; $p = 0.360$).

Las concentraciones absolutas de CTX y P1NP disminuyeron en los dos grupos de terapia, en la mayoría de los momentos de valoración. La mediana del porcentaje de reducción en los niveles séricos de CTX fue sustancialmente más importante con el denosumab, respecto del ácido zoledrónico, en todos los momentos de valoración, a partir del décimo día ($p < 0.01$ en todas las valoraciones). La mediana del porcentaje de disminución de los niveles séricos de P1NP fue significativamente más importante en el grupo de denosumab, respecto del grupo ácido zoledrónico al primer mes ($p < 0.05$) y en todos los momentos de valoración, después del tercer mes ($p < 0.01$ en todas las valoraciones).

No se registraron cambios significativos en los niveles séricos de calcio, con ajuste según la albúmina, en ninguno de los dos grupos; en ambos grupos se observaron incrementos transitorios de la concentración de PTHi. Estos aumentos fueron significativos en los meses 1 (33.9%), 3 (19.7%) y 9 (10.3%) en el grupo de denosumab y al mes (15.1%) en el grupo ácido zoledrónico ($p < 0.05$ en todos los casos). Los porcentajes de aumento en el grupo con denosumab fueron más importantes, respecto del grupo ácido zoledrónico, en los meses 3 y 9 ($p < 0.05$).

Se registró una frecuencia similar de efectos adversos en ambos grupos (62.2% en los dos grupos de terapia); la incidencia de efectos adversos graves fue del 7.8% en el grupo denosumab y del 9.1% en el grupo ácido zoledrónico. Una enferma tratada con ácido zoledrónico falleció como consecuencia de sepsis, anemia e insuficiencia de múltiples órganos, luego de una caída, en el contexto de enfermedad diarreica por *Clostridium difficile*. El deceso no se consideró vinculado con el tratamiento.

Se produjeron tres fracturas femorales atípicas, dos en el grupo denosumab y una en el grupo ácido zoledrónico, posiblemente en relación con el tratamiento previo con ibandronato o risedronato. No se registraron casos de hipercalcemia, complicaciones relacionadas con la cicatrización de las fracturas, pancreatitis aguda y osteonecrosis de la mandíbula. La incidencia de infecciones, trastornos cardíacos y eccema fue numéricamente más alta en las pacientes asignadas a denosumab, mientras que la frecuencia de dolor musculoesquelético fue menor en las enfermas tratadas con denosumab.

Se produjeron efectos adversos cardíacos en cuatro enfermas tratadas con ácido zoledrónico y en 11 pacientes asignadas a denosumab; la incidencia de infecciones y anomalías cardiovasculares graves fue similar en los dos grupos; ninguna paciente tratada con denosumab presentó anticuerpos contra este fármaco. Se registraron fracturas por osteoporosis en siete pacientes asignadas a denosumab y en 15 tratadas con ácido zoledrónico, respectivamente.

Discusión

En el presente estudio, realizado con mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, tratadas durante más de seis años con bisfosfonatos por vía oral, el tratamiento con denosumab se asoció con aumentos más importantes de la DMO en todas las localizaciones esqueléticas, y con reducciones más pronunciadas de los marcadores de recambio óseo, en comparación con la terapia con ácido zoledrónico. En diversos estudios previos, la DMO aumentó más en las enfermas que reemplazaron el tratamiento con bisfosfonatos por denosumab, en comparación con las pacientes que continuaron tratadas con

bisfosfonatos por vía oral (alendronato, risedronato o ibandronato).

A pesar del tratamiento prolongado con bisfosfonatos antes del estudio, la DMO basal fue baja; los incrementos registrados luego del inicio de la terapia con ácido zoledrónico o denosumab sugieren que la masa ósea puede beneficiarse aun más en asociación con el mejor control de la actividad de remodelado óseo. Los marcadores de recambio óseo se mantuvieron bajos luego del comienzo del tratamiento con denosumab, y la DMO aumentó en todas las localizaciones esqueléticas. Asimismo, un porcentaje más importante de pacientes tratadas con denosumab logró ganancias de la DMO \geq CMS en columna lumbar, cadera total y cuello femoral, en comparación con las enfermas asignadas a ácido zoledrónico. La incidencia de efectos adversos y de efectos adversos graves fue similar en los dos grupos de terapia.

En conclusión de los investigadores, en las pacientes posmenopáusicas con osteoporosis, tratadas previamente con bisfosfonatos por vía oral, el pasaje a denosumab se tolera bien y es más eficaz, en términos de la ganancia de DMO en todas las localizaciones anatómicas. Esta estrategia sería, entonces, más apropiada que la que consiste en el cambio por otro fármaco de la misma clase.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/152621

5 - La Utilidad Clínica de los Metabolitos de la Vitamina D y su Desarrollo Potencial: Un Documento de Posición de la *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)* y de la *International Osteoporosis Foundation (IOF)*

Cianferotti L, Cricelli C, Brandi M y colaboradores

University of Florence, Florencia, Italia

[The Clinical Use of Vitamin D Metabolites and their Potential Developments: A Position Statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF)]

Endocrine 50(1):12-26, Sep 2016

La Fundación Internacional de Osteoporosis revisó los potenciales efectos y utilizaciones de cada uno de los metabolitos de la vitamina D.

El metabolismo de la vitamina D presenta distintas vías activadoras y catabólicas que generan diversos compuestos, con la producción final del calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3 [1,25(OH)₂D3] y otros). Desde la producción endógena de colecalciferol a partir del 7-deshidrocolesterol en la piel, y la ingesta alimentaria de la vitamina D3 y del ergocalciferol (vitamina D2), estos compuestos son hidroxilados en el hígado (25-hidroxilasas) a 25-hidroxitamina D o

calcidiol. Una segunda hidroxilación a nivel renal (1 alfa hidroxilasa) la transforma en calcitriol ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$), la forma biológicamente activa, y que se une a su receptor intracelular (RVD) el cual funciona como un factor de transcripción. La actividad de la 1 alfa hidroxilasa renal es modulada por la parathormona (PTH), mientras que la 25-hidroxilasa hepática es constitutiva, pero puede reducirse durante el tratamiento con antirretrovirales, antiepilépticos o con la propia vitamina D.

La 25(OH) vitamina D es la que se encuentra en mayor proporción en el organismo y con más unión a la proteína transportadora (VDBP), y su relación suero/plasma es el marcador más fidedigno de las reservas de todo tipo de vitamina D. Sin embargo, dicho cociente no refleja la cantidad de vitamina D acumulada en los tejidos; por ejemplo, recientemente se demostró que los miocitos del músculo estriado esquelético pueden acumular vitamina D y ser fuente de reserva de ésta.

Mientras que la hidroxilación de la cadena lateral de la 25(OH)D produce metabolitos inactivos, la modificación a partir de ellos como el epímero 25(OH)-3-epi-D es capaz de estimular al RVD.

La deficiencia de la vitamina D (insuficiencia o deficiencia) se encuentra presente en más de mil millones de personas en el mundo, y puede ser debida a hiperparatiroidismo, raquitismo, osteomalacia, alteración en el recambio óseo u osteoporosis, que conllevan el incremento en el riesgo de fracturas. Varios estudios demostraron una asociación entre los niveles bajos de 25(OH)D y diversas condiciones patológicas como las enfermedades cardiovasculares o autoinmunes, las infecciones, los síndromes proliferativos y las alteraciones metabólicas. Con el tiempo se demostró la presencia del RVD en diferentes tejidos (así como de las hidroxilasas), lo que sugiere que existen distintas acciones de la vitamina más allá de las relacionadas con el metabolismo fosfocálcico, incluso actuando en forma autocrina o paracrina, como una citoquina.

En la actualidad, la vitamina D2, pero principalmente la D3, en dosis de 800 a 4000 UI diarias es la forma más frecuente de aporte suplementario; sin embargo, las concentraciones de 30 ng/ml son difíciles de alcanzar con el aporte oral, principalmente en obesos (dicho nivel es el considerado como umbral por diferentes sociedades médicas para mantener la salud musculoesquelética y prevenir fracturas). Por otro lado, existe preocupación con respecto a las administraciones de dosis > 100.000 UI en intervalos no fisiológicos, ya que se asociarían con hipercalcemia y riesgo de fracturas patológicas los primeros meses del tratamiento. Por ello se desarrollaron diferentes metabolitos de la vitamina D. El objetivo de esta publicación fue revisar las pruebas disponibles acerca de la utilidad clínica de los derivados de la vitamina D para el tratamiento de las afecciones relacionadas.

No se evaluaron la vitamina D2 ni D3, ni los derivados utilizados para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal (doxercalciferol y paracalcitrol).

Descubrimiento y desarrollo de los principales metabolitos de la vitamina D

La vitamina D se descubrió a principios del siglo XX, y en la década de 1960 se aislaron los metabolitos más polares. En 1973, se inició la comercialización de 25(OH)D3. Posteriormente se descubrió el paso faltante a nivel renal. Recién en 1993 se identificó a la osteoporosis como una enfermedad de la población adulta, y se describió el potencial terapéutico para ésta con los análogos de la vitamina D como el alfacalcidol o el eldcalcitol (más potente).

Fundamentos de la utilización clínica de los derivados de la vitamina D

Existen diferentes tipos de deficiencia de vitamina D: déficit de la vitamina primaria, déficit en la hidroxilación hepática, en la renal o en la expresión de los receptores. Por ello, cada derivado puede ser utilizado en condiciones específicas.

El objetivo primordial del sistema endocrino de la vitamina D es mantener una homeostasis mineral ósea óptima, y sus acciones son a nivel intestinal (incremento en la absorción de calcio y fósforo), y directamente sobre los osteoblastos (acción osteoclástica primero y luego efectos de diferenciación osteoblástica).

Calcidiol

Es un compuesto 25-hidroxilado. Se expresa en microgramos, ya que no se ha establecido su conversión a UI. Existe como suplemento dietario o ingrediente nutricional presente en diversos alimentos. Al ser más polar, presenta una vida media más corta que el colecalciferol. Se endocita mediante el sistema megalina-cubilina. Al presentar un máximo de acción rápido y desaparecer del plasma en aproximadamente 10 días, se planteó como un metabolito útil en el tratamiento de la deficiencia de vitamina D. Las dosis de 20 µg/día incrementan los valores de 25(OH)D a 94 nmol/l en cuatro semanas. Un estudio reciente demostró que una dosis oral mensual de 500 µg incrementa los niveles de 25(OH)D, reduce los niveles de PTH y no provoca hipercalcemia ni hipercalcemia. Por otro lado, en ensayos clínicos en ancianas también se demostró su eficacia si se administra en dosis bajas diarias por largo plazo. No obstante, la utilización mensual no es fisiológica y se plantearon potenciales riesgos, por eso las dosis diarias o semanales parecen ser mejores. En casos en los cuales la función hepática se encuentre alterada este compuesto podría ser ideal. En síndromes malabsortivos esta droga también parece ser mejor que el colecalciferol. Finalmente, en casos de insuficiencia renal y síndrome nefrótico también es de preferencia el calcidiol.

Compuestos 1-alfa hidroxilados

Los derivados de la vitamina D de este grupo son fundamentales en casos de insuficiencia renal e hipoparatiroidismo, en los cuales la 1-alfa hidroxilasa se encuentra ausente. También se utilizaron en diversas afecciones relacionadas con la vitamina D. Todas poseen un estrecho rango terapéutico y también se las considera "hormonas D", ya que presentan acciones terapéuticas independientemente de la homeostasis de la vitamina D.

Calcitriol

Es el ligando natural del RVD. Se ha utilizado para prevenir la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, en dosis de 0.25 a 1 µg/día. El riesgo en el tratamiento a largo plazo es la hipercalcemia e hipercalciuria. Los ensayos clínicos no evaluaron correctamente la tasa de fracturas como criterio principal de valoración. Se utilizó en conjunto con calcio, estrógenos y alendronato en diferentes estudios. El tratamiento intermitente reduciría los efectos adversos.

Alfacalcidol

Logra incrementos de 1,25(OH)₂D independientemente de los niveles basales del paciente y de la presencia o no de insuficiencia renal. La dosis habitual es de 1 µg/día. Como requiere la 25 hidroxilación hepática, su farmacocinética es más lenta, y se evitan máximos súbitos de hipercalcemia e hipercalciuria. Los estudios clínicos (principalmente en Japón) demostraron una baja tasa de efectos adversos.

Eldecalcitol

Es un análogo con menor perfil hipercalcémico y efecto antirresortivo. Un ensayo clínico en fase III demostró superioridad al compararlo con alfacalcidol.

Estado de los metabolitos comercialmente disponibles de la vitamina D en Europa

En Europa se encuentra disponible el calcidiol en gotas orales. Está aprobado para su uso en la mayoría de las indicaciones propuestas. Se utiliza en forma diaria o semanal. Por su parte, el calcitriol y el alfacalcidol se encuentran aprobados para su uso en la posmenopausia. El eldecalcitol no se encuentra disponible en Europa.

Conclusiones

Los análogos de la vitamina D, tanto naturales como sintéticos, son una herramienta fundamental para el tratamiento de las afecciones óseas y el mantenimiento del desequilibrio mineral. El calcidiol ofrece un perfil farmacocinético y de seguridad que lo hace ideal para la terapéutica de diferentes

enfermedades. Sin embargo, para el aporte complementario preventivo de vitamina D aún no se pueden definir conclusiones contundentes, y se requieren más estudios a largo plazo con cada fármaco. Lo mismo sucede con los derivados 1-alfa hidroxilados, y además se necesita evaluar su eficacia y seguridad en la administración conjunta con diferentes tipos de suplementos de calcio y de otros fármacos antirresortivos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152624

6 - Tratamiento del Hiperparatiroidismo Primario Normocalcémico

Cesareo R, Di Stasio E, Palermo A y colaboradores

Osteoporosis International 26(4):1295-1302, 2015

El hiperparatiroidismo primario (HPP) se caracteriza por el aumento de los niveles séricos de parathormona (PTH) y calcio; el trastorno por lo general obedece a la presencia de adenomas de las glándulas paratiroides o a hiperplasia multiglandular. El HPP se asocia con efectos deletéreos, renales, óseos y cardiovasculares.

En la actualidad, el HPP es un trastorno frecuentemente diagnosticado de manera accidental, en el contexto de los estudios bioquímicos de rutina, en pacientes asintomáticos. Según el *Fourth International Workshop*, el HPP asintomático se caracteriza por la ausencia de signos y síntomas específicos, comunes en los enfermos con niveles altos de PTH o hipercalcemia. El HPP normocalcémico (HPPNC) es una situación nueva, en el espectro del HPP asintomático. El HPPNC se define en presencia de niveles sostenidamente elevados de PTH, en combinación con concentración normal de calcio total o calcio iónico, luego de la exclusión de otras causas asociadas con un aumento secundario de los niveles de PTH, como enfermedad renal o deficiencia de vitamina D. El HPPNC se describió, por primera vez, en 2008; sin embargo, por el momento no se dispone de normas específicas para su tratamiento. Asimismo, aunque las consecuencias metabólicas del HPPNC no se conocen con precisión, existen fuertes indicios de que el trastorno puede asociarse con compromiso renal y óseo.

La paratiroidectomía (PTX) se considera la terapia de elección en los enfermos con HPP y puntaje T de densidad mineral ósea (DMO) en columna vertebral lumbar, fémur proximal o antebrazo de -2.5 desviaciones estándar. En los pacientes con HPP leve, la PTX se asocia con reducción del recambio óseo y con aumento de la masa ósea; sin embargo, a corto plazo, el hueso cortical no muestra ningún signo de mejoría.

Los efectos del tratamiento del HPP con vitamina D no se conocen con precisión; si bien en los pacientes con deficiencia de vitamina D, la administración de vitamina D₃ o vitamina D₂ disminuye levemente los niveles de PTH, los efectos sobre la DMO y los marcadores de recambio óseo todavía no se han definido. Además, algunos grupos sugirieron que la administración de vitamina D podría asociarse con aumento de los niveles séricos y urinarios de calcio.

En diversos estudios, realizados con pacientes con HPP, el tratamiento con estrógenos o bisfosfonatos se vinculó con aumento de la DMO de columna lumbar y de cuello femoral. En el presente estudio se analizaron

los efectos del tratamiento con alendronato y vitamina D sobre la DMO y los marcadores de recambio óseo, en mujeres posmenopáusicas con HPPNC.

La investigación tuvo un diseño prospectivo, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos; el objetivo fue comparar los efectos óseos del tratamiento combinado con alendronato (70 mg) más colecalciferol (2800 UI), por vía oral una vez por semana (A/C), respecto de la monoterapia semanal con 2800 UI de colecalciferol. Entre 2009 y 2013 fueron estudiadas 30 mujeres posmenopáusicas de 57 años en promedio con HPPNC, definido según la *Consensus Development Conference*. Se tuvieron en cuenta las características basales y clínicas y los factores socioeconómicos y nutricionales. La ingesta diaria de calcio se estimó a partir de un cuestionario nutricional.

Fue requisito que las participantes tuvieran posmenopausia de, al menos, cinco años de evolución, osteoporosis, aumento de los niveles séricos de PTH, concentración normal de calcio (con ajuste según la albúmina) y niveles normales de vitamina D (> 30 ng/ml). La normocalcemia se estableció en presencia de niveles séricos ajustados de calcio por debajo del límite superior de referencia (10.5 mg/dl), en tanto que el hiperparatiroidismo se definió con niveles plasmáticos por encima de 65 pg/ml.

Las participantes que reunieron los criterios de inclusión fueron aleatoriamente asignadas al tratamiento con A/C (n = 15) o a la monoterapia con colecalciferol (n = 15); el tratamiento debía ingerirse por la mañana, 30 minutos antes del desayuno. Todas las pacientes fueron alentadas a consumir una dieta con alrededor de 1000 mg de calcio por día.

Se tomaron muestras de sangre en ayunas para la determinación de los niveles séricos de PTH, calcio, fósforo y 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), al inicio y después de 3, 6 y 12 meses de tratamiento. Al inicio y a los 3 y 6 meses se determinó la concentración plasmática de osteocalcina y se analizaron los niveles de calcio y CTX en orina. La DMO se conoció por medio de absorciometría de rayos X de energía dual en columna lumbar (L1 a L4), cadera total y cuello femoral, al inicio y después de 12 meses.

Las comparaciones estadísticas entre los grupos se realizaron con pruebas de la *t*. Los cambios de las variables de análisis en el tiempo se determinaron con modelos de varianza ANOVA para mediciones repetidas o con pruebas de Wilcoxon, según el caso.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en los niveles séricos de PTH, calcio, fósforo, 25(OH)D y osteocalcina; la concentración de calcio y CTX en orina de 24 horas tampoco difirió. La DMO en todas las localizaciones esqueléticas fue similar en las enfermas de los dos grupos.

En el transcurso del estudio no se registraron diferencias significativas en los niveles séricos de todas las variables analizadas, como tampoco diferencias importantes entre los dos grupos.

Después de tres meses, las pacientes que recibieron A/C presentaron una reducción significativa de los niveles séricos de osteocalcina y de la excreción urinaria de CTX (-46.4% y -69.4%, respectivamente; $p < 0.001$ respecto de los valores basales). Los valores permanecieron bajos después de 6 meses (-39.3% y -53.2%, en el mismo orden; $p < 0.001$, en comparación con los registros basales).

En el grupo control no se observaron cambios significativos en la concentración de osteocalcina y CTX, en ningún momento de valoración. En cambio, se encontraron diferencias importantes en los niveles de osteocalcina y CTX entre los dos grupos, a los tres y seis meses ($p < 0.001$ para ambas comparaciones).

Luego de un año de tratamiento, la DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera total aumentó en el grupo de A/C ($p = 0.001$). El incremento más pronunciado se observó en la columna lumbar, con un aumento promedio de 4.7% (entre 3% y 8%). En el grupo control se produjo una reducción sustancial de la DMO, en todas las localizaciones esqueléticas evaluadas, en comparación con los valores de inicio ($p = 0.001$). Luego de 12 meses, las pacientes tratadas con A/C tuvieron un aumento más significativo de la DMO de columna lumbar, cuello femoral y fémur total, en comparación con las enfermas que sólo recibieron colecalciferol ($p = 0.001$).

Por primera vez, en el presente estudio se evaluaron los efectos del tratamiento combinado con alendronato más vitamina D en pacientes con HPPNC, un trastorno que según algunos grupos sería la fase subclínica del HPP.

Sólo unos pocos trabajos analizaron la eficacia de los bisfosfonatos en pacientes con HPP; en un trabajo, el tratamiento con alendronato durante dos años se asoció con aumentos importantes de la DMO de columna lumbar, cadera total y esqueleto total, en comparación con el grupo control, en el cual se comprobó una reducción significativa de la DMO. En otro estudio, el tratamiento con alendronato mejoró la DMO, disminuyó los marcadores de recambio óseo y no indujo cambios en los niveles séricos de calcio iónico, fósforo o PTH.

En esta ocasión, la administración de alendronato aumentó la DMO de las enfermas con osteoporosis e HPPNC. Debido a que la osteoporosis constituye una indicación para la PTX en los pacientes con HPP, los resultados del presente trabajo son muy alentadores y ponen en duda la necesidad de la cirugía, al menos en pacientes seleccionados. En un metanálisis anterior, el tratamiento quirúrgico y la terapia con inhibidores

de la resorción ósea se asociaron con los mismos beneficios, en términos del incremento de la DMO; por lo tanto, el tratamiento médico sería una opción eficaz y razonable para los enfermos con HPP leve y DMO baja. En esta investigación, el alendronato se asoció con disminución de los marcadores de resorción y formación ósea en pacientes con HPPNC. Los efectos del alendronato sobre la resorción ósea aparecieron rápidamente, en el transcurso del primer trimestre de terapia, y persistieron hasta el sexto mes.

El tratamiento de estos enfermos con vitamina D ha motivado preocupación, especialmente por el posible incremento de los niveles séricos y urinarios de calcio. Sin embargo, en esta oportunidad, la administración de vitamina D no indujo hipercalcemia ni hipercalcemia en ninguna enferma.

En conclusión, por primera vez, los resultados del presente trabajo indican que en las mujeres posmenopáusicas con HPPNC, el tratamiento con alendronato más vitamina D se asocia con incrementos significativos de la DMO en la mayoría de las localizaciones esqueléticas más relevantes. De manera importante, el tratamiento combinado no afectó los niveles séricos de calcio, fósforo o 25(OH)D, como tampoco la excreción urinaria de calcio.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152628

7 - Terapia con Sitagliptina y Riesgo de Fracturas por Osteoporosis

Majumdar S, Josse R, Lin M, Eurich D

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
101(5):1963-1969, May 2016

La diabetes tipo 2 y la osteoporosis son dos enfermedades crónicas, a menudo presentes en un mismo paciente. De manera independiente de la densidad mineral ósea (DMO) y del índice de masa corporal (IMC), la diabetes tipo 2 representa, en sí misma, un factor de riesgo de fracturas por osteoporosis, como las fracturas de cadera, de columna, de húmero proximal y de radio distal.

Si bien la diabetes tipo 2 no es una variable incluida en la escala para la valoración del riesgo de fracturas (FRAX) de la Organización Mundial de la Salud, diversos estudios demostraron que la enfermedad aumenta en un 20% a un 30% el riesgo de fracturas, un incremento del riesgo similar al conferido por la artritis reumatoidea o los antecedentes familiares de fractura de cadera.

Algunos tratamientos antidiabéticos, como la insulina, las sulfonilureas y la tiazolidindionas, también aumentan el riesgo de fracturas por osteoporosis. Por el contrario, la información en conjunto sugiere que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), como la sitagliptina y la saxagliptina, aumentarían la DMO y reducirían el riesgo de fracturas. En un

metanálisis de 28 estudios, con 20 000 pacientes, los inhibidores de la DPP-4 se asociaron con una reducción del riesgo de fracturas del 40%, respecto del placebo; sin embargo, el efecto sólo se estimó a partir de 63 eventos y la diferencia estuvo en el límite de la significación estadística. En cambio, un análisis secundario del estudio SAVOR-TIMI 53 no reveló asociaciones entre el tratamiento con saxagliptina y el índice de fracturas en más de 16 000 pacientes, con 500 eventos esqueléticos. Igualmente, dos trabajos realizados con bases de datos de Dinamarca y el Reino Unido no encontraron vinculaciones entre la exposición a la sitagliptina y el riesgo de fracturas.

El objetivo del presente estudio fue determinar las posibles asociaciones entre el inicio del tratamiento con sitagliptina y el riesgo de fracturas graves por osteoporosis a partir de una muestra amplia y representativa de enfermos con diabetes tipo 2.

El estudio poblacional se efectuó con la información proporcionada por los registros de salud de los 50 estados de los Estados Unidos. Se identificaron los pacientes con una primera prescripción de agentes antidiabéticos, incluso insulina, entre 2004 y 2009. Los pacientes debían tener 20 años como mínimo al momento de la fecha índice y debían haber estado incluidos en el sistema de cobertura médica durante, al menos, un año. El seguimiento se prolongó hasta el fallecimiento, la aparición de un evento esquelético o el final del estudio, en diciembre de 2010 (máximo de seis años).

En intervalos de 90 días, durante el período de seguimiento, se consideró la exposición a fármacos antidiabéticos: sitagliptina, metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas, otros (acarbose, meglitinidas) e insulina, de manera aislada o en combinación. En los análisis, la evolución asociada con la exposición a cada hipoglucemiante se comparó con la de los enfermos no expuestos a esa misma clase de fármacos, con ajuste según la administración de otros agentes antidiabéticos.

El criterio principal de valoración fue la aparición de fracturas por osteoporosis, es decir fracturas no traumáticas por fragilidad, en el antebrazo, el húmero, las vértebras o la cadera.

Además de la exposición a los antidiabéticos de uso oral y a la insulina se consideraron otros factores de confusión, como el sexo, la edad, el tipo de seguro médico, los datos bioquímicos y las comorbilidades, valoradas con el *John Hopkins ACG (adjusted clinical groups) System*, un sistema que incluye 32 grupos diagnósticos, con un rendimiento similar o superior al del índice de Charlson o el de Elixhauser. Sobre la base de ese esquema se consideró la presencia de otras enfermedades crónicas (2 o menos, 2 a 5 y más de 5). También se tuvieron en cuenta el consumo de alcohol y drogas ilícitas, el antecedente de artritis reumatoidea y el uso de corticoides por vía oral.

El efecto de la exposición a los fármacos se estimó con modelos proporcionales de Cox, variables en el tiempo. La exposición a los antidiabéticos orales

y a la insulina se actualizó cada 90 días. Se incluyeron modelos con puntajes de propensión, con 60 variables. En los análisis de sensibilidad se excluyeron todos los enfermos tratados con insulina, ya que el tratamiento con insulina puede reflejar enfermedad más prolongada, y se asocia con riesgo más alto de episodios de hipoglucemia y de caídas, se incluyeron sólo mujeres, con mayor riesgo de fracturas, en comparación con los hombres, y se evaluaron los pacientes de 65 años o más, ya que en estos sujetos, el riesgo de fracturas es más alto.

La muestra final para el análisis abarcó 72 738 pacientes con diabetes tipo 2; la mediana de edad fue de 52 años (rango intercuartílico [RIC]: 46 a 59 años). El 54% era de sexo masculino y el 61% de los enfermos presentaban otras enfermedades concomitantes. La diabetes estaba bien controlada, a juzgar por la mediana de la concentración de la hemoglobina glucosilada (7.5%). La mediana del seguimiento fue de 2 años (RIC: 1.1 a 3.6), con 181 139 persona/años de observación.

El 12% de los pacientes (n = 8894) recibió, por primera vez, sitagliptina; el 86% de estos enfermos también fue tratado con metformina, como terapia de primera línea, durante el período de estudio. Los pacientes en quienes se indicó sitagliptina tendieron a ser más jóvenes, a tener menos enfermedades intercurrentes y a presentar mejor control de la glucemia; además, recibieron insulina con menor frecuencia, en comparación con los enfermos no tratados con sitagliptina. Entre estos últimos, los fármacos más comúnmente usados en combinación con metformina fueron las sulfonilureas y la insulina. El 28% de la totalidad de la cohorte recibió una tiazolidindiona.

Al cabo de la mediana de seguimiento de dos años se registraron 741 fracturas graves por osteoporosis (79 fracturas de cadera), con un índice global de incidencia de 4.1 fracturas por cada 1000 persona/años entre los sujetos tratados con sitagliptina y 688 fracturas (4.0 por cada 1000 persona/años) entre los individuos que no recibieron sitagliptina (p = 0.3).

En los análisis de variables múltiples, con ajuste según el tiempo y con puntajes de propensión, el uso de sitagliptina no se asoció, de manera independiente, con un mayor riesgo de fracturas por osteoporosis (*hazard ratio* [HR] ajustado: 1.1, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.8 a 1.4; p = 0.7). El uso actual de metformina tampoco aumentó el riesgo de fracturas por osteoporosis (p con ajuste = 1.0).

La edad avanzada, el sexo femenino y los antecedentes de osteoporosis se asociaron, de manera independiente, con mayor riesgo de fracturas. El tratamiento con insulina aumentó considerablemente el riesgo de fracturas (HR ajustado = 2.1; IC 95%: 1.6 a 2.8; p < 0.001); el tratamiento con sulfonilureas y tiazolidindionas también incrementó el riesgo de fracturas (p < 0.008 y p = 0.019, respectivamente). La utilización de diuréticos de asa y de corticoides elevó el riesgo de fracturas por osteoporosis.

En los análisis de sensibilidad, la exclusión de los enfermos tratados con insulina ($n = 4758$) no afectó los resultados (HR ajustado = 1.1; IC 95%: 0.8 a 1.5; $p = 0.5$). Cuando los análisis se realizaron sólo en mujeres ($n = 33\ 165$) se registraron índices absolutos más elevados de fracturas, respecto de la totalidad de la cohorte; sin embargo, en términos relativos, los resultados finales no se modificaron (6.4 fracturas en las mujeres tratadas con sitagliptina, en comparación con 4.4 eventos en las pacientes que no recibieron este fármaco por cada 1000 persona/años; HR ajustado = 1.2; IC 95%: 0.8 a 1.8; $p = 0.3$). Por último, en los análisis limitados a los 14 874 enfermos de 65 años o más, los resultados fueron prácticamente los mismos (HR ajustado = 1.0; IC 95%: 0.6 a 1.8; $p = 0.9$).

En el presente estudio, realizado en una muestra amplia y representativa de los pacientes con diabetes tipo 2 de los Estados Unidos, las fracturas por osteoporosis fueron frecuentes; además, se comprobó que diversos fármacos antidiabéticos de segunda y tercera líneas pueden afectar el riesgo de fracturas. Sin embargo, en los análisis con diversos métodos de ajuste, el tratamiento con sitagliptina o metformina no se asoció, de manera independiente, con un incremento del riesgo de fracturas, un fenómeno que sí se produjo en el contexto de la terapia con sulfonilureas, tiazolidindionas o insulina.

En un metanálisis previo de 28 estudios con inhibidores de la DPP-4 se comprobó una reducción del riesgo de fracturas del 40% a corto plazo, es decir en menos de un año de seguimiento. Los resultados del presente estudio coinciden con los de otros dos trabajos de observación con sitagliptina y con los de un análisis secundario de un ensayo aleatorizado con saxagliptina. Por lo tanto, la información en conjunto no parece indicar que los inhibidores de la DPP-4 modifiquen el riesgo de fracturas de manera significativa.

La evaluación de un grupo de enfermos relativamente jóvenes y el seguimiento breve fueron algunas limitaciones de la presente investigación. Además, no se dispuso de confirmación radiológica de las fracturas, ya que los eventos se identificaron a partir de bases de datos. Es posible que la frecuencia de fracturas vertebrales haya sido subestimada, ya que éstas no suelen motivar la consulta al profesional. La falta de datos acerca de otros factores de riesgo de osteoporosis, como el hábito de fumar y los antecedentes familiares de fracturas de cadera, fue otro factor que debe ser tenido en cuenta. Sin embargo, es muy improbable que esta variable se distribuyera, de manera diferente, en los dos grupos de estudio.

Cabe destacar, también, que no se dispuso de información acerca de la adhesión a la terapia o la dosis acumulada de sitagliptina. Los hallazgos, por su parte, podrían no ser aplicables a poblaciones con otras características.

En conclusión, la sitagliptina no parece aumentar el riesgo de fracturas por osteoporosis, un fenómeno

que se observó en los enfermos tratados con insulina o sulfonilureas. Los efectos óseos de los diferentes agentes hipoglucemiantes deben ser tenidos muy en cuenta al momento de decidir la terapia óptima de segunda línea para los enfermos con diabetes tipo 2, quienes por la enfermedad de base presentan un mayor riesgo de fracturas por osteoporosis.

 + Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/152620

8 - Telopéptido N Urinario y Pérdida de Hueso en la Menopausia

Shieh A, Ishii S, Karlamangla A y colaboradores

Journal of Bone and Mineral Research, Jun 2016

En las mujeres, la transición a la menopausia y la posmenopausia temprana son períodos de pérdida acelerada de masa ósea: tras un año de la última menstruación se observa el inicio del deterioro de la densidad mineral ósea (DMO), y la pérdida de masa ósea persiste, pero con una tasa levemente menor tras dos años de la menopausia. Estos cambios se han relacionado con diferencias en la concentración urinaria de telopéptido N terminal de colágeno tipo I, un marcador bioquímico de la degradación de esta proteína con niveles mayores entre el primer y el segundo año posterior a la última menstruación (con un máximo de un año luego de este evento). Se ha postulado que debido a este fenómeno el telopéptido N podría ser un marcador útil de la tasa de pérdida de masa ósea durante este período, y ayudaría a los médicos a identificar en qué mujeres el deterioro de la DMO es mayor.

La pérdida de masa ósea se asocia con cambios en la microarquitectura trabecular, con menor número y mayor espacio entre las trabéculas y cambios en la forma, que podrían provocar alteraciones irreparables y mayor riesgo de fracturas. La incidencia de fracturas de radio y vértebras es considerablemente mayor los primeros diez años posteriores a la menopausia, por lo que se cree que la transición a este período podría ser un momento crítico en el que las intervenciones destinadas a atenuar la pérdida rápida de hueso y las lesiones permanentes en la microarquitectura evitarían muchos daños posteriores.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad clínica de la determinación de telopéptido N en la posmenopausia temprana y tras 12 meses de la última menstruación y comparar los valores (para determinar la capacidad de predicción del marcador) con la tasa de pérdida de hueso durante y luego de la transición a la menopausia.

Se realizó un estudio multicéntrico, comunitario, longitudinal y de cohortes en el que se incluyeron mujeres de 42 a 52 años con menstruación presente en los tres meses previos a la evaluación de tamizaje, con úteros intactos y al menos un ovario, en quienes

se hubiera descartado embarazo y que no estuvieran amamantando o recibiendo esteroides sexuales exógenos. La cohorte total incluyó 3302 participantes de siete ciudades estadounidenses, y se realizaron estudios óseos sobre 2413 de ellas, incluyendo la determinación basal y luego una vez por año (durante hasta ocho años) de telopéptido N (con normalización según la concentración de creatinina urinaria) y DMO (de la columna lumbar y el cuello femoral, determinada mediante densitometría ósea con variabilidad in vivo a corto plazo de 1.4% y 2.2% en estas regiones anatómicas, respectivamente). No fue posible constatar la fecha exacta de la última menstruación en 1182 mujeres por distintas causas (como el antecedente de histerectomía sin ooforectomía bilateral o el uso de hormonas sexuales antes de la menopausia natural), en 537 participantes no hubo mediciones basales de telopéptido N en la posmenopausia temprana y 90 habían comenzado a recibir fármacos dirigidos hacia el hueso antes de la medición de telopéptido N en la posmenopausia temprana. Tras excluir a estas mujeres, se incluyeron finalmente en el presente análisis 604 participantes.

Se consideró que había comenzado el período de posmenopausia luego de 12 meses de amenorrea, y se definió perimenopausia tardía como el período de al menos tres meses de amenorrea. Los autores consideraron que había pérdida rápida de masa ósea en las mujeres ubicadas en el 16% superior (una de cada seis participantes, la misma proporción que se considera que presentarán fracturas de cadera en algún momento de su vida) de la distribución de deterioro de DMO específica del período y el sitio anatómico. Se registró la edad, el tabaquismo y el consumo de alcohol, el índice de masa corporal, la etnia, la hora de la recolección de orina para medir el telopéptido N y el nivel de actividad física, y para el análisis estadístico se utilizó regresión lineal multivariada y el modelo de Poisson.

En 518 mujeres no hubo información sobre el deterioro de la DMO durante la transición a la menopausia (primera determinación) y en 86 fue necesario excluir los datos por haber transcurrido menos de un año desde la última menstruación al inicio del estudio. En 483 casos había información sobre el deterioro de la DMO luego de la transición a la menopausia, pero 121 mujeres fueron excluidas por distintas causas. Se incluyeron 456 participantes en el análisis combinado de deterioro durante y luego de la transición a la menopausia, tras la exclusión de 148 mujeres por varios motivos. Cuando se determinó el telopéptido N un año después de la menopausia, la media de la edad de las mujeres era de 52.6 a 52.9 años, y la mediana de tiempo transcurrido luego de la última menstruación era de 1.6 años.

La media de la tasa de deterioro de la DMO durante la transición a la menopausia (cuya mediana fue de 2.5 años) fue de 2.5% y 1.8% por año en la columna lumbar y el cuello femoral, respectivamente. Tras el

ajuste por diversas covariables, los niveles mayores de telopéptido N un año luego de la última menstruación se asociaron con mayor deterioro en la DMO en ambos sitios anatómicos durante la transición a la menopausia: por cada punto de desviación estándar mayor del telopéptido N hubo 0.6% y 0.4% mayor deterioro en la DMO en estas dos regiones óseas, en ese orden ($p < 0.001$ en ambos casos). La mediana de la duración del período posterior a la transición a la menopausia en esta muestra fue de tres años, y la media del deterioro de la DMO en este período fue de 1.4% en la columna lumbar y 1.2% en el cuello femoral. No se halló asociación entre los niveles de telopéptido N un año tras la menopausia y la tasa de deterioro en ninguna de estas regiones de medición de DMO ($p = 0.07$ y $p = 0.2$, en ese orden). La media de la tasa de deterioro de la DMO en ambos períodos combinados fue de 1.9% y 1.4%, respectivamente, y la medición de telopéptido se correlacionó con mayor deterioro en ambos sitios anatómicos (por cada desviación estándar hubo 0.3% y 0.2% mayor deterioro, en ese orden, $p < 0.001$ y $p < 0.01$). Se observó correlación significativa entre los valores de telopéptido N basales y de la perimenopausia tardía, los de este último período y la posmenopausia y los basales y los de la posmenopausia. Las concentraciones mayores de telopéptido N basales se relacionaron significativamente con mayor pérdida de masa ósea en la columna lumbar en la combinación de la transición a la menopausia y el período posterior ($p = 0.04$), y no significativamente con la pérdida durante la transición ($p = 0.07$); no hubo relación entre el marcador medido en este momento y la pérdida de masa en el cuello femoral. Por otro lado, niveles mayores de telopéptido N en la perimenopausia tardía se asociaron con mayor pérdida de hueso en la transición a la menopausia (tanto en la columna lumbar, $p < 0.001$, como en el cuello femoral, $p = 0.01$) y en la combinación de ésta y el período posterior ($p = 0.002$ y $p = 0.02$ en estas dos áreas, respectivamente).

El percentilo 84 de deterioro de DMO en el período de transición fue de 4.4% y 3.6% por año para la columna lumbar y el cuello femoral, en ese orden. Por cada punto mayor de desviación estándar en la determinación de telopéptido N en la posmenopausia temprana el riesgo de pérdida de masa ósea durante la transición a la menopausia fue 44% mayor en la columna lumbar y 38% mayor en el cuello femoral ($p < 0.001$ en ambos casos). La sensibilidad de la medición de telopéptido N (con valores umbrales de 65 nM) en la posmenopausia para la identificación de pérdida rápida de hueso en la columna lumbar durante la transición a la menopausia fue de 28.0% (intervalo de confianza [IC] 95%: 18.7% a 39.1%), con una especificidad de 86.2% (IC 95%: 82.6% a



89.3%), y para el cuello femoral estos valores fueron de 29.3% (IC 95%: 19.7% a 40.4%) y 86.5% (IC 95%: 82.9% a 89.5%), respectivamente. El percentilo 84 de deterioro de DMO en el período posterior a la transición a la menopausia fue de 2.8% y 2.7% por año para la columna y el fémur, en ese orden, y no se observó relación entre el telopéptido N de la posmenopausia temprana y el deterioro de la DMO. El percentilo 84 de deterioro de DMO en la combinación de la transición y el período posterior fue de 3.2% y 2.9% por año para la columna y el fémur, respectivamente, y por cada punto mayor de desviación estándar en la determinación de telopéptido N en la posmenopausia temprana el riesgo de pérdida de masa ósea fue 50% mayor en la columna lumbar ($p = 0.001$) y 38% mayor en el cuello femoral ($p = 0.01$). La sensibilidad y especificidad de este marcador para detectar pérdida rápida de hueso en la columna lumbar fue de 28.9% (IC 95%: 16.4% a 44.3%) y 85.6% (IC 95%: 81.9% a 88.9%), respectivamente, y para el cuello femoral estos porcentajes fueron de 23.9% (IC 95%: 12.6% a 38.8%) y 85.1% (IC 95%: 81.3% a 88.4%), en ese orden. No se observó una relación considerable entre la determinación basal de este biomarcador o la perimenopausia tardía y el deterioro rápido de la DMO en la transición o la menopausia o la combinación de ésta y el período posterior.

En el presente estudio se detectó que niveles urinarios mayores de telopéptido N durante la posmenopausia temprana se asocian fuertemente con mayor pérdida de hueso en la transición a la menopausia, en especial en la columna lumbar en comparación con el cuello femoral. La especificidad de valores de 65 nM de este parámetro para identificar pérdida rápida de hueso fue moderada, pero la sensibilidad fue baja, por lo que se debería combinar esta medición con otras variables clínicas o marcadores de formación de hueso. La medición basal de telopéptido N también se relacionó con la pérdida de hueso en la transición a la menopausia, pero con menor intensidad de asociación (aunque también fue mayor para la columna lumbar), probablemente por el máximo de esta molécula que se identifica un año luego de la última menstruación. Los autores concluyen que niveles urinarios mayores de telopéptido N determinados durante la posmenopausia temprana se relacionan considerablemente con mayor deterioro de la DMO durante la transición a la menopausia. Es necesario seguir investigando marcadores de recambio óseo o las mejores combinaciones de éstos para identificar mujeres con riesgo de mayor pérdida de masa o deterioro en la microarquitectura ósea, con el fin de diseñar estrategias diseñadas a la prevención de estos fenómenos.

9 - Enfoque Terapéutico de la Deficiencia de Vitamina D en Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis

Cho I, Chung H, Kang M y colaboradores

Endocrinology and Metabolism 30(3):272-279, Sep 2015

Los bisfosfonatos son los fármacos más utilizados para el tratamiento de la osteoporosis; sin embargo, los índices de adhesión suelen ser subóptimos por la forma en que deben ser ingeridos y por los efectos adversos. De hecho, estos agentes deben ser tomados por la mañana, en ayunas, con un vaso de agua de la canilla y los pacientes deben permanecer en posición de pie o sentados durante 30 minutos antes de ingerir alimentos o líquidos. Este esquema suele ser mal tolerado por los enfermos, sobre todo por los de edad avanzada, quienes pueden presentar, además, trastornos cognitivos y otras enfermedades intercurrentes que requieren tratamiento farmacológico.

En los pacientes con osteoporosis, la ingesta apropiada de vitamina D es esencial para el metabolismo del calcio, la mineralización ósea y la salud esquelética. La insuficiencia de vitamina D se asocia con aumento de los niveles séricos de parathormona (PTH), activación de los osteoclastos y reducción de la mineralización ósea, situaciones que agravan aún más la osteoporosis.

La deficiencia de vitamina D (DVD) es común en las mujeres posmenopáusicas de todo el mundo, pero más todavía en las pacientes de Corea; en un estudio, estas enfermas presentaron los niveles séricos promedio más bajos de 25 hidroxivitamina D (25[OH]D). En esta situación se suelen indicar suplementos de vitamina D y calcio, con el objetivo de mejorar el estado de la vitamina. No obstante, estos preparados pueden no ser bien tolerados, especialmente por los efectos adversos asociados con el calcio, como irritación gastrointestinal, flatulencias y constipación. Los intervalos más prolongados entre las dosis de los bisfosfonatos y el uso de éstos en combinación con vitamina D son dos estrategias comúnmente utilizadas en la práctica diaria para mejorar los índices de adhesión a la terapia. En el presente trabajo se compara, por primera vez, la eficacia de la combinación de ibandronato y colecalciferol, en comprimidos administrados una vez por mes, respecto de la monoterapia con colecalciferol, en términos de la recuperación del estado de la vitamina D y de los marcadores de recambio óseo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

La investigación multicéntrica, aleatorizada, a doble ciego, con control activo, y prospectiva se llevó a cabo entre 2011 y 2012 en 20 hospitales de Corea. Se incluyeron mujeres posmenopáusicas de 40 años o más y puntaje T de densidad mineral ósea (DMO) de -2.5 o más bajo en columna lumbar, cuello femoral o cadera total, o un puntaje T de -1.0 o más bajo en combinación con al menos una fractura por

osteoporosis en una vértebra, como mínimo. Tres meses antes del rastreo, las enfermas fueron sometidas a determinación de la DMO mediante absorciometría de rayos X de energía dual.

El estado menopáusico se definió en presencia de al menos uno de los siguientes criterios: interrupción espontánea de las menstruaciones de 12 meses o más de evolución, niveles plasmáticos de hormona foliculoestimulante superiores a 40 UI/l, con antecedentes de histerectomía o ausencia de menstruaciones durante 6 a 12 meses, o ausencia de menstruaciones durante más de seis semanas, luego de la ooforectomía bilateral.

Las pacientes que reunieron los criterios de inclusión fueron aleatoriamente asignadas a uno de dos grupos de tratamiento: ibandronato, en dosis de 150 mg, más colecalciferol, en dosis de 24 000 UI, un comprimido una vez por mes ($n = 102$; I/C), o a la monoterapia con 150 mg de ibandronato, una vez por mes ($n = 99$). Las enfermas debían tomar la medicación por la mañana y no ingerir sólidos o líquidos durante una hora. Las pacientes debían tomar un comprimido cada cuatro semanas, durante 16 semanas (cuatro dosis en las semanas 0, 4, 8 y 12 a partir de la primera dosis). Todas las participantes recibieron calcio elemental en dosis de 500 mg por día y fueron asesoradas para utilizar cremas con protector solar.

El criterio principal de valoración fue el cambio en la concentración plasmática de 25(OH)D entre el inicio y la semana 16; los niveles de 25(OH)D se determinaron por medio de radioinmunoensayo. Los criterios secundarios de valoración fueron las modificaciones en los niveles de PTH, fosfatasa alcalina ósea, telopéptido C del colágeno tipo 1 (CTX, por su sigla en inglés), calcio y fósforo en la semana 16 de tratamiento.

Los dos grupos de terapia se clasificaron, a su vez, en tres subgrupos de pacientes según los niveles basales de 25(OH)D: suficiencia de vitamina D (niveles de 20 ng/ml o más altos); DVD moderada (niveles entre 10 o más ng/ml, pero por debajo de 20 ng/ml) y DVD (niveles basales de 25(OH)D < 10 ng/ml). Los parámetros bioquímicos se valoraron al inicio y en las semanas 8 y 16. Se tuvo en cuenta la seguridad de los tratamientos.

Los análisis estadísticos se realizaron en la población con intención de tratar; el análisis de eficacia se efectuó en las mujeres que recibieron, al menos, una dosis de medicación y para quienes se dispuso, como mínimo, de una variable de eficacia posterior a la asignación. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t*, de Wilcoxon, de *chi* al cuadrado o de Fisher, según la distribución de los datos; los valores anteriores y posteriores al tratamiento se compararon con pruebas de la *t* o de Wilcoxon. El análisis de seguridad se realizó en todas las pacientes que ingirieron, al menos, una dosis de medicación. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Ciento dos enfermas fueron asignadas a I/C y 99, a ibandronato; no se registraron diferencias importantes

en las características basales de las enfermas de los dos grupos de tratamiento. Al inicio, el 53.1% y 60% de las pacientes asignadas a I/C y a ibandronato, respectivamente, tuvieron niveles séricos de 25(OH)D < 20 ng/ml.

En el grupo I/C se registró un aumento de los niveles séricos de 25(OH)D después de las 16 semanas de tratamiento, de 21 ng/ml en promedio al inicio, a 24.8 ng/ml en la octava semana, y a 25.3 ng/ml en la semana 16 ($p < 0.05$), mientras que la concentración de 25(OH)D se redujo en el grupo de ibandronato (de 20.6 ng/ml al inicio, a 18.3 ng/ml en la semana 8 y a 17.4 ng/ml en la semana 16 ($p < 0.001$)).

El porcentaje de pacientes con niveles séricos de 25(OH)D > 20 ng/ml después de las 16 semanas de terapia aumentó de 46.9% a 63.5% en el grupo de I/C, pero se redujo de 40% a 26.3% en el grupo de ibandronato. En el grupo de terapia combinada, ninguna enferma presentó una concentración plasmática de 25(OH)D de menos de 10 ng/ml, en comparación con el 4.2% de las enfermas tratadas con ibandronato.

Respecto de los niveles basales, la concentración de CTX y de fosfatasa alcalina se redujo significativamente en la semana 16 en los dos grupos de terapia, sin diferencias importantes entre los grupos; los niveles de PTH aumentaron en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos. Se comprobaron disminuciones importantes de los niveles séricos de calcio y fósforo en todas las participantes, sin diferencias sustanciales entre los dos grupos.

En las mujeres asignadas a I/C se comprobaron incrementos de los niveles de 25(OH)D en los grupos de DVD y de DVD moderada, pero no se registraron cambios en el grupo de suficiencia de vitamina D. En el grupo asignado a ibandronato no se observaron modificaciones importantes en los niveles de 25(OH)D en los subgrupos de DVD y de DVD moderada, pero se registró un descenso considerable en el grupo con niveles adecuados de vitamina D. Luego de 16 semanas de tratamiento se observó una disminución significativa de los niveles de CTX en el subgrupo de pacientes con DVD, asignadas a la terapia con I/C, no así en las enfermas tratadas con ibandronato.

La incidencia global de efectos adversos fue del 48.7% en el grupo de I/C y de 51.3% en el grupo de ibandronato, sin diferencias importantes entre los grupos. En los dos grupos, los efectos adversos más frecuentes fueron los dolores generalizados y las cefaleas (19.8% y 16.8% en el grupo de I/C y 21.4% y 16.3% en el grupo de ibandronato, respectivamente); se refirieron efectos adversos gastrointestinales en el 14.9% de las pacientes asignadas a I/C y en el 14.3% de las enfermas tratadas con ibandronato. Ninguna paciente presentó efectos adversos graves;



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

no se registró ningún caso de hipercalcemia o hiperfosfatemia.

En la presente investigación realizada en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis, el tratamiento durante 16 semanas con ibandronato y colecalciferol una vez por mes se asoció con aumentos significativos de los niveles séricos de 25(OH)D. Además se comprobó un incremento importante del porcentaje de pacientes con niveles adecuados de vitamina D (20 ng/ml o más) luego de la terapia combinada; ninguna enferma de este grupo presentó DVD (niveles séricos < 10 ng/ml).

La definición de la suficiencia de vitamina D sigue siendo tema de discusión. La *Endocrine Society* considera una concentración de 30 ng/ml, mientras que el Institute of Medicine considera un umbral de 20 ng/ml. En Corea, la DVD es muy prevalente, incluso cuando se aplica el criterio menos estricto. La situación obedecería a ciertos hábitos de vida, como la utilización de cremas con protector solar y el consumo escaso de alimentos fortificados con vitamina D. De hecho, las pacientes del presente estudio tratadas, únicamente, con ibandronato presentaron una reducción de la concentración de 25(OH)D. El aporte adecuado de la vitamina es fundamental para el tratamiento óptimo de la osteoporosis.

Diversas sociedades, por ejemplo la *Korean Society for Bone and Mineral Research*, sugieren que los adultos de 50 años o más deben recibir entre 800 y 1000 UI de vitamina D por día. En el presente estudio, el tratamiento durante 16 semanas con 24 000 UI de colecalciferol una vez por mes se asoció con aumentos de los niveles séricos de 25(OH)D de 4.2 ng/ml.

El aumento de la concentración de 25(OH)D fue más pronunciado en las pacientes con niveles séricos basales < 20 ng/ml; en las enfermas con concentración basal de 20 ng/ml o más, el tratamiento no indujo incrementos adicionales, de modo que el riesgo de intoxicación, asociado con la administración mensual de 24 000 UI de colecalciferol, sería muy bajo.

En los enfermos con osteoporosis, la terapia con bisfosfonatos se asocia con aumento de los niveles de PTH, por la disminución subclínica de la concentración de calcio, secundaria a la inhibición de la resorción ósea. En el presente estudio se comprobaron aumentos significativos de la PTH en los dos grupos de tratamiento; aunque las diferencias entre los grupos no fueron importantes, el cambio fue menos pronunciado en el grupo de terapia combinada, en comparación con las pacientes que sólo recibieron ibandronato. El efecto podría deberse a la mayor absorción intestinal de calcio y a la reducción secundaria de la concentración de PTH, en

respuesta a la administración del bisfosfonato más vitamina D.

Si bien en el estudio no se efectuaron determinaciones de la DMO, se comprobaron descensos importantes de los niveles de marcadores de recambio óseo, luego del tratamiento durante 16 semanas en los dos grupos; se encontró una reducción de la excreción urinaria de CTX en las pacientes tratadas con I/C y con DVD, pero no en las enfermas con DVD tratadas únicamente con ibandronato. Cabe recordar que la corrección del estado de suficiencia de la vitamina es un aspecto importante de la terapia para la osteoporosis.

En conclusión, en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la administración una vez por mes de ibandronato (150 mg) y colecalciferol (24 000 UI) por vía oral podría ser una alternativa eficaz, segura y práctica para suprimir la resorción ósea y, simultáneamente, mantener el estado óptimo de la vitamina D, sin efectos adversos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152627

10 - Bisfosfonatos y Mortalidad en Pacientes Críticamente Enfermos

Lee P, Ng C, Center J y colaboradores

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 101(5): 1945-1953, May 2016

Los bisfosfonatos son inhibidores potentes de la reabsorción ósea, ampliamente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis. El hueso ha sido visto tradicionalmente como un órgano inerte, involucrado solamente en la integridad musculoesquelética. Hay, sin embargo, un reconocimiento creciente de que el hueso juega un papel importante en la regulación de la homeostasis, en la función inmunitaria y en la provisión de los sustratos metabólicos. Los datos surgidos de investigaciones recientes revelan que los pacientes tratados con bisfosfonatos tienen menor mortalidad global. Los beneficios pleiotrópicos de los bisfosfonatos incluyen efectos sobre la función vascular, sobre el endotelio vascular, sobre la inmunidad y sobre la modulación inflamatoria. Los bisfosfonatos tienen una vida media muy prolongada, y pueden aparecer en los tejidos hasta 8 años después de haber suspendido los fármacos.

El recambio óseo acelerado es una complicación reconocida de la enfermedad crítica, especialmente durante las internaciones prolongadas en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Los pacientes con disfunción multiorgánica tienen el riesgo máximo de pérdida ósea. Esto se ha atribuido a los efectos de la inmovilización prolongada sobre el hueso, a la inflamación sistémica y al catabolismo tisular generalizado. La reabsorción ósea aumentada predice la mortalidad en individuos de la comunidad. Si

bien los bisfosfonatos son eficaces para reducir la reabsorción ósea, no se conocen aún las consecuencias de este efecto sobre la enfermedad crítica y sobre la morbimortalidad de los pacientes.

El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre el tratamiento previo con bisfosfonatos y la mortalidad de pacientes críticamente enfermos.

El estudio fue realizado en un hospital de referencia de alta complejidad en Sydney, Australia. Se identificaron todos los sujetos críticamente enfermos tratados con bisfosfonatos, hasta 5 años previos a su ingreso, que fueron internados en la UCI, entre 2003 y 2014. Se excluyeron los pacientes con cáncer, las internaciones múltiples y los sujetos internados en la UCI por menos de 24 horas. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución.

Se reunieron los datos demográficos y la morbilidad asociada de los pacientes. Se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson para cuantificar la carga de comorbilidad (0: baja; 1 a 3: leve; 3 a 6: moderada; > 6: grave). Se determinó el consumo concomitante de vitamina D de los pacientes, dado que se considera que la vitamina D puede interactuar con los bisfosfonatos y puede modular el resultado final de la enfermedad crítica. Los pacientes fueron clasificados como usuarios, usuarios simultáneos (pacientes que recibían formulaciones combinadas de vitamina D y de bisfosfonatos) y no usuarios.

La variable de exposición preingreso fue el uso de bisfosfonatos (sí/no). Se analizó el ingreso más reciente para los pacientes que registraban más de uno. La variable principal de resultado fue la mortalidad durante la internación en el hospital. Se utilizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, que fueron comparadas mediante la prueba del orden logarítmico. El análisis de regresión del riesgo instantáneo proporcional de Cox fue utilizado para comparar la mortalidad hospitalaria en pacientes con tratamiento previo con bisfosfonatos o sin él. Se estimaron los cocientes de las tasas de mortalidad (CTM) y los intervalos de confianza (IC) del 95%, ajustados por edad, sexo, enfermedades concurrentes, diagnósticos principales, unidad de ingreso y año de ingreso.

Se utilizó un puntaje de propensión (valores entre 0 y 1) para cada paciente, calculado con modelos de regresión logística, para detectar la presencia de sesgos intrínsecos. El puntaje de propensión representa la probabilidad de que el paciente recibiera bisfosfonatos previamente al ingreso. Para evaluar si alguna diferencia clínica o demográfica entre los usuarios y los no usuarios podía introducir un sesgo en los resultados, se utilizó el algoritmo de Fuzzy para emparejar pacientes con datos similares de edad, sexo, diagnóstico principal e índice de Charlson.

Dado que la hipótesis principal era que el uso de bisfosfonatos podía impactar en la mortalidad de la enfermedad crítica, a través de su efecto antirreabsortivo en el hueso, se realizó un estudio exploratorio en un subgrupo de pacientes, en quienes se compararon los cambios hematológicos, de

laboratorio y de metabolismo óseo, entre usuarios de bisfosfonatos y no usuarios. La densidad mineral ósea (DMO) fue cuantificada mediante tomografía computarizada de la columna vertebral, con el uso de un programa de computación específico y con la expresión de los resultados comparativos como cambios en las unidades Hounsfield, entre usuarios y no usuarios. La evaluación fue realizada por un operador a ciego con respecto a los datos de los pacientes.

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de la distribución de los datos. Las comparaciones entre usuarios y no usuarios se hicieron mediante la prueba de *chi* al cuadrado o mediante la prueba exacta de Fisher, para las variables categóricas. La prueba de la *t* de Student para datos pareados y la prueba de Wilcoxon se utilizaron para analizar los datos con distribución normal y con distribución no normal, respectivamente. Se usó la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró significativa un valor de $p < 0.05$.

En el período de estudio se registraron 14 255 ingresos en la UCI, correspondientes a 12 735 pacientes. Un total de 7830 pacientes fueron incluidos en el análisis final. El uso preinternación de bisfosfonatos se registró en 245 pacientes (3.1%), de los cuales el 54.3% recibía alendronato, el 29.8% risedronato, el 12.2% ácido zoledrónico, el 6.1% pamidronato, el 1.2% clodronato y el 0.8% etidronato. Los usuarios de bisfosfonatos eran predominantemente mujeres (55.6% frente a 44.4%).

Las curvas de supervivencia intrahospitalaria de los usuarios y de los no usuarios fueron divergentes desde el ingreso, y permanecieron así a lo largo de toda la internación, con un menor riesgo de muerte en los usuarios de bisfosfonatos. El CTM de los pacientes con bisfosfonatos fue de 0.41 (IC 95%: 0.24 a 0.71, $p < 0.01$). El CTM permaneció significativo después de ajustar por edad, sexo, índice de Charlson, diagnóstico principal, unidad de ingreso y año de ingreso (CTM = 0.39; IC 95%: 0.22 a 0.67, $p < 0.01$). El CTM fue significativo aun después de recalcular los resultados con la inclusión de los pacientes excluidos (internaciones < 24 horas, pacientes con cáncer y reinternaciones).

Para evaluar el impacto de potenciales factores de confusión, se reanalizó la mortalidad mediante estratificación en subgrupos, según factores de riesgo seleccionados. Los resultados del análisis de mortalidad en los subgrupos mostraron de manera congruente una mayor supervivencia en los pacientes que recibían bisfosfonatos, con la excepción de los pacientes sin comorbilidad (índice de Charlson = 0), en quienes no se observó reducción de la mortalidad con el agregado de bisfosfonatos.

El uso concurrente de vitamina D y de bisfosfonatos ($n = 175$) se asoció con reducción de la mortalidad (CTM = 0.38; IC 95%: 0.20 a 0.71, $p < 0.01$), en

comparación con los pacientes que no utilizaban vitamina D ni bisfosfonatos (n = 6496). Esta reducción de la mortalidad fue mayor que la observada en los pacientes sólo con vitamina D (n = 1086; CTM = 0.49; IC 95%: 0.38 a 0.62, p < 0.01). En el caso de los pacientes sólo con bisfosfonatos (n = 73), el CTM fue de 0.32 (IC 95%: 0.10 a 0.97, p < 0.048).

La densidad ósea basal (unidades Hounsfield) fue significativamente menor entre los usuarios de bisfosfonatos, en relación con los no usuarios. Los autores sostienen que este hallazgo es coincidente con la prevalencia de menor DMO en los pacientes a los que se les había indicado bisfosfonatos. Sin embargo, si bien la DMO cayó en todos los pacientes durante la internación, esta caída estuvo atenuada en los usuarios de bisfosfonatos, respecto de los no usuarios.

Los estudios epidemiológicos indican que el 40% de las muertes globales ocurren en el hospital, y que cerca de dos tercios de estas muertes intrahospitalarias suceden en las UCI. Los investigadores de este estudio observaron una reducción del 59% en las muertes hospitalarias en los pacientes tratados con bisfosfonatos antes del ingreso a la UCI. Esta reducción fue independiente de la edad, del sexo y de la carga de comorbilidad. Para los autores, los hallazgos ofrecen una nueva perspectiva sobre el potencial terapéutico de los bisfosfonatos en la enfermedad crítica.

Los bisfosfonatos constituyen el componente central del tratamiento de la osteoporosis, y de su prevención. Los estudios indican que los bisfosfonatos reducen la prevalencia de fracturas y prolongan la supervivencia, un efecto que no puede ser atribuido solamente a la prevención de las fracturas. Se considera que la enfermedad crítica constituye un modelo extremo de alto recambio óseo, de pérdida ósea acelerada, de inflamación sistémica grave y de disfunción multiorgánica, con alta mortalidad. En este estudio, los autores observaron una fuerte disminución de la mortalidad en los pacientes internados en UCI que consumían previamente bisfosfonatos. El uso de bisfosfonatos fue un factor predictivo independiente de mejor supervivencia. Este efecto se mantuvo aun dentro del subgrupo de pacientes con comorbilidad grave o con diagnósticos asociados con alta mortalidad (trasplante, sepsis), lo que sugiere que el efecto protector de los bisfosfonatos es mayor entre los pacientes con alto riesgo de mortalidad.

Para los autores, algunos de los mecanismos de acción putativos de los bisfosfonatos son sugeridos por los resultados del estudio. Las tomografías computarizadas óseas mostraron una considerable reabsorción ósea durante la internación, que se vio atenuada en los pacientes con bisfosfonatos, aun cuando estos tenían DMO más bajas inicialmente.

Los no usuarios de bisfosfonatos mostraron mayor pérdida ósea y tuvieron mayor mortalidad. Estudios recientes sugieren que el recambio óseo acelerado en los pacientes críticos se asocia con el aumento de citoquinas proinflamatorias. Los efectos moduladores de la inflamación que ejercen los bisfosfonatos pueden contribuir a la reducción de la respuesta inflamatoria sistémica y a la mayor supervivencia. De hecho, algunos factores humorales derivados del recambio óseo –como la osteocalcina– han sido implicados en la fisiopatogenia de la endotoxemia.

Otros estudios recientes han revelado una alta prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes críticamente enfermos, por lo que el tratamiento con vitamina D puede ser beneficioso para el resultado clínico. Los resultados de este estudio mostraron mayor reducción de la mortalidad con el tratamiento concomitante de vitamina D y de bisfosfonatos, lo que indica un efecto beneficioso específico de estos últimos.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, la causalidad no puede ser estrictamente comprobada, por lo que los investigadores sugieren cautela con la interpretación de las asociaciones encontradas. Sin embargo, los resultados se mantuvieron luego de aplicar a los datos diferentes pruebas sistemáticas, destinadas a descubrir factores de confusión. Por otro lado, sólo se registró la mortalidad intrahospitalaria y no la mortalidad posterior al alta, aunque no hay una base teórica plausible para presumir aumento de la mortalidad posterior al alta. Finalmente, el estudio tiene la debilidad inherente a los estudios de diseño retrospectivo.

En conclusión, el uso de bisfosfonatos antes de la internación se asoció con mejor supervivencia en pacientes críticamente enfermos. Los resultados sugieren que este efecto de los bisfosfonatos puede estar relacionado con una menor reabsorción ósea y con una modulación protectora de la respuesta inflamatoria sistémica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152618

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 18 (2016) 28

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Con qué complicación ósea se relaciona el consumo de bisfosfonatos?	A) Osteoporosis. B) Necrosis del cuerpo del fémur. C) Osteopetrosis. D) Fracturas atípicas del cuerpo del fémur.
2	¿Qué características tienen las fracturas femorales atípicas?	A) Comprometen el fémur subtrocantérico. B) Comprometen la diáfisis femoral. C) Se originan en la corteza femoral lateral. D) Todas ellas.
3	¿Por qué se considera que la nefrolitiasis se asocia con menor densidad mineral ósea?	A) Por la presencia de hipercalciuria. B) Por la menor excreción urinaria de calcio. C) Por la limitación de la ingesta de calcio. D) Las respuestas A y C son correctas.
4	¿Cuál de las siguientes estrategias terapéuticas es más eficaz en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas previamente con bisfosfonatos por vía oral?	A) El denosumab por vía subcutánea. B) El ácido zoledrónico por vía intravenosa. C) Ambos esquemas se asocian con la misma eficacia. D) La eficacia depende del bisfosfonato utilizado previamente.
5	¿Cuál de los siguientes no es un fármaco 1-alfa hidroxilado de la vitamina D?	A) Calcitriol. B) Alfalcidol. C) Eldecalcitol. D) Calcidiol.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Fracturas atípicas del cuerpo del fémur.	Desde hace unos años se observó que los bisfosfonatos se relacionaban con mayor riesgo de fracturas del cuerpo femoral con imágenes radiográficas atípicas, lo que actualmente se considera un efecto adverso relacionado con estos fármacos.	D
2	Todas ellas.	Las fracturas femorales atípicas, que comprometen el fémur subtrocantérico o la diáfisis femoral, son transversas y se originan en la corteza femoral lateral y generalmente se acompañan por engrosamiento cortical localizado o generalizado.	D
3	Las respuestas A y C son correctas.	La nefrolitiasis es un factor de riesgo de pérdida de densidad mineral ósea y osteoporosis, y se postuló que la causa de este fenómeno reside en la presencia de hipercalciuria y la limitación de la ingesta de calcio que se recomienda en estos pacientes.	D
4	El denosumab por vía subcutánea.	En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, tratadas previamente con bisfosfonatos por vía oral, el inicio del tratamiento con denosumab se asocia con aumentos más importantes de la densidad mineral ósea en todas las localizaciones esqueléticas y con mayor inhibición del remodelado óseo, en comparación con el pasaje al tratamiento con ácido zoledrónico por vía intravenosa.	A
5	Calcidiol.	Las opciones A, B y C corresponden a compuestos 1-alfa hidroxilados, útiles en casos de insuficiencia renal o hiperparatiroidismo. Por su lado, el calcidiol es un 25-hidroxiado, útil en casos de insuficiencia hepática o cuando se utilizan fármacos con efectos hepáticos como antirretrovirales, anticonvulsivos o antituberculosos.	D

ADROMUX®: comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto contiene ibandronato monosódico monohidratado 168,75 mg. (equivalente a 150 mg de ácido ibandronico), excipientes c.s. ACCION TERAPEUTICA: inhibidor de la resorción ósea. Antiosteopénico y antiosteoporótico. INDICACIONES: ADROMUX® está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: 1 comprimido mensual de ADROMUX® por vía oral, preferentemente el mismo día de cada mes, por la mañana en ayunas, con 1 vaso lleno con agua de bajo contenido mineral (agua de la canilla), por lo menos una hora antes del desayuno o de la ingesta de otras bebidas o medicaciones. Debiendo permanecer de pie o en posición sentada, con el tronco erguido, evitando recostarse durante los 60 minutos posteriores a su ingestión. Los comprimidos no deben ser masticados, triturados o succionados. Los pacientes no deben comer o beber (excepto agua), o tomar otras medicaciones durante, al menos, 60 minutos siguientes a la toma de ADROMUX®. El comprimido debe ser tomado en la misma fecha cada mes. No se debe tomar 2 comprimidos en una misma semana. Si el paciente olvida la dosis mensual, y faltan más de 7 días para la próxima toma, deberá tomar el comprimido en la mañana siguiente al día en que lo recuerde. Luego deberá retomar la toma mensual de ADROMUX®, en el día programado originalmente. Si el paciente olvida la dosis mensual, y faltan entre 1 y 7 días para la próxima toma de ADROMUX®, deberá esperar hasta la próxima toma de ADROMUX® que corresponda. Luego deberá retomar la toma mensual del comprimido de ADROMUX®, en el día agendado originalmente. CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquier componente de la fórmula. Inhabilidad para pararse o sentarse erguido durante por lo menos 60 minutos después de la ingesta del comprimido. Hipocalcemia no corregida. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: generales y metabolismo mineral: todos los pacientes deben mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Los pacientes deben recibir suplementación con calcio y vitamina D si el aporte de la dieta resultara inadecuado. No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos, o con insuficiencia hepática. No se requiere ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La hipocalcemia al igual que otros trastornos del metabolismo óseo y disturbios óseos, deben tener tratamiento efectivo antes de administrar ADROMUX®. Trastornos gastrointestinales: los bifosfonatos, pueden provocar desórdenes en el tracto gastrointestinal superior, tales como disfagia, esofagitis, úlceras esofágicas y gástricas. Los pacientes deben ser informados para cumplir las instrucciones de toma, de forma de reducir al mínimo los riesgos de estos efectos, y deben ser aconsejados a discontinuar el uso y buscar atención médica si ocurriese o se intensificaran, síntomas de irritación esofágica, dolor al tragar, dolor retro-esternal o acidez. Renal: ADROMUX® no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min). Osteonecrosis de mandíbula: la mayoría de los casos se ha observado en pacientes con cáncer sometidos a procedimientos odontológicos y en tratamiento con bifosfonatos por vía endovenosa, aunque algunos casos han ocurrido en pacientes tratados por vía oral por osteoporosis postmenopáusica o con otros diagnósticos. Son factores de riesgo para su desarrollo el padecer cáncer, terapias asociadas al cáncer (corticosteroides, quimioterapia, radioterapia) y presencia de co- morbilidades (por ejemplo anemia, coagulopatías, infecciones, enfermedad dental previa). La cirugía dental puede exacerbar la osteonecrosis de mandíbula en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos. No hay datos disponibles aún, que sugieran que discontinuar el tratamiento reduce el riesgo de osteonecrosis. Fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias del fémur: se han informado fracturas atípicas de baja energía o por traumatismo de bajo impacto de la diáfisis femoral. En todo paciente con antecedentes de exposición a bifosfonatos que presente dolor en el muslo o en la ingle, debe sospecharse una fractura atípica y realizar la evaluación correspondiente. Dolor músculo esquelético: se ha reportado en forma infrecuente dolor severo, ocasionalmente discapacitante de origen óseo, articular y/o muscular, en pacientes que reciben bifosfonatos por osteoporosis postmenopáusica, que en la mayoría de los casos desaparece al suspender el tratamiento. El tiempo de aparición del síntoma varía desde días a meses luego del inicio de la administración de la droga. En estudios clínicos con ibandronato y placebo el porcentaje de aparición de estos síntomas fue similar. Se deberá evaluar la discontinuación ante la aparición de síntomas severos. Interacciones medicamentosas: ADROMUX® no inhibe el sistema hepático del citocromo P450 ni parece competir con el sistema de transporte de drogas a nivel renal. Los antiácidos, suplementos de calcio o productos que contienen cationes polivalentes como el aluminio, hierro, magnesio o vitaminas disminuyen la absorción de ADROMUX®, por lo que la administración de dichos productos debe realizarse por lo menos 60 minutos después de la toma oral de ADROMUX®. La aspirina y otros AINES pueden provocar irritación gastrointestinal, por lo que deben tomarse precauciones en caso de toma simultánea con ADROMUX®. Estudios clínicos farmacocinéticos en voluntarios sanos que recibían ranitidina, demostraron un incremento del 20% en la absorción de ibandronato clínicamente no significativo. Los bifosfonatos interfieren con los agentes utilizados para obtener imágenes óseas. Embarazo, lactancia y uso en pediatría: no existe información sobre el riesgo fetal en humanos. Causan daño fetal en animales, por lo que existe el riesgo teórico de daño fetal si una mujer se embaraza luego de completar un ciclo de tratamiento con bifosfonatos. No deben ser usados durante el embarazo a menos que, el potencial beneficio justifique el riesgo para la madre y el feto. No se sabe si el ibandronato se excreta a través de la leche materna. No se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos. REACCIONES ADVERSAS: hipertensión, dispepsia, náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal, artralgia, dolor de espalda, dolor de extremidades, osteoartritis localizada, mialgia, calambres musculares, gripe, nasofaringitis, bronquitis, infecciones urinarias, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, mareos, estado tipo gripal y síntomas de fase aguda, insomnio, combinación de erupción prurítica, macular, papular, generalizada, eritematosa; dermatitis; dermatitis alérgica, medicamentosa; eritema y exantema. A nivel ocular: uveítis y escleritis. Con posterioridad a su aprobación se han identificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, angioedema, broncoespasmo y exantema; hipocalcemia; dolor óseo, articular o muscular, de tipo severo e incapacitante, osteonecrosis de mandíbula. Hallazgos de laboratorio: se ve una disminución en los niveles totales de fosfatasa alcalina, en los grupos de tratamiento activos comparados con placebo, propio de la acción farmacodinámica de los bifosfonatos. No hay diferencia comparada con placebo para las anomalías de laboratorio indicativas de disfunción hepática, hipocalcemia o hipofosfatemia. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: envases conteniendo 1 y 3 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ene- 2012.

GADOFEROL®. Solución Oral. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada frasco de 2 ml de GADOFEROL® contiene: Colecalciferol (Vitamina D3 100.000 UI) 2,5 mg. Excipientes c.s.p. ACCION TERAPEUTICA: Vitaminoterapia D por vía oral.

La vitamina D optimiza la absorción y la utilización del fosfato y del calcio, para la normal calcificación del hueso. Actúa en conjunto con la calcitonina y la hormona paratiroidea, regulando la calcemia, mediante un incremento de los niveles plasmáticos de calcio y fosfato. Código ATC: A11CC05. INDICACIONES: Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D: raquitismo, osteomalacia. Prevención y el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con inapropiada ingesta de calcio y/o de vitamina D con los alimentos. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Este medicamento se debe tomar por vía oral. Puede administrarse puro o diluido en un poco de agua (puede quedar turbia) o leche de la mamadera. La posología de la vitamina D debe adecuarse a cada caso según el criterio médico. Prevención del raquitismo en niños hasta 5 años: un frasco monodosis cada 3 meses hasta el quinto año. Esta dosis puede duplicarse si el niño se expone poco al sol, o si su piel es muy pigmentada. No exceder los 10 a 15 mg por año (o sea 4 a 6 frascos monodosis por año). Profilaxis de la carencia vitamínica en el niño mayor y el adolescente: un frasco monodosis cada 3 meses en período de escaso sol. Prevención de la carencia de vitamina D en la mujer embarazada: un frasco monodosis en toma única hacia el 6to mes de gestación. Prevención de la carencia de vitamina D en el adulto y personas de edad: un frasco monodosis cada 3 meses. Tratamiento de carencia de vitamina D en el adulto y personas de edad: uno o dos frascos monodosis por mes. CONTRAINDICACIONES: Hipervitaminosis D, hipercalcemia, osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: insuficiencia renal, arteriosclerosis, hipersensibilidad a la vitamina D, sarcoidosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: El margen entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica es estrecho. Debe ajustarse la dosis tan pronto como se observe una mejoría clínica. La administración debe efectuarse bajo supervisión médica. El consumo en la dieta de alimentos fortificados con vitamina D debe reajustarse para evitar las alteraciones por la sobredosificación de vitamina D o análogos. Embarazo: No se han documentado inconvenientes con la ingesta de los requerimientos diarios de vitamina D. Sin embargo, puede ser peligroso para la madre y el feto, recibir excesivas cantidades de vitamina D. En embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D puede presentarse hipoparatiroidismo, hipercalcemia y en lactantes un síndrome de facies particular (tipi diablo) retardo mental y estenosis congénita de aorta. Amamantamiento: No se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales, si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D. Empleo en pediatría: Puede detenerse el crecimiento, en niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D. El uso en pacientes pediátricos debe realizarse bajo estricto control médico. Empleos en ancianos: En este grupo etario las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Pacientes bajo terapia anticonvulsiva: Para prevenir la osteomalacia, los pacientes que reciben terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D. Interacciones medicamentosas: El colestipol, la colestiramina y/o los aceites minerales reducen la absorción a nivel intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban administrarse en forma conjunta se deben aumentar la dosis de vitamina D en forma adecuada. Fármacos anticonvulsivantes y barbitúricos pueden reducir el efecto de la vitamina D, por acelerar su metabolismo hepático enzimático-inducido. Medicamentos empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D: los bisfosfonatos (como el pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida. Disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D, los antiácidos a base de sales de aluminio. En la terapia de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina, si se administran conjuntamente. Pueden incrementar el riesgo de hipercalcemia, los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D. En pacientes digitalizados la administración conjunta de vitamina D puede generar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales que contienen fosfatos puede inducir riesgo de hiperfosfatemia. REACCIONES ADVERSAS: La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en tratamientos prolongados o en una sola dosis puede conducir a una severa intoxicación. La hipercalcemia producida por la administración crónica de vitamina D puede generar: nefrocalcinosis, calcificación vascular generalizada y calcificación de otros tejidos blandos, lo que puede causar hipertensión y daño a nivel renal. Estos efectos pueden presentarse principalmente en circunstancias donde la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia. En caso de intoxicación por vitamina D puede devenir la muerte por daño vascular o renal. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: constipación (más frecuente en niños), aumento de la sed, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, cefalea, cansancio, sequedad de boca. En casos severos: prurito, dolor óseo, dolores musculares, hipertensión arterial, pérdida de peso, turbidez en la orina y/o convulsiones. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACION: Envases conteniendo 1 frasco con 2 ml de solución oral. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Jul-2015.

ADROMUX[®]

ACIDO IBANDRONICO 150 mg

El Ibandronato de Gador

TAMBIEN
x 3 comprimidos
recubiertos



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



PRESENTACIONES:

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

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



Gador 
Al Cuidado de la Vida

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

Gadofero[®]

VITAMINA D₃
Colecalciferol 100.000 UI



Más allá del sol

Efectos “clásicos” de la Vitamina D sobre el metabolismo mineral y óseo ¹

- Mejora la absorción de calcio y fósforo favoreciendo la mineralización ósea ¹
- Aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas ¹
- Previene la osteomalacia y el raquitismo ¹
- Favorece la cantidad y calidad ósea ¹

Calidad Gador



Presentación:
Frasco monodosis de 2 ml
conteniendo 2,5 mg
de Colecalciferol
(Vitamina D₃ 100.000 UI)



605725 ROE 716-10

1. Mansur JL. Calcio y vitamina D: acciones moleculares e implicancias para la salud. En Uauy R, Carmuega E y Belizán J (Eds.), El papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea y más allá [Internet]. Buenos Aires: CESNI; 2012 [citado: 10 dic 2015]. p. 107-126. Disponible en: <http://files.cloudpiet.net/cesni/biblioteca/El-papel-del-Calcio-y-la-vitamina%20D.pdf>