

# Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

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

Volumen 18, Número 2, Abril 2017

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

## Artículos distinguidos

**A- Variaciones de la densidad y de la concentración mineral ósea entre distintas comunidades**  
Manrique Marco Hernández, SIIC ..... 4

## Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

**1 - Terapia Combinada de Teriparatida y Denosumab y Metabolismo Esquelético**  
Idolazzi L, Rossini M, Gatti D y col.  
Osteoporosis International  
27(11):3301-3307, Nov 2016 ..... 12

**2 - Guías para el Diagnóstico, la Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides en el Adulto**  
Messina O, Somma L, Larroude M y col.  
Actualizaciones en Osteología 12(2):107-125, 2016 ..... 13

**3 - Efectos de las Dosis Altas de Vitamina D<sub>2</sub> en Comparación con Vitamina D<sub>3</sub> sobre la 25-Hidroxivitamina D Total y Libre y los Marcadores del Balance Cálculo**  
Shieh A, Chun R, Adams J y col.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 101(8):3070-3078, Ago 2016 ..... 16

**4 - Hiperparatiroidismo Secundario al Déficit de Vitamina D**  
López-Ramiro E, Rubert M, Mahillo I, de la Piedra C  
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral  
8(2):55-60, 2016 ..... 18

**5 - Eficacia Clínica de los Bisfosfonatos para la Prevención de las Fracturas por Fragilidad: Una Reseña Sistemática y Metanálisis en Red**  
Sanderson J, Martyn-St James M, Davis S y col.  
Bone 89:52-58, Ago 2016 ..... 19

**6 - Comparación del Efecto Antirresortivo de la Terapia Hormonal e Ibandronato en Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis, mediante la Evaluación de los Niveles de Telopeptido C del Colágeno Tipo I**  
Srividhya N, Singh N, Rajaram S y col.  
Post Reproductive Health 21(2):48-55, Jun 2015 ..... 21

## Novedades seleccionadas

**7 - Determinación de la Eficacia Terapéutica de la Teriparatida Semanal**  
Shiraki M, Ueda S, Nakamura T y col.  
Osteoporosis International  
27(10):3057-3062, Oct 2016 ..... 23

**8 - Prevalencia de Fracturas Vertebrales en Mujeres de 50 Años o más**  
van den Berg M, Verdijk N, Verdijk N, Pop V y col.  
Maturitas 70(1):74-79, Sep 2011 ..... 24

**9 - Odanacatib y Mineralización de la Matriz Ósea**  
Misof B, Roschger P, Duong L y col.  
Bone Reports 5:62-69, Dic 2016 ..... 25

Contacto directo ..... 27

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas ..... 28

## Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	2, 5-8
Bioquímica	2-4, 6
Diagnóstico por Imágenes	2, 5-8
Diagnóstico por Laboratorio	2, 4, 6
Endocrinología y Metabolismo	A, 3-5, 8
Farmacoeconomía	5
Farmacología	1-3, 5, 7, 9
Geriatría	1, 7-9
Medicina Familiar	1, 7, 8
Medicina Interna	1
Nefrología y Medio Interno	1, 9
Obstetricia y Ginecología	6, 9
Ortopedia y Traumatología	A, 9
Pediatría	A
Reumatología	A

GADOR EN

# REUMATOLOGÍA OSTEOLOGÍA Y ENDOCRINOLOGÍA

**Calcimax**<sup>®</sup>  
citrato de calcio UltraDenso

**Calcimax**<sup>®</sup> **Forte**  
citrato de calcio UltraDenso

**Calcimax**<sup>®</sup> **D3**  
citrato de calcio UltraDenso  
vitamina D3

**Calcimax**<sup>®</sup> **D3 400**  
citrato de calcio UltraDenso  
vitamina D3

**Gadofeol**<sup>®</sup>  
VITAMINA D<sub>3</sub>  
Colecalciferol 100.000 UI

**CORTIPYREN**<sup>®</sup> **B4-B8**  
MEPREDNISONA

**MARVIL**<sup>®</sup> **70**<sup>\*</sup>  
ALENDRONATO 70 mg

**MARVIL**<sup>®</sup> **D**<sup>\*</sup>  
ALENDRONATO 70 MG - VITAMINA D<sub>3</sub> 2800 UI

**MARVIL**<sup>®</sup> **70**<sup>\*</sup>  
ALENDRONATO 70 mg  
SOLUCION BEBIBLE

*\* Producto de ELISIUM  
comercializado por Gador*

**ADROMUX**<sup>®</sup>  
ACIDO IBANDRONICO 150 mg



**Allopurinol GADOR**  
100-300 mg

**Allopurinol Gador**  
300 mg **RETARD**

**Febuxtat**<sup>®</sup>  
FEBUXOSTAT 80 mg

**Alplax**<sup>®</sup>  
Alprazolam

**DANANTIZOL**<sup>®</sup>  
METIMAZOL 5 mg

**DANANTIZOL**<sup>®</sup> **20**  
METIMAZOL 20 mg

**DOLVAN**<sup>®</sup>  
DICLOFENAC

**DOLVAN**<sup>®</sup> **flex**  
DICLOFENAC 50 mg / PRIDINOL 4 mg

**CLINADOL**<sup>®</sup> **FORTE**  
FLURBIPROFENO 100 mg

**CLINADOL**<sup>®</sup> **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, Sebastián Alejandro Alvano, 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 Falasco +, Germán Falke, Fernando Filippini, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld+, 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](http://www.siicsalud.com)

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

Colección

Trabajos Distinguidos

# Osteoporosis y Osteopatías Médicas

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

### Dirección científica

Dr. Ariel Sánchez

### Comité de expertos

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

### Fuentes científicas

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

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

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

## A - Variaciones de la densidad y de la concentración mineral ósea entre distintas comunidades

### *Bone mineral density and bone mineral content variations in various communities*

**Manrique Marco Hernández**  
Médico, Jefe de la Unidad de Crecimiento, Hospital Militar Gómez Ulla, Madrid, España

**M. J. Méndez Fernández**, Médico, Unidad de Crecimiento, Hospital Militar Gómez Ulla, Madrid, España

**J. C. Ruiz Ramírez**, Médico, Unidad de Crecimiento, Hospital Militar Gómez Ulla, Madrid, España

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Enviar correspondencia a: Manrique Marco Hernández, Unidad de Crecimiento, Hospital Militar Gómez Ulla, Madrid, España

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

#### Abstract

**Objective:** To study the bone mineral density (DMO) and the bone mineral concentration (CMO) in lumbar spine (L2 and L4) by dual-energy x-ray absorptiometry with a lunar DPX (DXA) in a children sample of the community of Madrid; to relate the values obtained with the age, sex and pubertal development; and to compare the values of DMO found with the publications of other autonomous communities. **Material:** 351 children, 184 boys and 167 girls selected at random in our environment. The age range oscillated between 6 months and 20 years. Grouped in intervals of a year according to the sex; and in accordance with the pubertal development. **Methods:** The bone mineral content was measured by dual-energy x-ray absorptiometry with a lunar DPX in the lumbar spine at level of L2-L4. The statistic analysis has been accomplished with the SPSS version 6.0.1. They have been obtained the average and deviation standard for each group from studied age, and also according to pubertal development; the DMO and CMO of the boys and girls have been compared by groups of age; the DMO and CMO within each sex between a group of age and the immediately superior have been compared through an analysis of the variance; the effect that the age has on the DMO and the CMO has been evaluated and finally through multivariate analysis techniques the regression models have been estimated between the age and the DMO, and the age with the CMO. **Results:** The DMO shows variations between the various communities and even in different samples of a same community, in Carrascosa et al. study the DMO is highest, expressed in SD score, in many several groups of age studied with respect to our values and with the values of Moreno et al. and Armadá et al.; the values of DMO in our study are greater than the ones found by Moreno et al. and Armadá et al.; the first four years and the adolescence are the periods of maximum increase of the DMO, but it also increases in an oscillatory way in the intermediate stages; the girls present some highest levels of DMO in the groups of age of 12-13 and 14-15 years, probably in relationship to a most precocious beginning of the puberty; and finally the regression line of the DMO as compared to the age for both sexes are parallel and have equal court point, what means that they are coincident. **Conclusion:** The differences of DMO between the different groups of age of the contrasted studies, accomplished in various communities, show us the limitations of taking as reference standard an isolated study of a community.

**Key words:** bone mineral density, dual energy X-ray absorptiometry, infancy

#### Resumen

**Objetivo:** Estudiar la densidad mineral ósea (DMO) y la concentración mineral ósea (CMO) en la columna lumbar (L2 y L4) con absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), en una muestra de niños de la comunidad de Madrid; relacionar los valores obtenidos con la edad, el sexo y el desarrollo puberal, y comparar los valores de DMO encontrados con los publicados de otras comunidades autónomas. **Materia:** Se seleccionaron 351 niños (184 niños y 167 niñas) al azar en nuestra consulta. El rango de edad osciló entre 6 meses y 20 años. Se agruparon en intervalos de un año según el sexo y de acuerdo con el desarrollo puberal. **Métodos:** El contenido mineral óseo fue medido con DXA en la columna lumbar a nivel de L2-L4 con un modelo lunar DPX-L. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 6.0.1. Se obtuvieron la media y la desviación estándar para cada grupo de edad estudiado, y también según los estadios de Tanner; se compararon las DMO y CMO para el sexo masculino y el sexo femenino por grupos de edad; se compararon las DMO y CMO dentro de cada sexo, entre un grupo de edad y el inmediatamente superior mediante análisis de la varianza; se evaluó el efecto que tiene la edad sobre la DMO y la CMO y, por último, mediante técnicas de análisis multivariado, se estimaron los modelos de regresión entre la edad y la DMO, y entre la edad y la CMO. **Resultado:** La DMO muestra variaciones entre las diversas comunidades y aun en muestras diferentes de una misma comunidad. En el estudio de Carrascosa y col., la DMO es más alta, expresada en puntaje y su desviación estándar, en muchos de los grupos de edad analizados, en comparación con nuestros valores y con los obtenidos por Moreno y col. y de Armadá y col.; los valores de DMO en nuestro estudio son mayores que los encontrados por Moreno y col. y de Armadá y col. en casi todos los grupos de edad. Al contrastar la DMO según los estadios de Tanner, nuestros valores fueron, en general, superiores a los de las otras investigaciones en todos los

estadios. Los primeros 4 años y la adolescencia son los períodos de máximo incremento de la DMO, pero esta también aumenta de forma oscilante en las etapas intermedias; las niñas presentan niveles más altos de DMO en los grupos de edad de 12-13 y 14-15 años, probablemente en relación con un inicio más precoz de la pubertad. Por último, las rectas de regresión de la DMO frente a la edad para ambos sexos son paralelas y tienen igual valor de corte, lo que significa que son coincidentes. Igual sucede para la CMO. *Conclusión:* Las diferencias de DMO entre los diferentes grupos de edad de los estudios contrastados realizados en diversas comunidades muestran las limitaciones de tomar como patrón de referencia un ensayo aislado de una comunidad.

**Palabras clave:** densidad mineral ósea, absorciometría de rayos X de energía dual, infancia

## Introducción

El crecimiento del esqueleto y su mineralización se inician en la vida prenatal y se continúa después en la lactancia, la infancia, la pubertad y la adolescencia; diversos factores genéticos, nutricionales, hormonales y ambientales influyen en este proceso. El máximo contenido mineral óseo se alcanza al final de la adolescencia y después va disminuyendo gradualmente, especialmente en la mujer. Interesa conocer si se alcanza una adecuada mineralización durante la infancia, ya que los adultos con bajo contenido mineral óseo tienen mayor riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas a lo largo de su vida.<sup>1-3</sup> El conocimiento de la mineralización en los primeros 21 años de vida es de sumo interés, y tiene importancia conocer los parámetros de normalidad de la población de nuestro entorno con el fin de establecer comparaciones con otras de distintos hábitats. La latitud, el área geográfica, los hábitos de nutrición, el deporte y la raza influyen en la mineralización del esqueleto. En nuestro país se han realizado distintos estudios, en diferentes comunidades autónomas. Así, en Cataluña<sup>4</sup> se realizó una investigación en 471 niños (256 niños y 215 niñas) con edades comprendidas entre 0 y 20 años; en Sevilla<sup>5</sup> se estudió la densidad mineral ósea (DMO) en 282 niños con edades comprendidas entre 2 y 14 años; por su parte, en Madrid<sup>6-8</sup> se ha realizado otro análisis en un grupo de 246 niños sanos con edades comprendidas entre 2 y 20 años. El estudio de Cataluña ha sido completado, más recientemente, analizando con detalle la DMO en un grupo de niños de entre 0 y 4 años.<sup>9</sup> Hace unos años se han desarrollado diversas técnicas para medir la concentración mineral ósea (CMO) del esqueleto; entre ellas, la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) es la que permite una mayor rapidez de exploración, es la más reproducible y precisa, y también la más segura dada la mínima radiación ionizante a la que se expone al paciente. Mediante esta técnica se puede acceder al estudio de las estructuras óseas localizadas en el esqueleto axial, que contienen la mayor proporción de tejido trabecular del esqueleto, como la columna lumbar y el cuello del fémur, lugares frecuentes de fracturas óseas.<sup>10,11</sup> Es el método de elección en la población pediátrica. Los estudios citados de las diversas comunidades autónomas han utilizado esta técnica. Nuestro trabajo se ha realizado con el densitómetro Lunar DPX.

Los objetivos del presente estudio han sido los siguientes: primero, analizar la DMO y la CMO en la columna lumbar (L2-L4) con DXA, en una muestra de población de la comunidad de Madrid; segundo, relacionar estos valores con la edad, el sexo y el desarrollo puberal; tercero, comparar los valores de DMO y CMO encontrados con los de otras comunidades, y por último, establecer modelos de regresión de la DMO y la CMO según la edad y el sexo.

## Material y métodos

Se estudió una población de 351 niños sanos (167 niñas y 184 niños), elegidos al azar en la comunidad de

Madrid. El rango de edades estuvo comprendido entre 1 y 20 años. El peso y la talla estaban dentro de los límites normales para la población de referencia.<sup>12</sup> La valoración del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios se llevó a cabo según los criterios de Tanner. Los niños no habían tomado, al menos en el año anterior al estudio, ningún medicamento que pudiera interferir sobre la mineralización, corticoides, vitamina D, calcio, anticonvulsivos, etc., ni tuvieron en ese tiempo ninguna enfermedad que pudiese influir en el proceso, tal como mala absorción intestinal, hepatopatía, nefropatía, entre otras. Todos los niños recibían una dieta libre según sus hábitos y costumbres. Los padres autorizaron realizar el estudio en cada caso.

La CMO fue medida por DXA en la columna lumbar a nivel L2-L4 con un densitómetro Lunar DPX-L. Este aparato tiene una fuente de rayos X que emite un haz de fotones de 38 keV y 70 keV. La prueba dura un promedio de 5 minutos. La dosis de radiación a nivel de la piel de la columna lumbar fue inferior a 1 mrem, que representa una dosis insignificante (menos de 0.25 mrem en niños y niñas). Los sujetos fueron examinados en decúbito supino.

La CMO fue corregida para el área de la superficie vertebral y expresada como DMO en g/cm<sup>2</sup>, y la CMO en gramos de hidroxiapatita. Los valores fueron agrupados según la edad y el sexo en períodos de un año; también fueron agrupados según el desarrollo puberal. Los trabajos de Moreno y col. y Armada y col. utilizaron un densitómetro Hologic, mientras que los de Carrascosa y col., un densitómetro Lunar DPX-L. De estos trabajos se emplearon los datos promedio de DMO y CMO por cada grupo de edad y sexo, así como por estadio de Tanner y sexo. Los densitómetros Hologic y Lunar DPX-L valoran la DMO y la CMO por DXA; si bien el *software* varía y los análisis son diferentes, partimos de la hipótesis de que los cálculos se hacen correctamente y los resultados se pueden contrastar. Aunque existe una variabilidad entre el mismo explorador en repetidas mediciones y más entre diferentes aparatos y distintos exploradores, asumimos para nuestro trabajo que esta es mínima. Los valores medios de DMO y CMO encontrados en nuestro trabajo en cada grupo de edad y sexo se han contrastado con los registrados en los estudios antes referidos mediante el cálculo de Z, donde  $Z = (\text{media en cada uno de nuestros grupos de edad y sexo} - \text{media en cada uno de los grupos de los otros trabajos}) / \text{desviación estándar (DE) en cada uno de nuestros grupos de edad}$ . También, se obtuvo el valor de Z para cada estadio de Tanner, contrastando nuestros valores con los encontrados en los referidos trabajos.

Para el análisis estadístico se calculó la media y la DE para cada grupo de edad y sexo. Se compararon las DMO y CMO, tanto para el sexo masculino como para el sexo femenino por grupos de edades. Se cotejaron las DMO y CMO dentro de cada sexo entre un grupo de edad y el inmediatamente superior mediante análisis de la varianza.

Se evaluó el efecto que tienen la edad y el sexo sobre la DMO y la CMO del grupo de estudio.

Se calcularon las DE que separan los datos de otros grupos de la media de nuestros datos, para cada grupo de edad y sexo. Las diferencias de los valores medios de DMO en los distintos estadios de Tanner se contrastaron con la prueba de la *t* de Student. Además, se cotejaron los puntajes de DE de la DMO de los diferentes estudios según los estadios de Tanner. Por último, mediante técnicas de análisis multivariado se estimó el modelo de regresión más adecuado por su exactitud en el cálculo de la influencia de la edad sobre la DMO y la CMO.

## Resultados

En las Tablas 1 y 2 se muestran los valores de DMO y CMO en niños y niñas, respectivamente, cuyos valores se expresan en  $\text{g/cm}^2$  de hidroxiapatita para la DMO, y en gramos de hidroxiapatita para la CMO. Se calculó la media y la DE para cada grupo de edad y sexo. En ambos sexos, los valores de DMO se van incrementando de acuerdo con la edad cronológica y alcanzan un máximo de  $1.293 \text{ g/cm}^2$  en los niños y  $1.248 \text{ g/cm}^2$  en las niñas. La CMO sigue un incremento, también, de acuerdo con la edad cronológica, y su máximo es de  $52.88 \text{ g}$  de hidroxiapatita para los niños y  $44.23 \text{ g}$  para las niñas.

Se ha representado (Figura 1) la DMO en forma gráfica con los valores de la media y más o menos una DE para cada sexo. En la gráfica de las niñas se aprecia una pendiente mayor entre los 11 y los 13 años de edad, en comparación con la misma gráfica de los niños. El punto medio alcanzado al final es muy similar para ambos sexos, pero la dispersión es mayor en los niños en este mismo momento.

El contraste gráfico de los valores de la CMO entre ambos sexos (Figura 2) muestra que ambos sexos presentan valores muy similares hasta los 9 a 10 años; después, las niñas muestran, en general, valores más altos desde los 12 hasta los 17 años, aunque al final los niños superan estos valores.

El incremento anual de la DMO para niños y niñas (Figura 3) presenta dos períodos de máximo aumento: hasta los 4 años el primero y más tarde en la pubertad. El curso entre ellos es una línea quebrada que concuerda con la idea actual de que el crecimiento es un proceso oscilante, desde la regulación superior hipotalámica, pasando por la secreción de la hormona de crecimiento, hasta el órgano diana final: el cartílago de crecimiento.

El contraste entre los valores de DMO de nuestra investigación y los de otros estudios realizados en diferentes comunidades autónomas (Figura 4) muestra lo siguiente: la población en el estudio de Carrascosa y col. tiene una DMO mayor que la nuestra en todos los grupos de edad, excepto los niños entre los 10 y 11 años, y las niñas entre los 16 y 17 años, que presentan una DMO media mayor en nuestro estudio. Los valores de DMO en el trabajo de Carrascosa y col. llegan a alcanzar un puntaje de 2 y 1.5 DE del puntaje por encima de nuestro valor promedio en los niños a los 4 y 14 años; por su parte, en las niñas en el estudio de Carrascosa y col. se alcanza casi 1 DE del puntaje más sobre nuestra media a los 13 y 14 años, y algo menos a los 15 años. La DMO en el estudio de Moreno y col. presenta, en el caso de los niños, valores de Z negativos, en comparación con nuestra media a partir de los 5 años, y alcanzan  $-1.5 \text{ DE}$  a los 10 años; en los niños menores de 4 años, los valores de Z son positivos, con respecto a nuestra media, incluso  $+2 \text{ DE}$  a los 4 años. Las

niñas tienen valores de Z negativos en comparación con nuestra media, excepto a los 11 años, en que es positiva pero prácticamente igual a 0, y por debajo de los 2 años, en que tiene un valor de  $+3 \text{ DE}$ .

La DMO en el estudio de Armadá y col. presenta las siguientes fluctuaciones: en el caso de los niños, el valor de Z es negativo desde los 4 hasta los 13 años,  $+0.5 \text{ DE}$  a los 14 años y  $-1 \text{ DE}$  a los 16; en las niñas, el valor de Z es negativo en todos los grupos de edad, excepto a los 10 años, que es prácticamente 0 DE, y alcanza un valor de casi  $-3 \text{ DE}$  a los 16 años.

El valor 0 en la línea de abscisas en un grupo de edad indicaría que la media de los diferentes trabajos coincide con la nuestra; un valor positivo de Z, que la media es superior, y un valor negativo de Z, que la media es inferior a la nuestra. Se ha estudiado el valor de la DMO de acuerdo con el desarrollo puberal (Tabla 3); los niños aumentaron la DMO de forma significativa desde el estadio I hasta el IV, ya que pasó de un promedio de  $0.745$  a  $1.089 \text{ g/cm}^2$  de hidroxiapatita; en las niñas, la DMO pasó desde un valor promedio de  $0.722$  hasta  $1.077 \text{ g/cm}^2$  desde el estadio I al IV, lo que también representa un cambio estadísticamente significativo. Al contrastar la DMO según los estadios de Tanner, encontramos de nuevo diferencias; en los estadios II, III y IV, los niveles de DMO están por debajo de  $-1 \text{ DE}$  con respecto a nuestra media, tanto en niños como en niñas, en el estudio de Armadá y col. Por su parte, los resultados de Carrascosa y col. están por debajo, aunque próximos a nuestra media, excepto en los niños en el estadio III, los cuales alcanzan  $-1.28 \text{ DE}$ .

Se compararon las DMO del sexo masculino y femenino por grupos de edad, y se observaron los siguientes resultados: en el grupo de edad de 12 a 13 años existen diferencias ( $p < 0.01$ ) entre la DMO media de los niños ( $0.844 \text{ g/cm}^2$ ) y la de las niñas ( $0.954 \text{ g/cm}^2$ ). En el grupo de edad entre 14 y 15 años, también se encontraron diferencias ( $p < 0.01$ ) entre la DMO media de los niños ( $0.883 \text{ g/cm}^2$ ) y de las niñas ( $1.012 \text{ g/cm}^2$ ). Asimismo, se compararon las DMO medias dentro de cada sexo entre un grupo de edad y el inmediatamente superior mediante un análisis de la varianza. No se verificaron diferencias estadísticamente significativas en niñas ni en niños. Los resultados del análisis de regresión no dejaron lugar a dudas. La variable sexo no interacciona con la edad, ni tampoco constituye una variable de confusión. Además, la interacción edad codificada-sexo no es estadísticamente significativa, lo cual quiere decir que se acepta la hipótesis de que las rectas de regresión de la DMO frente a la edad para ambos sexos son paralelas y tienen igual valor de corte; esto significa que ambas son coincidentes. Por último, mediante técnicas de análisis multivariado se estableció el modelo de regresión más adecuado por su exactitud en la estimación de la influencia de la edad sobre la DMO y por tener un mayor coeficiente de regresión ajustado. Este modelo es el siguiente:  $\text{DMO} = 0.383 + 0.04324 \times \text{grupo de edad} - 0.04 \times \text{sexo}$ .

El paso de un grupo de edad a otro produce un incremento en la DMO media de  $0.04324 \text{ g/cm}^2$ . Se compararon las CMO del sexo masculino y el sexo femenino por grupos de edad, sin que se verificaran diferencias estadísticamente significativas. También se cotejaron las CMO dentro de cada sexo entre un grupo de edad y el inmediatamente superior mediante un análisis de la varianza y los consiguientes contrastes *a posteriori*, sin que se registraran diferencias significativas. Las rectas de regresión de la CMO frente al grupo de edad en función del sexo

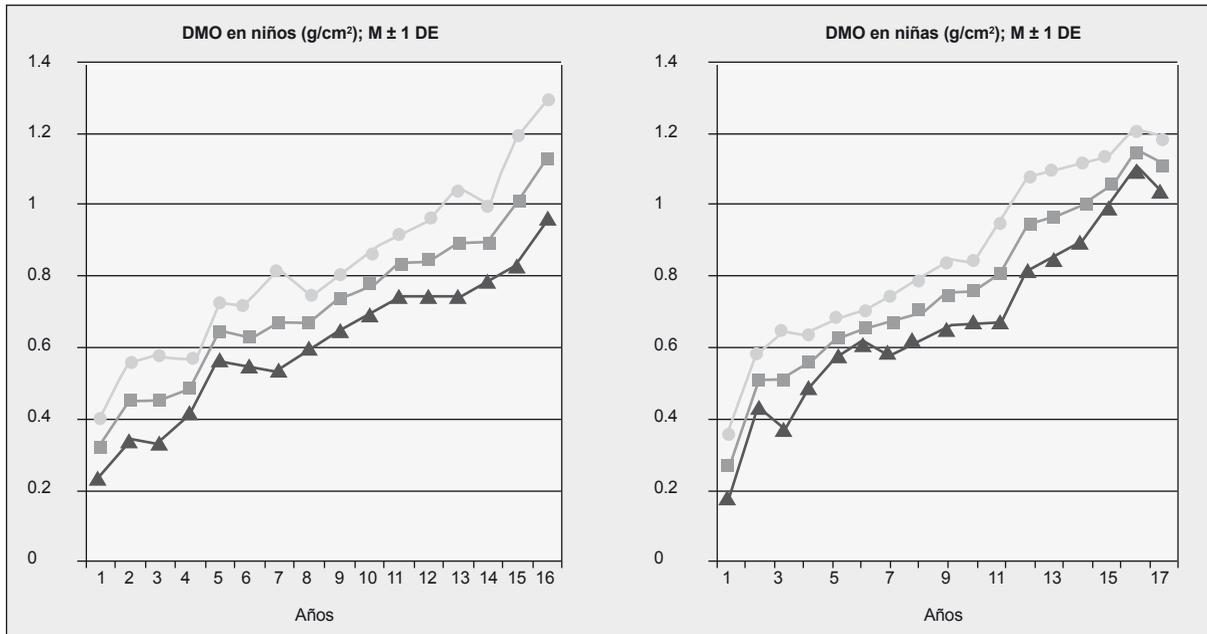


Figura 1. Densidad mineral ósea (DMO) en niños y niñas. Variación con relación a la edad; media (M) en g/cm<sup>2</sup> ± desviación estándar (DE).

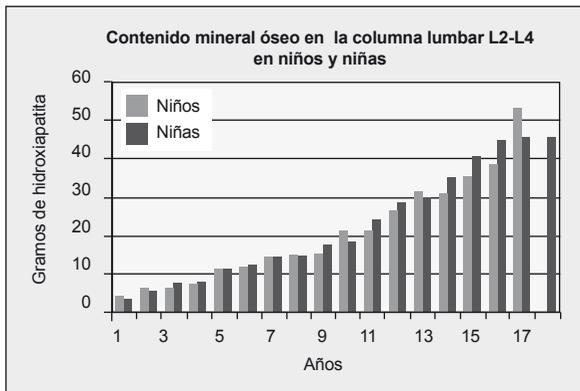


Figura 2. Contenido mineral óseo en gramos de hidroxapatita en niños y niñas.

son paralelas. Además, la variable sexo no es estadísticamente significativa; luego, las dos rectas tienen igual valor de corte. Por lo tanto, podemos concluir que las rectas de regresión de la CMO/grupo de edad en función del sexo son coincidentes y pueden ser expresadas como una única recta de regresión, cuya ecuación y ajuste es el siguiente:  $CMO = -2.005 + 2.391 \times \text{grupo de edad}$ .

**Discusión**

El ritmo del recambio óseo es mucho más rápido en el hueso trabecular que en el cortical. Además, el hueso trabecular parece ser más sensible a los cambios minerales que el cortical. Así, estudiamos los cambios en la mineralización ósea mediante DXA a nivel de la columna lumbar L2-L4, que está compuesta principalmente por hueso trabecular, y se relacionaron los cambios con la edad, el sexo y el desarrollo puberal. La CMO obtenida fue corregida por el área de la superficie escaneada para obtener la DMO. Esta última refleja mejor los cambios en la mineralización de la matriz. La CMO se relaciona más con la talla que la DMO. Así, la DMO permite una mejor comparación de los cambios de mineralización de la matriz ósea durante la infancia hasta la edad adulta. En nuestra población pediátrica sana, la DMO de la columna lumbar aumenta continuamente desde la infancia hasta la edad adulta y se correlaciona con la edad, el sexo

Tabla 1. Rendimiento diagnóstico.

Unilateralidad/bilateralidad	CP
Bx próstata	1.51
RMN	1.36
RMN angiogénesis/espectroscopia	1.4
Grado biológico	CP
Bx próstata	4.5
RMN	2.1
RMN angiogénesis/espectroscopia	3
Localizado/localmente avanzado	CP
Tablas de Partin	3.6
RMN	1.8
RMN angiogénesis/espectroscopia	3

Bx, biopsia; CP, cociente de probabilidad positivo; RMN, resonancia magnética nuclear.

Tabla 2. Densidad mineral ósea (DMO) y concentración mineral ósea (CMO) en 167 niñas, estudiada en la columna lumbar (L2-L4). La DMO se expresa en g/cm<sup>2</sup> de hidroxapatita y la CMO en g de hidroxapatita.

Niñas	Número	DMO		CMO	
		g/cm <sup>2</sup>	DMO (DE)	g	CMO (DE)
3 M- 1 A					
1-2 A	3	0.254	0.077	3.36	0.784
2-3 A	3	0.524	0.071	5.63	1.541
3-4 A	9	0.520	0.136	7.16	2.225
4-5 A	6	0.573	0.068	7.51	1.518
5-6 A	11	0.639	0.050	11.14	1.589
6-7 A	10	0.665	0.038	12.06	1.315
7-8 A	5	0.676	0.078	14.26	2.654
8-9 A	14	0.711	0.084	14.75	4.552
9-10 A	20	0.758	0.090	17.85	4.042
10-11 A	16	0.760	0.079	18.30	4.513
11-12 A	21	0.818	0.135	23.72	8.290
12-13 A	8	0.954	0.131	28.42	9.110
13-14 A	15	0.975	0.131	29.43	8.637
14-15 A	11	1.014	0.101	34.49	5.203
15-16 A	3	1.069	0.075	40.55	8.358
16-17 A	2	1.16	0.048	44.53	13.343
17-18 A	7	1.179	0.144	45.33	4.185
18-19 A	2	1.176		45.33	
19-20 A	1	1.248		44.23	
	167				

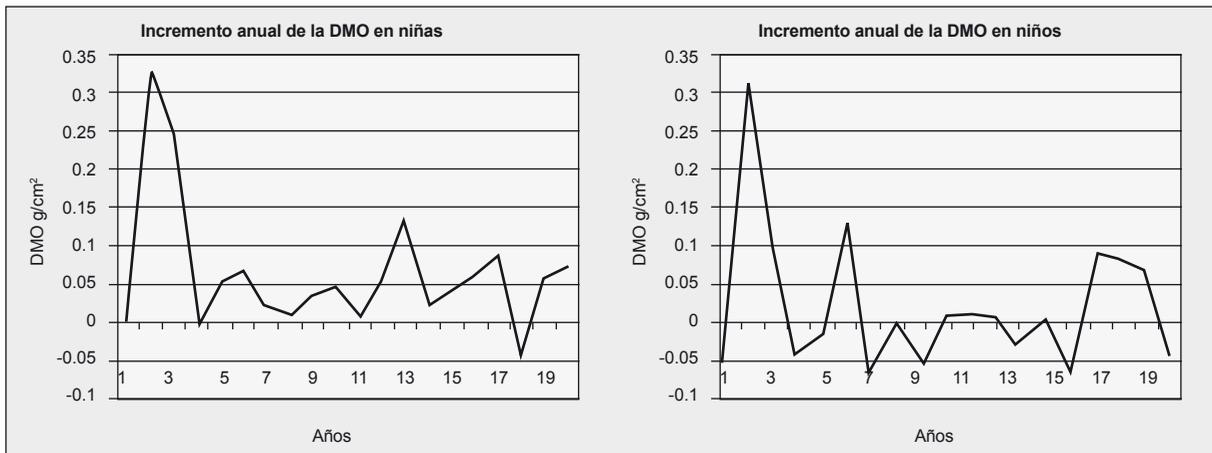


Figura 3. Incremento anual de la densidad mineral ósea (DMO) en niñas y niños.

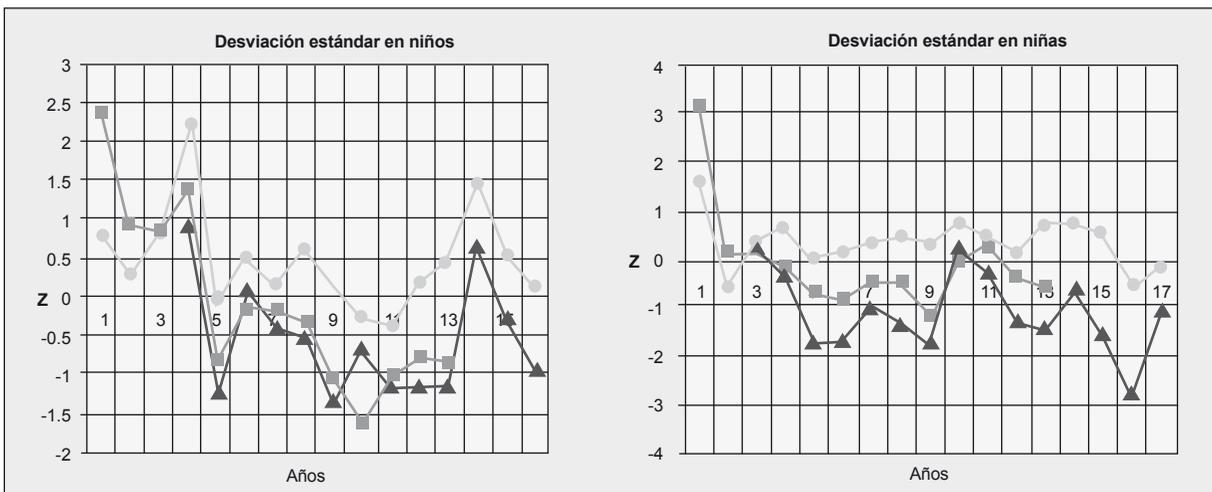


Figura 4. Puntaje Z de los resultados de Carrascosa y col. (●) y Moreno y col. (■) y Armadá y col. (▲) respecto de los valores promedio de nuestro estudio. El valor 0 en la línea de abscisas en un grupo de edad indicaría que la media de los diferentes trabajos coincide con la nuestra; un valor de Z positivo señalaría que la media es superior, mientras que un valor de Z negativo indicaría que la media es inferior a la nuestra.

y el estadio puberal. Estos datos concuerdan con los informados previamente utilizando las mismas o diferentes tecnologías.<sup>13-16</sup>

Tomar y estudiar nuevas muestras de la población, contrastar los resultados obtenidos en diferentes comunidades, y aun en la misma, nos puede orientar en un momento dado en los niveles de DMO en diferentes estratos de la sociedad. Repetir los estudios pasados unos años nos informará si hay un aumento secular en las cifras de DMO. El incremento de la ingesta de calcio,<sup>17,18</sup> el ejercicio físico, la optimización de la nutrición y del hábitat pueden disminuir la incidencia de osteoporosis y la morbilidad y mortalidad que de ella se deriva. En el contraste con los resultados obtenidos en otros estudios de diferentes comunidades, encontramos valores de DMO más elevados que los nuestros en el trabajo de Carrascosa y col. para la mayoría de grupos de edad; asimismo, se verifican niveles de DMO más bajos que los nuestros en la mayoría de los grupos de edad en el estudio de Moreno y col.; e incluso en Madrid, en una muestra diferente, con grupos de edades más amplios (4 años), se observan valores de DMO más bajos en numerosos grupos de edad. Esto se debe, sin duda, al hecho de que todo influye: la dieta, el hábitat, el nivel socioeconómico e incluso los factores genéticos no bien conocidos. No todos los niños precisan las mismas dosis de vitamina D<sub>3</sub> para mantener una homeostasis normal del calcio y un desarrollo normal del

crecimiento óseo. Al correlacionar la DMO con los estadios de desarrollo puberal, persisten más bajos los niveles en el estudio de Armadá y col. en todos los estadios, y también, aunque menos, en el estudio de Carrascosa y col. Esto nos indica que los niños de nuestra muestra, al finalizar la pubertad, tienen una DMO igual o incluso superior a la encontrada en el trabajo de Carrascosa y col. De aquí la importancia de tomar en consideración no solo la edad sino también el estadio de desarrollo puberal. Por su parte, existen diferencias significativas entre los niveles de DMO medios encontrados entre los diversos estadios de Tanner, tanto en niños como en niñas: a estadio más avanzado, mayor DMO. Los esteroides actúan sobre receptores en las células del cartílago epifisario y del tejido óseo; estas hormonas desempeñan un papel muy importante en el crecimiento óseo y en la mineralización. Nuestros resultados son conformes con que el ritmo de mineralización del esqueleto durante la pubertad está relacionado con los estadios de Tanner, y sugieren que niveles bajos de esteroides en los estadios de Tanner II y III pueden favorecer más el crecimiento lineal del hueso que la mineralización, y que niveles altos de esteroides observados en el estadio IV de Tanner pueden estar implicados principalmente en la mineralización. La terapéutica de la osteoporosis con tratamiento hormonal sustitutivo tiene en cuenta estas consideraciones,<sup>19-23</sup> y es tema de actualidad. Aunque, tras décadas de experiencia, la seguridad

**Tabla 3.** A) Cambios en los valores de la densidad mineral ósea (DMO) en L2-L4 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) en niños y niñas de acuerdo con los estadios de Tanner. B) Desviación estándar (DE) del puntaje de la DMO promedio en los diversos estadios de Tanner entre los estudios de Carrascosa y col. y Armadá y col. con los nuestros.

A)

Estadio Tanner	Número	Niños Media*	DE	Número	Niñas Media♦	DE
I	13	0.745	0.081	17	0.722	0.074
II	18	0.806	0.074	18	0.814	0.105
III	10	0.932	0.094	16	0.916	0.118
IV	17	1.089	0.159	24	1.077	0.113

\* Estadio I frente a II,  $p < 0.1$ ; estadio I frente a III y I frente a IV,  $p < 0.001$ ; estadio II frente a III y II frente a IV,  $p < 0.001$ ; estadio III frente a IV,  $p < 0.01$   
 ♦ Estadio I frente a II,  $p < 0.1$ ; estadio I frente a III y I frente a IV,  $p < 0.001$ ; estadio II frente a III y II frente a IV,  $p < 0.001$ ; estadio III frente a IV,  $p < 0.01$

B)

Estadio Tanner	Niños Carrascosa y col.	Armadá y col.
II	-0.824	-1.084
III	-1.286	-1.405
IV	-0.503	-1.047
Estadio Tanner	Niñas	
II	-0.286	-1.179
III	-0.716	-1.060
IV	-0.425	-1.386

de la terapia hormonal sustitutiva sigue bajo sospecha. La relación de esta terapia con el cáncer de endometrio y la posible relación con el cáncer de mama y ovario hacen que muchas mujeres la descarten. En este sentido, el raloxifeno, un estrógeno selectivo con efectos agonistas en el hueso y los lípidos y con efecto antagónico de los estrógenos en útero y mamas, puede evitar los riesgos de fracturas osteoporóticas, sin incrementar la incidencia de cáncer de mama, ovario y útero.<sup>24</sup> El incremento anual de los valores de la DMO es alto durante los primeros 4 años de vida, continúa después de una forma oscilante según evoluciona el crecimiento longitudinal, experimenta una nueva aceleración durante la pubertad y prosigue al terminar esta con un ritmo más lento en el estadio IV de Tanner, hasta alcanzar los niveles del adulto. Este pico parece que ocurre después del tirón de la velocidad de crecimiento en la pubertad. Nuestros datos concuerdan con los informados previamente en otros estudios y muestran que la lactancia y la adolescencia son muy importantes, pero también durante las etapas preescolar y escolar hay

un depósito de calcio que no debemos menospreciar. El pediatra debe controlar el crecimiento en todas estas etapas y hacer posible que el adolescente llegue con un capital de DMO adecuado para afrontar el desafío de la vida adulta. El ritmo de depósito de calcio en el esqueleto está regulado no solo por la dieta, la nutrición, el deporte, el hábitat y otros factores externos. La genética está intentando explicar las diferencias que se encuentran en distintos grupos de la población. Así, los polimorfismos del receptor de la vitamina  $\text{D}_3$ , las mutaciones en el gen del procolágeno tipo I, las variantes de la 2-HS, una glucoproteína sintetizada en el hígado con propiedades reabsortivas del hueso, y las variaciones en el gen que codifica el factor de crecimiento pueden contribuir a explicar, en un futuro, las diferencias y la predisposición de la población para presentar osteoporosis.<sup>25</sup>

Nuestro trabajo presenta un pequeño número de casos de niños de 3 meses a un año y de 16-17 años en adelante. Por debajo de un año hemos tenido problemas para realizar la DXA debido a la dificultad para mantener a los lactantes quietos y a que no quisimos sedarlos para tal fin. A su vez, tenemos muy pocos pacientes en nuestra consulta, con edad de más de 16 años. En el caso de las niñas menores de 3 años y en los grupos de 16-17, 18-19 y 19-20 años hemos tenido problemas similares.

## Conclusiones

La DMO presenta variaciones entre las diversas comunidades y aun en muestras diferentes de una misma comunidad; en el estudio de Carrascosa y col., la DMO es más alta, expresada en DE del puntaje, en muchos de los grupos de edad estudiados, en comparación con nuestros valores y con los de Moreno y col. y Armadá y col. Los valores de DMO en nuestra investigación son mayores que los encontrados por Moreno y col. y Armadá y col. en la mayoría de los grupos etarios. Al tomar en consideración los estadios de Tanner, nuestros valores están por encima de los resultados de Carrascosa y col. y Armadá y col. Los primeros 4 años y la adolescencia son los períodos de máximo incremento de la DMO, pero también aumenta de forma oscilante en las etapas intermedias. Las niñas presentan niveles más altos de DMO en los grupos de edad de 12-13 y 14-15 años, en comparación con los niños, probablemente en relación con un inicio más precoz de la pubertad. Las rectas de regresión de la DMO frente a la edad para ambos sexos son paralelas y tienen igual valor de corte, lo que significa que son coincidentes. Lo mismo sucede con la CMO.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)

## Lista de abreviaturas y siglas

DMO, densidad mineral ósea; CMO, concentración mineral ósea; DXA, absorciometría de rayos X de energía dual.

## Autoevaluación del artículo

La densidad mineral ósea (DMO) y la concentración mineral ósea (CMO) en la columna lumbar, analizadas por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), se relacionan con la edad, el sexo y el desarrollo puberal de los individuos.

**De acuerdo con los resultados de estudios sobre DMO y CMO en diferentes comunidades, señale las opciones correctas:**

A, El hueso cortical es más sensible a los cambios minerales que el trabecular; B, La columna lumbar L2-L4 está compuesta principalmente por hueso cortical; C, La DMO se relaciona más con la talla que la CMO; D, Los cambios de mineralización de la matriz se reflejan mejor con la DMO que con la CMO; E, Todas son ciertas.

Verifique su respuesta en: [www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/20426](http://www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/20426)

**Cómo citar este artículo**

Marco Hernández M, Méndez Fernández MJ, Ruiz Ramírez JC. Variaciones de la densidad y de la concentración mineral ósea entre distintas comunidades. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 18(2):4-10, Abr 2017.

**How to cite this article**

Marco Hernández M, Méndez Fernández MJ, Ruiz Ramírez JC. Bone mineral density and bone mineral content variations in various communities. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 18(2):4-10, Abr 2017.

**Bibliografía**

- Carrascosa A, Yeste D, Gussinyé M. Osteopenia. En tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F (eds.) Madrid: Edimsa; 1996. Pp. 577-593.
- Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, del Río L, Audi L. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescent. *Acta Paediatr Suppl* 411:18-23, 1995.
- Ribot C, Tremollieres, Pouilles JM. Late consequences of a low peak bone mass. *Acta Paediatr Suppl* 411:31-35, 1995.
- Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gussinye M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in caucasian mediterranean spanish children and adolescent. Changes related to age, sex and puberty. *Pediatric Res* 35:362-366, 1994.
- Moreno M, González Hachero J, Sánchez-Calero J, Morón MC, Vázquez MA, Pérez R. Contenido mineral óseo en niños normales. *An Esp Pediatr* 41:31-35, 1994.
- Armada Maresca MI, Alonso Ortiz T, Viña Simón E, Bueno Lozano G, Ruibal Francisco JL, Zuluaga Arias P, et al. Mineralización ósea: contenido en columna lumbar de una muestra de población normal menor de 21 años (I). *Acta Pediatr Esp* 56:457-461, 1998.
- Armada Maresca MI, Alonso Ortiz T, Viña Simón E, Bueno Lozano G, Ruibal Francisco JL, Zuluaga Arias P, et al. Mineralización ósea: densidad mineral ósea en columna lumbar de una muestra de población menor de 21 años (II). *Acta Pediatr Esp* 56:511-515, 1998.
- Armada Maresca MI, Alonso Ortiz T, Viña Simón E, Bueno Lozano G, Ruibal Francisco JL, Zuluaga P, et al. Estudio comparativo de mineralización ósea en niños y adolescentes con talla baja familiar y grupo control de referencia. *An Esp Pediatr* 49:475-480, 1998.
- Yeste D, del Río L, Gussinyé M, Carrascosa A. Densidad mineral ósea en lactantes y niños (0-4 años) a nivel de columna lumbar. Patrones de normalidad. *An Esp Pediatr* 49:248-252, 1998.
- Southard RN, Douglas Morris J, Mahan JD, Hayes JR, Torch MA, Sommer A, Zipf W. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 179:735-738, 1991.
- Glastre C, Braillon P, Louis D, Cochat P, Meunier PJ, Delmas P. Measurements of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children; correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1330-1333, 1990.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. Curvas y tablas de crecimiento. Madrid, 1988.
- Escofet Roig D. Valores de referencia de la densitometría ósea en España. *Rev Esp Med Nuclear* 10(Supl. II):29-33, 1991.
- De Schepper J, Derde MP, Van den Broeck M, Piepsz A, Jonckheer MH. Normative data for lumbar spine bone mineral content in children: influence of age, height, weight, and pubertal stage. *J Nucl Med* 32:216-220, 1991.
- W Ponder S, McCormick DP, Fawcett D, Palmer JL, McKerman M, Brouhard BH. Spinal bone mineral density in children aged 5.00 through 11.99 years. *AJDC* 144:1346-1348, 1990.
- Jie-Ying Li, Specker B, Ho M, Tsang RC. Bone mineral content in black and white children 1 to 6 years of age. *AJDC* 143:1346-1349, 1989.
- Chan GM. Dietary Calcium and bone mineral status of children and adolescents. *AJDC* 145:631-634, 1991.
- Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, Peacock M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 327:82-87, 1992.
- Gilsanz V, Roe TF, Mora S, Costin G, Goodman WG. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 325:1597-600, 1991.
- Gilsanz V, Gibbens DT, Roe TF, Carlson M, Senac MO, Boechat MI, et al. Vertebral bone density in children: effect of puberty. *Radiology* 166:847-850, 1988.
- Finkelstein JS, Neer RM, Biller B, Crawford J, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 326:600-604, 1992.
- Stevenson JC, Whitehead MI. Postmenopausal osteoporosis. *Br Med J* 285:585-588, 1982.
- Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 102:319-324, 1985.
- Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 130(5):431-439, 1999.
- Kelly Pj, Harris M. Genetic regulations of peak bone mass. *Acta Paediatr Suppl* 411:24-29, 1995.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingresa a

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

Consulte los números anteriores en  
[www.trabajosdistinguidos.com](http://www.trabajosdistinguidos.com)

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

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

## 1 - Terapia Combinada de Teriparatida y Denosumab en el Metabolismo Esquelético

Idolazzi L, Rossini M, Gatti D y colaboradores

University of Verona, Verona, Italia

[Teriparatide and Denosumab Combination Therapy and Skeletal Metabolism]

**Osteoporosis International** 27(11):3301-3307, Nov 2016

*En pacientes con osteoporosis grave, la terapia combinada con denosumab y teriparatida se asocia con efectos positivos sobre la densidad mineral ósea. Los efectos biológicos de la teriparatida se observan a pesar de la supresión de resorción ósea por parte del denosumab.*

En los últimos años aparecieron varias alternativas para el tratamiento de la osteoporosis (OP) y en la actualidad existen pruebas claras sobre el efecto preventivo de los antirresortivos (como los bisfosfonatos y el denosumab) y la teriparatida (péptido de la parathormona) para las fracturas asociadas con la OP en la posmenopausia. El denosumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la unión del ligando RANK a este receptor, que deriva de osteoclastos, lo que afecta la formación, la activación y la supervivencia de estas células; además, inhibe potencialmente la resorción ósea mediada por los osteoclastos, por un mecanismo de acción distinto del de los bisfosfonatos, que inhiben una enzima relacionada con la actividad de estas células. La teriparatida es un anabólico que estimula la formación y la remodelación óseas y mejora la microarquitectura del hueso trabecular y el hueso cortical, lo que favorece la fuerza ósea en mayor medida que cuando se emplean antirresortivos solos, como el alendronato. La teriparatida tiene un costo alto, por lo que suele ser usada únicamente en pacientes con OP grave, y durante no más de 24 meses, dado que la eficacia parece menor en tratamientos más largos.

Existe poca información acerca de qué fármacos funcionan mejor en pacientes con riesgo muy alto de fracturas y se debate sobre la combinación de antirresortivos y anabólicos, en parte por las diferencias metodológicas en los estudios al respecto (como el fármaco estudiado y el tipo de pacientes incluidos). En un trabajo se analizó la combinación de teriparatida y denosumab y los resultados en la densidad mineral ósea (DMO) fueron superiores, en comparación con la administración de cada compuesto por separado. En

otra investigación, el efecto aditivo de estos fármacos se relacionó con la capacidad del denosumab para inhibir la resorción ósea inducida por teriparatida, a la vez que se demostró que no afecta considerablemente su actividad anabólica.

La vía de Wnt es importante para la regulación de la osteogénesis (junto con ciertas proteínas morfogenéticas óseas), en tanto que la regulación en el hueso depende de la producción de inhibidores del receptor, como la esclerostina y la proteína tipo 1 relacionada con Dickkopf, que bloquean la señalización de Wnt. El denosumab se asoció con niveles mayores de esclerostina y menor concentración plasmática de proteína Dickkopf, lo que parece explicar el leve desequilibrio positivo entre la supresión de la resorción ósea y la formación de hueso en los pacientes tratados con este fármaco. En otra investigación, el efecto de la teriparatida sobre la esclerostina desapareció luego de algunos meses de tratamiento, mientras que la terapia a largo plazo se asoció con mayor concentración de proteína Dickkopf. Este hallazgo parece explicar la falta de efecto anabólico de la teriparatida después de 18 a 24 meses.

El objetivo del presente estudio fue comparar los cambios en la esclerostina y la proteína Dickkopf, marcadores de recambio óseo, en pacientes tratados con denosumab o teriparatida o con ambos compuestos.

### Métodos

Se realizó un estudio prospectivo y abierto en 59 mujeres con OP grave en la posmenopausia, de más de 65 años y antecedentes de al menos 2 fracturas vertebrales moderadas o graves. Las participantes recibieron 20 µg diarios de teriparatida por vía subcutánea, 60 mg de denosumab cada 6 meses por vía subcutánea o la terapia combinada; en este caso, el tratamiento con teriparatida se inició 3 meses luego de la primera dosis de denosumab. Todas las pacientes también recibieron suplementos con calcio de hasta 1 g diario y 800 UI diarias de vitamina D.

Fueron excluidas las mujeres con OP secundaria, enfermedad hepática o renal, trastornos de la tiroides o la paratiroides, niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) ≤ 20 ng/ml o antecedentes de cáncer, aquellas tratadas previamente con bisfosfonatos y fármacos que afecten el esqueleto al momento del estudio.

Se tomaron muestras de sangre cada 3 meses para determinar los niveles de propéptido-N del colágeno tipo I (PNC1) intacto, telopéptido C-terminal del colágeno tipo 1 (TCC1), parathormona intacta, 25(OH)D, esclerostina y proteína Dickkopf. Se midió la DMO

mediante absorciometría de rayos X de energía dual en la columna lumbar y la cadera proximal total; se excluyeron las vértebras con deformidades o áreas de esclerosis focal. Se realizaron radiografías de la columna para descartar fracturas vertebrales.

Para el análisis estadístico se utilizó análisis de varianza y la prueba de la *t* de Student. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Los grupos fueron similares en cuanto a las características antropométricas y bioquímicas y la DMO. En los grupos tratados con teriparatida o denosumab únicamente se observaron los cambios esperados en los marcadores de recambio TCC1 y PNC1: en el primero, el PNC1 aumentó inicialmente y luego fue mayor la concentración de TCC1, mientras que en el segundo se detectó una inhibición sustancial de ambos marcadores durante el seguimiento. Luego de la primera inyección de denosumab, en el grupo que recibió la terapia combinada, se observó la inhibición de los marcadores de resorción a los 3 meses, en tanto que al inicio de la terapia con teriparatida los valores de ambos marcadores aumentaron rápidamente. El efecto sustancial del denosumab en el TCC1 a los 3 meses ( $-86.0 \pm 10.9\%$ , en comparación con el inicio de la terapia,  $p < 0.001$ ) fue revertido progresivamente por la teriparatida ( $-67.0 \pm 30.4\%$ ,  $p < 0.001$ , tras 6 meses, y  $-22.7 \pm 68.7\%$ , diferencia no significativa, luego de 9 meses); la concentración de este marcador se normalizó a los 12 meses. El patrón de cambio en los niveles de PNC1 fue más rápido, los valores basales se recuperaron luego de 3 meses y se observó un incremento a los 6 y 9 meses.

En el grupo tratado únicamente con teriparatida, la esclerostina no se modificó de manera significativa durante la investigación, mientras que la proteína Dickkopf aumentó sustancialmente luego de un año de tratamiento. Las pacientes que recibieron denosumab mostraron un aumento progresivo de la esclerostina y una reducción significativa de la proteína Dickkopf desde el sexto mes de terapia. En el grupo expuesto a la combinación terapéutica, los cambios en la esclerostina fueron similares a los hallados en las mujeres tratadas únicamente con denosumab, mientras que la proteína Dickkopf se modificó en forma similar al efecto de la teriparatida, con un aumento significativo desde el sexto mes de intervención (luego de 3 meses de teriparatida). Los tres tratamientos se asociaron con una mejoría significativa en la DMO de la columna ( $p < 0.001$ ), mientras que solo en las participantes tratadas con denosumab o la terapia combinada se detectó una mejoría significativa en la DMO de la cadera. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos.

## Discusión y conclusiones

En el presente estudio se compararon los efectos bioquímicos y densitométricos de tres tratamientos diferentes para la OP. Existen pruebas de que la administración concomitante de denosumab y teriparatida modifica la DMO en forma más significativa

que ambos compuestos por separado. Asimismo, se confirmó que la respuesta de la DMO en la cadera es superior cuando se usa denosumab, en comparación con teriparatida; también parece haber efectos aditivos. Los efectos de la teriparatida sobre los marcadores de resorción ósea no se evitan cuando previamente se administra denosumab. La terapia combinada se asoció con un balance positivo en el contexto de la falta aparente de cambios en la resorción ósea, lo que parece un buen predictor de fragilidad ósea.

Los autores concluyen que, en pacientes con OP grave, la terapia combinada con denosumab y teriparatida se asocia con efectos positivos sobre la DMO y que los efectos biológicos de la teriparatida se observan a pesar de la supresión de la resorción ósea por parte del denosumab. Esta estrategia se asoció con el aumento de la concentración de esclerostina y la proteína Dickkopf, por lo que la vía de señalización de Wnt parece no estar involucrada en el balance óseo positivo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154085](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154085)

## 2 - Guías para el Diagnóstico, la Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides en el Adulto

Messina O, Somma L, Larroudié M y colaboradores

Hospital Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Hospital Municipal de Luján, Buenos Aires; Hospital César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y otros centros participantes; Argentina

[Guías para el Diagnóstico, la Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides en el Adulto]

Actualizaciones en Osteología 12(2):107-125, 2016

*Se resumen las recomendaciones para el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en los pacientes adultos, establecidas por el grupo de estudio de la Sociedad Argentina de Osteoporosis.*

La forma más común de osteoporosis (OP) secundaria es aquella inducida por corticoides (OIC), que se asocia particularmente con compromiso del hueso trabecular. La pérdida de masa ósea es más importante en los primeros meses que siguen al inicio del tratamiento y se estima en 10% al 20% en el hueso trabecular en los 6 primeros meses, con un índice posterior de declinación del 2% por año. La prevalencia estimada de utilización de glucocorticoides (GC) por vía oral es del 0.5% al 0.9% de la población (65% de sexo femenino) y se incrementa al 2.7% en las pacientes de más de 50 años. No se conoce la dosis ni el tiempo mínimo de utilización "seguros" para que no aparezcan efectos adversos. El riesgo de fracturas aumenta en relación con la dosis; el uso de prednisona en dosis de 2.5 mg por día incrementa el riesgo relativo (RR) en 1.55. En los pacientes con OIC, la valoración de la densidad mineral ósea (DMO) con los métodos habituales no es útil: a igual DMO, los pacientes con OIC tienen riesgo más alto de fracturas. En términos de prevención se recomienda

utilizar la menor dosis posible de GC, durante el menor tiempo posible.

El objetivo del grupo de estudio de la Sociedad Argentina de Osteoporosis (GE-OIC-SAO) fue elaborar una guía práctica para el diagnóstico y el tratamiento de la OIC.

### Epidemiología

Los GC se utilizan con frecuencia en las enfermedades musculoesqueléticas (67.1%), los trastornos pulmonares obstructivos (15.7%), las enfermedades inflamatorias del intestino y el trasplante de órganos. El uso estimado es del 3% de la población adulta mundial y del 4.6% de las mujeres posmenopáusicas. El uso prolongado de GC aumenta considerablemente el riesgo de fracturas; este efecto se observa, incluso, en los pacientes tratados con dosis mínimas de 2.5 mg/día por vía oral de prednisona o sus equivalentes; el riesgo de fracturas se incrementa  $\geq 5$  veces con dosis superiores a 7.5 mg/día en los primeros 3 a 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. En los pacientes que reciben 5 mg/día de GC, el riesgo aumenta en un 20%, en tanto que aquellos que utilizan 20 mg/día tienen 60% más riesgo de fracturas. La dosis acumulada también parece correlacionarse con mayor riesgo de fracturas. Por su mayor componente de tejido trabecular, las fracturas vertebrales son las más frecuentes en la OIC.

En un metanálisis de 7 estudios se comprobó una correlación clara entre el uso previo de GC y el riesgo de fracturas. El RR de fractura de cadera se estimó en 4.42 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.26 a 15.49) a los 50 años y en 2.48 (IC 95%: 1.58 a 3.89) a los 85 años. El riesgo mayor de fracturas parece disminuir después de un año de interrumpida la terapia con GC.

Para los GC inhalatorios los datos no son concluyentes; las dosis  $< 400$   $\mu\text{g/día}$  de dipropionato de beclometasona o sus equivalentes no parecen asociarse con efectos adversos relevantes, mientras que las dosis superiores a los 800  $\mu\text{g/día}$  pueden inducir cambios en la DMO.

### Fisiopatología

Los GC actúan directamente sobre las células óseas, el metabolismo mineral y otros sistemas, los que, a su vez, interactúan con el hueso. La dosis y el tiempo de tratamiento con GC son los factores decisivos en este sentido. Estos fármacos inhiben la absorción intestinal de calcio por distintos mecanismos, en parte independientes de la vitamina D. La excreción urinaria de calcio aumenta en los individuos sanos que reciben GC por un período corto, antes de que aumente la parathormona (PTH). En los pacientes que reciben GC en forma prolongada, el aumento de la calciuria obedece a la movilización del calcio del esqueleto y a la menor reabsorción tubular, a pesar de los niveles incrementados de PTH. La menor absorción intestinal de calcio y el aumento de su excreción urinaria conducen a un balance negativo de calcio.

También, los GC inducen fosfaturia y disminuyen la reabsorción tubular de fósforo. Los niveles de

25-hidroxivitamina D (25[OH]D) suelen ser normales. Los GC suprimen la secreción de la hormona luteinizante (LH) en respuesta a la hormona liberadora de gonadotropinas, inhiben la acción de la hormona foliculoestimulante (FSH) y reducen la producción de esteroides sexuales, tanto en mujeres como en varones; estas alteraciones explican el estado de hipogonadismo.

Asimismo, los GC afectan los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos. Según los resultados de los estudios histomorfométricos, la disminución de la formación de hueso es la causa principal de pérdida de masa ósea. Los GC ejercen efectos directos sobre los osteoblastos, inhiben el reclutamiento de los precursores, reducen la replicación, aumentan la apoptosis y acortan la vida media. La síntesis del factor de crecimiento 1 similar a la insulina y de las proteínas transportadoras, la prostaglandina  $E_2$  y el factor transformador de crecimiento beta se reduce, al igual que la síntesis de colágeno tipo I, la osteocalcina y las proteínas no colágenas.

La resorción ósea se compromete precozmente; hay mayor expresión del receptor de activación del ligando del factor nuclear NF-kappaB (RANKL) y del factor estimulante de colonias (CSF-1), y menor expresión de la osteoprotegerina por los osteoblastos y las células estromales, con incremento de la osteoclastogénesis. Los osteocitos actúan como mecanosensores y desempeñan un papel en la reparación del microdaño. Los GC afectan la función del osteocito, mecanismo por el cual se ven afectadas las propiedades biomecánicas del hueso.

### Clínica y diagnóstico

La OP es un trastorno asintomático, hasta que aparecen las fracturas. Las fracturas más frecuentes en la OIC son las vertebrales, asintomáticas o asociadas con dolor dorsolumbar agudo e intenso, que se exacerba con los movimientos y los cambios de posición.

Según las recomendaciones del GE-OIC-SAO, los pacientes que reciben GC en dosis  $\geq 5$  mg/día por más de 3 meses deben ser estudiados y tienen indicación de medidas preventivas o tratamiento.

### Historia clínica completa

Se deben tener en cuenta diversos factores, entre ellos, la enfermedad que motivó la indicación de los GC, el tiempo y las dosis utilizadas y los tratamientos concomitantes. Además, se valoran los factores de riesgo para la OP, como el bajo peso, el antecedente familiar de fracturas de cadera, el tabaquismo, el alcoholismo, el uso de dosis altas de GC, la dosis acumulada de estos fármacos, la utilización de pulsos de GC por vía intravenosa, la disminución de la DMO superior al cambio mínimo significativo, el peso, la talla y la edad de los pacientes (mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas y hombres, jóvenes o adultos mayores [edad  $>$  o  $<$  de 50 años]).

### Estudios de laboratorio

Se solicitan análisis de rutina (incluso eritrosedimentación y proteinograma) y estudios del

metabolismo óseo y fosfocálcico: calcio, fósforo y creatinina en sangre y orina de 24 horas, niveles de 25(OH)D, un marcador de formación ósea (fosfatasa alcalina total e isoforma ósea) y uno de resorción ósea, como el telopéptido C o la desoxipiridinolina urinaria, niveles séricos de PTH, LH, FSH, estradiol, testosterona y hormona estimulante de la tiroides. En situaciones determinadas se realizan estudios para descartar enfermedad celíaca, artritis reumatoidea e hipogonadismo, entre otras alteraciones.

### Radiología

Se piden radiografías de columna dorsal y lumbar anteroposterior y lateral (D7 y L3, respectivamente). Para la valoración de fracturas se utiliza el método semicuantitativo de Genant, que consiste en la medición de la altura vertebral en el sector anterior, medio o posterior. La fractura es de grado I o leve cuando se observa una reducción del 20% al 25%; de grado II o moderada, con un descenso del 25% al 40% y de grado III o grave cuando se constata más del 40% de disminución de la altura del cuerpo vertebral en alguno de sus diámetros. La morfometría con densitometría ósea (método conocido como *vertebral fracture assessment*) también es útil. En la OIC, las fracturas más frecuentes son las dorsales inferiores, las lumbares altas, las del radio distal y las del fémur proximal.

### Densitometría por absorciometría de rayos X de energía dual

Los corticoides no solo afectan la DMO, sino también la calidad ósea. No se han establecido los umbrales de los puntajes T y Z para la DMO en los pacientes que reciben GC. Los valores de corte establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la OP posmenopáusica no son aplicables a la OIC, como consecuencia de los cambios estructurales que ejercen los GC sobre la microarquitectura ósea y que son independientes de la DMO.

La DMO de la columna es un factor predictivo significativo de nuevas fracturas en pacientes con GC; por cada reducción del puntaje T, el RR de fracturas es de 1.85 (IC 95%: 1.06 a 3.21). Las recomendaciones de las distintas sociedades científicas, sobre la utilización de la densitometría y los umbrales para los puntajes T y Z, difieren considerablemente.

### Trabecular Bone Score

El *Trabecular Bone Score* (TBS) es una técnica basada en la medición de los niveles de gris (píxeles) en la columna lumbar, mediante las imágenes de densitometría por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), útil para conocer la microarquitectura ósea. Un valor bajo de TBS se asocia con aumento del riesgo de fracturas, independientemente de los factores de riesgo y la DMO; el TBS podría ser un procedimiento especialmente útil en la OIC.

### FRAX

Es un instrumento creado por la OMS para determinar el riesgo absoluto de fracturas a los 10 años. El FRAX es

útil en pacientes posmenopáusicas y en hombres > 50 años, pero no en las mujeres premenopáusicas o en los hombres < 50 años.

Según el FRAX, en la OIC, el riesgo de fractura puede ser bajo (menos del 10%), medio (entre el 10% y el 20%) y alto (> 20%). Sin embargo, con esta herramienta, el tratamiento con GC se aplica como una variable dicotómica, con una dosis media de 2.5 a 7.5 mg/día de prednisona o equivalentes. Por lo tanto, la probabilidad de fracturas está subestimada en los pacientes que reciben dosis mayores de 7.5 mg/día y sobreestimada en aquellos tratados con dosis por debajo de 2.5 mg/día. En consecuencia, para el cálculo del FRAX en los pacientes con OIC se debe considerar la dosis utilizada.

El GE-OIC-SAO considera útil la medición de la DMO y recomienda la intervención con medidas terapéuticas en mujeres posmenopáusicas y hombres > de 50 años con un puntaje T  $\leq -1.5$ , y en mujeres premenopáusicas y varones < 50 años con un puntaje Z  $\leq -2$ . Se recomienda, además, repetir el estudio a los 6 meses de iniciado el tratamiento y, posteriormente, cada 12 meses.

### Tratamiento

El GE-OIC-SAO propone indicar medidas terapéuticas en los pacientes tratados con dosis de 5 mg/día de prednisona o equivalentes, ya que estas se asocian con un incremento del 20% del riesgo de fracturas.

### Tratamiento farmacológico

El tratamiento con calcio y vitamina D es eficaz para disminuir la pérdida de masa ósea. Las dosis recomendadas, según el *Institute of Medicine*, son de 1200 mg a 1500 mg de calcio elemental por día y de 800 UI a 1000 UI de vitamina D por día.

Todas las guías vigentes establecen que los bisfosfonatos representan el tratamiento de primera línea; sin embargo, los efectos de estos fármacos sobre la OIC no se conocen con precisión. El alendronato, el risedronato y el zoledronato han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica para el tratamiento de OIC, en tanto que el risedronato y el zoledronato se utilizan para la prevención.

Estos fármacos reducen la pérdida de masa ósea en columna y cadera; el risedronato y el alendronato podrían disminuir el riesgo de fracturas vertebrales; en cambio, la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales, entre ellas, la fractura de cadera, no ha sido demostrada. Asimismo, la mayoría de los estudios de OIC ha sido de corta duración (12 a 24 meses). En un análisis *post hoc* en mujeres premenopáusicas, el zoledronato aumentó la DMO en cadera en forma significativa respecto del risedronato. El denosumab es un anticuerpo monoclonal contra el RANKL que

inhibe la resorción ósea; este fármaco todavía no fue aprobado para la OIC. La única droga anabólica aprobada para la OIC es la teriparatida, más eficaz que los bisfosfonatos en términos del aumento de la DMO. La teriparatida se indica en dosis de 20 µg diarios por vía subcutánea, con una duración máxima de 24 meses.

### Tratamiento no farmacológico

La vertebraloplastia percutánea es un método invasivo que mejora el dolor y la movilidad. Su indicación en pacientes con OIC se basa en el perfil de riesgo y beneficio para cada paciente.

### Recomendaciones para el tratamiento de la OIC del GE-OIC-SAO

En todos los pacientes que inicien o reciban tratamiento con GC en dosis  $\geq$  5 mg diarios durante 3 meses o más tiempo se evalúan los antecedentes, el estado nutricional y el riesgo de fracturas (FRAX) y se solicitan análisis bioquímicos y densitometría ósea. Es importante tener en cuenta la dosis, el tipo de GC, la vía de administración y el sexo y la edad de los pacientes: mujeres premenopáusicas (probabilidad de embarazo) o posmenopáusicas y hombres jóvenes (< 50 años) o adultos mayores (> 50 años).

Se indica la menor dosis posible de GC y fármacos ahorradores de GC. Se valora el riesgo de caídas, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Se sugiere actividad física con carga, ejercicios acuáticos, fortalecimiento muscular y ejercicios aeróbicos de bajo impacto. Se indica calcio y vitamina D en las dosis recomendadas.

Todos los pacientes con fracturas vertebrales deben recibir drogas osteoactivas, desde que se inicia el tratamiento con GC, de manera independiente de la edad, el sexo y la DMO. Según la dosis de GC, la duración del tratamiento, los puntajes T y Z y el riesgo de fracturas, determinado con el FRAX, se indicarán, además de calcio y vitamina D, bisfosfonatos, especialmente alendronato y risedronato. En los pacientes con un puntaje T < -1.5 también puede utilizarse zoledronato, en tanto que en los pacientes con fracturas vertebrales y no vertebrales, tratados con cualquier dosis de GC, está indicado el tratamiento con bisfosfonatos o teriparatida.

### Conclusiones

El GE-OIC-SAO hace hincapié en la importancia de iniciar en forma rápida el tratamiento preventivo de la OIC para mantener la integridad ósea. Propone una guía de intervención que considera la dosis de GC, la duración del tratamiento, la edad, el sexo y el estado general del paciente. La indicación de un fármaco osteoactivo no debería demorarse, ya que el deterioro en la arquitectura ósea que producen los GC no es completamente reversible. Sin embargo, las recomendaciones deben adaptarse a cada paciente en particular.

### 3 - Efectos de las Dosis Altas de Vitamina D<sub>2</sub> en Comparación con Vitamina D<sub>3</sub> sobre la 25-Hidroxivitamina D Total y Libre y los Marcadores del Balance Cálculo

Shieh A, Chun R, Adams J y colaboradores

University of California, Los Ángeles, EE.UU. y otros centros participantes

[Effects of High-Dose Vitamin D<sub>2</sub> versus D<sub>3</sub> on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Markers of Calcium Balance]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
101(8):3070-3078, Ago 2016

*El aporte complementario de vitamina D<sub>3</sub> aumentó las concentraciones de 25-hidroxivitamina D total y libre en forma más pronunciada respecto de la administración de vitamina D<sub>2</sub>. Los cambios en los valores de parathormona se correlacionaron mejor con la modificación en la 25-hidroxivitamina D libre.*

Aún se debate acerca de la mejor manera de elevar la concentración de la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) en los pacientes con hipovitaminosis D. La deficiencia de vitamina D se asocia con eventos esqueléticos adversos, disminución de la absorción intestinal de calcio, aumento de la secreción de la parathormona (PTH) e incremento de la reabsorción ósea. Ante la presencia de valores plasmáticos bajos de 25(OH)D (< 30 ng/ml), los profesionales clínicos indican habitualmente el aporte complementario de ergocalciferol (D<sub>2</sub>) o de colecalciferol (D<sub>3</sub>), considerados terapéuticamente equivalentes. En los últimos años, múltiples estudios trataron de determinar la eficacia comparativa de ambos agentes, sin una respuesta definitiva.

En el plasma, la 25(OH)D está unida a la proteína de enlace de la vitamina D (DBP [vitamin D binding protein]) y a la albúmina; menos del 1% de la 25(OH)D circula en forma libre. En el riñón, la 25(OH)D es convertida a la forma activa de la vitamina D, la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Esta conversión se produce también dentro de las células en tejidos extrarrenales, donde solo accede la 25(OH)D libre, que se considera un marcador sensible de la biodisponibilidad de sustrato para la acción de la vitamina D.

Dado que la DBP humana fija a la D<sub>2</sub> hidroxilada (25(OH)D<sub>2</sub>) con menor apetencia que a la D<sub>3</sub> hidroxilada (25(OH)D<sub>3</sub>), la hipótesis de los autores de este estudio fue que estará libre y disponible mayor cantidad de 25(OH)D<sub>2</sub> para la conversión a la forma activa (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Los objetivos principales del estudio fueron evaluar los efectos comparativos del aporte de vitamina D<sub>2</sub> y de D<sub>3</sub> sobre la concentración plasmática de 25(OH)D, tanto total como libre, y estimar si esta última representa un mejor marcador de la bioactividad de la vitamina D que la 25(OH)D total.

### Pacientes y métodos

El estudio original, de donde se obtuvieron los datos para la presente investigación, se realizó en pacientes con osteoporosis, asignados aleatoriamente para recibir una dosis total de 500 000 UI de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>. Los pacientes eran mayores de 18 años y tenían

una concentración plasmática de 25(OH)D < 30 ng/ml al comienzo del estudio. Fueron excluidos los individuos con hipercalcemia, hipercalciuria, nefrolitiasis, hiperparatiroidismo primario, mala absorción intestinal y enfermedades de base que interfirieran con el metabolismo de la vitamina D. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución y los participantes dieron su consentimiento informado.

Los pacientes recibieron 50 000 UI de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>, dos veces por semana, durante 5 semanas. Fueron incluidos en el análisis solamente los participantes que hubieran cumplido con al menos el 80% de las dosis. Se midieron las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D total, 25(OH)D libre, 1,25(OH)<sub>2</sub>D total, calcio y PTH antes del comienzo del estudio y 5 semanas después de finalizado este. Para el presente estudio se evaluaron 38 pares de muestras (19 pacientes), pareadas por edad, índice de masa corporal, sexo y etnia.

Se evaluaron los datos obtenidos de las variables de interés para comprobar su normalidad y fueron informados con estadísticas descriptivas. Las diferencias en las características basales de los dos grupos se evaluaron mediante la prueba de la *t* para muestras independientes (variables continuas) o con la prueba de chi al cuadrado (variables categóricas). Los cambios en las variables bioquímicas entre el tratamiento con vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> se analizaron con la prueba de la *t* para datos pareados. La influencia de los cambios en la 25(OH)D total y libre sobre la PTH se analizaron con el diagrama de Lowess, por regresión lineal simple y por regresión lineal múltiple.

## Resultados

No hubo diferencias significativas en las características basales de los dos grupos. Los valores de 25(OH)D total se incrementaron más con la administración de vitamina D<sub>3</sub> que con vitamina D<sub>2</sub> (+27.6 frente a +12.2 ng/ml; *p* = 0.001). La 25(OH)D total final fue 34.3 ± 9.4 ng/ml con vitamina D<sub>2</sub> y 50.9 ± 18.2 ng/ml con vitamina D<sub>3</sub> (*p* = 0.001). La 25(OH)D libre aumentó más con la administración de vitamina D<sub>3</sub> (+6.2 pg/ml) que con el empleo de vitamina D<sub>2</sub> (+3.7 pg/ml) (*p* = 0.02). La 25(OH)D libre final fue 9.0 ± 2.3 pg/ml en el grupo de vitamina D<sub>2</sub>, frente a 11.5 ± 4.4 pg/ml en el grupo de vitamina D<sub>3</sub> (*p* = 0.03). A las 10 semanas, la 25(OH)D permaneció significativamente más elevada en el grupo de vitamina D<sub>3</sub> que en el grupo de D<sub>2</sub>, aun después de ajustar por los valores basales de 25(OH)D.

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D total se incrementó más con el aporte de vitamina D<sub>3</sub> (+15.1 pg/ml) que con el empleo de vitamina D<sub>2</sub> (-0.9 pg/ml) (*p* = 0.02). La concentración de 1,25(OH)<sub>2</sub>D a las 10 semanas fue significativamente más alta con vitamina D<sub>3</sub> que con D<sub>2</sub>, incluso después de ajustar por los valores basales de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (*p* = 0.01). Los cambios en el calcio plasmático, en el calcio urinario y en la PTH no difirieron significativamente entre los grupos. El cambio en el porcentaje de la PTH se asoció significativamente con las modificaciones en la 25(OH)D libre, después de ajustar por covariables.

## Discusión y conclusiones

El objetivo principal de este estudio fue caracterizar los efectos del aporte complementario de vitamina D<sub>2</sub> y de D<sub>3</sub> sobre la 25(OH)D total y libre. El objetivo secundario fue evaluar si los cambios en la PTH, producidos por el aporte complementario de vitamina D<sub>2</sub> o de D<sub>3</sub>, se asociaban más fuertemente con la 25(OH)D total o libre.

Los autores hallaron que el aporte complementario de vitamina D<sub>3</sub> aumentó la 25(OH)D total y libre en mayor grado que la administración de D<sub>2</sub>. La asociación de los cambios en la PTH con la 25(OH)D libre sugirió que este metabolito es un marcador sensible de la bioactividad mediada por la vitamina D. Varios estudios previos informaron que la vitamina D<sub>3</sub> incrementa los valores de 25(OH)D mejor que la D<sub>2</sub>, pero las dosis utilizadas y los métodos de laboratorio han sido muy variables. La dosis utilizada en este estudio (50 000 UI dos veces por semana, por 5 semanas) parece ser la que produce el mayor aumento de 25(OH)D. Un factor que da cuenta del mayor efecto observado con la vitamina D<sub>3</sub> es su vida media en plasma relativamente larga (8% más prolongada que con la vitamina D<sub>2</sub>).

El segundo hallazgo clave del estudio fue que la concentración plasmática de 25(OH)D libre encontrada fue mayor con la vitamina D<sub>3</sub> que con la D<sub>2</sub>. La explicación habitual señala que la relación 25(OH)D total:25(OH)D libre es estable, por lo que el incremento de la primera aumenta la segunda. Sin embargo, los autores relacionaron este hallazgo con el hecho de que la 25(OH)D<sub>2</sub> se une más débilmente a la DBP que la 25(OH)D<sub>3</sub>, lo que aumenta la fracción libre de 25(OH)D. La actividad biológica de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> y de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en el receptor de vitamina D es similar, por lo que la elección del compuesto a administrar puede basarse en aquel más eficiente para elevar la concentración de 25(OH)D sin causar toxicidad. Los investigadores destacan también que el estudio original se realizó en California, donde la exposición a la luz solar es alta, con el incremento consiguiente de la producción endógena de 25(OH)D<sub>3</sub>. Según los expertos, es importante que el estudio se repita en lugares fríos, con poca exposición a la luz solar.

El tercer hallazgo clave del trabajo fue que los cambios en la PTH se asociaron significativamente con la modificación en la 25(OH)D libre, pero no con el cambio en la 25(OH)D total, incluso después de ajustar por diversas variables de confusión. Es interesante que los cambios en la PTH tampoco se asociaron con la modificación en la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, lo que sugiere que la supresión de la PTH se debe más a la 25(OH)D libre que a la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, como habitualmente se sostiene. Los autores argumentan que se trata del primer estudio en demostrar que la 25(OH)D libre es un biomarcador útil de la bioactividad de la vitamina D.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, el tamaño reducido de la



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

muestra, con la posibilidad de introducción de sesgos. En segundo lugar, los participantes del estudio no tenían formas graves de hipovitaminosis D. Si el trabajo hubiera incluido solo sujetos con valores más bajos de 25(OH)D e hiperparatiroidismo, probablemente se hubiera podido observar un beneficio más pronunciado. En tercer lugar, el estudio duró solamente 10 semanas. Es sabido que los cambios en los valores de PTH pueden notarse recién después de varios meses.

En conclusión, el aporte complementario de vitamina D<sub>3</sub> aumentó las concentraciones de 25(OH)D total y libre en forma más pronunciada que la administración de vitamina D<sub>2</sub>. Los cambios en los valores de PTH se correlacionaron mejor con la modificación en la 25(OH)D libre.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154064](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154064)

#### 4 - Hiperparatiroidismo Secundario al Déficit de Vitamina D

López-Ramiro E, Rubert M, Mahillo I, de la Piedra C

IIS Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

[Hiperparatiroidismo Secundario al Déficit de Vitamina D]

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral 8(2):55-60, 2016

*En pacientes con hipovitaminosis D es frecuente el hallazgo de valores elevados de parathormona, aun en ausencia de signos clínicos de hiperparatiroidismo. El valor de vitamina D que mejor predice los valores elevados de la hormona es 24 ng/ml. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio adecuadamente validados.*

La asociación entre la hipovitaminosis D y el hiperparatiroidismo secundario es bien conocida. El déficit de vitamina D se relaciona también con osteoporosis, osteomalacia, raquitismo en los niños, enfermedades autoinmunes, cáncer y trastornos cardiovasculares. La parathormona (PTH) aumenta las concentraciones de calcio mediante la reabsorción ósea y el aumento de la producción en los riñones de 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]<sub>2</sub>D), que favorece la absorción intestinal del calcio, así como su reabsorción tubular en los riñones.

El hallazgo de concentraciones elevadas de PTH en el laboratorio clínico es frecuente, muchas veces acompañado de valores normales de la función renal, de calcio y de fósforo, lo que no permite convalidar el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario o secundario. La PTH elevada muchas veces coexiste con hipovitaminosis D; esta última se diagnostica mediante la medición del metabolito 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) que, hasta fecha reciente, no había

tenido una estandarización adecuada entre los distintos métodos utilizados en el laboratorio: radioinmunoensayo, electroquimioluminiscencia, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC [*high performance liquid chromatography*]) y espectrometría de masas en tándem (EMT). Actualmente, se ha puesto en marcha el *Vitamin D Standardization Program*, que ha creado calibradores de referencia a disposición de los fabricantes que proveen los equipos de medición. Estos calibradores están validados frente a la técnica de HPLC con EMT, que se considera la más exacta.

El objetivo de los autores de este estudio retrospectivo, descriptivo y transversal fue determinar, con técnicas estandarizadas, el valor de 25(OH)D por debajo del cual se produce una alteración en el aumento de la PTH.

#### Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en el laboratorio de bioquímica de un hospital de Madrid, España, y fue aprobado por el comité de ética de la institución. Se analizaron de manera consecutiva todas las muestras de sangre obtenidas de pacientes en quienes se había solicitado la medición de PTH, 25(OH)D, calcio y tasa de filtrado glomerular, en forma simultánea, entre mayo y noviembre de 2012. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con tasa de filtrado glomerular > 60 y valores séricos de calcio entre 8.4 y 10.5 mg/dl. Fueron excluidos los pacientes con insuficiencia renal. En una base de datos se registraron los valores de las variables en estudio (edad, sexo y resultados de laboratorio). Los datos permanecieron anónimos. No se solicitó consentimiento informado.

La determinación de PTH se realizó por electroquimioluminiscencia en un equipo automatizado que mide la hormona intacta, con la interferencia cruzada de la PTH truncada a nivel aminoterminal. Se consideraron alterados los valores de PTH > 70 pg/ml (el rango normal de referencia indicado por el fabricante está entre 14 y 70 pg/ml). La sensibilidad del método es de 5 pmol/ml, el coeficiente de variación intraanálisis es < 7% y el coeficiente de variación interanálisis, < 10%.

El valor de 25(OH)D se estableció mediante electroquimioluminiscencia en un autoanalizador. Este método fue adecuadamente validado respecto de la técnica de la HPLC con EMT. La sensibilidad del método es de 4 ng/ml, el coeficiente de variación intraanálisis es < 5% y el coeficiente de variación interanálisis, < 7%.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. La distribución por sexo se expresó en porcentajes, y la edad, en media y mediana. Se compararon las características de los pacientes con PTH > 70 pg/ml respecto de aquellos con valores < 70 pg/ml. Los valores de 25(OH)D se estratificaron en < 10, de 10 a < 24, de 24 a < 30 y ≥ 30.

Se utilizó la prueba de la *t* de Student, la de Mann-Whitney y la de *chi* al cuadrado. Para el análisis predictivo de los datos se elaboró una curva ROC, se calculó el área bajo la curva y se estimó la significación estadística, para determinar qué valor de 25(OH)D

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

indica con mayor sensibilidad y mayor especificidad un valor de PTH > 70 pg/ml.

## Resultados

Se consideraron elegibles 9225 pacientes; de estos, se excluyeron 5142. El estudio se realizó con 4083 sujetos; el 70% mujeres (n = 2858) y el 30% hombres (n = 1225). La media de edad del grupo fue de 60.6 años (desviación estándar: 15.29 años; mediana: 62 años; rango: 18 a 100 años). El 74% de los pacientes tuvo un valor de PTH ≤ 70 pg/ml (considerado normal) y el 26%, mayor de 70 pg/ml. El 46.4% de los pacientes presentaba valores de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml; el 20.9%, entre 24 y 30 ng/ml; el 30% de los pacientes tenía valores entre 10 y 23 ng/ml y el 2.7%, valores < 10 ng/ml.

Los valores de PTH no fueron diferentes entre hombres y mujeres; en cambio, sí difirieron según la edad: los pacientes con valores normales de PTH tenían 59.3 ± 15.5 años, mientras que aquellos con valores alterados tuvieron 64.6 ± 13.9 años (p < 0.001). Además, el grupo con valores alterados de PTH presentó una concentración significativamente menor de 25(OH)D que el grupo con un valor normal de PTH.

La curva ROC de los valores de 25(OH)D, según valores de PTH por debajo de 70 pg/ml o por encima de este valor, mostró una correlación positiva. El área bajo la curva fue 0.5962 (p < 0.0001). El valor de 25(OH)D que mejor predijo una concentración de PTH > 70 pg/ml fue 24 ng/ml. El 32.7% de los pacientes presentó valores de hipovitaminosis D (25[OH]D < 24 ng/ml); el 44.9% de este grupo tenía hiperparatiroidismo (PTH > 70 pg/ml). Al analizar la influencia de la edad entre los pacientes con 25(OH)D baja y PTH elevada, se observó que esta asociación fue más frecuente en pacientes de mayor edad (24% de los sujetos entre 18 y 40 años, 33.7% de aquellos entre 40 y 60 años y 49% entre los individuos mayores de 60 años). En cambio, el porcentaje de valores bajos de 25(OH)D fue similar en las distintas edades (33.2%, 31.7% y 32%, respectivamente).

## Discusión y conclusiones

Este estudio mostró una correlación inversa entre las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D y de PTH. El valor de 25(OH)D que tiene mayor especificidad y mayor sensibilidad para predecir un valor elevado de PTH es 24 ng/ml. En estudios previos, este valor se fijó en 18 ng/ml.

La determinación de la 25(OH)D tiene importancia clínica para los pacientes en los que se detecta hiperparatiroidismo sin causa aparente, ya que la hipovitaminosis D puede producir una alteración de la PTH, que se corrige con la administración complementaria de vitamina D. El hiperparatiroidismo causa diversas complicaciones, como osteoporosis. La utilización en el laboratorio de métodos no estandarizados para la medición de la vitamina D dificulta la comparación de los distintos estudios. Actualmente, se considera que la HPLC con EMT

es el método de referencia para determinar la concentración plasmática de vitamina D. Existen calibradores de referencia para validar otros métodos bioquímicos. En este estudio se utilizó el método de electroquimioluminiscencia, previamente validado. El porcentaje de pacientes con hipovitaminosis D que presenta hiperparatiroidismo ha sido variable en diferentes estudios. En el presente trabajo, los autores encontraron una prevalencia del 44.9% en el grupo completo.

En conclusión, el hallazgo de valores elevados de PTH entre los pacientes con hipovitaminosis D es frecuente, aun en ausencia de signos clínicos de hiperparatiroidismo. El valor de vitamina D que mejor predice una PTH > 70 pg/ml es 24 ng/ml. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio adecuadamente validados.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154068](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154068)

## 5 - Eficacia Clínica de los Bisfosfonatos para la Prevención de las Fracturas por Fragilidad: Reseña Sistemática y Metanálisis en Red

Sanderson J, Martyn-St James M, Davis S y colaboradores

University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido

[Clinical Effectiveness of Bisphosphonates for the Prevention of Fragility Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis]

Bone 89:52-58, Ago 2016

*Todos los tratamientos se asociaron con efectos beneficiosos sobre las fracturas y la densidad mineral ósea del cuello femoral, en comparación con el placebo. La eficacia de los tratamientos varió según los distintos criterios de valoración, pero las pruebas fueron insuficientes para diferenciar entre las intervenciones.*

La osteoporosis se caracteriza por la disminución en la masa ósea y el deterioro estructural del hueso, lo cual aumenta la susceptibilidad a fracturas por fragilidad, con consecuencias importantes tales como dolor intenso, discapacidad, pérdida de la independencia y hasta mortalidad. Se estima que esta enfermedad afecta a más de 3 millones de personas en el Reino Unido y, a nivel mundial, provoca más de 8.9 millones de fracturas anualmente. Los bisfosfonatos se utilizan para la prevención de las fracturas por fragilidad. Al respecto, el *National Institute for Health and Care Excellence* del Reino Unido recomienda el alendronato en las mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas, para la prevención primaria y secundaria, y el risedronato en aquellas con intolerancia al alendronato. Estas recomendaciones no incluyeron a la población masculina y no evaluaron al ibandronato o al ácido zoledrónico. La eficacia clínica en los ensayos aleatorizados y controlados de los bisfosfonatos se evalúa mediante la utilización de la incidencia

de fracturas como criterio principal de valoración (vertebrales, no vertebrales, de cadera y muñeca). Los metanálisis en red (MAR) permiten determinar la eficacia comparativa, ya que posibilitan un análisis completo de las pruebas existentes, directas e indirectas, provenientes de los estudios controlados y aleatorizados sobre los tratamientos disponibles. El objetivo de los autores fue realizar una reseña sistemática de las pruebas disponibles sobre la eficacia relativa de los bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico) para el tratamiento de la osteoporosis, y presentaron un MAR a partir de los ensayos controlados y aleatorizados en hombres y mujeres.

### Materiales y métodos

La reseña se realizó en concordancia con los principios generales recomendados por las normas PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline, entre otras, hasta septiembre de 2014. Además, se contactó a los expertos y se revisaron las referencias bibliográficas para identificar otros trabajos. Se incluyeron los estudios controlados y aleatorizados realizados en hombres y mujeres, que compararon el alendronato, el risedronato, el ibandronato y el ácido zoledrónico, entre sí o con placebo, o bien otros tratamientos no activos, y hubiesen informado como criterios de valoración a las fracturas y la densidad mineral ósea (DMO). Los criterios principales de valoración para el MAR fueron las fracturas de caderas, vertebrales, no vertebrales, de muñeca y de húmero proximal, así como las fracturas por fragilidad en otros sitios, y la DMO en el cuello femoral determinada por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). Los datos de los ensayos incluidos fueron extraídos por 2 revisores independientes mediante un formulario de extracción de los datos piloto. La calidad metodológica de los estudios controlados y aleatorizados incluidos se evaluó mediante los criterios de valoración del riesgo de sesgo de *Cochrane Collaboration*. Se realizó un MAR para cada uno de los cuatro tipos principales de fracturas y la DMO del cuello femoral, y se utilizó un modelo de efectos terapéuticos intercambiable. Cuando los criterios de valoración fueron las fracturas, los efectos terapéuticos se presentaron como *hazard ratios* (HR) con respecto al placebo; un HR inferior a 1 reflejó un menor riesgo de fracturas, con respecto al comparador. Para la DMO del cuello femoral, los efectos terapéuticos se presentaron como la diferencia en el porcentaje promedio de cambio con respecto a los valores iniciales, en comparación con placebo, después de 1.8 año de seguimiento, que fue la duración promedio de los estudios incluidos. Se evaluó la heterogeneidad en los efectos terapéuticos. El ajuste por el riesgo basal/respuesta se valoró con el método de Achana y col. Se determinó la incongruencia potencial entre las pruebas directas e indirectas según el método de Dias y col.

Los resultados se presentaron como mediana de los efectos terapéuticos, con los intervalos de confianza del 95% (IC) y los intervalos de predicción del 95%.

### Resultados

Se incluyeron en la reseña 46 ensayos controlados y aleatorizados. El alendronato se evaluó contra placebo en 17 estudios, el ibandronato por vía oral contra placebo en 3, y en 1 con la administración intravenosa. La administración diaria de ibandronato por vía oral se comparó frente la administración mensual en otro; el risedronato contra placebo en 12 y el ácido zoledrónico contra placebo en 4. En un ensayo se comparó al alendronato frente al ibandronato; en 5 trabajos se cotejó el alendronato contra el risedronato; en 1 el ácido zoledrónico contra el alendronato y en otro, el ácido zoledrónico frente al risedronato. La duración máxima de las investigaciones fue de 48 meses.

La evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane indicó una tasa de abandono de un 10% o más en el 63% de los estudios incluidos. Cinco ensayos informaron un diseño de tipo abierto o a simple ciego y se consideraron con alto riesgo de sesgo. La evaluación enmascarada de los criterios de valoración solamente se informó en el 29% de las investigaciones.

En total, 27 estudios aleatorizados y controlados aportaron datos adecuados sobre las fracturas y se incluyeron en el MAR, mientras que 35 brindaron datos adecuados para la inclusión en el MAR sobre la DMO del cuello femoral.

Con respecto a las fracturas vertebrales se contó con datos de 21 ensayos. Todos los tratamientos activos se asociaron con efectos beneficiosos con respecto al placebo. El ácido zoledrónico fue el que tuvo el mayor efecto terapéutico sobre las fracturas vertebrales (HR: 0.41, IC 95%: 0.28 a 0.56). Este fármaco fue probablemente el tratamiento más eficaz (probabilidad de 0.44 de ser el más eficaz), aunque las pruebas fueron insuficientes para diferenciar entre las intervenciones.

Se contó con datos sobre las fracturas no vertebrales de 14 estudios, y sobre las de muñeca en 7. Todos los tratamientos activos se asociaron con efectos beneficiosos, en comparación con el placebo. El mayor efecto terapéutico para las fracturas no vertebrales y de muñeca se observó con el risedronato (HR: 0.72, IC 95%: 0.54 a 0.89 y HR: 0.76, IC 95%: 0.44 a 1.25, respectivamente). El risedronato fue probablemente el tratamiento más eficaz (probabilidad 0.47 y 0.43, respectivamente), pero las pruebas fueron insuficientes como para diferenciar entre las intervenciones. Aportaron datos sobre las fracturas de cadera 10 investigaciones. Todos los tratamientos activos se asociaron con efectos beneficiosos con respecto al placebo. El mayor efecto terapéutico para las fracturas de cadera se observó para el alendronato (HR: 0.78, IC 95%: 0.45 a 1.28). Este fármaco tuvo una probabilidad de 0.36 de ser el más eficaz, pero los datos fueron insuficientes para diferenciar entre los tratamientos.

De los 35 ensayos que aportaron datos sobre la DMO en el cuello femoral, 6 incluyeron solo a hombres, 26 solamente a mujeres y 3 a ambos. Todos los tratamientos activos se asociaron con efectos beneficiosos, en comparación con el placebo. El ácido zoledrónico se relacionó con el mayor efecto en el porcentaje de cambio en la DMO (3.20, IC 95%: 2.51 a 3.85), con una probabilidad de 0.44 de ser el más eficaz, aunque las pruebas fueron insuficientes para diferenciar entre los tratamientos. No hubo variaciones en cuanto al efecto terapéutico según el sexo o la edad.

### Discusión y conclusión

Comentan los autores que la reseña sistemática se basó en métodos rigurosos. Debe evaluarse la calidad metodológica de la información cuando se interpretan los resultados. Se incluyeron los ensayos aleatorizados y controlados que evaluaron las dosis de bisfosfonatos aprobadas en el Reino Unido para hombres y mujeres, pero un número escaso de ellos se limitó solamente a los hombres y la inclusión de población masculina es deseable en investigaciones futuras.

En conclusión, todos los tratamientos se asociaron con efectos beneficiosos sobre las fracturas y la DMO del cuello femoral, en comparación con el placebo. La eficacia de los tratamientos varió según los distintos criterios de valoración, pero las pruebas fueron insuficientes para diferenciar entre las intervenciones. Hubo algún grado de heterogeneidad en los efectos terapéuticos entre los estudios, lo cual indica efectos terapéuticos diferenciales según las características de las investigaciones. No hubo indicios de efectos terapéuticos diferentes con respecto a la edad o el sexo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154083](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154083)

## 6 - Comparación del Efecto Antirresortivo de la Terapia Hormonal e Ibandronato en Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis, mediante la Evaluación de los Niveles de Telopéptido C del Colágeno Tipo I

Srividhya N, Singh N, Rajaram S y colaboradores

University College of Medical Sciences & Guru Tegh Bahadur Hospital, Nueva Delhi, India

[Comparison of Antiresorptive Effect of Hormone Therapy and Ibandronate in Postmenopausal Osteoporotic Women by Assessing Type I Collagen C-Telopeptide Levels]

Post Reproductive Health 21(2):48-55, Jun 2015

*Los efectos beneficiosos del ibandronato sobre la osteoporosis, evaluados por la densidad mineral ósea y los niveles de telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I, fueron más significativos con respecto a la terapia hormonal.*

La menopausia, con la deficiencia de estrógenos que provoca, causa numerosos efectos, entre ellos,

la osteoporosis. La Organización Mundial de la Salud define a la osteoporosis por un valor de densidad mineral ósea (DMO) inferior a 2.5 desviaciones estándares (DE) de la media para los adultos jóvenes del mismo sexo (puntaje T). La DMO es un predictor sólido e independiente de riesgo de fracturas, pero no permite evaluar el recambio óseo. La tasa de recambio óseo puede medirse por marcadores bioquímicos en un período de 3 a 6 meses. De este modo, los marcadores bioquímicos permiten el control temprano de los efectos antirresortivos, mientras que los cambios en la DMO son de escasa magnitud durante años. Entre los marcadores de resorción ósea, el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX) es un indicador con alta sensibilidad. Se libera mediante degradación proteolítica mediada por catepsina de la cadena alfa 1 del CTX durante la resorción osteoclástica y se evalúa por enzimoimmunoanálisis (ELISA).

El objetivo de este estudio fue comparar los efectos de la terapia hormonal y el ibandronato por vía oral en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, mediante la medición de la DMO y los productos de degradación del CTX con ELISA *Crosslaps*<sup>TM</sup> en suero.

### Materiales y métodos

El diseño del estudio fue aleatorizado y comparativo y se realizó en un centro de atención terciaria del norte de la India, entre octubre de 2011 y abril de 2013. Participaron 60 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, de más de 40 años, con menopausia natural o quirúrgica (más de 3 meses de la cirugía) y una DMO < -2.5 DE del puntaje Z/puntaje T. Las mujeres se dividieron al azar en dos grupos de 60 participantes cada uno: el grupo 1 recibió terapia hormonal y el grupo 2, ibandronato. La terapia hormonal consistió en estrógenos equinos conjugados (EEC) en dosis de 0.625 mg, y acetato de medroxiprogesterona en dosis de 2.5 mg (en las pacientes con menopausia quirúrgica solo se administraron los EEC) por día durante 6 meses. El grupo 2 recibió ibandronato por vía oral en dosis de 150 mg una vez por mes durante 6 meses. Ambos grupos recibieron 500 mg de carbonato de calcio por día. Se recomendaron modificaciones alimentarias y en el estilo de vida.

Se realizó la evaluación de los síntomas menopáusicos por el puntaje de Kupperman. En ambos grupos se recolectaron muestras de sangre en ayunas y en el suero se realizó ELISA de tipo sándwich entre el antígeno y su anticuerpo homólogo. Se realizó una curva estándar y se midieron los niveles de los productos de degradación del CTX mediante ELISA *Crosslaps*<sup>TM</sup> en suero. La DMO se determinó mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). Mensualmente, se programaron visitas para evaluar la adhesión terapéutica y registrar los efectos adversos, como el sangrado irregular, la presencia de nódulos mamarios o de cualquier tipo de alergias.

Los criterios principales de valoración fueron el porcentaje de disminución en los niveles de CTX medidos por ELISA y el porcentaje de incremento en la DMO después de 6 meses de tratamiento en ambos

grupos. El criterio secundario de valoración fue el alivio de los síntomas menopáusicos, determinado por el puntaje de Kupperman antes del tratamiento y después de este, en ambos grupos.

Los datos cuantitativos se analizaron mediante la prueba de la *t* pareada para la comparación dentro de cada grupo, antes de los tratamientos y después de estos, y la prueba de la *t* para muestras independientes para las comparaciones entre los dos grupos. Se calculó el porcentaje del coeficiente de variación para la DMO y los niveles séricos de CTX en ambos grupos. Los datos cualitativos se analizaron mediante la prueba de McNemar-Bowker con la correlación de Bonferroni para el puntaje de Kupperman y la prueba de Fisher para otros síntomas menopáusicos.

## Resultados

Los dos grupos concordaron en la edad, la edad de la menopausia, los años de menopausia y el índice de masa corporal. Treinta y cinco mujeres tuvieron menopausia natural y el resto, menopausia quirúrgica; la edad de la menopausia fue de 46 y 43 años, respectivamente.

La sequedad vaginal y los cambios cutáneos mejoraron significativamente con la terapia hormonal convencional, sin modificaciones con el ibandronato. Los síntomas menopáusicos más frecuentes fueron debilidad (95%), artralgia/mialgia (86.6%), sofocos (78.3%), parestesia (61%) y melancolía (50%). Se comprobó una mejoría significativa en ambos grupos en los puntajes de Kupperman después del tratamiento, en todos los síntomas con la terapia hormonal, y solo para la parestesia, el insomnio, la debilidad y la artralgia/mialgia en el grupo de ibandronato.

El ibandronato produjo una mejoría más pronunciada en la DMO a los 6 meses de tratamiento (7.9%) que la terapia hormonal (4.3%); la diferencia fue estadísticamente significativa. Hubo una disminución significativa en los niveles de CTX en ambos grupos después de 6 meses de tratamiento, que fue más pronunciada después de la terapia con ibandronato (41.5% contra 4.6%,  $p < 0.01$ ).

## Discusión y conclusión

Señalan los autores que la prevalencia de osteoporosis es alta en mujeres posmenopáusicas en la India, con cifras que varían entre el 50% y el 70%. La osteoporosis se asoció con una tasa de fracturas 4 veces superior a la DMO normal y la osteopenia con una tasa de 1.8 vez más. Se estima que la mitad de las mujeres menopáusicas tiene menor DMO; asimismo, la prevalencia de osteoporosis aumenta con la edad y llega al 70% por encima de los 80 años. La DMO es un predictor sólido e independiente del riesgo de fracturas, pero no es útil para valorar el recambio óseo. Este último se evalúa por los marcadores bioquímicos de formación y degradación ósea. Entre los marcadores de resorción ósea, el CTX es un indicador altamente sensible y eficaz de recambio óseo. Los cambios en la DMO son de escasa magnitud y, habitualmente, se ponen de manifiesto cada 1 a 2 años, mientras que la

tasa de recambio óseo puede determinarse mediante CTX en un período de 3 a 6 meses.

El ibandronato es un bisfosfonato con mínimos efectos adversos gástricos y duración de acción prolongada, lo cual mejora la adhesión terapéutica. En la presente investigación se observó una mejoría en los puntajes de Kupperman, tanto con ibandronato como con la terapia hormonal, pero la mejoría fue más pronunciada, de modo significativo, con esta última. La mejoría en los puntajes de Kupperman con el ibandronato puede deberse a que algunos síntomas incluidos, como la debilidad, las parestesias, las artralgias y las mialgias pueden mejorar con este agente. Lo opuesto ocurrió cuando se comparó el efecto antirresortivo. De esta forma, el ibandronato mostró un efecto superior en la DMO, en comparación con la terapia hormonal (7.9% contra 4.3%), y los cambios en los niveles de CTX fueron más notorios (41.5% contra 4.6%, respectivamente). Estos datos demostraron que los niveles de CTX pueden utilizarse para predecir el efecto antirresortivo en un corto período, en comparación con la DMO.

Las fortalezas de este estudio son la aleatorización a los dos grupos terapéuticos, la uniformidad de los datos, el tamaño adecuado de la muestra y la concordancia entre los grupos para eliminar los factores de confusión. Como limitaciones se señalan la ausencia de evaluaciones seriadas en la DMO y los niveles de CTX, el tamaño de la muestra y la corta duración del seguimiento.

En conclusión, los efectos beneficiosos del ibandronato sobre la osteoporosis, evaluados por la DMO y los niveles de CTX, fueron más significativos con respecto a la terapia hormonal. El ibandronato podría utilizarse como un sustituto de la terapia hormonal en las mujeres con osteoporosis. Es necesaria la realización de estudios de mayor tamaño y con un período de seguimiento más prolongado para confirmar estos hallazgos.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/154063](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/154063)

### 7 - Determinación de la Eficacia Terapéutica de la Teriparatida Semanal

Shiraki M, Ueda S, Nakamura T y colaboradores

**Osteoporosis International** 27(10):3057-3062, Oct 2016

La osteoporosis aumenta el riesgo de fracturas por fragilidad ósea, debido a la disminución en la fuerza del hueso, en hombres mayores y mujeres posmenopáusicas. Su tratamiento está dirigido a la prevención de este tipo de fracturas. Las fracturas por fragilidad aumentan con la edad avanzada, la disminución en la densidad mineral ósea (DMO) y la mayor prevalencia de fracturas. Si bien el cambio en la DMO tiene limitaciones, es útil para evaluar la respuesta al tratamiento de la osteoporosis, tanto en los estudios clínicos como a nivel individual, pero no siempre refleja la prevención de las fracturas.

En 2012, el *Scientific Task Force Group* de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) propuso el concepto del cambio mínimo significativo (CMS) en cada medición de DMO como criterio de determinación del fracaso del tratamiento. Según los autores, pocos estudios utilizaron los criterios del IOF para establecer la eficacia del tratamiento a nivel individual. Por ello, se propusieron evaluar si el criterio del IOF y el valor absoluto de DMO de -2.5 desviaciones estándares (DE) de la media del paciente adulto pueden utilizarse para evaluar el fracaso o la eficacia del tratamiento en un subgrupo de pacientes que participaron del ensayo *Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research* (TOWER).

Las respuestas al tratamiento se analizaron según los datos del ensayo TOWER original, realizado en Japón, de diseño aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo. En esta investigación, los participantes con osteoporosis fueron divididos al azar para recibir inyecciones de teriparatida por vía subcutánea, una vez por semana, en dosis de 56.5 µg, o placebo. Además, todos los participantes recibieron suplementos por vía oral, una vez por día, con 610 mg de calcio, 400 UI de vitamina D y 30 mg de magnesio. Para el presente análisis del estudio TOWER se incluyeron las mujeres posmenopáusicas sometidas a mediciones de la DMO lumbar o del cuello femoral al inicio y en 2 oportunidades después de comenzada la administración de los regímenes terapéuticos.

Fueron excluidos los individuos con antecedentes de tratamiento con bisfosfonatos en las últimas 52 semanas u otros agentes antiosteoporóticos en las últimas 8 semanas.

Del estudio original se analizaron los datos basales referidos a la edad, el peso y la estatura. La DMO lumbar y del cuello femoral se midió mediante absorciometría de rayos X de energía dual al inicio y a las 24, 48 y 72 semanas luego del comienzo del tratamiento. Las fracturas vertebrales incidentales se

identificaron mediante el método semicuantitativo en radiografías laterales de la columna. La respuesta terapéutica se definió por medio de los criterios de la IOF. Los coeficientes de variación (CV) fueron del 2% para la DMO lumbar y del 1.6% para la DMO del cuello femoral. Los CMS fueron de 1.19 vez para la evaluación de los casos individuales, con una confianza del 80%. Por ende, se consideró que el tratamiento fracasó ante un porcentaje de cambio en la DMO < -2.4%, se estableció la eficacia terapéutica con un porcentaje de cambio igual o superior a +2.4% para la DMO lumbar, con cifras respectivas < -1.9% e iguales o superiores a +1.9% para la DMO del cuello femoral. También, se utilizó como criterio de valoración de la eficacia terapéutica el cambio absoluto sobre la base de una DMO en la última observación superior a -2.5 DE de la media del paciente adulto. Para evaluar la eficacia terapéutica de la teriparatida en la osteoporosis se calculó el número necesario de pacientes a tratar (NNT).

Las diferencias significativas entre los grupos se determinaron por análisis de varianza o la prueba de chi al cuadrado. Las correlaciones se analizaron por el coeficiente de correlación de Pearson. El porcentaje de respuesta terapéutica se calculó a las 24, 48 y 72 semanas desde el comienzo del tratamiento. Por último, se evaluó la relación entre los criterios de respuesta de la DMO y el número de fracturas vertebrales incidentales.

Se incluyeron en el análisis 317 participantes del ensayo original TOWER. Las características basales, como la edad, el índice de masa corporal y la DMO, no fueron diferentes entre los grupos de teriparatida (n = 145) y placebo (n = 172). Se produjeron fracturas vertebrales incidentales en 20 participantes (11.6%) del grupo placebo y en 4 (2.8%) del grupo de teriparatida (p = 0.003). El NNT fue de 11.4. A las 72 semanas y según el CMS, la terapia con teriparatida fue eficaz en el 79.2% de las participantes para la DMO lumbar y en el 44.1% para la DMO del cuello femoral. La eficacia del tratamiento en ambos sitios fue del 35.1%. También a las 72 semanas, la correlación en el porcentaje de cambio entre la DMO lumbar y del cuello femoral en el grupo de teriparatida fue significativa, pero muy baja, e indicó que el efecto del fármaco sobre la DMO se observó principalmente en la zona lumbar. Según el cambio absoluto, la terapéutica fue eficaz en el 50.5% de las participantes para la DMO lumbar y en el 39.6% para la DMO del cuello femoral. En el 27.7% de las participantes se verificó la eficacia terapéutica cuando se consideraron ambos sitios. El 41.3% de las mujeres logró la recuperación de la DMO en cada sitio de medición. Se halló menor incidencia de fracturas vertebrales en las pacientes en las que

se logró la eficacia terapéutica en la DMO lumbar. La incidencia de fracturas vertebrales fue inferior en las mujeres con una DMO igual o superior a -2.5 DE en la última observación. Con la utilización de los CMS se detectó la eficacia terapéutica en las fases iniciales del tratamiento, que aumentó con la duración de este.

Según los autores, los resultados del presente estudio demostraron que, con la utilización del criterio del CMS para la DMO lumbar, la tasa de eficacia del tratamiento con teriparatida semanal aumentó con la duración de la terapia y llegó al 79.2% a las 72 semanas. Además, la mitad de las participantes alcanzó la eficacia terapéutica cuando se consideró el cambio absoluto en la DMO lumbar. Los cambios en la DMO del cuello femoral fueron de menor magnitud, en comparación con los observados a nivel lumbar. Por ello, los investigadores consideran que la DMO lumbar mostró una respuesta terapéutica más clara. En la presente investigación, la eficacia o el fracaso del tratamiento determinado por el criterio de CMS para la DMO lumbar indicó un incremento en la tasa de eficacia terapéutica que dependió del tiempo y que puede constituir un indicador temprano de respuesta al tratamiento. El cambio absoluto en la DMO lumbar a las 72 semanas, que refleja una incidencia significativamente inferior de fracturas, puede ser útil para evaluar la reducción en el riesgo de fracturas vertebrales. El NNT con teriparatida semanal fue de 11.4, mientras que en informes previos los NNT para los fármacos utilizados para la osteoporosis variaron entre 9 y 21 para evitar una nueva fractura vertebral en un período de 3 años. En comparación con publicaciones previas, el NNT de la teriparatida semanal en el estudio TOWER fue inferior, a pesar de la mayor duración de la investigación, que fue de 72 semanas, lo que indica que esta droga es eficaz para la osteoporosis.

Las inyecciones de teriparatida semanal se realizan en el ámbito hospitalario, con lo cual la adhesión a la administración del fármaco es del 100% y el fracaso terapéutico es extremadamente raro en las fases iniciales.

Como limitaciones de la investigación se señalan el número escaso de participantes y la baja incidencia de fracturas vertebrales en la muestra estudiada.

En conclusión, el criterio del CMS para la DMO lumbar puede ser un marcador útil de eficacia o fracaso terapéutico durante las fases iniciales de tratamiento a nivel individual. Además, se confirmó la utilidad del criterio del cambio absoluto en la DMO para evaluar la eficacia terapéutica, ya que refleja la incidencia de fracturas. Según los investigadores, podría ser más eficiente la utilización de ambos criterios para la evaluación terapéutica y la selección más apropiada de los fármacos disponibles.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/resiic.php/154069](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/154069)

## 8 - Prevalencia de Fracturas Vertebrales en Mujeres de 50 Años o más

van den Berg M, Verdijk N, Verdijk N, Pop V y colaboradores

*Maturitas* 70(1):74-79, Sep 2011

Se estima que, durante toda la vida, las fracturas osteoporóticas afectan a una de 2 mujeres y a 1 de 5 hombres, con la consiguiente morbilidad, mortalidad y disminución de la calidad de vida a nivel individual y con costos importantes para los sistemas de salud. Entre los factores de riesgo de fracturas futuras, el más importante e independiente es la fractura vertebral (FV). Aproximadamente, el 20% de las mujeres con una FV tendrá otra al año siguiente y, luego de la primera FV, el riesgo de FV subsiguientes se incrementa 3 a 5 veces, en tanto que el de fracturas no vertebrales aumenta 2 veces. El método diagnóstico de referencia para el diagnóstico de las FV es la radiografía de columna, ya que solo en una de 3 FV hay signos y síntomas agudos. Se demostró que, en las mujeres, el 21% de las FV no diagnosticadas puede identificarse en la atención primaria con el uso de radiografías de columna. Otro método utilizado en la detección es la evaluación de las FV (EFV), que se realiza con un dispositivo de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), que permite la valoración combinada de la densidad mineral ósea (DMO) y las FV. En comparación con las radiografías de columna, la dosis de radiación utilizada en la EFV es inferior y la tasa de detección es válida; además, la técnica es más conveniente para las pacientes.

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de FV desconocidas previamente, identificadas por EFV, en mujeres de 50 años o más, en la atención primaria en los Países Bajos. Además, se analizó su impacto en el riesgo de fracturas.

Las participantes fueron convocadas al estudio entre septiembre de 2006 y junio de 2007 mediante avisos en los diarios locales y volantes colocados en las prácticas médicas generalistas de los Países Bajos. Fueron elegidas las mujeres de 50 años o más con factores clínicos de riesgo (FCR) para fracturas osteoporóticas, sin tratamientos previos para la osteoporosis y sin diagnóstico anterior de FV. Un total de 566 mujeres holandesas, de 50 años o más (edad promedio de 69 años), fue incluido en el estudio. Se midió la DMO y se efectuó la EFV por DXA. De acuerdo con las normas holandesas de osteoporosis, los FCR de fracturas osteoporóticas comprendieron el uso prolongado de dosis altas de corticoides (> 7.5 mg equivalentes de prednisona por día, por más de 3 meses), el antecedente de fractura después de los 50 años y de fractura de cadera en un familiar de primer grado, el peso inferior a los 60 kg, el índice de masa corporal (IMC) y el sedentarismo (menos de 15 minutos por día de actividad física). La DMO y la EFV se midieron con el sistema DXA W Hologic. La DMO se evaluó en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral izquierdo, y se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para

definir la osteoporosis (puntaje  $T \leq -2.5$  desviaciones estándares [DE]), la osteopenia (puntaje  $T < -1$  DE y  $> -2.5$  DE) y la DMO normal (puntaje  $T \geq -1$  DE). Las FV se definieron según el método semicuantitativo de Genant. En este estudio se consideraron solamente las FV moderadas y graves, ya que son las que tienen mejor valor predictivo de fracturas futuras. Además, se realizó una distinción entre el sitio (columna torácica o lumbar) y el tipo de fractura (en cuña, bicóncava o por aplastamiento). Según las normas holandesas de 2002, los pacientes con un puntaje  $T \leq -2.5$  DE o con una FV o más deben recibir tratamiento para la osteoporosis.

Se utilizaron estadísticas descriptivas para evaluar la tasa de FV según la DXA y la EFV. Para analizar las diferencias estadísticas entre las mujeres con FV y sin ellas se utilizó la prueba de la *U* de Mann-Whitney. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para evaluar la relevancia del número de FCR presentes para las FV desconocidas, después del ajuste por la edad, el IMC, el uso de corticoides, los antecedentes de fracturas previas después de los 50 años, las fracturas de cadera en un familiar de primer grado y el sedentarismo.

Ciento veinte mujeres (21%), 44 de ellas con FV y 76 sin ellas, recibieron el diagnóstico de osteoporosis de acuerdo con las mediciones de DMO por DXA y fueron elegidas para recibir tratamiento según las normas holandesas. Sobre la base de la EFV, 174 mujeres (31%) tuvieron una (70%) o más (30%) FV moderadas a graves; en el 94% ( $n = 163$ ), las fracturas fueron moderadas y solo en el 6% ( $n = 11$ ) fueron graves. El 81% de las fracturas fue en cuña; el 14%, bicóncavas y el 5%, por aplastamiento. En cuanto al sitio de la fractura, el 78% se produjo en la columna torácica y el 22%, en la columna lumbar. Las mujeres que tuvieron una fractura en cuña fueron significativamente menores en comparación con aquellas con otros tipos de fracturas ( $p = 0.008$ ), mientras que no hubo diferencias significativas con respecto al sitio de la fractura (torácica o lumbar).

De las 174 mujeres con una FV, 44 (25%) recibieron el diagnóstico de osteoporosis. Cuando se realizó la EFV, 130 mujeres fueron elegidas para el tratamiento de la osteoporosis sobre la base de la presencia de una FV o más, además de las identificadas por DXA en el diagnóstico de la osteoporosis por la DMO. El número total de pacientes elegidas para el tratamiento, sobre la base de la combinación de DMO por DXA ( $n = 120$ ) y EFV ( $n = 130$ ), fue de 250 (44%). Los análisis adicionales indicaron que las mujeres con una FV o más fueron mayores y tuvieron un IMC más alto, DMO y puntajes *T* inferiores en el cuello femoral y la cadera total y un factor de riesgo en comparación con la presencia más frecuente de 2 factores de riesgo en las participantes sin FV. En el análisis de regresión logística múltiple, el número de FCR no influyó significativamente sobre el riesgo de una FV luego del ajuste por la edad, el IMC, el uso de corticoides, los antecedentes de una fractura después de los 50 años o fracturas de cadera en un familiar de primer grado y el sedentarismo. No obstante, el IMC tuvo un efecto significativo sobre la presencia de una FV.

Según los autores, los resultados de la presente investigación demostraron un porcentaje elevado de FV previamente desconocidas (31%) en las mujeres de 50 años o más con FCR en la atención primaria, sometidas voluntariamente a la realización de DXA y EFV. En los estudios previos se documentó una prevalencia elevada de FV, del orden del 25% al 39%, en mujeres de más de 50 años.

Entre las participantes que habían tenido una FV, el 75% no recibió el diagnóstico de osteoporosis según la definición de la OMS. Sobre la base de un puntaje  $T \leq -2.5$  DE en el fémur o la columna lumbar, 120 mujeres (21%) fueron elegidas para recibir tratamiento para la osteoporosis, mientras que cuando se utilizó la EFV, se identificaron 130 participantes para ser tratadas por la presencia de FV. Cuando la EFV se agregó a las mediciones de DMO, 250 mujeres, en comparación con 120 pacientes, requirieron tratamiento para la osteoporosis, lo que indicó un incremento en más de 2 veces. Estos datos destacaron la necesidad de realizar la EFV en las mujeres derivadas para mediciones por DXA en la atención primaria.

Otro hallazgo destacable del presente ensayo fue que las mujeres con FV tuvieron un IMC significativamente superior al de aquellas sin FV, cuando con frecuencia se describe una relación opuesta. Por último, el número de FCR presentes no influyó sobre el riesgo de FV en la muestra del estudio.

En conclusión, la prevalencia de FV desconocidas en forma previa, detectadas en la EFV, en mujeres de 50 años o más con FCR en la atención primaria de los Países Bajos, fue inesperadamente alta. Cuando se utilizaron las mediciones de DMO, solo la mitad de las mujeres elegidas para recibir tratamiento para la osteoporosis lo recibirían. Por ello, los autores recomiendan la EFV en las mujeres de 50 años o más derivadas para realización de DXA.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154070](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154070)

## 9 - Odanacatib y Mineralización de la Matriz Ósea

Misof B, Roschger P, Duong L y colaboradores

**Bone Reports** 5:62-69, Dic 2016

El odanacatib es un inhibidor selectivo y reversible de la cathepsina K, enzima que media la degradación del colágeno tipo I en los osteoclastos, y es utilizado para el tratamiento de enfermedades en las que hay gran recambio de la masa ósea, como la osteoporosis de la posmenopausia. En varios estudios preclínicos se confirmó la eficacia de distintas formulaciones de odanacatib: en conejos con deficiencia estrogénica y monos *Rhesus* ooforectomizados este fármaco se asoció con prevención de la pérdida de masa ósea, con efectos diferentes del alendronato. Su uso se relacionó, además, con mayor densidad mineral ósea (DMO), en forma proporcional a la dosis, y mayor

cortical femoral por preservación de la formación endocortical de hueso y mayor aposición en el periostio. En ensayos clínicos en fase III se observó que este compuesto aumenta el índice de masa corporal en la columna lumbar y la cadera en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, y se asoció con mayor grosor de la cortical en el radio, la tibia y la cadera.

Existe poca información sobre la calidad de la masa ósea relacionada con el uso de odanacatib, factor importante puesto que el grado de mineralización y su heterogeneidad determinan la elasticidad y la rigidez intrínsecas, además de otras características mecánicas del hueso.

El objetivo del presente estudio fue evaluar las características de la mineralización de la matriz ósea a nivel estructural mediante el uso de retrodispersión cuantitativa de electrones (qBEI [*quantitative backscatter electron imaging*]).

Se utilizaron 64 primates hembras no humanas (monos *Rhesus*) ooforectomizadas que fueron distribuidas al azar en cuatro grupos: placebo, 2 mg/kg de odanacatib, 4 mg/kg del fármaco o 30 µg/kg por semana de alendronato (grupos 1, 2, 3 y 4, respectivamente). Se inició la intervención 10 días después de la ooforectomía, para la prevención de la pérdida de masa ósea. Se utilizó un quinto grupo de animales no ooforectomizados como control, pareados por edad y peso corporal. Todos los grupos fueron expuestos a una dieta rica en proteínas, calcio, fosfato y vitamina D, y se inyectaron marcadores con fluorocromos para calceína y tetraciclina (tras 12 y 20 meses de tratamiento, respectivamente, con dos dosis separadas por 2 semanas).

Se tomaron muestras de la sexta vértebra lumbar y la tibia de 30 animales seleccionados al azar para analizar la distribución de la DMO mediante qBEI. Se tomaron medidas y se realizaron cálculos de histomorfometría de hueso trabecular y cortical en forma estandarizada. Tras 12 meses se midieron los índices dinámicos de todas las muestras, excepto por 4, que fueron excluidas por errores en el etiquetado. Se utilizó análisis de varianza, la prueba de Kruskal-Wallis con la de Fisher o la de Dunn y la de Spearman o Pearson para el análisis estadístico, y se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

El uso de odanacatib y alendronato se asoció con modificación de la distribución de la DMO sobre el hueso trabecular, con mayor densidad de la mineralización en comparación con el grupo 1. Se detectaron diferencias significativas en todos los parámetros de DMO trabecular en las vértebras y las tibias entre los grupos expuestos a fármacos, con mayor media y máximo de mineralización en el histograma de la DMO y menor ancho (indicador de heterogeneidad de la matriz de mineralización) y fracción de áreas del hueso con baja mineralización, en comparación con el grupo 1. No se observaron diferencias significativas entre los parámetros de DMO en los grupos 2, 3 y 4 ( $p > 0.05$  en todos los casos), excepto por el máximo de mineralización en la

metáfisis de la tibia, que fue mayor en el grupo 3, en comparación con el 2 ( $p < 0.05$ ).

Se halló una diferencia significativa en cuanto a la DMO de osteonas (mayor media de mineralización), y no significativa en el hueso cortical primario de la tibia en las muestras de monos tratados, en comparación con el grupo 1. Tras 12 y 20 meses de tratamiento, el uso de 4 mg/kg de odanacatib o de alendronato se asoció con menor superficie de mineralización trabecular por superficie ósea, en comparación con el grupo 1, con gran variación interindividual; en el hueso trabecular vertebral hubo alta correlación entre este factor y los parámetros de DMO. Se detectó, además, correlación entre niveles bajos de mineralización en el hueso cortical primario y la superficie de mineralización endocortical por superficie ósea total.

En el presente estudio se sometió a monos *Rhesus* a 20 meses de tratamiento con odanacatib en dosis de 2 o 4 mg/kg, o bien al uso de alendronato, y se observaron mayores densidades de mineralización en compartimentos trabeculares y osteonales en la distribución de la DMO. No se halló beneficio en la matriz de mineralización del hueso primario de la tibia; las reducciones en la superficie de mineralización trabecular por superficie ósea asociadas con el tratamiento se correlacionaron con mayor grado y menor heterogeneidad de mineralización. Estos resultados fueron congruentes con la acción antirresortiva de los bisfosfonatos, con mayor máximo y media de mineralización relacionados con la prolongación de la mineralización secundaria en unidades estructurales óseas. La fracción de áreas del hueso con baja mineralización se redujo considerablemente debido a la formación de nuevas unidades de este tipo durante el tratamiento. La reducción del recambio óseo se asocia, además, con menor heterogeneidad de la matriz de mineralización, fenómeno observado como un menor ancho en el diagrama de distribución en los sujetos tratados con odanacatib o alendronato.

En este trabajo, ambos fármacos se asociaron con efectos similares sobre la distribución de la DMO, si bien los mecanismos de acción sobre el recambio óseo son diferentes. No se detectaron diferencias significativas entre las dosis de odanacatib utilizadas, excepto por un menor máximo de mineralización trabecular metafisaria en los animales tratados con la menor dosis.

Los autores concluyen que el odanacatib se asoció con mayor grado y menor heterogeneidad de la mineralización de la matriz ósea en compartimentos trabeculares y osteonales (intracorticales) cuando se utilizó como prevención de la pérdida de hueso relacionada con la reducción de estrógenos. Tras 20 meses de tratamiento, el uso de dosis de este fármaco de 2 o 4 mg/kg se relacionó con efectos similares, y la acción sobre la columna y la tibia no fue significativamente diferente del uso de alendronato.

# Contacto directo

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 18 (2017) 27

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

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

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

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

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

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

## con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Variaciones de la densidad y de la concentración...	● Dr. M. Marco Hernández. Unidad de Crecimiento, Hospital Militar Gómez Ulla, Madrid, España
1	Terapia Combinada de Teriparatida y Denosumab...	● Dr. L. Idolazzi. Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Verona, 37126, Verona, Italia
2	Guías para el Diagnóstico, la Prevención...	● Dra. M. S. Larroudé. Servicio de Reumatología, Hospital César Milstein, Buenos Aires, Argentina
3	Efectos de las Dosis Altas de Vitamina D <sub>2</sub> ...	● Dr. A. Shieh. University of California, Los Angeles, California, 90095, EE.UU.
4	Hiperparatiroidismo Secundario al Déficit..	● Dra. C. de la Piedra. Fundación Jiménez Díaz, 28040, Madrid, España
5	Eficacia Clínica de los Bisfosfonatos...	● Dra. J. Sanderson. Health Economics and Decision Science, School of Health and Related Research, University of Sheffield, S1 4DA, Sheffield, Reino Unido
6	Comparación del Efecto Antirresortivo de la Terapia...	● Dr. N. Singh. Department of Obstetrics and Gynaecology, University College of Medical Sciences & Guru Tegh Bahadur Hospital, Dilshad Garden, 110095, Nueva Delhi, India
7	Determinación de la Eficacia Terapéutica...	● Dr. M. Shiraki. Department of Internal Medicine, Research Institute and Practice for Involutional Diseases, 399-8101, Nagano, Japón
8	Prevalencia de Fracturas Vertebrales en Mujeres...	● Dra. M. von den Berg. Center of Research on Psychology in Somatic Diseases, Tilburg University, PO Box 90153, Tilburg, Países Bajos
9	Odanacatib y Mineralización de la Matriz Ósea	● Dr. B. M. Misof. Ludwig Boltzmann Institute of Osteology, Hanusch Hospital, Viena, Austria

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 18 (2017) 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	¿Qué efecto tiene el denosumab?	A) Afecta la absorción intestinal de vitamina D. B) Bloquea la unión del ligando RANK a su receptor. C) Es un análogo de la parathormona. D) Modifica la acción de los osteoblastos.
2	¿Cuáles de las siguientes son características de la osteoporosis inducida por corticoides?	A) La pérdida de masa ósea se produce precozmente. B) El riesgo de fracturas se relaciona con la dosis y la duración del tratamiento. C) Se produce la inhibición de la formación ósea. D) Todas las respuestas son correctas.
3	¿Cuál de los siguientes eventos no se asocia con hipovitaminosis D?	A) Fracturas por fragilidad ósea. B) Aumento de la secreción de la hormona paratiroidea. C) Disminución de la secreción de la hormona tiroidea. D) Disminución de la absorción intestinal de calcio.
4	¿Cuál de los siguientes trastornos está asociado con hipovitaminosis D?	A) Enfermedades autoinmunes. B) Neoplasias. C) Enfermedades cardiovasculares. D) Todas son correctas.
5	¿Cuáles son las recomendaciones del <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> del Reino Unido como primera elección sobre el uso de bisfosfonatos en las mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas?	A) El ibandronato. B) El ácido zoledrónico. C) El alendronato. D) El risedronato.
6	¿En qué período puede determinarse la tasa de recambio óseo mediante marcadores bioquímicos?	A) En períodos inferiores a 6 meses. B) En períodos inferiores a 2 años. C) En períodos inferiores a 3 meses. D) En períodos superiores a 2 años.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Bloquea la unión del ligando RANK a su receptor.	El denosumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la unión del ligando RANK a este receptor, que deriva de osteoclastos, lo que afecta la formación, la activación y la supervivencia de estas células.	B
2	Todas las respuestas son correctas.	La pérdida precoz de masa ósea, la relación del riesgo de fracturas con la dosis y la duración del tratamiento, la inhibición de la formación ósea y el compromiso del hueso trabecular son algunas de las características de la osteoporosis inducida por corticoides.	D
3	Disminución de la secreción de la hormona tiroidea.	La hipovitaminosis D se asocia con eventos esqueléticos adversos, disminución de la absorción intestinal de calcio, aumento de la secreción de la parathormona e incremento de la reabsorción ósea.	C
4	Todas son correctas.	La hipovitaminosis D se asocia con osteoporosis, osteomalacia, raquitismo en los niños, enfermedades autoinmunes, cáncer y trastornos cardiovasculares.	D
5	El alendronato.	El NICE del Reino Unido recomienda al alendronato en las mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas para la prevención primaria y secundaria, y el risedronato en aquellas con intolerancia al alendronato.	C
6	En períodos inferiores a 6 meses.	La tasa de recambio óseo puede medirse por marcadores bioquímicos en un período de 3 a 6 meses.	A

**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](mailto: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](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Jul-2015.

**ADROMUX®:** comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido recubierto contiene ibandronato monosódico monohidratado 168,75 mg. (equivalente a 150 mg de ácido ibandrónico), 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 ocurriesen 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](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2012.

# ADROMUX®

ACIDO IBANDRONICO 150 mg

*El Ibandronato de Gador*

**TAMBIEN**  
**x 3** comprimidos  
recubiertos



- Una toma mensual<sup>1</sup>
- Beneficio a largo plazo<sup>2</sup>
- Reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas<sup>3</sup>



## 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<sup>®</sup>

VITAMINA D<sub>3</sub>  
Colecalciferol 100.000 UI

## Más allá del sol

### Efectos “clásicos” de la Vitamina D sobre el metabolismo mineral y óseo <sup>1</sup>

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

Calidad Gador



Presentación:  
Frasco monodosis de 2 ml  
conteniendo 2,5 mg  
de Colecalciferol  
(Vitamina D<sub>3</sub> 100.000 UI)



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.cloudpier.net/cesni/biblioteca/El-papel-del-Calcio-y-la-vitamina%20D.pdf>