

# Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

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

Volumen 18, Número 4, Octubre 2017

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

## Artículos distinguidos

**A- Riesgo de fracturas en mujeres diabéticas de edad avanzada**  
Ann V. Schwartz, SIIC ..... 4

## Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

**1 - Predictores de la Eficacia del Ibandronato para el Tratamiento de la Osteoporosis: Un Análisis de Meta-regresión**  
Ma Z, Li Y, Xu X y col.  
PLoS One 11(3):1-14, Mar 2016 ..... 6

**2 - Estimación del Tiempo hasta el Beneficio para las Drogas Preventivas con el Método de Control Estadístico de Procesos: Ejemplo con el Alendronato**  
van de Glind E, Willens H, van Munster B y col.  
Drugs & Aging 33(5):347-353, 2016 ..... 7

**3 - Análisis Comparado de la Radiología de las Fracturas Vertebrales por Osteoporosis en las Mujeres y los Hombres: Observaciones Transversales y Longitudinales del Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos)**  
Lentle B, Berger C, Goltzman D y col.  
Journal of Bone and Mineral Research, Jul 2017 ..... 9

**4 - Vitamina D Plasmática y Riesgo de Cáncer de Mama a Cinco Años**  
O'Brien K, Sandler D, Taylor J, Weinberg C  
Environmental Health Perspectives  
125(7):1-9, Jul 2017 ..... 12

## Novedades seleccionadas

**5 - Bisfosfonatos en la Osteodistrofia Hepática**  
Bansal R, Kumar M, Sachdeva P, Kumar A  
United European Gastroenterology  
4(1):77-83, Feb 2016 ..... 16

**6 - Hábito de Fumar durante el Embarazo y Fracturas Óseas en la Descendencia**  
Parviainen R, Auvinen J, Sinikumpu J y col.  
Bone 101:202-205, Ago 2017 ..... 17

**7 - Lumbalgia y Desequilibrio Vertebral**  
Boyoud-Garnier L, Boudissa M, Tonetti J y col.  
Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research 103(4):523-526, Jun 2017 ..... 19

**8 - Interacción entre el Uso de Estatinas y la Respuesta al Tratamiento con Vitamina D**  
Bischoff-Ferrari H, Fischer K, Wilson N y col.  
Journal of the American Geriatrics Society  
65(6):1267-1273, Jun 2017 ..... 20

**9 - Pérdida Ósea Contralateral en Mujeres con Fracturas del Radio**  
de Jong J, Arts J, van den Bergh H y col.  
Bone 101:245-251, 2017 ..... 22

Más Novedades seleccionadas ..... 23-25

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
Administración Hospitalaria	..... 2
Atención Primaria	..... 1-3, 6, 8
Bioquímica	..... 1, 8
Cardiología	..... 8
Diagnóstico por Imágenes	..... 1, 3, 5, 7
Diagnóstico por Laboratorio	..... 1, 8
Educación Médica	..... 2, 3
Endocrinología y Metabolismo	..... A, 1, 2, 4, 8, 10, 11
Epidemiología	..... A, 2, 3, 6, 8
Farmacología	..... 1, 2, 4, 5, 8, 10
Gastroenterología	..... 5, 10
Geriatría	..... A, 1-4, 8, 9
Infectología	..... 10
Kinesiología	..... 7
Medicina Deportiva	..... 7
Medicina Familiar	..... 1-4, 6, 8-11
Medicina Farmacéutica	..... 1, 2, 8
Medicina Interna	..... A, 1-4, 8-11
Nefrología y Medio Interno	..... 11
Neumonología	..... 10
Obstetricia y Ginecología	..... 1, 2, 4, 6, 9
Oncología	..... 4, 11
Ortopedia y Traumatología	..... A, 1, 3, 6, 7, 9
Pediatría	..... 6
Salud Pública	..... A, 2, 6, 10
Trasplantes	..... 11

GADOR EN

# REUMATOLOGÍA OSTEOLOGÍA Y ENDOCRINOLOGÍA

## **CALCIMAX®**

Citrato de calcio UltraDenso

## **CALCIMAX® FORTE**

Citrato de calcio UltraDenso

## **CALCIMAX® D3**

Citrato de calcio UltraDenso  
Vitamina D3

## **CALCIMAX® D3 400**

Citrato de calcio UltraDenso  
Vitamina D3

## **GADOFEROL®**

Vitamina D3  
Colecalciferol 100.000 UI

## **CORTIPYREN® B4 – B8**

Meprednisona

## **MARVIL® 70**

Alendronato 70 mg

## **ADROMUX®**

Ácido ibandronico 150 mg

## **ALLOPURINOL GADOR**

Allopurinol 100 – 300 mg

## **ALLOPURINOL GADOR RETARD**

Allopurinol 300 mg

## **FEBUXTAT®**

Febuxostat 80 mg

## **ALPLAX® 0,25 – 0,5 – 1 – 2**

Alprazolam

## **DANANTIZOL®**

Metimazol 5 mg

## **DANANTIZOL® 20**

Metimazol 20 mg

## **DOLVAN® 50 mg**

Diclofenac sódico 50 mg

## **DOLVAN® FLEX**

Diclofenac sódico 75 mg  
Pridinol 4 mg

## **CLINADOL® FORTE**

Flurbiprofeno 100 mg

## **CLINADOL® FORTE AP**

Flurbiprofeno 200 mg



Gador   
*Al Cuidado de la Vida*

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián Alejandro Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colomato (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<sup>†</sup>, Germán Falke, Fernando Filippini, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld<sup>†</sup>, 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<sup>†</sup>, 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, Eduardo Vega, Juan Carlos Vergottini, Alberto M. Voscoff, 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 Cortezezi, Pablo Costanzo, Candela Fernández, Diana González, María Silvia Larroude, José Luis Mansur, María Susana Moggia, Beatriz Olivieri, Marta Pastrana, Paula Rey, Helena H. Salemi, León A. Schurman, 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 - Riesgo de fracturas en mujeres diabéticas de edad avanzada

### *Risk of fractures in elderly diabetic women*

*“Las mujeres diabéticas de edad avanzada presentan un riesgo aumentado de sufrir fracturas de cadera y hombro, en comparación con sus pares sanas.”*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

**Ann V. Schwartz**

Becaria de Posgrado, Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Universidad de California, San Francisco, EE.UU.

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Enviar correspondencia a: José M. Olmos Martínez, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander, España. <a href="mailto:miromj@humv.es">miromj@humv.es</a>
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Los investigadores de los departamentos de Epidemiología y Bioestadística, de Medicina y de Endocrinología de la Universidad de California en San Francisco condujeron un trabajo con el objetivo de determinar si existe una asociación entre la diabetes tipo 2 y el riesgo de presentar fracturas, en mujeres de edad avanzada. Se analizaron los datos obtenidos de 9000 mujeres participantes en el *Study of Osteoporotic Fractures*; más de 600 de ellas padecían diabetes. Los resultados del trabajo mostraron que, a pesar de que las mujeres diabéticas presentaban mayor densidad mineral ósea (DMO) que las demás participantes, tenían riesgo aumentado de tener fracturas específicas. Algunos aspectos de la afección explican este fenómeno, según la experta. La doctora Schwartz publicó anteriormente trabajos en las revistas *Diabetes Care*, *Journal of the American Geriatrics Society*, *Neuroepidemiology* y *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.

**SIIC: ¿Cuál es la relación entre la diabetes y la osteoporosis?**

AS: Las mujeres de edad avanzada con diabetes de tipo 2 parecen tener menor riesgo de padecer osteoporosis, definida como la DMO reducida. En nuestro estudio, aun después de controlar la influencia de la edad y del tamaño corporal, las mujeres con diabetes mostraron presentar mayor DMO en el hueso calcáneo, en el cuello femoral y en el radio distal. Estudios anteriores mostraron resul-

tados similares, incluidos el *Rotterdam Study* y el *Rancho Bernardo Study*.

**SIIC: ¿Cómo explica el hecho de que la diabetes aumentara el riesgo de padecer una fractura en la cadera y en el húmero proximal, pero no se asociara con el riesgo de fracturas vertebrales?**

AS: Las fracturas de cadera y de húmero proximal (hombro) comparten ciertos factores de riesgo, que no lo son para las fracturas vertebrales. La cadera y el húmero proximal suelen presentar las llamadas fracturas “de fragilidad”. Estas suelen estar fuertemente asociadas con la declinación en las funciones físicas. Los tres tipos de fracturas mencionados se relacionan con una DMO reducida. Se supondría, por lo tanto, que el aumento de las limitaciones físicas (como las alteraciones en el equilibrio) asociadas con la diabetes podrían aumentar el riesgo de fracturas de cadera y hombro. Las evaluaciones de las funciones físicas en este estudio (*Study of Osteoporotic Fractures*) no alcanzaron para explicar la asociación entre la diabetes y estas fracturas, pero es posible que esto ocurriese por un registro inadecuado de las diferencias entre las mujeres diabéticas y las que no padecían esta enfermedad.

**SIIC: ¿Por qué cree que el tratamiento con insulina se asoció con un mayor riesgo de fracturas en los huesos del pie en este estudio?**

AS: El tratamiento con insulina se relaciona con otros factores. En nuestro estudio, las mujeres que recibían este tratamiento tendieron a informar un peor estado de salud y más limitaciones funcionales. No pudimos evaluar el control glucémico, pero es posible que las participantes que recibían insulina tuvieran mayores dificultades para mantenerlo. Creo que estos factores asociados con la terapia insulínica son probablemente los responsables del aumento del riesgo de fracturas en el pie. Sin embargo, no podemos afirmar en realidad, a partir de este estudio, si el aumento en la incidencia de las fracturas en el pie se

debió al tratamiento con insulina *per se*, o a estos otros factores relacionados con la terapia.

**SIIC: ¿Cuáles fueron los factores de riesgo adicionales que fueron controlados?**

AS: Las variables que se incluyeron inicialmente en el análisis estadístico fueron la edad, el índice de masa corporal, la altura, la pérdida de peso desde los 25 años, la educación superior, las fracturas de cadera de la madre, la ingesta de calcio, el consumo de café, la terapia estrogénica, el uso actual de benzodiazepinas de acción prolongada o de diuréticos tiazídicos y los antecedentes de accidentes isquémicos. Además, se incluyeron la percepción de la propia salud en comparación con los demás, las limitaciones funcionales, las caídas en el año anterior, el pulso en reposo, el permanecer menos de 4 horas diarias de pie, la realización de caminatas, la fuerza, la agudeza visual, la percepción de la profundidad distante y cercana, la sensibilidad a los contrastes, la discriminación del tacto fino, la sensibilidad a las vibraciones y la DMO calcánea. No todas estas variables fueron incluidas en los modelos estadísticos finales.

**SIIC: ¿La tasa de fracturas fue más elevada entre las mujeres diabéticas con diagnóstico clínico de osteoporosis?**

AS: No analizamos por separado a las mujeres con osteoporosis clínica en este estudio. Sin embargo, la menor

DMO se asoció con mayor riesgo de fracturas entre las pacientes con diabetes, al igual que entre las mujeres sin esta afección.

**SIIC: ¿Esperaría encontrar mayor riesgo de fracturas entre las pacientes diabéticas jóvenes que entre las mujeres sanas de la misma edad?**

AS: No necesariamente. Este estudio incluyó solamente a mujeres de 65 años o más.

**SIIC: ¿El riesgo de fracturas se asoció con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la diabetes?**

AS: Para las fracturas en todas las localizaciones que estudiamos, excepto en las del húmero proximal, las mujeres con diabetes que informaron mayor tiempo transcurrido desde el diagnóstico (14 años o más) tendieron a presentar mayor riesgo, en comparación con las mujeres no diabéticas, que las diagnosticadas más recientemente. Sin embargo, esta diferencia fue significativa solamente para las fracturas de cadera (riesgo relativo de 2.4 para las mujeres diagnosticadas más de 14 años antes, y de 1.46 para las diagnosticadas más recientemente, en ambos casos en comparación con las no diabéticas). Se concluye así que la diabetes es un factor de riesgo para las fracturas de cadera, de húmero proximal y de los huesos del pie en este grupo etario, y que debería considerarse su prevención en las mujeres con esta afección endocrina.

*La autora no manifiesta conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

**Lista de abreviaturas y siglas**  
DMO, densidad mineral ósea..

**Autoevaluación del artículo**

La osteoporosis aumenta el riesgo de padecer fracturas.

**Entre las mujeres de edad avanzada con diabetes tipo 2, ¿cuál de las siguientes respuestas es verdadera?**

A, La densidad mineral ósea está disminuida; B, La densidad mineral ósea está aumentada; C, Tienen mayor riesgo de presentar fracturas; D, B y C son correctas.

**Corrobore su respuesta:** [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/21122](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/21122)

**Cómo citar este artículo**

Schwartz AV. Riesgo de fracturas en mujeres diabéticas de edad avanzada. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 18(4):4-5, Oct 2017.

**How to cite this article**

Schwartz AV. Risk of fractures in elderly diabetic women. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 18(4):4-5, Oct 2017.

*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 - Predictores de la Eficacia del Ibandronato para el Tratamiento de la Osteoporosis: Un Análisis de Metarregresión

Ma Z, Li Y, Xu X y colaboradores

Nanchang Hongdu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, China

[Predictors of Ibandronate Efficacy for the Management of Osteoporosis: A Meta-Regression Analysis]

**PLos One** 11(3):1-14, Mar 2016

*La mayor duración del tratamiento (1 a 5 años), la mayor edad, el menor peso, los puntajes T basales inferiores en la columna lumbar y la cadera total y los valores basales aumentados de telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo 1 predijeron una mayor eficacia del ibandronato en la mejoría de la densidad mineral ósea de la columna lumbar y la cadera total.*

La osteoporosis se caracteriza por una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) y la calidad ósea. La enfermedad conlleva una carga significativa para la salud pública por la predisposición a presentar fracturas con traumatismos de bajo impacto que genera. La incidencia anual de fracturas osteoporóticas a nivel mundial se estimó en 9 millones y la mayoría se observa en mujeres. Se calculó que la incidencia de fracturas de cadera aumentará hasta un 240% en las mujeres y un 310% en los hombres para el año 2050. En los ancianos, la osteoporosis provoca morbilidad y mortalidad significativas debido a cifosis, enfermedad pulmonar restrictiva, distensión abdominal y pérdida de peso. Las fracturas osteoporóticas son más frecuentes en las vértebras, la cadera y la muñeca. El riesgo de fracturas osteoporóticas aumenta con la edad. A los 50 años el riesgo de fracturas osteoporóticas a 10 años es del 9.8% en las mujeres y del 7.1% en los hombres; mientras que, a los 80 años, las cifras ascienden al 21.7% en las mujeres y al 8% en los hombres. Los bisfosfonatos se utilizan en la osteoporosis, ya que provocan disminución de la resorción ósea mediada por osteoclastos. Entre los bisfosfonatos, el ibandronato permite un régimen de dosis flexible y demostró ser eficaz en la mejoría de la DMO. Los autores se propusieron evaluar los factores predictivos de la eficacia del ibandronato en la mejoría de la DMO en la columna lumbar y la cadera total en personas con osteoporosis, o en la disminución de la DMO.

## Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos EMBASE, *Google Scholar*, OVID SP, PubMed y *Web of Science* de los artículos publicados antes de febrero de 2015. Además, se llevó a cabo una búsqueda manual de las referencias de los estudios de interés.

Los criterios de inclusión fueron la evaluación de la eficacia del ibandronato en personas con osteoporosis o disminución de la DMO por uno o más años, con mediciones de la DMO en la columna lumbar o la cadera. Los criterios de exclusión fueron el uso de ibandronato para otras causas, en combinación con otros regímenes terapéuticos, con información inadecuada sobre las variables de interés o que hubieran estudiado solo la adhesión terapéutica.

Se obtuvo información de las características demográficas de los participantes, la condición osteoporótica, los criterios principales de valoración y los valores basales de los marcadores séricos relacionados y otras características clínicas. Se llevaron a cabo análisis de metarregresión con los cambios en la DMO en la columna lumbar y la cadera total después del tratamiento con ibandronato como variable dependiente contra diversas variables independientes. Los análisis se realizaron primero para la población total y luego para las mujeres posmenopáusicas o que no lo fueron.

## Resultados

Cumplieron los criterios de elegibilidad un total de 34 estudios (28 aleatorizados y controlados; 1 controlado, no aleatorizado, 4 prospectivos y de observación y 1 retrospectivo). La población total incluida en este metanálisis fue de 11 090 personas tratadas con ibandronato, de las cuales, 7531 lo recibieron por vía oral y 3559 por vía intravenosa. La edad promedio de los participantes fue de 62.4 ± 7.6 años, la estatura de 159 ± 6.7 cm, el peso de 64.7 ± 12 kg y el índice de masa corporal (IMC) de 25.3 ± 4.4 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. La duración del tratamiento con ibandronato fue de 1.9 ± 1.1 (1-5) años. En el 46% de los casos había antecedentes de fracturas. En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o disminución de la DMO, la menopausia databa de 15.4 ± 7 años.

En el análisis de metarregresión, la mayor duración del tratamiento (de 1 a 5 años), la mayor edad, el menor peso, los antecedentes de fracturas, un puntaje T basal inferior en la columna lumbar, niveles basales inferiores de 25-hidroxivitamina D y valores basales superiores de telopéptido carboxilo terminal del



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

colágeno tipo 1 (CTX) y fosfatasa alcalina ósea (FAO) se asociaron significativamente con mayor eficacia del ibandronato en la mejoría de la DMO de la columna lumbar en las personas con osteoporosis o disminución de la DMO. Esos factores, excepto los niveles basales de 25-hidroxivitamina D y los valores basales elevados de FAO, y que se consideró el puntaje T basal inferior en la cadera total en lugar del de la columna lumbar, fueron factores predictivos de la eficacia del ibandronato en la mejoría en la DMO de la cadera total en los pacientes con osteoporosis o disminución de la DMO.

En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o disminución de la DMO, la mayor duración del tratamiento (1 a 5 años), la mayor edad, el menor peso, el incremento en el tiempo transcurrido desde la menopausia, un puntaje T basal inferior en la columna lumbar, niveles séricos basales inferiores de 25-hidroxivitamina D y concentraciones séricas basales superiores de CTX y FAO predijeron en mayor medida la eficacia del ibandronato en la mejoría de la DMO de la columna lumbar. Esos factores, excepto los niveles basales de 25-hidroxivitamina D y los valores basales elevados de FAO, y que se consideró el puntaje T basal inferior en la cadera total en lugar del de la columna lumbar, también fueron capaces de predecir en mayor medida la eficacia del ibandronato en la mejoría de la DMO de la cadera total. En las mujeres no menopáusicas con osteoporosis o disminución de la DMO, la mayor duración del tratamiento (1 a 5 años) y los antecedentes de fracturas se identificaron como factores predictivos de mayor eficacia del ibandronato en la mejoría de la DMO en la columna lumbar. Los datos fueron inadecuados para evaluar los factores predictivos del ibandronato en la mejoría de la DMO de la cadera total.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que el análisis de metarregresión efectuado demostró que la mayor duración del tratamiento (1 a 5 años), la mayor edad, el menor peso, los puntajes T basales inferiores en la columna lumbar y la cadera total y los valores basales aumentados de CTX predijeron una mayor eficacia del ibandronato en la mejoría de la DMO de la columna lumbar y la cadera total. Previamente, se documentó que el IMC disminuido se asoció con mayor riesgo de fracturas. Los niveles basales inferiores de vitamina D y los valores basales superiores de FAO predijeron una mayor eficacia del ibandronato para la columna lumbar solamente. Es posible que la vitamina D tenga efectos diferenciales sobre la columna lumbar y los huesos de la cadera. En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o disminución de la DMO, además de los factores predictivos mencionados, la mayor eficacia del ibandronato para mejorar la DMO en la columna lumbar y la cadera total se asoció también con el tiempo transcurrido desde la menopausia.

Se encontró una relación negativa significativa entre los puntajes T basales de la cadera total y de la columna lumbar en la eficacia del ibandronato y entre la edad basal y los puntajes T. Estos hallazgos indican

que el tratamiento con ibandronato es más eficaz en las personas con osteoporosis más grave y que es útil para el tratamiento a largo plazo, pero pudo haber un potencial sesgo de selección.

La edad se asoció significativamente con la osteoporosis y el riesgo de fracturas y, en esta investigación, la eficacia del ibandronato en la mejoría de la DMO de la columna lumbar y la cadera total aumentaba tanto a mayor edad como con el tiempo transcurrido desde la menopausia en las mujeres posmenopáusicas. La eficacia del fármaco también se correlacionó inversamente con los puntajes T basales y es plausible que su eficacia aumente a medida que los puntajes T basales disminuyen; la edad *per se* no es un buen factor predictivo en estos casos.

En las mujeres no menopáusicas, la mayor duración del tratamiento (1 a 5 años) y los antecedentes de fracturas se asociaron positivamente con una mayor eficacia del ibandronato para mejorar la DMO en la columna lumbar, aunque hubo menos datos disponibles para evaluar las variables.

En conclusión, en las personas con osteoporosis, especialmente las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o disminución de la DMO, la terapia con ibandronato fue más eficaz para la enfermedad más grave y cuando se utilizó por períodos más prolongados. En particular, la mayor duración del tratamiento (1 a 5 años), la mayor edad, los puntajes T basales inferiores, el menor peso y los niveles séricos basales aumentados de CTX se identificaron como factores predictivos de una mayor eficacia del ibandronato. Los niveles basales inferiores de vitamina D y los valores basales superiores de FAO predijeron una mayor eficacia del ibandronato para la columna lumbar solamente.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155859](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155859)

## 2 - Estimación del Tiempo hasta el Beneficio para las Drogas Preventivas con el Método de Control Estadístico de Procesos: Ejemplo con el Alendronato

van de Glind E, Willens H, van Munster B y colaboradores

Academic Medical Center, Ámsterdam, Países Bajos

[Estimating the Time to Benefit for Preventive Drugs with the Statistical Process Control Method: An Example with Alendronate]

Drugs & Aging 33(5):347-353, 2016

*El control estadístico de procesos es un método gráfico fácil de interpretar y útil para establecer el tiempo necesario para que un determinado tratamiento se asocie con el efecto preventivo deseado, en relación con la expectativa de vida del enfermo. A diferencia de los análisis tradicionales de supervivencia, no es necesario establecer de antemano un momento específico de valoración.*

Los enfermos de edad avanzada suelen recibir numerosos fármacos porque el número de enfermedades aumenta en relación directa con la

edad. Por lo tanto, estos pacientes tienen más riesgo de presentar interacciones medicamentosas, como consecuencia de las modificaciones en las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de las drogas. En este contexto es fundamental indicar tratamiento sólo a los pacientes que lo requieren y tienen probabilidades altas de beneficiarse. La expectativa de vida es una variable que siempre debe ser tenida en cuenta, ya que es posible que los enfermos no vivan suficiente tiempo para que se observen los efectos preventivos de los fármacos. El tiempo hasta la aparición del beneficio clínico (TB) es un concepto esencial al momento de tomar decisiones terapéuticas. El TB se define como el período necesario para que el tratamiento sea significativamente eficaz en un grupo determinado de pacientes. Este concepto, sin embargo, no suele ser contemplado en los trabajos clínicos y, menos aún, en los subgrupos de pacientes de edad avanzada. Los métodos tradicionales de estimación, como los análisis de supervivencia, no son útiles en este sentido, ya que se aplica una estimación puntual, establecida de antemano.

Se considera que alrededor del 55% de los sujetos de los Estados Unidos de 50 años o más presenta osteoporosis (OP). Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la OP son eficaces, en términos de la prevención de nuevas fracturas, también en los sujetos de edad avanzada. Debido a que los bisfosfonatos son drogas muy utilizadas en esta población, es importante conocer el TB. El objetivo del presente trabajo fue aplicar el método de control estadístico de procesos (CEP) para determinar el TB del alendronato para el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas con OP. El CEP es un método estadístico que se utiliza para mejorar la atención de la salud, aunque no se aplica en otras ramas de la medicina. El procedimiento es fácil de interpretar y permite identificar variaciones significativas en el curso clínico, en un amplio espectro de escenarios de atención de la salud. En el estudio se calculó específicamente el TB del alendronato para pacientes de 70 años o más, debido a que los sujetos de edad muy avanzada son los que presentan menor expectativa de vida y el riesgo más elevado de efectos adversos.

## Métodos

Se utilizaron los datos proporcionados por el *Fracture Intervention Trial* (FIT), un estudio aleatorizado y controlado con placebo, destinado a conocer los efectos del alendronato, respecto del placebo, sobre el riesgo de aparición de fracturas vertebrales morfométricas y fracturas clínicas en todas las localizaciones anatómicas, en mujeres posmenopáusicas, de 55 a 80 años.

Para el presente análisis se incluyeron todas las participantes (n = 3658) con OP confirmada (puntaje T de densidad mineral ósea  $\leq -2.5$  [n = 1631] o una fractura vertebral morfométrica como mínimo

[n = 2027]). El criterio de valoración fue la aparición de cualquier fractura clínica (vertebral o no vertebral) confirmada. El análisis se limitó a la primera fractura. Las pacientes que no completaron el protocolo fueron evaluadas en el momento en que abandonaron el estudio.

Se analizaron los efectos longitudinales del alendronato sobre la incidencia de fracturas clínicas en mujeres posmenopáusicas con OP, mediante CEP. El CEP se basa en métodos estadísticos que permiten monitorizar una serie de mediciones (proceso) para determinar los cambios no atribuibles al azar, y el momento en el que se producen. Cuando esto ocurre se considera que el proceso deja de estar "controlado" (estable) y pasa a estar "fuera de control"; este estado se determina por el análisis de la variabilidad de las mediciones en el transcurso del tiempo. Con el CEP, los resultados se reflejan en un "gráfico de control" en el cual se observan las mediciones (como porcentaje o promedio) en el transcurso del tiempo; la variabilidad de estas mediciones permite calcular los límites de la variación esperada. Por lo general, los límites de la variación consisten en tres desviaciones estándares ajustadas (grados o sigmas), en relación con la media de las mediciones. Cuando éstas atraviesan los límites se considera que el proceso está "fuera de control"; de lo contrario está estable. Si el nivel de significación estadística se establece en tres grados, el 99.7% de los valores se ubica en el espectro especificado.

En el estudio FIT, la diferencia acumulada en el número de nuevas fracturas clínicas en el grupo placebo, respecto del grupo de tratamiento activo, se estimó mensualmente y cada dos semanas. Estos intervalos se eligieron porque se consideran clínicamente relevantes para observar un cambio; a partir de las observaciones se calculó la reducción absoluta del riesgo (RAR). Las mediciones realizadas en los primeros 6 meses se utilizaron para calcular los límites de control; de hecho, se considera que se requieren 6 meses para que la medicación mejore la fortaleza ósea, mientras que el equilibrio entre la formación y la supresión ósea se alcanza luego de 3 a 6 meses de tratamiento.

El TB, es decir el tiempo necesario para que las diferencias entre los grupos de tratamiento activo y placebo se tornen manifiestas, se definió como el primer mes en el cual la diferencia acumulada en los porcentajes de cualquier fractura clínica entre los dos grupos se mantuvo por encima de tres grados.

En el momento 6 de valoración (sexto mes del estudio) 1834 y 1813 pacientes permanecían en observación en los grupos de tratamiento activo y placebo, respectivamente. En ese momento se registraron 9 enfermas con fracturas en el primer grupo y 5 pacientes con fracturas en el segundo. Por lo tanto, los porcentajes de nuevas pacientes con fracturas fueron de 0.49% (9 de 1834) y 0.28% (5 de 1813), en ese orden, con una diferencia entre los grupos de -0.21 (0.28 a 0.49). La diferencia acumulada al quinto mes fue de 0.40, de modo que la nueva diferencia acumulada fue de  $0.40 + (-0.21) = 0.19$ .

Debido a que la incidencia de fracturas aumenta con la edad, se asumió que las enfermas de edad más avanzada tendrían un TB más breve, en comparación con las mujeres más jóvenes. Por lo tanto, se realizó una comparación entre las participantes de menos de 70 años y aquellas de 70 años o más. También se realizaron análisis por subgrupos según fracturas específicas.

## Resultados

En el FIT se incluyeron 3658 pacientes con OP; 1841 fueron asignadas al tratamiento con alendronato, mientras que 1817 recibieron placebo. Durante el período de estudio se produjeron 511 fracturas primarias (190 enfermas presentaron dos o más fracturas). Un total de 26 pacientes fallecieron, 20 de ellas con nuevas fracturas.

En el CEP para la totalidad de la cohorte, el proceso dejó de estar en control y se mantuvo en ese estado después de los 11 meses, cuando la RAR acumulada fue de 1.1%, con un número necesario para tratar (NNT) de 100. El TB fue más corto en las pacientes de 70 años o más ( $n = 1870$ ; después de 8 meses,  $RAR = 1.4\%$ ;  $NNT = 71$ ), en comparación con las enfermas de menos edad (después de 19 meses,  $RAR = 0.7\%$ ;  $NNT = 143$ ). A los 3 años, es decir al final del seguimiento, la RAR en el FIT fue del 4%, con un NNT de 25.

## Discusión

El CEP es un método gráfico que permite visualizar fácilmente el TB para un determinado tratamiento. Mediante este procedimiento, el TB para el alendronato, en términos de la prevención de fracturas clínicas por OP en mujeres posmenopáusicas, fue de 11 meses. En el análisis realizado en las enfermas de más edad (70 años o más), el TB fue de 8 meses.

La ventaja del CEP, respecto de los análisis de supervivencia comúnmente utilizados, es que el momento preciso en el cual la diferencia entre los grupos supera los tres grados se visualiza directamente en el gráfico, mientras que en los métodos tradicionales de supervivencia deben realizarse múltiples análisis. Además, en el gráfico del CEP, el efecto sostenido se detecta fácilmente. Cabe destacar, sin embargo, que el CEP y los modelos de regresión logística son dos métodos complementarios.

El conocimiento del TB permite tomar decisiones terapéuticas apropiadas para cada paciente en particular; los resultados también son de suma importancia en términos económicos para los sistemas de salud y para determinar los períodos necesarios de seguimiento en los estudios clínicos.

El gráfico del CEP también puede expresarse como el NNT ( $NNT = 1/RAR$ ) en el transcurso del tiempo; al tener en cuenta la expectativa de vida del paciente, el TB y el NNT contribuyen a tomar mejores decisiones terapéuticas. En opinión de los autores, esta medición debería incluirse sistemáticamente en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

En el FIT se incluyeron pacientes de 55 a 80 años. Debido a que el TB dependió de la probabilidad de

presentar fracturas vertebrales y debido a que la probabilidad de fracturas vertebrales aumenta en relación directa con la edad, se asume que el TB para el alendronato es, incluso, más breve en los pacientes de edad más avanzada y en los enfermos con mayor riesgo de presentar caídas y fracturas. Por lo tanto, la consideración del uso de bisfosfonatos en los enfermos con expectativa de vida de más de 8 meses parece apropiada, si se tiene en cuenta que la reducción del riesgo adicional de fracturas es el objetivo clínico fundamental en esos individuos.

## Conclusión

El CEP es un método novedoso para definir el TB para los fármacos que se utilizan para el tratamiento y la prevención de diversas variables clínicas. Su principal ventaja es que permite visualizar fácilmente el momento en el cual ocurre el efecto, y no se requieren criterios definidos de antemano. El TB debería calcularse en los ensayos clínicos, sobre todo para aquellos fármacos que se usan de manera preventiva en las personas de edad avanzada. La consideración del TB y la RAR, es decir los pros y los contras de iniciar o interrumpir un determinado tratamiento, es importante para la toma de decisiones clínicas en un paciente en particular, con una expectativa de vida limitada.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/155946](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/155946)

### 3 - Análisis Comparado de la Radiología de las Fracturas Vertebrales por Osteoporosis en las Mujeres y los Hombres: Observaciones Transversales y Longitudinales del Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos)

Lentle B, Berger C, Goltzman D y colaboradores

University of British Columbia, Vancouver; McGill University Health Centre, Montréal, Canadá

[Comparative Analysis of the Radiology of Osteoporotic Vertebral Fractures in Women and Men: Cross-Sectional and Longitudinal Observations from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos)]

Journal of Bone and Mineral Research, Jul 2017

*En las valoraciones radiológicas de las fracturas vertebrales por osteoporosis en hombres y mujeres, el método Algorithm-Based Qualitative modificado es más apropiado que el procedimiento semicuantitativo propuesto por Genant y col.; en cualquier caso, sin embargo, los estudios radiológicos deberían ser interpretados por profesionales entrenados.*

Las fracturas vertebrales (FV) son frecuentes en los pacientes con osteoporosis (OP) y representan un factor de riesgo de nuevas fracturas clínicas, de allí la importancia de su diagnóstico y tratamiento. Las FV se asocian con morbilidad sustancial y con riesgo de mortalidad a los 5 años similar al que confieren las fracturas de fémur proximal.

Debido a que las FV suelen ser asintomáticas, los estudios por imágenes, especialmente la radiografía de columna vertebral en proyección lateral, son fundamentales para su reconocimiento. Sin embargo, no existe consenso en relación con la definición radiológica de las FV.

El método más utilizado para la identificación de las FV es el procedimiento semicuantitativo (SQ) propuesto por Genant y col. (GSQ). El método GSQ es útil para el abordaje diagnóstico sistemático de las FV, sobre todo en los estudios clínicos y epidemiológicos, y ha sido ampliamente utilizado en los estudios que motivaron el tratamiento actual de la OP. Sin embargo, las consecuencias clínicas de la aplicación de esta metodología no se conocen con precisión, como consecuencia de la variabilidad en el entrenamiento y en la valoración realizada por los distintos profesionales y por el perfil de riesgo de las poblaciones analizadas.

El *Algorithm-Based Qualitative* (ABQ) es un instrumento estructurado de valoración creado por Jiang y col., útil para el diagnóstico cualitativo. El abordaje es particularmente apto para la identificación de las FV, como las lesiones del platillo vertebral y las fracturas corticales. El ABQ modificado (mABQ) permite conocer las fracturas o deformidades corticales y el grado de las fracturas ABQ, en función de la reducción de la altura vertebral, y no sólo de los hallazgos visibles, como parte de los criterios diagnósticos.

En el presente estudio se compararon los métodos GSQ y mABQ para la identificación radiológica de las FV en una amplia cohorte de hombres y mujeres.

## Métodos

El estudio se llevó a cabo en el contexto del *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* (CaMos), una investigación prospectiva, actualmente en curso, en hombres y mujeres seleccionados de manera aleatoria, de 25 años o más, residentes a no más de 50 km de 9 ciudades de Canadá; el reclutamiento inicial tuvo lugar entre 1995 y 1997. Mediante un cuestionario se conocieron los factores sociodemográficos, los antecedentes clínicos, los antecedentes familiares, las características de la dieta y la actividad física. Se tuvieron en cuenta el peso, la talla, la densidad mineral ósea (DMO) de cadera total, cuello femoral y columna vertebral [L1 a L4]) para todos los participantes, y los resultados radiológicos, en los enfermos de 50 años o más. En los seguimientos a los 5 años (2000 a 2002), 10 años (2005 a 2007) y 16 años (2010 a 2012) se repitieron las valoraciones. Sin embargo, en la última valoración sólo se incluyeron mujeres de 60 a 85 años y hombres de 60 a 75 años. Se consideraron las nuevas fracturas clínicas graves por OP no vertebrales (FGONV), es decir las fracturas de cadera, antebrazo y muñeca y húmero, incluidas en el FRAX®.

Para el diagnóstico de las FV se utilizaron dos métodos, el GSQ y el ABQ. El GSQ permitió estimar visualmente el porcentaje aparente de reducción de la altura vertebral > 20%. La gravedad de las fracturas se determinó en función de las reducciones de la altura del cuerpo vertebral: 20% a 25% (grado 1, GSQ1), 26% a 40% (grado 2, GSQ2) y > 40% (grado 3, GSQ3).

Si bien el ABQ es un método cualitativo, también se aplicó el mABQ, en relación con el grado aparente de reducción de la altura vertebral en la escala de Genant (mABQ1-mABQ3).

La muestra para los análisis abarcó 4465 mujeres y 1771 hombres con mediciones basales (T4-L4) entre 1995 y 1997. Tres técnicos entrenados revisaron todas las radiografías para determinar la presencia o ausencia de FV mediante el método GSQ. Posteriormente, un radiólogo entrenado efectuó la valoración GSQ y mABQ de las radiografías con FV por GSQ y de una muestra seleccionada de manera aleatoria, sin FV.

Para un total de 5319 y 5242 pacientes se dispuso de estudios para la valoración de FV por el método GSQ y mABQ, respectivamente; en 3529 mujeres y 1335 hombres se dispuso, al menos, de una valoración de seguimiento. Las FV incidentes fueron las nuevas FV o las FV con signos de agravamiento (aumento de grado). Se dispuso de valoraciones completas para las FV con los métodos GSQ y mABQ en 3954 y 3930 pacientes, respectivamente. Los niveles de concordancia se determinaron con puntajes de Aickin. Mediante modelos de regresión con ajuste según la edad, el IMC y la talla basal se evaluaron las asociaciones entre las FV prevalentes e incidentes y entre las FV y la DMO.

## Resultados

Fueron evaluados 4465 mujeres y 1771 hombres de más de 50 años del CaMos. La edad promedio fue de 65.9 años. Entre los 721 pacientes con fracturas graves por OP, sólo 47 (6.5%) presentaron FV clínicas.

### *Comparación del puntaje GSQ para las FV entre los técnicos y los radiólogos*

El análisis se realizó en 1874 pacientes; entre los 1302 enfermos con FV diagnosticadas por los técnicos con el método GSQ, sólo el 57.3% fue confirmado por el radiólogo.

La discrepancia varió en relación con el grado de la fractura; por ejemplo, entre las 789 FV GSQ1 identificadas por los técnicos, sólo el 40.9% fue interpretado como tal por el radiólogo (32.6%, GSQ1; 8.4%, GSQ2 a 3). Entre las 513 FV GSQ2-3 diagnosticadas por los técnicos, sólo 423 (82.5%) fueron confirmadas por los radiólogos (19.1%, GSQ1; 63.3%, GSQ2 a 3). Entre los 572 participantes sin diagnóstico de FV por los técnicos, el estado fue confirmado por los radiólogos en 522 casos (91.3%). Las deformidades vertebrales no asociadas con fracturas y las variantes normales fueron las principales causas responsables de la falta de concordancia entre las interpretaciones de los técnicos y los radiólogos.

### **Concordancia en la identificación de FV incidentes y prevalentes por los profesionales**

Los puntajes de concordancia entre los profesionales para las FV prevalentes, al utilizar el método mABQ (mABQ1-3, respecto de ausencia de FV) fueron de 0.62 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.0 a 1.0) a 0.88 (IC 95%: 0.76 a 1.0). Cuando las FV se valoraron con el método GSQ (FV GSQ1-3, respecto de la ausencia de FV), los puntajes de concordancia estuvieron entre 0.38 (IC 95%: 0.17 a 0.60) y 0.69 (IC 95%: 0.54 a 0.85). Sin embargo, al considerar conjuntamente las FV GSQ1 y la ausencia de FV, en comparación con las FV GSQ2-3, los puntajes de concordancia fueron de 0.83 (IC 95%: 0.68 a 0.99) a 0.96 (IC 95%: 0.88 a 1.0). Los puntajes de concordancia para las FV incidentes (nuevas o agravamiento de una FV preexistente) fueron de 0.50 (IC 95%: 0.26 a 0.74) a 0.86 (IC 95%: 0.74 a 0.99) al aplicar el mABQ, y de 0.58 (IC 95%: 0.39 a 0.77) a 0.77 (IC 95%: 0.62 a 0.92) con el GSQ.

### **Prevalencia de FV por el GSQ y el mABQ**

Al aplicar el método GSQ, la prevalencia global de fracturas en hombres y mujeres, considerados conjuntamente, fue del 16.4%, sin diferencias significativas entre los sexos. El 51.6% de estas FV fueron GSQ1. El porcentaje global de FV prevalentes por el GSQ, referido por los profesionales, fue más alto en comparación con el manifestado por los técnicos.

Cuando se aplicó el método mABQ, la prevalencia global de FV en hombres y mujeres fue del 6.7%; sin embargo, la prevalencia fue significativamente más baja en los hombres (5.1%; IC 95%: 4.1 a 6.4), en comparación con las mujeres (7.3%; IC 95%: 6.5 a 8.2). A diferencia de los hallazgos con el método GSQ, los pacientes con diagnóstico de FV mABQ1 representaron sólo el 15.1% de todas las FV mABQ. Los porcentajes de prevalencia aumentaron en relación con la edad basal.

Se comprobó escasa concordancia entre el GSQ y el mABQ, incluso cuando se estableció un umbral por encima de GSQ1; de hecho, 96 pacientes con diagnóstico de FV GSQ2-3 se consideraron sin FV con el mABQ. Por lo tanto, se comprobó un nivel alto de concordancia para la normalidad GSQ (valor predictivo negativo = 100%) y las FV GSQ3 (valor predictivo positivo [VPP] = 97.7%), escasa concordancia para las FV GSQ1 (VPP = 13%) y concordancia moderada para las FV GSQ2 (VPP = 65%).

Entre los 3954 pacientes con múltiples valoraciones de FV en el transcurso del tiempo, 404 (10.2%) presentaron FV GSQ incidentes: el 84.9% tuvo nuevas FV, en tanto que el 8.2% presentó agravamiento de una FV preexistente; en el 6.9% de los casos se comprobaron ambos fenómenos en vértebras diferentes.

Entre los 3930 pacientes con múltiples valoraciones completas T4-L4, 252 pacientes (6.4%) presentaron FV incidentes con el método mABQ (el 85.2% tuvo nuevas fracturas, y en el 6.4% se comprobó agravamiento de

una FV previa; en el 8.4% de los casos se registraron ambos hallazgos).

Los índices de incidencia en la totalidad de la población (hombres y mujeres) fue de 10.2 por cada 1000 persona/años (P/A) y de 6.3 por cada 1000 P/A, al aplicar el GSQ y el mABQ, respectivamente. Con el método GSQ no se observaron diferencias en los índices de incidencia entre los sexos, pero con el método mABQ, el índice de incidencia en los varones (4.9 por cada 1000 P/A) fue más bajo, en comparación con el de las mujeres (6.8 por cada 1000 P/A). Los índices aumentaron en relación con la edad, con ambos métodos.

### **Distribución anatómica de las FV prevalentes e incidentes, según los métodos GSQ y mABQ**

Entre los pacientes con FV prevalentes con el GSQ, el porcentaje de fracturas GSQ1 estuvo entre 22.9% (L4) y 69.1% (T8); los porcentajes más altos se observaron en la región torácica. Para las FV prevalentes con el método mABQ, los porcentajes de FV mABQ1 estuvieron entre 17.8% (L4) y 31.8% (T8). Entre las FV GSQ incidentes, la proporción de cada segmento vertebral con nuevas FV estuvo entre 82.1% (T10) y 96% (L4); al aplicar el método mABQ, los porcentajes estuvieron entre 80.8% (T10) y 93.3% (T7). Al considerar los segmentos vertebrales, las FV prevalentes por el método GSQ se localizaron predominantemente en la parte media de la columna torácica, en tanto que las nuevas fracturas se observaron sobre todo en la unión de la columna torácica y lumbar. Por el contrario, las FV prevalentes e incidentes, determinadas por el método mABQ, se observaron esencialmente en la unión de la columna torácica y lumbar.

### **Asociación entre las FV prevalentes y la DMO basal en diferentes localizaciones**

Todas las estimaciones de DMO (sin ajuste y ajustadas por edad, talla e IMC) fueron más bajas en los pacientes con FV prevalentes (grados 1 a 3), en comparación con los enfermos sin FV, de manera independiente del método aplicado. Con excepción de una FV, todas las FV prevalentes con el mABQ también lo fueron con el GSQ, de modo que el grupo de FV GSQ se dividió en un grupo de FV con el mABQ y otro grupo con FV con el GSQ únicamente.

Se comprobó que los hombres, las mujeres y los pacientes de ambos sexos con FV prevalentes mABQ1-3 presentaron DMO reducida en L1-L4, cuello femoral y cadera total, en comparación con los sujetos con FV GSQ1-3 únicamente; las diferencias absolutas fueron de 0.045 g/cm<sup>2</sup> a 0.104 g/cm<sup>2</sup>. Al considerar conjuntamente los hombres y las mujeres, las FV mABQ1-3 se asociaron con menor DMO basal en cuello femoral y cadera total, en comparación con las FV GSQ2-3.

Prácticamente todas las estimaciones, ajustadas y sin ajuste, de la DMO estuvieron reducidas en los pacientes con FV de grado 1, de manera independiente del método aplicado, respecto de los enfermos sin FV. Al considerar sólo los enfermos con FV de grado 1, los

pacientes con FV mABQ1 presentaron DMO más baja en L1-L4, cuello femoral y cadera total, en comparación con los sujetos con FV GSQ1 únicamente; el fenómeno se observó en hombres, mujeres y en la totalidad de la población, y las diferencias fueron de 0.037 g/cm<sup>2</sup> a 0.143 g/cm<sup>2</sup>.

### **FV prevalentes como factor predictivo de FV incidentes y de nuevas fracturas clínicas no vertebrales**

Las FV prevalentes GSQ1-3 se asociaron con nuevas FV GSQ y las FV prevalentes mABQ1-3 predijeron nuevas FV mABQ. Los pacientes con FV prevalentes mABQ1-3, en comparación con los enfermos con sólo FV prevalentes GSQ1-3, tuvieron 3.3 veces más probabilidades de tener nuevas FV GSQ y 9 veces más riesgo de presentar FV incidentes mABQ. Las FV basales mABQ1-3, respecto de aquellas GSQ2-3, se asociaron con riesgo significativamente aumentado de nuevas FV GSQ1-3 (*odds ratio* [OR] = 2.4; IC 95%: 1.3 a 4.5) y de nuevas FV mABQ1-3 (OR = 7.0; IC 95%: 2.9 a 17.4).

Las FV prevalentes GSQ1 también se asociaron con las fracturas incidentes GSQ; sin embargo, las FV prevalentes mABQ1 predijeron más fuertemente la incidencia de FV GSQ, en comparación con las FV prevalentes GSQ1. La sensibilidad de las FV prevalentes GSQ1 para la predicción de la incidencia de FV GSQ fue más alta que la sensibilidad de las FV mABQ1 para predecir FV GSQ (24.1%, en comparación con 6.4%), pero la especificidad de las FV GSQ1 fue inferior, en comparación con la especificidad de las FV mABQ1 (93% y 99.5%, respectivamente).

Un total de 54 hombres y mujeres tuvieron FV prevalentes y FGONV incidentes al aplicar el método mABQ, en tanto que 90 sujetos presentaron fracturas con estas características, con el GSQ. Las FV prevalentes GSQ1-3 y mABQ1-3 se asociaron con la incidencia de FGONV, en comparación con la ausencia de FV. Sin embargo, los pacientes con FV mABQ1-3 tuvieron 1.9 veces más probabilidades de tener nuevas FGONV, en comparación con los sujetos con FV GSQ1-3. No obstante, los resultados de las comparaciones del riesgo de incidencia de fracturas a los 10 años, según los métodos, no fueron concluyentes.

La sensibilidad de las FV prevalentes GSQ1-3 para la predicción de FGONV incidentes fue más alta, respecto de la de las FV mABQ1-3 (27.5% y 16.8%, respectivamente); en cambio, la especificidad fue más baja (84.3% y 94% en ese orden). Tanto la sensibilidad como la especificidad aumentaron al considerar las FV prevalentes para la predicción de nuevas FV.

Las FV GSQ1 no predijeron la incidencia de FGONV, en comparación con la ausencia de FV GSQ. Los pacientes con FV mABQ1 tuvieron riesgo aumentado de nuevas FGONV, en comparación con los pacientes sin FV mABQ y los enfermos con FV prevalentes GSQ1 únicamente. La sensibilidad de las FV prevalentes GSQ1 para la predicción de FGONV fue más alta que la de las FV mABQ1 (10.2%, respecto de 2.9%); en cambio, la especificidad fue más alta con las FV mABQ1 (90.8% y 99%, en igual orden).

### **Discusión y conclusión**

El análisis morfométrico de las vértebras es particularmente útil en los estudios epidemiológicos y en los trabajos clínicos a gran escala. Sin embargo, esta metodología se utiliza también en el ámbito clínico. Las discrepancias observadas entre los dos procedimientos y las interpretaciones realizadas por los profesionales sugieren que todas las FV identificadas por técnicos deberían ser confirmadas por un radiólogo. Los hallazgos en conjunto ponen de manifiesto la importancia de aplicar el mABQ en la práctica diaria. Cabe destacar que, de manera independiente del método utilizado, las FV se asociaron con reducciones de la DMO, luego de considerar la edad, la talla y el IMC. No obstante, los resultados sugieren que las FV valoradas con el mABQ reflejan fragilidad esquelética más grave, en comparación con las FV determinadas por el GSQ. Las FV de grado 1, a juzgar por el mABQ, pero no el GSQ, predijeron el riesgo de aparición de fracturas clínicas no vertebrales.

Las FV detectadas con ambos procedimientos tuvieron diferencias considerables en la prevalencia, la distribución por sexo y la localización, pero fueron semejantes en términos de la incidencia y los efectos de la edad avanzada. Las FV prevalentes GDQ1 y mABQ1 se asociaron con DMO reducida y con la aparición de nuevas FV. Sin embargo, los vínculos fueron más fuertes con las FV prevalentes mABQ1, también asociadas con las fracturas no vertebrales. En términos generales, los hallazgos sugieren que el abordaje mABQ es más apropiado que el método GSQ para la predicción de nuevas fracturas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155948](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155948)

### **4 - Vitamina D Plasmática y Riesgo de Cáncer de Mama a Cinco Años**

*O'Brien K, Sandler D, Taylor J, Weinberg C*

National Institutes of Health, Research Triangle Park, EE.UU.

*[Serum Vitamin D and Risk of Breast Cancer within Five Years]*

**Environmental Health Perspectives** 125(7):1-9, Jul 2017

*En mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama, los niveles de 25-hidroxivitamina D > 38.0 ng/ml y el consumo regular de suplementos con vitamina D se asocian con menor riesgo de aparición de la enfermedad. Esta estrategia podría ser útil para evitar esta neoplasia.*

La vitamina D es un compuesto incorporado en la dieta, de fuentes como los pescados azules, las leches fortificadas y los cereales, y mediante la exposición a la luz solar. En la piel se produce vitamina D<sub>3</sub> a partir de 7 deshidrocolesterol, luego es metabolizada a 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) en el hígado y, en el riñón y otros tejidos, se convierte en su forma activa, 1,25-dihidroxivitamina D. La vitamina D tiene efectos anticarcinogénicos importantes, dado que actúa

sobre la regulación del crecimiento y la proliferación celular, estimula la apoptosis y reduce la expresión de receptores de estrógenos. En modelos en animales el uso de esta vitamina se asoció con enlentecimiento del crecimiento de los tumores mamarios. La concentración de 25(OH)D se considera el mejor marcador de los niveles de vitamina D en el organismo, y en Estados Unidos la concentración de este compuesto es insuficiente ( $< 20$  ng/ml) en hasta el 42% de las mujeres. El consumo de dosis excesivas de vitamina D ( $> 10\,000$  UI diarias) durante períodos prolongados puede ser perjudicial para los tejidos, pero si se administran menos de 4000 UI diarias es poco frecuente observar efectos adversos. Si esta vitamina tiene actividad antineoplásica, el aporte complementario podría ser una forma de evitar el cáncer de mama, un tumor que afecta a una de cada ocho mujeres estadounidenses.

En un ensayo clínico en el que se incluyeron 36 282 mujeres posmenopáusicas que recibieron placebo o bien 400 UI diarias de vitamina D<sub>3</sub>, además de 1000 mg diarios de calcio, no se observó diferencia en la tasa de aparición de cáncer de mama tras una media de seguimiento de 7 años (*hazard ratio* [HR] de 0.96, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.85 a 1.09). Sin embargo, la tasa de consumo de suplementos dietarios en las mujeres en el grupo control fue alta, y en un subanálisis del 43% de ellas que no tomaba suplementos se detectó un 18% menor riesgo de cáncer de mama cuando recibían la vitamina, en comparación con placebo. En varios estudios de casos y controles y de cohortes se analizó la asociación entre la concentración de 25(OH)D y las tasas de cáncer de mama, y, en general, se informó una correlación inversa, si bien en muchos casos esta relación fue débil y no estadísticamente significativa. Los niveles de 25(OH)D pueden variar con el tiempo, por lo que algunas diferencias pueden estar vinculadas con el momento en el que se tomaron las muestras (podría haber variación si se analizan durante la enfermedad o su tratamiento, en lugar de evaluarlas antes de la aparición de la neoplasia). Es por esto por lo que la información sobre la causalidad que aportan los estudios prospectivos es mayor (los pacientes son evaluados muchos años antes de la aparición del cáncer). El objetivo del presente estudio fue analizar si el consumo reciente de vitamina D se relaciona con el riesgo de cáncer de mama.

## Métodos

Se evaluaron mujeres de entre 35 y 74 años incluidas en un estudio de hermanas sanas de pacientes con cáncer de mama, con información prospectiva sobre 50 884 individuos. Se estimó que en las hermanas el riesgo de cáncer de mama relacionado duplicaba el de las mujeres sin antecedentes, debido al antecedente familiar. Las mujeres fueron entrevistadas y se registraron datos demográficos, reproductivos y de la historia clínica. Se tomaron muestras de sangre, se realizaron mediciones antropométricas y las mujeres fueron contactadas en forma anual para registrar los cambios en su salud. Se consideraron casos positivos

a aquellas mujeres con diagnóstico de cáncer de mama (excluidos los carcinomas lobulares *in situ*) en los 5 años posteriores a la extracción de sangre, y se registraron las características del tumor, incluidos la expresión de receptores de estrógeno y progesterona y el factor de crecimiento epidérmico tipo 2 y la presencia de neoplasias invasivas. Se usó un diseño de casos y controles con 1616 mujeres con cáncer de mama y 1844 participantes del estudio (68 de ellas también tenían este tumor) y se determinaron con éxito los niveles de 25(OH)D en 3388 muestras. Finalmente, se analizó la información de las muestras de 1611 casos y 1775 controles sanos. Se estimó el promedio de consumo de vitamina D según la dieta informada por las mujeres en un cuestionario inicial, se registró la ingesta de suplementos, se calculó la exposición a la luz solar según variables geográficas de cada caso y se analizaron covariables importantes como el uso de hormonas exógenas, el antecedente de osteoporosis, el nivel educativo, el índice de masa corporal y la menopausia. Para el análisis estadístico se usaron modelos de efectos aleatorios, el modelo de riesgos proporcionales de Cox y análisis multivariado, y se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

El 84% de las mujeres del estudio eran caucásicas no hispanas, el 85% había recibido educación universitaria y el 54% informó que tomaba en forma regular suplementos con vitamina D. La distribución de los niveles de 25(OH)D fue normal, con una media de 31.8 y 31.0 ng/ml en los controles y casos, respectivamente. Tras corregir los datos por las variables de confusión, se detectó que el riesgo de cáncer de mama era 21% menor en las mujeres con concentraciones de 25(OH)D  $> 38$  ng/ml, en comparación con valores  $\leq 24.6$  ng/ml (cuarto y primer cuartil, respectivamente): HR de 0.79 (IC 95%: 0.63 a 0.98). Si bien la diferencia entre los otros cuartiles no fue significativa, se detectó una tendencia a que hubiera menor riesgo a mayores niveles de esta vitamina ( $p = 0.03$ ). Los HR no sugirieron diferencias en el riesgo en el rango de concentración de entre 20 y 35 ng/ml, pero a valores mayores y menores el riesgo de cáncer parece ser menor y mayor, respectivamente. La posmenopausia, pero no la premenopausia, se asoció con una diferencia significativa en el riesgo entre el primer y el cuarto cuartil de 25(OH)D, pero no se halló una diferencia significativa en la magnitud del efecto entre el estado de premenopausia y la posmenopausia. Los resultados fueron similares cuando se evaluaron en forma diferencial las mujeres  $\geq 60$  y  $< 60$  años; en las primeras, la magnitud de la relación inversa entre la 25(OH)D y el riesgo de cáncer de mama fue mayor. También se detectó mayor relación en las mujeres con obesidad (índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), en comparación con las no obesas. La exposición a la luz solar y el consumo de vitamina D en la dieta no se correlacionaron con el riesgo de cáncer de mama, pero las tasas de esta neoplasia fueron menores en las participantes que informaban consumo regular de

suplementos. Sin embargo, en el análisis combinado de la ingesta de vitamina D total (dietario y en suplementos), esta correlación negativa fue confirmada únicamente en las mujeres posmenopáusicas (HR de 0.98, IC 95%: 0.96 a 1, por cada 100 UI de consumo adicional), mientras que en las premenopáusicas la correlación fue positiva (HR de 1.06, IC 95%: 1.01 a 1.10, cada 100 UI de ingesta adicional). Cuando se evaluó únicamente el consumo regular de suplementos se halló una relación negativa significativa en las mujeres posmenopáusicas, y una asociación positiva, pero no significativa, en las premenopáusicas.

### Discusión y conclusiones

En el presente estudio prospectivo y observacional sobre la relación entre la vitamina D y las tasas de cáncer de mama se observó que los niveles altos de 25(OH)D se asocian con menor riesgo de esta neoplasia en los 5 años siguientes. La correlación con menores niveles de riesgo sólo se observó en el mayor cuartil de concentración (> 38 ng/ml), y la magnitud fue mayor en las mujeres posmenopáusicas y las obesas. Esta relación se mantuvo cuando se excluyeron del análisis los primeros 2 años de seguimiento, por lo que los autores consideran que se descartan efectos de causalidad inversa de tumores ocultos sobre la 25(OH)D. El consumo de vitamina D en la dieta, combinado con suplementos, se asoció con un riesgo levemente mayor de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, pero con menor riesgo en las posmenopáusicas. El consumo regular de suplementos también se relacionó con menor riesgo de esta neoplasia en las mujeres posmenopáusicas. Estos hallazgos son similares a los de estudios retrospectivos de casos y controles previos sobre este tema, pero con menor riesgo de sesgo dado que se tomaron muestras de sangre antes de la aparición de los tumores. La diferencia en la correlación relacionada con la edad y el estadio de menopausia o no podría implicar que existe heterogeneidad en la etiología del cáncer de mama. Los autores concluyen que, en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama, los niveles de 25(OH)D > 38 ng/ml y el consumo regular de suplementos con vitamina D se asocian con menor riesgo de aparición de la enfermedad. Esta estrategia podría ser útil para evitar esta neoplasia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155949](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155949)

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



## 5 - Bisfosfonatos en la Osteodistrofia Hepática

Bansal R, Kumar M, Sachdeva P, Kumar A

United European Gastroenterology 4(1):77-83, Feb 2016

Los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas tienen mayor riesgo de sufrir una reducción de la densidad mineral ósea (DMO). El término osteodistrofia hepática (ODH) describe la osteopatía que presentan los pacientes con hepatopatías crónicas. La ODH se caracteriza por osteopenia y osteoporosis, y el método de referencia para su diagnóstico es la absorciometría dual de rayos X (DXA). Si bien es un trastorno frecuente en los pacientes con cirrosis hepática, a menudo se la pasa por alto. Es más común en las hepatopatías colestásicas, aunque se observó también en las no colestásicas. La prevalencia global de la ODH varía entre 13% y 70%, pero la prevalencia en las hepatopatías no colestásicas no está bien determinada, como tampoco los factores predisponentes en el paciente cirrótico.

Los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia de la ODH en las hepatopatías crónicas no colestásicas, evaluar los factores predictivos, estudiar la relación entre la gravedad de la hepatopatía y la ODH, y analizar el efecto de los bisfosfonatos sobre la DMO.

Se trató de un estudio prospectivo que incluyó a todos los pacientes con cirrosis hepática no colestásica asistidos consecutivamente en un hospital de Nueva Delhi, India, entre agosto de 2012 y julio de 2013. Se excluyeron los menores de 18 años y los mayores de 70 años, y los pacientes con hepatopatías colestásicas, insuficiencia renal crónica, uso de corticosteroides por más de 3 meses, embarazo, posmenopausia, tratamiento inmunosupresor, hiperparatiroidismo primario, síndrome de Cushing, cáncer (excepto carcinoma hepatocelular) e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

La cirrosis hepática se diagnosticó por las características clínicas, bioquímicas y radiológicas. La gravedad de la enfermedad hepática se estimó por el puntaje *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) y por el puntaje *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD). Se utilizó el FibroScan® (un método no invasivo) para evaluar la rigidez hepática y la hipertensión portal.

Los pacientes recibieron una evaluación clínica detallada y se realizaron estudios diagnósticos completos, que incluyeron análisis hematológicos, de la función renal y hepática, de la coagulación y del metabolismo fosfocálcico; serología para hepatitis B y C, y determinación de anticuerpos (antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosomales), ceruloplasmina, ferremia, vitamina D, hormonas tiroideas (TSH, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>), parathormona (PTH) y hormonas sexuales. Se realizaron ecografías, tomografías computarizadas y endoscopias gastrointestinales a todos los pacientes. La DMO se midió por DXA en 2 sitios (columna vertebral lumbar y cuello femoral).

La ODH se diagnosticó según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se consideró normal una DMO con un puntaje T (número de desviaciones estándar [DE] a partir de los valores promedios normales) de entre +2.5 y -1. Se consideró osteopenia un puntaje T de entre -1 y -2.5, y osteoporosis, un puntaje T < -2.5. El puntaje T definió 3 grupos de pacientes: grupo A (DMO normal), grupo B (osteopenia) y grupo C (osteoporosis).

Todos los pacientes con osteopenia y con osteoporosis recibieron complementos de calcio (1000 mg/día) y de vitamina D (60 000 UI/semana). Los pacientes con osteoporosis recibieron, además, un bisfosfonato (ibandronato) por vía oral, en dosis de 150 mg mensuales durante 6 meses. Los que completaron este período conformaron el grupo de tratamiento. Al cabo del período de estudio se repitieron las evaluaciones de DMO y de laboratorio. Se registraron también los efectos adversos informados por los pacientes.

La normalidad de los datos se evaluó con pruebas de asimetría y la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresaron como medias y DE, o como medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Los datos con distribución normal se compararon con ANOVA unilateral. Si el valor F era significativo y la varianza era homogénea, se utilizaba la prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples; en caso contrario, se utilizaba la prueba T2 de Tamhane. Las pruebas de Kruskal-Wallis y de la U de Mann-Whitney se usaron para las variables con distribución anormal.

El análisis por regresión logística multivariada se realizó en forma escalonada para hallar factores de riesgo independientes asociados con osteoporosis u osteopenia. Las variables categóricas se describieron como proporciones y se compararon con la prueba de *chi* al cuadrado o con la prueba exacta de Fisher. Para todas las pruebas se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Se incluyeron en el estudio 215 pacientes (179 hombres y 36 mujeres) con cirrosis hepática, con una media de edad de  $50.9 \pm 11$  años. La etiología de la cirrosis fue alcoholismo en 98 pacientes (45.6%), esteatohepatitis no alcohólica en 52 (24.2%), hepatitis B en 21 (9.8%), hepatitis C en 14 (6.5%), hepatitis autoinmune en 1 y cirrosis cardíaca en 1 paciente. En 28 pacientes (13%) no se encontró una causa específica, por lo que la cirrosis se consideró criptogénica.

El puntaje CTP (media  $\pm$  DE) de todo el grupo fue de  $10 \pm 2.4$ , y el puntaje MELD, de  $18.6 \pm 8.9$ . El 81.4% de los pacientes ( $n = 175$ ) presentaba ascitis (leve en el 41.7%, moderada en el 19.4% y grave en el 38.9%). Las várices esofágicas se observaron en el 83.7% de los pacientes ( $n = 180$ ); en el 63.3% se trataba de várices pequeñas y, en el resto (36.6%), de várices grandes.

La prevalencia de ODH fue del 66% en las vértebras lumbares y el 44% en el cuello femoral. Todos los pacientes con ODH a nivel femoral la tuvieron también

a nivel lumbar. De acuerdo con los resultados de la DMO, hubo 73 individuos con DMO normal (34%), 95 pacientes con osteopenia (44.2%) y 47 sujetos con osteoporosis (21.8%).

No se observaron diferencias entre los grupos en la edad, el sexo, el calcio, el fosfato, la vitamina D, la TSH y la PTH. El peso, el índice de masa corporal (IMC), las transaminasas, el recuento leucocitario y de plaquetas, la creatinina y la bilirrubina fueron diferentes entre los grupos. La prevalencia de osteopenia y la de osteoporosis no tuvieron diferencias significativas entre los grupos. Tampoco se encontró asociación significativa entre el puntaje MELD y la ODH.

Los valores de FibroScan® fueron significativamente más altos en los pacientes con osteoporosis y con osteopenia, en relación con aquellos con DMO normal. Los pacientes con osteoporosis tuvieron valores más altos que los sujetos con osteopenia. Un valor de FibroScan® de 60 kPa pudo detectar la ODH con una sensibilidad del 50%, especificidad del 86%, valor predictivo positivo del 88% y valor predictivo negativo del 47%.

El grupo de pacientes con osteoporosis (n = 47) fue tratado con 150 mg de ibandronato por vía oral una vez por mes durante 6 meses, junto con aportes complementarios de calcio y vitamina D. El 8.5% de los pacientes con osteoporosis tuvo fracturas durante el seguimiento (cuello del fémur, vértebra L3, vértebra T11 y húmero), 16 pacientes (34%) murieron y 12 (26%) no lo completaron. Diecinueve participantes completaron el seguimiento y fueron evaluados a los 6 meses. El calcio, la vitamina D y la DMO mejoraron significativamente en este grupo al final del tratamiento, en comparación con los valores basales. No se registraron efectos adversos con la administración del ibandronato.

La patogenia de la ODH es multifactorial e incluye baja masa corporal, ingesta inadecuada de calcio y vitamina D, baja exposición a la luz solar, hiperpigmentación cutánea e hipogonadismo. Los pacientes que requieren inmunosupresores (hepatopatías autoinmunes) pueden tener mayor pérdida mineral.

Los autores indican que ésta es la investigación prospectiva con mayor número de pacientes realizada en la India para estudiar la prevalencia de la ODH en pacientes con cirrosis hepática no colestásica. El estudio halló una prevalencia del 66% en la cohorte evaluada. Otros ensayos informaron prevalencias variables, del 13% al 70%.

Entre los factores predictivos de ODH, analizads por regresión logística multivariada, el FibroScan®, el IMC, el recuento leucocitario y la bilirrubina fueron significativamente diferentes en los pacientes con ODH, en comparación con aquellos con DMO normal. La relación del FibroScan® con la DMO puede representar una asociación con el grado de hipertensión portal, mientras que el IMC puede estar vinculado con la desnutrición. La bilirrubina elevada refleja la disfunción hepática y el bajo recuento leucocitario indica hipersplenismo.

La PTH y la vitamina D son cruciales para el metabolismo óseo. Sin embargo, en este estudio no se halló correlación entre sus valores y la prevalencia de ODH. Para los autores, esto es indicativo de que la ODH tiene una patogenia multifactorial, más allá del metabolismo fosfocálcico. Tampoco se observó correlación entre la gravedad de la enfermedad hepática y la ODH. No se descarta que el tamaño de la muestra haya tenido una potencia insuficiente para evaluar esta asociación.

Además, es el primer estudio que evaluó los resultados de la administración de bisfosfonatos para el tratamiento de la ODH en pacientes con cirrosis hepática no colestásica. El ibandronato indujo una mejoría significativa de la DMO, sin efectos adversos, aunque se requieren investigaciones con mayor número de participantes para establecer una recomendación firme.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. No hubo información completa del estado nutricional, la actividad física y la exposición solar; no se analizaron por separado los efectos del uso de diuréticos, ni la presencia de enfermedad pulmonar crónica, diabetes, alcoholismo o tabaquismo.

En conclusión, y a modo de resumen, la prevalencia de la ODH en los pacientes indios con hepatopatías no colestásicas es alta. La DXA es un método simple y no invasivo para determinar la presencia de la enfermedad y el FibroScan® puede predecir su aparición en el paciente cirrótico. El ibandronato es un fármaco seguro que mejora la DMO en los pacientes con hepatopatías y osteoporosis.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/155858](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/155858)

## 6 - Hábito de Fumar durante el Embarazo y Fracturas Óseas en la Descendencia

Parviainen R, Auvinen J, Sinikumpu J y colaboradores

**Bone** 101:202-205, Ago 2017

Se estima que del 27% al 50% de los niños presentan por lo menos una fractura antes de los 18 años. De acuerdo con el *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study*, el riesgo de fracturas recurrentes antes de los 16 años fue del 12% al 20%. Estas cifras correspondieron a niños sin enfermedades óseas subyacentes. El riesgo de fracturas es una combinación compleja de factores óseos y factores independientes. Los datos sobre las causas y las vías etiopatogénicas de la fragilidad ósea en la edad pediátrica son escasos. La información referida a la influencia de la densidad mineral ósea (DMO) sobre el riesgo de fracturas es controvertida. Diversos factores influyen sobre la acumulación mineral ósea durante la infancia y la adolescencia, como la dieta, la actividad física, el sexo o la herencia. También son importantes algunas condiciones relacionadas con el embarazo, como el hábito de fumar, la dieta y la actividad física

durante la gestación. Los resultados de diversos estudios que evaluaron la asociación entre el hábito de fumar materno y el riesgo de fracturas, la DMO y la masa ósea en la descendencia fueron contradictorios, si bien la información provino de poblaciones con escaso número de participantes. Dado que el hábito de fumar es todavía frecuente en las mujeres de los países occidentales (4% a 19%), los autores se propusieron evaluar la asociación entre el hábito de fumar materno durante el embarazo y el riesgo de fracturas óseas en la descendencia durante los primeros 7 años de vida.

La población analizada comprendió una cohorte de nacimiento compuesta por todas las mujeres ( $n = 9362$ ) residentes en 2 provincias del norte de Finlandia, con fechas probables de parto entre el 1 de julio de 1985 y el 30 de junio de 1986 y su descendencia ( $n = 9432$ ). Los datos analizados en la presente investigación correspondieron a 6718 niños (3363 mujeres y 3355 varones). La información sobre el hábito de fumar antes, durante y después del embarazo se obtuvo mediante cuestionarios. Los datos sobre las fracturas en los niños provinieron del *National Hospital Discharge Register* (NHDR) finlandés, que incluye información de todas las fracturas tratadas en el hospital, con las fechas de alta y los diagnósticos, coordinado por el *Finnish National Research and Development Centre for Welfare and Health*. De las 88 fracturas registradas, 70 tenían una causa externa y 48 fueron provocadas por un accidente de bajo impacto, como caídas, tropezones o resbalones sobre una superficie plana, o caídas de menos de un metro de altura. Se analizaron posibles factores de confusión, como el sexo masculino, el reumatismo y el asma infantil por los corticosteroides que pueden afectar los huesos, el bajo nivel socioeconómico familiar, el índice de masa corporal (IMC) de los participantes y la mayor edad de la madre.

El criterio principal de valoración fue el número de niños con fracturas óseas antes de los 7 años. Para evaluar la relación entre el hábito de fumar durante el embarazo y el riesgo de fracturas en la descendencia se utilizó el análisis de regresión de Poisson, con el ajuste por los factores de confusión. Los resultados se presentaron como *Incidence Rate Ratios* (IRR), con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Por último, se determinaron las diferencias en la tasa de fracturas entre los varones y las niñas con la prueba *Standard Normal Deviate* (SND).

Un total de 86 niños (1.3%) presentaron una fractura tratada en el hospital antes de los 7 años y el porcentaje fue superior en los varones con respecto a las mujeres (1.7% contra 0.9%;  $p = 0.003$ ). El número total de fracturas fue de 88, lo que significa que 2 niños tenían fracturas recurrentes. La edad promedio en el momento de la fractura fue de 4.1 años. Las localizaciones de las fracturas fueron las siguientes: 1 fractura cervical, 3 fracturas de cráneo, 22 fracturas de los miembros inferiores y 62 fracturas de los miembros superiores.

El 12.2% de las mujeres informaron haber fumado durante el primero o el segundo trimestre del embarazo, pero el 91.8% de ellas dejaron de hacerlo, en promedio, a las 8 semanas de gestación.

El hábito de fumar durante el embarazo se asoció con un incremento de 1.85 veces (IC 95%: 1.07 a 3.03;  $p = 0.020$ ) de que la descendencia presentara una fractura tratada en el hospital antes de los 7 años, en comparación con el hijo de madre no fumadora. El ajuste por sexo, reumatismo o asma infantil, por nivel socioeconómico familiar, IMC del niño y edad materna no modificaron significativamente los resultados (IRR 1.83; IC 95%: 1.06 a 3.02;  $p = 0.022$ ).

Los resultados de este estudio indican que el hábito de fumar durante el embarazo se asoció con un riesgo 1.83 veces superior de presentar una fractura que requiere tratamiento en el hospital antes de los 7 años, con independencia del sexo, el reumatismo o el asma infantil, la edad materna, el IMC del niño y el nivel socioeconómico familiar. Las investigaciones previas sobre el tema arrojaron resultados incongruentes y la mayoría no encontraron un vínculo claro entre el hábito de fumar durante el embarazo y el riesgo futuro de fracturas en los hijos. Las fortalezas del presente estudio radican en que se centró en las fracturas antes de la edad escolar (7 años en Finlandia), ya que a esa edad se modifica el estilo de vida y las actividades recreativas influyen en mayor medida sobre la salud y el riesgo de fracturas, lo que torna las condiciones acaecidas durante el embarazo menos importantes. Otras fortalezas son el seguimiento longitudinal de una gran cohorte de nacimientos y la alta tasa de respuesta, junto con los datos válidos obtenidos del NHDR. La debilidad principal es la falta de inclusión de exámenes clínicos y radiológicos durante el seguimiento y de mediciones de la DMO, lo que dificulta la comparación con otros ensayos. Tampoco fue posible realizar un análisis de subgrupo entre las distintas ubicaciones de las fracturas debido al escaso número total de fracturas, ni diferenciar el tipo de lesión (lesiones por accidentes de tráfico u otras lesiones de alto impacto, de las lesiones más convencionales).

El crecimiento fetal se produce principalmente mediante la división celular y los diferentes tejidos pasan por períodos de crecimiento rápido (períodos críticos). La falta de nutrientes y de oxígeno durante los períodos críticos del desarrollo tisular provoca una adaptación que consiste en el enlentecimiento de la división celular. El segundo trimestre del embarazo es un período crítico para los huesos largos y los hábitos maternos pueden influir sobre la masa ósea de la descendencia. En la presente investigación, la mayoría de las madres dejaron de fumar, en promedio, a las 8 semanas de gestación, pero el riesgo de fracturas en la descendencia fue elevado en comparación con el de los hijos de madre no fumadora. Por ello, es probable que el hábito de fumar sea un efecto independiente del desarrollo fetal durante las etapas iniciales del embarazo.

En conclusión, el hábito de fumar durante el embarazo parece afectar el crecimiento fetal y se asoció con un riesgo 1.83 veces mayor de presentar

fracturas que requieren tratamiento en el hospital en la etapa preescolar. El riesgo de fracturas en la infancia probablemente sea consecuencia de las modificaciones en el desarrollo fetal, producto del hábito de fumar materno. Se necesitan nuevos estudios para confirmar si la asociación también es válida para las fracturas más benignas que no requieren tratamiento hospitalario.

 Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/resiic.php/155860](http://www.siicSalud.com/dato/resiic.php/155860)

## 7 - Lumbalgia y Desequilibrio Vertebral

Boyoud-Garnier L, Boudissa M, Tonetti J y colaboradores

**Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research**  
103(4):523-526, Jun 2017

Las secuelas a largo plazo de las fracturas pelvianas y lumbosacras, unilaterales o bilaterales, incluyen la lumbalgia crónica. Las fracturas pelvianas de alta energía se asocian con una mortalidad del 14% al 50%. En los sobrevivientes, las consecuencias clínicas retardadas de la alteración de la arquitectura del arco posterior del anillo pelviano no han sido adecuadamente estudiadas. El sacro constituye la base inferior de la columna vertebral y su posición espacial determina el equilibrio de ésta cuando la persona está de pie. Las fracturas pelvianas de tipo Tile A3.3 y tipo Tile C producen una separación del cuerpo vertebral S1 de los coxales, y lesionan el sacro, las articulaciones sacroilíacas o la parte posterior de las alas del ilíaco. Estas lesiones, que se agrupan con la denominación de lesiones lumbosacras, pueden provocar cambios en la orientación del sacro con respecto a la pelvis (posición llamada incidencia pelviana). Si la fractura del sacro se consolida en xifosis, se producirán cambios compensatorios en la inclinación pelviana, el ángulo sacro y la lordosis lumbar, que pueden originar lumbalgias postraumáticas.

Los autores de este estudio sostuvieron la hipótesis de que los cambios en la incidencia pelviana inducidos por traumatismos producen un desajuste entre la posición de la pelvis y el equilibrio sagital de la columna vertebral denominado discordancia lumbopelviana (DLP). El objetivo del estudio fue analizar a un grupo de pacientes con fracturas del anillo pelviano para determinar si la DLP se asocia con la aparición de lumbalgia crónica a largo plazo.

El estudio, retrospectivo, incluyó a 52 pacientes de un total de 296 individuos con fracturas pelvianas de alta energía internados en una unidad quirúrgica en Grenoble, Francia. Los criterios de inclusión fueron la interrupción unilateral o bilateral de la continuidad lumbopelviana (fracturas de tipo Tile C1, C2, C3 o A3.3), la consolidación confirmada de la fractura y un seguimiento mínimo de 5 años. Se excluyeron los pacientes con trastornos psiquiátricos, los extranjeros, los que tenían fracturas asociadas del acetábulo o de la columna, los fallecidos y los que no concurrieron a la visita final de seguimiento. De los 52 pacientes, 15

(28.9%) estuvieron disponibles para una reevaluación, consistente en un cuestionario, un examen clínico y radiografías. No fue posible reevaluar a los 37 pacientes restantes (71.1%) (23 pacientes no pudieron ser contactados, 9 declinaron participar y 5 tenían historias clínicas incompletas).

La lumbalgia fue categorizada como alta, baja o lateral. Se buscó la presencia de dolor sacroileal con la maniobra de Larrey (presión sobre las espinas ilíacas anterosuperiores con el paciente en decúbito supino). La presencia de dolor en las raíces nerviosas se evaluó con la maniobra de Lasègue y se cuantificó con una escala analógica visual de 10 puntos y la ingesta de analgésicos. Se consideró déficit neurológico de los miembros inferiores la presencia de un déficit muscular  $\geq 3/5$ .

Se realizaron estudios radiológicos de la pelvis y de la columna vertebral con el paciente de pie. En el plano sagital, se determinaron los índices planimétricos sobre las vértebras más afectadas. La discordancia entre una pierna y la otra se midió en centímetros. Las variables numéricas se expresaron como medias, rangos y desviaciones estándar (DE). Se usaron la prueba de la *t* de Student para comparar las variables cuantitativas y la prueba de *chi* al cuadrado para las variables categóricas. La significación estadística se fijó en un valor de  $p < 0.05$ .

Se obtuvieron los registros completos de los 15 pacientes reevaluados. El seguimiento fue de 105.9 meses (rango 65 a 180 meses; DE 36.7 meses). La fractura pelviana tuvo un mecanismo de aplastamiento en 8 pacientes (accidentes vehiculares 7, tareas agrícolas 1) y un mecanismo de caída de altura en 7 pacientes (parapente 1, esquí 3, escalera 1, montañismo 1, ventana 1). El puntaje de gravedad de la lesión (puntaje ISS) fue de 27.1 (rango 4 a 65; DE 16.6). Hubo 4 fracturas Tile C1, 5 fracturas Tile C2, 5 fracturas Tile C3 y 1 fractura Tile A3.3. La fractura afectó el sacro en 14 pacientes (3 fracturas Denis I, 10 fracturas Denis II y una fractura Denis III) y la articulación sacroilíaca en 7 sujetos. No hubo fracturas de las alas del ilíaco. Las fracturas anteriores afectaron la sínfisis pubiana en 2 individuos y el anillo obturador pubiano en 13 pacientes. Las fracturas sacras transversas en S2 fueron clasificadas como fracturas de Roy-Camille. Siete pacientes presentaron déficit neurológico del plexo lumbosacro en el período posoperatorio. Todos los participantes fueron tratados quirúrgicamente con fijación iliosacra mediante tornillo metálico. Algunos tuvieron también fijación anterior. La fusión lumbosacra se realizó en algunos casos en forma diferida. Ocho pacientes tuvieron procedimientos quirúrgicos adicionales.

La comparación entre los individuos reevaluados ( $n = 15$ ) y aquellos que no lo fueron ( $n = 37$ ) mostró diferencias significativas en el porcentaje de déficit neurológico posoperatorio (7/15 contra 6/37;  $p = 0.02$ ) y en el requerimiento de reoperaciones (8/15 contra 8/37;  $p = 0.02$ ).

En el grupo de pacientes reevaluados, 10 tuvieron lumbalgia y 5, no. Los puntajes de dolor, la ingesta

de analgésicos y el compromiso funcional fueron significativamente diferentes en los 10 pacientes con lumbalgia en comparación con los 5 sin ésta. Los estudios radiológicos mostraron que la prevalencia de DLP era significativamente mayor en los individuos con lumbalgia (8/10 contra 1/5;  $p = 0.002$ ). Se halló incurvación lateral en 6 pacientes, todos con lumbalgia.

Los 10 sujetos con DLP tuvieron una probabilidad significativamente mayor de presentar una fractura sacra que los 5 pacientes sin DLP ( $p = 0.03$ ).

El seguimiento promedio en este estudio (105.9 meses) es el más largo de las series publicadas. De los pacientes que no fueron reevaluados, 9 no quisieron participar en la investigación. Según los autores, los sujetos que aceptaron la reevaluación fueron los que padecían mayor dolor. Se informó que los pacientes con lesiones neurológicas tienen un mejor seguimiento que aquellos sin lesiones.

La lumbalgia es un síntoma subjetivo que puede estar presente antes de que sobrevenga la lesión lumbosacra o pelviana, o puede aparecer posteriormente. Los sistemas actuales de clasificación están basados en la localización de la lesión o en la inestabilidad intrínseca del anillo pelviano, pero ninguno de ellos aborda la clasificación desde la relación espacial entre la columna vertebral y ese anillo. El concepto de DLP se menciona solo en los estudios sobre las fracturas sacras en U o en H. En este estudio, se utilizó un sistema de clasificación que incorpora los resultados funcionales.

La reducción de las fracturas del anillo pelviano es difícil de evaluar en el plano tridimensional. La deformidad traumática nunca está limitada al plano sagital o al plano frontal. Además, no hay criterios aceptados para la reducción efectiva de la fractura. En el plano frontal, se observa una fuerte correlación entre la curvatura lateral de la columna vertebral y la lumbalgia. Las discrepancias de longitud de las piernas (presentes en las lesiones unilaterales de tipo Tile C) llevan a una curvatura lateral compensatoria. En el plano sagital, los autores opinan que es indispensable la medición sistemática de los parámetros laterales de la pelvis y de la columna vertebral.

Este estudio enfoca la relación entre el dolor postraumático alejado y la DLP. La reducción de las fracturas sacras es difícil de lograr y requiere procedimientos instrumentales en las primeras 48 horas de producida la lesión. En la serie de pacientes descritos en este trabajo, el tiempo promedio hasta la cirugía fue de 8.3 días, lo que pudo haber contribuido a una reducción inadecuada. Otras causas postraumáticas de dolor son la enfermedad degenerativa del disco lumbar y la lesión de las facetas articulares superiores del sacro.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio, en particular, el tamaño pequeño de la muestra. El elevado número de pacientes que se perdieron en el seguimiento se atribuyó al tipo de población estudiada, formada en su mayoría por

individuos jóvenes y atletas con un alto grado de movilidad.

En conclusión, el estudio mostró que la lumbalgia persistente después de la consolidación de una fractura lumbosacra o lumbopelviana requiere evaluaciones radiológicas tridimensionales adicionales para detectar la presencia de DLP.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/155862](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/155862)

## 8 - Interacción entre el Uso de Estatinas y la Respuesta al Tratamiento con Vitamina D

*Bischoff-Ferrari H, Fischer K, Wilson N y colaboradores*

*Journal of the American Geriatrics Society* 65(6):1267-1273, Jun 2017

Las estatinas reducen el riesgo de eventos cardiovasculares graves al disminuir los niveles séricos del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad. Las estatinas son fármacos muy utilizados por los sujetos de edad avanzada, ya que la prevalencia de hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular aumenta en relación directa con la edad. En un estudio de los Estados Unidos, con datos para 2011 y 2012, el uso de estatinas aumentó de 17.4% en los sujetos de 40 a 59 años, a 43.3% entre los enfermos de 60 a 74 años, y a 47.6% en los pacientes de 75 años o más.

En general, las estatinas se toleran bien; sin embargo, se estima que entre el 10% y 15% de los enfermos tratados presentan miopatía, y este efecto adverso es más frecuente entre los pacientes que utilizan dosis altas de estatinas y los sujetos con deficiencia de vitamina D. Los mecanismos responsables de la interacción entre la miopatía y la deficiencia de vitamina D no se conocen con precisión; en diversos estudios, las estatinas aumentaron o no modificaron los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D). Es posible que las discrepancias referidas obedezcan, al menos en parte, a los efectos de cada estatina sobre la absorción o el metabolismo de la vitamina D.

Se ha sugerido que algunas estatinas aumentan la absorción de vitamina D al estimular la expresión intestinal de los transportadores de colesterol; asimismo, las estatinas podrían inducir una disminución de la concentración tisular de 7-deshidrocolesterol y, de esta forma, reducir la síntesis endógena de vitamina D (colecalfiferol) en la piel.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el estado de 25(OH)D en los pacientes tratados con estatinas, respecto de los enfermos no tratados, en una amplia cohorte de sujetos de edad avanzada con deficiencia de vitamina D, reclutados en tres ensayos clínicos en los cuales se analizaron los efectos del aporte de vitamina D. La influencia del tratamiento con estatinas sobre los niveles de 25(OH)D, en respuesta a la administración de vitamina D, se determinó a los 6 y 12 meses de seguimiento. En análisis exploratorios se evaluaron los

efectos de las distintas estatinas y de los diferentes esquemas de aporte de vitamina D.

Para la presente investigación se utilizaron los datos aportados por tres estudios aleatorizados, controlados y a doble ciego: el *Zurich Disability Prevention Trial* (ZDPT), el *Early Rehabilitation After Hip Fracture Study*, y el *Zurich Multiple Endpoint Vitamin D Trial in Knee Osteoarthritis Patients*. En el ZDPT se incluyeron 200 pacientes de 70 años o más asignados a uno de tres esquemas de aporte mensual de vitamina D por vía oral durante 12 meses: 24 000 UI de vitamina D<sub>3</sub> por mes; 60 000 UI de vitamina D<sub>3</sub> por mes o la combinación de 24 000 UI de vitamina D<sub>3</sub> y 300 µg de calcifediol por mes. En el *Early Rehabilitation After Hip Fracture Study* se evaluaron 173 pacientes de 65 años o más, con fracturas agudas de cadera; los pacientes recibieron 800 o 2000 UI de vitamina D<sub>3</sub> por día durante 12 meses. En el último estudio se incluyeron 273 enfermos de 60 años o más sometidos a reemplazo unilateral total de rodilla por artrosis grave; los participantes fueron asignados al tratamiento con 800 UI o 2000 UI de vitamina D<sub>3</sub> por día. Los enfermos fueron controlados al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento; en los controles se tuvieron en cuenta los fármacos utilizados y las dosis.

Para los análisis se consideraron la edad, el sexo, el índice de comorbilidades de Charlson (*Charlson Comorbidity Index* [CCI], de 0 a 37 puntos) y el peso y la talla para el cálculo del índice de masa corporal (IMC).

Al inicio y en los meses 6 y 12 se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles séricos de 25(OH)D mediante radioinmunoensayo, cromatografía líquida de alta resolución con espectrometría de masa o inmunoensayo automatizado, según el estudio.

Las características basales de los participantes de los 3 estudios se compararon con pruebas de la *t*, análisis de varianza o pruebas de *chi* al cuadrado, según el caso; mediante modelos lineales de variables múltiples para mediciones repetidas se determinaron los efectos del uso de estatinas sobre los niveles de 25(OH)D al inicio y luego del tratamiento con vitamina D<sub>3</sub> a los 6 y 12 meses. En los análisis se realizó el ajuste según la dosis de vitamina D, la edad, el sexo, el IMC, el CCI y el mes del año en el cual se efectuaron las mediciones de los niveles de 25(OH)D; debido a que en los tres ensayos se utilizaron métodos diferentes para la determinación de la vitamina D, este factor también se consideró en los modelos de variables múltiples. Se analizaron tres grupos de tratamiento con vitamina D: 800 UI por día o 24 000 UI por mes; 2000 UI por día y 60 000 UI por mes y 24 000 UI por mes y 300 µg de calcifediol por mes. Se realizaron análisis exploratorios para las estatinas individuales. Los valores de  $p \leq 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos; el nivel de significado estadístico para las pruebas de Bonferroni de las estatinas fue de  $p < 0.0125$ .

Globalmente, el 65% de los pacientes presentaba deficiencia de vitamina D, es decir niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml.

Entre los 646 participantes, 113 (17.5%) utilizaban estatinas al inicio del estudio, 98 (15.2% de la totalidad

de la cohorte y 87% de los individuos tratados con estatinas) recibieron estatinas en los tres momentos de valoración, 32 (5%) utilizaron estatinas en algún momento, pero no en todas las valoraciones, y 516 (80%) nunca recibieron estatinas. Entre los 113 sujetos (17.5%) tratados al inicio con estatinas, 43, 35, 26, 7 y 2 utilizaban atorvastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina y fluvastatina, respectivamente.

Al inicio, los enfermos tratados con estatinas tenían niveles más altos de 25(OH)D, en comparación con los sujetos no tratados; la diferencia, sin embargo, no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.07$ ). Al considerar las estatinas individuales, los sujetos que recibían simvastatina y atorvastatina tuvieron niveles basales de 25(OH)D similares o más altos que los pacientes no tratados (3 ng/ml,  $p = 0.03$ , y 2 ng/ml,  $p = 0.12$ , respectivamente); en cambio, los enfermos tratados con pravastatina y rosuvastatina tuvieron niveles más bajos, en comparación con los pacientes no tratados (-0.5 ng/ml;  $p = 0.74$ , y -2.2 ng/ml;  $p = 0.46$ , en ese orden). El número de enfermos tratados con cada una de las estatinas fue escaso y, en ningún caso, los valores de *p* tuvieron significación estadística en las pruebas de Bonferroni ( $p < 0.013$ ).

En los modelos con ajuste, la concentración de 25(OH)D aumentó menos en los enfermos que recibían estatinas, a los 6 meses ( $\Delta 13.8$  ng/ml;  $p = 0.13$ ), en comparación con los pacientes que no usaban estatinas ( $\Delta 15.3$  ng/ml;  $p = 0.13$ ); no obstante, la diferencia no fue significativa.

La diferencia aumentó y se tornó significativa a los 12 meses ( $\Delta 13.1$  ng/ml para los enfermos tratados y  $\Delta 15.9$  ng/ml para los pacientes no tratados;  $p = 0.009$ ). En los sujetos con deficiencia de vitamina D se observó el mismo patrón.

Asimismo, el efecto fue homogéneo para todas las estatinas individuales. Sin embargo, sólo la diferencia en la respuesta a la simvastatina fue significativa, incluso después del ajuste de Bonferroni: la respuesta al tratamiento con 25(OH)D fue 44.5% más baja en los enfermos tratados, respecto de los pacientes no tratados ( $p = 0.007$ ).

Aunque la interacción entre las tres categorías de tratamiento con vitamina D, el tiempo y el uso de estatinas no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.15$ ), el uso de 24 000 UI más 300 µg de calcifediol por mes se asoció con una brecha más importante, en la respuesta de 25(OH)D, en el seguimiento de los 12 meses, en comparación con los otros dos grupos de terapia ( $p = 0.04$  para la comparación con 800 UI por día o 24 000 UI por mes;  $p = 0.02$  para la comparación de 2000 UI/día o 60 000 UI por mes, sin diferencias sustanciales entre estos dos últimos grupos [ $p = 0.79$ ]).

Entre los pacientes que recibieron 24 000 UI de vitamina D<sub>3</sub> más 300 µg de calcifediol, los enfermos tratados con estatinas presentaron un incremento de 18.9 ng/ml en los niveles de 25(OH)D en el transcurso de 12 meses, en tanto que los individuos no tratados tuvieron un aumento de 27.8 ng/ml

( $p < 0.001$ ;  $\Delta 47.1\%$ ). Entre los enfermos que recibieron suplementos de vitamina D<sub>3</sub> de 800 UI por día o 24 000 UI por mes, los sujetos tratados con estatinas presentaron un aumento menos pronunciado (8.4 ng/ml) en el transcurso de los 12 meses, respecto de los individuos no tratados (11.1 ng/ml); la diferencia, sin embargo, no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.09$ ;  $\Delta 32.1\%$ ). Entre los enfermos que recibieron suplementos de vitamina D de 2000 UI por día o 60 000 UI por mes, aquellos tratados con estatinas tuvieron un incremento menos importante de los niveles de 25(OH)D, de 15 ng/ml, en comparación con los pacientes no tratados (17.1 ng/ml); no obstante, la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ( $p = 0.13$ ;  $\Delta 14\%$ ).

En el análisis exploratorio con los enfermos para quienes se dispuso de información sobre los niveles de parathormona (PTH) al inicio y a los 12 meses en los tres estudios, se comprobó que, de manera independiente de la concentración basal de PTH, los niveles basales de 25(OH)D y la dosis de vitamina D, los niveles de PTH descendieron de manera más pronunciada en los pacientes no tratados con estatinas, en comparación con los enfermos tratados, aunque la diferencia no fue significativa (pacientes no tratados: -7.6; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -9.9 a -5.3; pacientes tratados: -3.8; IC 95%: -8.5 a 0.9;  $p = 0.17$ ).

La interacción entre la deficiencia de vitamina D y el uso de estatinas es clínicamente importante porque la mitad de los sujetos de edad avanzada está en alguna de estas situaciones. En el presente estudio prospectivo, realizado en 646 enfermos de 76 años en promedio, el 17.5% utilizaba estatinas y el 65% presentaba deficiencia de la vitamina al inicio y fueron tratados con vitamina D, en el transcurso de los 12 meses de seguimiento. Los pacientes que recibieron estatinas presentaron una respuesta sustancialmente más baja a la administración de 25(OH)D, 21.4% inferior en comparación con los pacientes no tratados con estatinas, de manera independiente de la edad, el sexo, el IMC basal, el CCI, la dosis del tratamiento con vitamina D y la estación del año en la que se tomó la muestra de sangre. El efecto se observó con todas las estatinas (efecto de clase), pero varió considerablemente según la estatina, hasta en un 47.1%. Los esquemas con dosis altas de vitamina D, y especialmente el uso de calcifediol, fueron los más afectados por el tratamiento con estatinas.

Las estatinas se asocian con una reducción significativa del riesgo de mortalidad por cualquier causa, de eventos cardiovasculares graves, de mortalidad por enfermedad coronaria, de infarto agudo de miocardio no fatal, de necesidad de revascularización y de accidente cerebrovascular; por el contrario, la deficiencia de vitamina D incrementa alguno de estos riesgos. Además, se ha sugerido que la deficiencia de vitamina D comprometería la respuesta de los lípidos al uso de estatinas e incrementaría el riesgo de miopatía en los enfermos tratados. Por lo tanto, el estado de suficiencia de la vitamina D es importante para que los beneficios de las estatinas se produzcan. Asimismo,

los niveles adecuados de vitamina D favorecerían la acción de las estatinas, como consecuencia del efecto leve, pero directo, sobre la HMG-CoA reductasa, y por la reducción del riesgo de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.

Los resultados del presente estudio avalan una posible interacción entre el uso de estatinas y el estado de la vitamina D y tienen importancia decisiva en el ámbito de la práctica clínica, ya que el tratamiento con estatinas, la deficiencia de vitamina D y el aporte de vitamina D son situaciones sumamente frecuentes, sobre todo en los sujetos de edad avanzada.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/155947](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/155947)

## 9 - Pérdida Ósea Contralateral en Mujeres con Fracturas del Radio

de Jong J, Arts J, van den Bergh H y colaboradores

**Bone** 101:245-251, 2017

La falta de carga de peso y la inmovilización asociadas con las fracturas en extremidades inferiores generan pérdida de hueso ipsilateral, incluso en regiones más distantes a la fractura, y hay informes sobre pérdida ósea contralateral (por ejemplo, en las fracturas de cadera). La estructura interna y la forma del hueso se adaptan a las condiciones de carga mecánica a las que está sometido, lo que explica la resorción ósea de la cadera contralateral tras la inmovilización, pero no se espera que este fenómeno se replique en los miembros contralaterales que no soportan peso, como los antebrazos, dado que no hay inmovilización en estos casos. Algunos autores informaron que no había cambios en la densidad mineral ósea (DMO) del radio un año después de una fractura de Colles contralateral, pero se evaluaba este parámetro mediante absorciometría de rayos X. En el presente estudio se usó tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (TCCPAR) en combinación con microanálisis de elementos finitos para evaluar cambios en la DMO volumétrica, la microarquitectura ósea y la fuerza del hueso durante el proceso de curación de fracturas del radio distal. Previamente se habían observado cambios importantes en estos parámetros en el hueso de la fractura, incluso tras 2 años del evento, y que no había cambios contralaterales a los 3 meses. El objetivo del presente estudio fue evaluar el hueso contralateral durante un período más prolongado, hasta los 2 años, dado que podría haber aparición posterior de este tipo de cambios.

Se realizó el seguimiento durante 2 años de pacientes previamente controlados por fracturas del radio distal, y se excluyeron aquellos con antecedentes de fracturas contralaterales. Se hicieron estudios de imágenes del antebrazo contralateral a los 2 años de la fractura, incluidos TCCPAR y microanálisis de elementos finitos, para analizar diversos parámetros de la densidad ósea (la total y la trabecular y cortical por separado),

la microarquitectura (el número de trabéculas por milímetro, el grosor y la separación entre éstas, el grosor y el perímetro cortical y la porosidad cortical, incluidos el volumen de los poros y su diámetro) y las características mecánicas del hueso en el radio contralateral (como la rigidez de comprensión y la carga máxima soportada, además de la rigidez de torsión y de incurvación). Se realizaron, además, absorciometría de rayos X de energía dual y determinaciones de laboratorio para cuantificar calcio, vitamina D, parathormona, hormona estimulante de la tiroides y tiroxina libre en sangre periférica. Se analizaron los niveles de ciertos marcadores de recambio óseo, como el telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo I, y de formación de hueso, como propéptido N terminal del procolágeno tipo I. Se indicó tratamiento con bisfosfonatos, denosumab, calcio o vitamina D (o combinaciones de estos) en caso de osteoporosis. Para el análisis estadístico se usó un modelo lineal de efectos mixtos con corrección de Bonferroni, y se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ .

Se incluyeron en la investigación 15 mujeres posmenopáusicas con fracturas estables, de las cuales siete recibían inicialmente calcio, vitamina D, o ambos, y tres eran tratadas con alendronato. A los 3 meses de la fractura se iniciaron tratamientos contra la osteoporosis en las restantes; en siete se inició, además, terapia con alendronato (70 mg por semana), y una mujer comenzó tratamiento con 60 mg de denosumab cada seis meses. La tasa de adhesión terapéutica al alendronato fue del 67%. Se realizaron 45 estudios de TCCPAR, pero en nueve de éstas la calidad fue insuficiente. Tras dos años de la fractura no se observaron cambios significativos en la DMO volumétrica total o trabecular, pero a pesar de que no había cambios tras 12 semanas, la DMO volumétrica cortical contralateral a la fractura se redujo luego de 2 años en un 4.2% con respecto a los valores basales ( $p < 0.001$ ). Los resultados fueron similares cuando se compararon las mujeres que habían recibido compuestos antirresortivos y aquellas sin este tratamiento o con mala adhesión terapéutica. No se detectaron diferencias significativas en la microarquitectura cortical o trabecular contralateral tras 2 años de la fractura. En cuanto a las características mecánicas del hueso, la resistencia a la comprensión y la rigidez a la comprensión y la incurvación, cuyos resultados también habían sido normales a las 12 semanas de la fractura contralateral, también se redujeron luego de 2 años con respecto a los valores basales, en 6.1% ( $p = 0.001$ ), 5.7% ( $p = 0.003$ ) y 6.4% ( $p = 0.008$ ), en ese orden. La tendencia en cuanto al cambio en la rigidez a la torsión fue similar (2.9% de reducción), pero no significativa ( $p = 0.929$ ). Estos resultados fueron más notorios en las participantes sin adhesión terapéutica o que no fueron tratadas con antirresortivos. Si bien no se hallaron cambios en los marcadores de resorción o formación de hueso tras 3 meses de la fractura, a los dos años los niveles de propéptido N terminal del procolágeno tipo I, pero no los del otro marcador, eran significativamente menores (-47.6%,  $p = 0.010$ ). No se hallaron diferencias en estos

parámetros entre quienes recibieron tratamiento con antirresortivos o no.

En el presente estudio se detectó una reducción significativa de la DMO volumétrica cortical y la fuerza y rigidez del hueso en el radio distal contralateral dos años después de que hubiera habido fractura del radio distal. En los estudios previos sobre este tema no se habían identificado cambios en estos parámetros, pero sólo se había evaluado el hueso mediante absorciometría de rayos X de energía dual. No se observaron diferencias en la densidad trabecular ni en la microarquitectura cortical o trabecular, al igual que lo informado previamente. En la presente investigación la reducción de la DMO volumétrica cortical y en los parámetros biomecánicos contralaterales a la fractura índice fue mayor que lo esperado por el envejecimiento normal. Previamente se había identificado un fenómeno similar en la cadera contralateral de personas con fractura, pero esto podría ser explicado por la inmovilización, fenómeno que no se observa en individuos con fractura de radio distal. La reducción de los niveles del marcador óseo de formación sin cambios en el de resorción podría indicar que el proceso de formación y resorción está alterado en estas pacientes (probablemente como consecuencia de la fractura, dado que el cuerpo debe reabsorber el callo óseo), y esto se traduce en la reducción de la DMO volumétrica cortical. Los autores concluyen que en mujeres posmenopáusicas las fracturas estables del radio distal se asocian con aceleración de la pérdida ósea cortical y reducción concomitante de la fuerza del hueso, a pesar de que no hay cambios en la microarquitectura, en el radio contralateral tras 2 años. Este fenómeno se observó incluso en pacientes tratadas adecuadamente con antirresortivos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155861](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155861)

## 10 - Colecalciferol y Enfermedades Hepáticas por la Terapia Antituberculosa

Hasanain A, Zayed A, Mahdy RE, Nafee A

*International Journal of Mycobacteriology* 6(2):149-155, Abr 2017

La tuberculosis es una enfermedad endémica en muchos países en vías de desarrollo, e incluso su incidencia es cada vez mayor, especialmente en pacientes con inmunodeficiencia. Los fármacos para esta enfermedad, como la isoniacida, la rifampicina y la pirazinamida, son eficaces para el tratamiento, pero se asocian con riesgo de aparición o exacerbación de enfermedades hepáticas, en un continuo entre la elevación de las transaminasas y la insuficiencia hepática aguda, y pueden ser tan graves que ocasionen la interrupción del tratamiento. La prevalencia de estas complicaciones es del 4.28%, y ciertos factores de riesgo se asociaron con mayor riesgo, incluidos la tuberculosis extensa, la mayor edad, el

uso inadecuado de los fármacos, las enfermedades hepáticas subyacentes, la desnutrición grave (incluida la hipalbuminemia), el consumo excesivo de alcohol, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la acetilación lenta y los polimorfismos asociados con menor actividad de ciertos genes. En pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, los niveles de vitamina D son significativamente menores, y la deficiencia de este compuesto se relacionó con la gravedad histopatológica del cuadro. En estudios en animales se halló que la fototerapia para aumentar los niveles de la vitamina mejoraba la esteatohepatitis, con menor necroinflamación, fibrosis y apoptosis. El objetivo del presente estudio fue evaluar el papel del aporte complementario con colecalfiferol como profilaxis contra las enfermedades hepáticas inducidas por la terapia antituberculosa (EHITA).

Se realizó un estudio aleatorizado, prospectivo, comparativo, en el que se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años con tuberculosis pulmonar no tratados previamente, que recibieron únicamente terapia antituberculosa o bien este tratamiento y suplementos con colecalfiferol (150 individuos en cada grupo). Se consideró que los pacientes presentaban esta enfermedad ante pruebas de esputo en medio de Lowenstein-Jensen positivas, llevadas a cabo por microbiólogos con experiencia, con pruebas radiológicas del trastorno o sin éstas. Se diagnosticó EHITA en todos los sujetos con aumento en los niveles de transaminasa de alanina o de aspartato que al menos duplicara los valores máximos normales, aumento en los niveles plasmáticos de bilirrubina total  $\geq 1.5$  mg/dl o cualquier aumento de las transaminasas junto con anorexia, náuseas, vómitos e ictericia y normalización de las anomalías de laboratorio y los signos de enfermedad hepática tras el abandono de los antituberculosos. Se excluyeron las embarazadas, las personas con antecedentes de terapia antituberculosa o de alteraciones de laboratorio en marcadores de función hepática, aquellos con infección por hepatitis B o C o el virus de la inmunodeficiencia humana, esteatohepatitis, cirrosis hepática, enfermedades renales, anemia hemolítica o hipertensión portal y los que consumían alcohol, compuestos hepatotóxicos o corticoides. Se realizaron evaluaciones clínicas de todos los participantes antes del inicio de la intervención, además de estudios de imágenes y de laboratorio. Todos los pacientes recibieron 5 mg/kg diarios de isoniacida, 10 mg/kg diarios de rifampicina y 30 mg/kg de pirazinamida y 20 mg/kg de etambutol, con dosis máximas de 300, 600, 2000 y 1600 mg, respectivamente, durante 2 meses, tras lo cual se les indicó isoniacida y rifampicina por 4 meses adicionales. La mitad de los individuos recibieron, además, 600 UI diarias de colecalfiferol en suplementos por vía oral junto con las comidas. Se realizaron controles clínicos y de laboratorio, y se consideró que el tratamiento

había fracasado ante pruebas de esputo positivas tras 4 meses de terapia. Para el análisis estadístico se usó la prueba de *t* de Student y la de *chi* al cuadrado, y se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ .

La media de edad de los pacientes fue de  $35.6 \pm 15.3$  años, y el 57% eran mujeres. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las características demográficas, clínicas, radiológicas o de laboratorio. En 28 de los 300 pacientes se observó EHITA durante el tratamiento: 20 en el grupo que sólo recibió los antituberculosos (grupo A) y los restantes en la cohorte de tratados, además, con vitamina D (grupo B). La incidencia de esta complicación fue del 13.3% y el 5.3% en estos grupos, respectivamente ( $p = 0.001$ ), y la forma de presentación más frecuente (18 de los casos) fue la elevación de los valores de transferasa de alanina  $> 2$  veces el límite superior (5 casos aparecieron en el grupo B). Los síntomas como anorexia, náuseas y vómitos fueron más frecuentes en los sujetos no tratados con vitamina D (10 casos) en comparación con quienes recibieron este compuesto (3 casos). En ningún individuo tratado con la vitamina se observó aumento de la bilirrubina únicamente, mientras que en ninguno de los pacientes con esta complicación en el grupo A se detectó ictericia. El tiempo transcurrido hasta la aparición de EHITA en estos últimos fue más breve, en comparación con el grupo B (31.4 contra 58.7 días, en ese orden,  $p = 0.027$ ), y la duración de la enfermedad fue mayor (34.8 contra 16.9 días,  $p = 0.009$ ). En todos los individuos con esta complicación se observó curación completa del cuadro. La media de los niveles de aminotransferasas en los participantes del grupo A fue significativamente mayor en comparación con el otro grupo (62.5 contra 36.9 UI/l,  $p = 0.024$ ). En 5 pacientes del grupo A, pero ninguno del grupo B, fue necesario interrumpir el tratamiento antituberculoso por elevación de las transaminasas  $> 3$  veces el valor máximo normal y la presencia de síntomas, y se reemplazaron los fármacos más hepatotóxicos (rifampicina y pirazinamida) por estreptomina y etambutol. La tasa de fracaso de la terapia fue del 23% (27.3% y 18.7% en el grupo A y B, respectivamente,  $p = 0.057$ ). No se informaron efectos adversos relacionados con el uso de colecalfiferol.

Los resultados del presente estudio sugieren que el colecalfiferol debería ser incorporado como terapia adyuvante de los antituberculosos, dado que estos fármacos se asocian con riesgo de enfermedad hepática, especialmente en países en los que la hepatitis viral es endémica. La incidencia de EHITA fue del 9.3% en este estudio, menor que la informada previamente por otros autores (podría ser de hasta el 20%), posiblemente porque sólo se incluyeron individuos con tuberculosis pulmonar o porque en esta cohorte el nivel nutricional de los pacientes era mejor que en otros estudios. No se identificaron casos de insuficiencia hepática fulminante, si bien otros autores habían hallado casos de mortalidad por esta causa. La media del tiempo transcurrido hasta la aparición de esta complicación fue de 46 días, con 26 días de duración, y en poblaciones similares se han informado

rangos de aparición del cuadro de entre 15 y 60 días y duración de entre 15 y 45 días. La incidencia de EHITA fue significativamente menor en quienes recibieron vitamina D además de los antituberculosos (5.3% contra 13.3%), y en ellos la enfermedad apareció más tardíamente (59 contra 31 días) y duró menos tiempo (17 contra 35 días), en comparación con quienes sólo fueron tratados con los antituberculosos, y en los primeros la media de los niveles de transaminasas fue menor. Los autores postulan que el colecalciferol podría ser hepatoprotector, y existen pruebas de que la deficiencia de esta vitamina puede empeorar la enfermedad hepática, y ser un factor predictivo de la fibrosis avanzada en quienes presentan enfermedad hepática crónica. Es posible que este fenómeno se relacione con los efectos de la vitamina sobre la respuesta del sistema inmunitario y su capacidad antiinflamatoria.

Los autores concluyen que el aporte complementario con colecalciferol como adyuvante de la terapia antituberculosa podría proteger contra la enfermedad hepática inducida por estos fármacos, sin efectos adversos.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/resiic.php/155866](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/155866)

## 11 - Estudio de la Vitamina D en Pacientes con Trasplante Renal

*Courbebaisse M, Alberti C, Thervet E y colaboradores*

**Trials** 15(430):1-14, Nov 2014

La vitamina D es un compuesto importante para la salud ósea y su deficiencia se asocia con raquitismo en niños, osteomalacia en adultos, mayor riesgo de osteoporosis y de varias enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus tipo 2, los trastornos cardiovasculares, el cáncer y las infecciones. Estas enfermedades son más frecuentes en pacientes sometidos a trasplante renal, en comparación con la población general; además, luego del trasplante es habitual administrar vitamina D para evitar la pérdida de hueso secundaria a la intervención y para controlar el hiperparatiroidismo secundario persistente con calcemia normal. También, varios tejidos, además del riñón, dependen de la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) para la producción local de calcitriol. La deficiencia de vitamina D se define por niveles de 25(OH)D menores de 30 ng/ml (75 nmol/l), dado que con una concentración menor generalmente se observa menor absorción intestinal de calcio y mayor secreción de parathormona.

Se han comprobado los efectos positivos asociados con la administración de suplementos con vitamina D. En más del 85% de los pacientes adultos que reciben trasplantes renales se detecta insuficiencia de esta vitamina, en parte debido a la administración insuficiente de suplementos de vitamina D antes del procedimiento y después de éste, el mayor catabolismo de 25(OH)D por la inmunosupresión y la hipersecreción

del factor de crecimiento fibroblástico 23 luego del trasplante, además de la menor exposición a la luz solar que se recomienda en estos pacientes para evitar el cáncer de piel.

Aún no hay consenso en cuanto a la dosis a administrar de los suplementos de vitamina D luego del trasplante, pero se halló que el empleo de 100 000 UI de colecalciferol cada 2 semanas, durante 2 meses, parece útil para corregir la insuficiencia en estos pacientes, sin efectos adversos graves. Sin embargo, en la mitad de los pacientes, el uso de esta dosis de mantenimiento entre el sexto mes y el año no se asoció con concentraciones de 25(OH)D mayores de 30 ng/ml. En otro estudio se detectó que la dosis de 25 000 UI de colecalciferol, una vez por mes, no fue útil para corregir la insuficiencia de vitamina D y se estimó que el uso de 100 000 UI, una vez por mes, sería eficaz para normalizar los niveles de esta vitamina.

En pacientes que reciben un trasplante renal, la incidencia de cáncer es mayor, especialmente los tumores de la piel distintos del melanoma y el linfoma no Hodgkin, con incidencia acumulada del 7.4% los 3 primeros años luego del procedimiento e incidencia acumulada del 7.5% de tumores de otros órganos. La activación del receptor de la vitamina D por el calcitriol producido localmente induce procesos de diferenciación y apoptosis e inhibe la proliferación celular y la angiogénesis, por lo que se estima que esta vitamina podría desempeñar un papel importante en el riesgo de cáncer. Además, la vitamina D se correlacionó con la adhesión celular y la comunicación entre las células, por lo que el potencial metastásico de los tumores sería menor. El riesgo de cáncer de colon y de mama también parece menor en pacientes con concentraciones mayores de vitamina D, en tanto que el riesgo de linfoma no Hodgkin es 30% a 40% menor en pacientes adultos tratados con dosis altas de este compuesto o que están expuestos a abundante luz solar. Por el contrario, los niveles bajos de vitamina D se relacionaron con mayor riesgo de muerte por cáncer, mientras que cuando la concentración de esta vitamina es demasiado alta, el riesgo de cáncer de próstata o páncreas parece mayor.

Se ha debatido sobre el papel del empleo de suplementos con vitamina D en la modificación del riesgo de cáncer. Si bien los niveles bajos se relacionaron con mayor riesgo de cáncer de colon en una serie, la incidencia no fue menor, en comparación con placebo, en los pacientes tratados, aunque el estudio tuvo varias limitaciones metodológicas (cuando las mujeres que recibían previamente suplementos con calcio y vitamina D fueron excluidas, los resultados fueron significativos en cuanto al riesgo de cáncer de mama y al riesgo total de cáncer). En una cohorte de sujetos que recibieron trasplante de riñón se observó que, luego de 3 a 5 años, la incidencia de cáncer fue mayor si la concentración de 25(OH)D fue menor de 10 ng/ml, en comparación con niveles mayores de 30 ng/ml (13.7% contra 3.7%, respectivamente,  $p = 0.007$ ), pero en otros estudios de seguimiento a 10 años no se observaron diferencias.

Se estima que en el 10% al 30% de los pacientes que recibieron trasplante aparece diabetes tipo 2 luego del procedimiento, fenómeno que se suele relacionar con la administración de corticoides y tacrolímús. Se ha demostrado que la vitamina D estaría relacionada con la secreción y la resistencia a la insulina, puesto que en las células beta hay expresión del receptor y de enzimas que la metabolizan; asimismo, en estudios *in vitro* se halló que el calcitriol estimula la transcripción del gen de la insulina, la expresión del receptor y el transporte de glucosa. También se verificó que los suplementos con vitamina D<sub>3</sub> mejoran la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina en ratas, en tanto que, en seres humanos, los niveles de 25(OH)D se correlacionaron en forma inversa con la prevalencia de diabetes tipo 2. Además, la vitamina D mejoraría la inflamación sistémica asociada con la diabetes. Según los investigadores, aún no existe información sobre esta relación en pacientes sometidos a trasplante renal.

El riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes que reciben un trasplante renal es 50 veces mayor en comparación con la población general. Además, la deficiencia de vitamina D se correlacionó con mayor riesgo de aterosclerosis y disfunción endotelial, mayor probabilidad de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte por causa cardiovascular. Asimismo, la vitamina D parece desempeñar un papel importante en la aparición de varios factores tradicionales de riesgo de enfermedad cardiovascular, como la hipertensión arterial y la hipertrofia cardíaca relacionada con el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se ha debatido acerca del efecto de la administración de suplementos con vitamina D sobre la modificación de la presión arterial, pero se observó que esta estrategia parece proteger contra la insuficiencia cardíaca (*hazard ratio*: 0.75; intervalo de confianza del 95%: 0.58 a 0.97), aunque no afectaría el riesgo de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular.

El objetivo del estudio *VITamin D Supplementation in RenAL Transplant Recipients* (VITALE) fue evaluar si el empleo de dosis altas de colecalciferol ejerce efectos beneficiosos en los individuos que reciben un trasplante renal y presentan insuficiencia de vitamina D, en comparación con la administración de dosis bajas de los mismos suplementos. En el estudio VITALE se analizó el efecto de esta vitamina sobre el riesgo de aparición de diabetes, eventos cardiovasculares graves y cáncer y la mortalidad, además del efecto del empleo de dosis altas y bajas sobre la presión arterial, los hallazgos ecocardiográficos, la incidencia de infecciones y la función del riñón trasplantado. También se consideró qué esquema terapéutico fue más eficaz para aumentar la concentración de 25(OH)D en más de 40 ng/ml y si esta intervención resultó segura. Para el estudio fueron incluidos 640 pacientes con niveles plasmáticos de este compuesto menores de 30 ng/ml, evaluados

después de 12 a 48 meses del trasplante. El diseño del estudio VITALE fue prospectivo, multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos. Los pacientes recibieron 100 000 UI de colecalciferol, por vía oral, cada 2 semanas, durante 2 meses y, luego, una vez por mes, durante 22 meses o, bien, 12 000 UI del mismo agente, cada 2 semanas, por 2 meses, seguidos por la misma dosis, una vez por mes, durante 22 meses. El tratamiento se interrumpió en sujetos con hipercalcemia grave, hiperfosfatemia o aumento sustancial en la excreción urinaria de calcio. Se permitió la administración de fármacos necesarios para evitar el rechazo del trasplante, pero no de compuestos que puedan contener vitamina D. Se registró la información clínica, demográfica y biológica antes del estudio y el nivel de consumo diario de calcio. Se determinaron los niveles de 25(OH)D en cinco oportunidades durante el seguimiento y al finalizar el estudio, y se utilizó el método de radioinmunoensayo. Para el análisis estadístico se utilizaron métodos descriptivos, curvas de Kaplan-Meier, modelos de Cox, pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher, análisis de varianza y pruebas de *log-rank* o de Gray.

La intoxicación por vitamina D es poco frecuente si sus niveles no exceden los 150 ng/ml; no parece haber diferencias en la seguridad en pacientes con enfermedad renal, en comparación con el resto de la población. Se estima que la administración de 100 000 UI de colecalciferol una vez por mes es útil para mantener las concentraciones de 25(OH)D entre 30 y 80 ng/ml, por lo que esta dosis fue la evaluada en el estudio VITALE. Al momento de la presente investigación (noviembre de 2014), los autores estimaron que esta estrategia resultaría eficaz para que la tasa de eventos adversos se redujera en hasta el 40%. Así, concluyen que la vitamina D parece desempeñar un papel importante en varios sistemas relevantes en la atención de los pacientes que recibieron trasplantes renales, además de los efectos clásicos sobre la salud ósea y el metabolismo mineral. El objetivo del estudio VITALE fue evaluar el efecto de la administración de dosis altas de vitamina D sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes y cáncer en pacientes sometidos a trasplante renal.

 + Información adicional en [www.sicssalud.com/dato/resiic.php/155950](http://www.sicssalud.com/dato/resiic.php/155950)

# 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.siic.salud.com/main/geo.htm](http://www.siic.salud.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
1	Riesgo de fracturas en mujeres diabéticas de edad... Predictores de la Eficacia del Ibandronato...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dra. A. V. Schwartz. Universidad de California, San Francisco, California, EE.UU.</li> <li>• Dr. Z. Ma. Spinal and Joint Unit, Department of Orthopedics Spinal and Joint Unit, Department of Orthopedics, Nanchang, Jiangxi, China</li> </ul>
2	Estimación del Tiempo hasta el Beneficio...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. E. M. van de Glind. Department of Internal Medicine, Academic Medical Center Geriatrics Section, Ámsterdam, Países Bajos</li> </ul>
3	Análisis Comparado de la Radiología...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. D. Goltzman. Department of Radiology, McGill University Health Centre, Vancouver, Columbia Británica, Canadá</li> </ul>
4	Vitamina D Plasmática y Riesgo de Cáncer...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dra. K. M. O'Brien. Altoona Center for Clinical Research, Research Triangle Park, Carolina del Norte, EE.UU.</li> </ul>
5	Bisfosfonatos en la Osteodistrofia Hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. R. K. Bansal. Department of Gastroenterology, Sir Ganga Ram Hospital, Nueva Delhi, India</li> </ul>
6	Hábito de Fumar durante el Embarazo y Fracturas...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. R. Parviainen. Department of Pediatric Surgery and Orthopedics, Oulu University Hospital, Oulu, Finlandia</li> </ul>
7	Lumbalgia y Desequilibrio Vertebral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. J. Tonetti. Clinique Universitaire de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie du Sport, Hôpital Michallon, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes, Grenoble, Francia</li> </ul>
8	Interacción entre el Uso de Estatinas y la Respuesta...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. H. A. Bischoff-Ferrari. Department of Geriatrics and Aging Research, University Hospital Zurich, Zurich, Suiza</li> </ul>
9	Pérdida Ósea Contralateral en Mujeres...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. J. J. A. de Jong. NUTRIM School for Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University Medical Center, Maastricht, Países Bajos</li> </ul>
10	Colecalciferol y Enfermedades Hepáticas...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. A. F. A. Hasanain. Department of Tropical Medicine and Gastroenterology, Assiut University Hospital, Assiut, Egipto</li> </ul>
11	Estudio de la Vitamina D en Pacientes...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. M. Courbebaisse. Department of Physiology, Hôpitaux de Paris, París, Francia</li> </ul>

# 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	¿Cuáles son las zonas donde se localizan más frecuentemente las fracturas osteoporóticas?	A) Vértebras. B) Cadera. C) Muñeca. D) Todas ellas.
2	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto para la utilidad del alendronato para la prevención de fracturas por osteoporosis en las pacientes posmenopáusicas?	A) La indicación de alendronato en las pacientes de 70 años o más no es útil. B) La indicación de alendronato debería considerarse, incluso en las pacientes de 70 años o más. C) El alendronato sólo está indicado en las enfermas con antecedentes de fracturas. D) La indicación de alendronato debe basarse exclusivamente en los antecedentes familiares.
3	Señale los enunciados correctos en relación con las fracturas vertebrales (FV):	A) La incidencia y la prevalencia de FV son más altas cuando se aplica el <i>Algorithm-Based Qualitative</i> modificado (mABQ), respecto del procedimiento semicuantitativo propuesto por Genant y col. (GSQ). B) La prevalencia y la incidencia de FV son más altas en las mujeres sólo cuando son definidas con el mABQ. C) Las FV prevalentes se asocian con densidad mineral ósea baja. D) Todos ellos.
4	¿Cuál es el mejor marcador plasmático de suficiencia de vitamina D?	A) La 25-hidroxivitamina D. B) La 1,25-dihidroxivitamina D. C) El colecalciferol total. D) El calcio libre.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas ellas.	Las fracturas osteoporóticas son más frecuentes en las vértebras, la cadera y la muñeca.	D
2	La indicación de alendronato debería considerarse, incluso en las pacientes de 70 años o más.	Según un estudio en el cual se aplicó control estadístico de procesos, la prescripción de alendronato en las pacientes de 70 años o más es útil porque el tiempo hasta la aparición del beneficio es de sólo 8 meses.	B
3	Todos ellos.	Un estudio reciente realizado en el contexto del <i>Canadian Multicentre Osteoporosis Study</i> confirmó estos hallazgos y puso de manifiesto la importancia del método que se utiliza en la valoración de las FV.	D
4	La 25-hidroxivitamina D.	La concentración de 25-hidroxivitamina D se considera el mejor marcador de los niveles de vitamina D en el organismo.	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 ibandronico), excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** inhibidor de la resorción ósea. Antiosteopénico y antiosteoporótico. **INDICACIONES:** ADROMUX® está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** 1 comprimido mensual de ADROMUX® por vía oral, preferentemente el mismo día de cada mes, por la mañana en ayunas, con 1 vaso lleno con agua de bajo contenido mineral (agua de la canilla), por lo menos una hora antes del desayuno o de la ingesta de otras bebidas o medicaciones. Debiendo permanecer de pie o en posición sentada, con el tronco erguido, evitando recostarse durante los 60 minutos posteriores a su ingestión. Los comprimidos no deben ser masticados, triturados o succionados. Los pacientes no deben comer o beber (excepto agua), o tomar otras medicaciones durante, al menos, 60 minutos siguientes a la toma de ADROMUX®. El comprimido debe ser tomado en la misma fecha cada mes. No se debe tomar 2 comprimidos en una misma semana. Si el paciente olvida la dosis mensual, y faltan más de 7 días para la próxima toma, deberá tomar el comprimido en la mañana siguiente al día en que lo recuerde. Luego deberá retomar la toma mensual de ADROMUX®, en el día programado originalmente. Si el paciente olvida la dosis mensual, y faltan entre 1 y 7 días para la próxima toma de ADROMUX®, deberá esperar hasta la próxima toma de ADROMUX® que corresponda. Luego deberá retomar la toma mensual del comprimido de ADROMUX®, en el día agendado originalmente. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquier componente de la fórmula. Inhabilidad para pararse o sentarse erguido durante por lo menos 60 minutos después de la ingesta del comprimido. Hipocalcemia no corregida. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** generales y metabolismo mineral: todos los pacientes deben mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Los pacientes deben recibir suplementación con calcio y vitamina D si el aporte de la dieta resultara inadecuado. No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos, o con insuficiencia hepática. No se requiere ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La hipocalcemia al igual que otros trastornos del metabolismo óseo y disturbios óseos, deben tener tratamiento efectivo antes de administrar ADROMUX®. Trastornos gastrointestinales: los bifosfonatos, pueden provocar desórdenes en el tracto gastrointestinal superior, tales como disfagia, esofagitis, úlceras esofágicas y gástricas. Los pacientes deben ser informados para cumplir las instrucciones de toma, de forma de reducir al mínimo los riesgos de estos efectos, y deben ser aconsejados a discontinuar el uso y buscar atención médica si 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 subtrocanteréas 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>

# Gadofe<sup>®</sup>

## VITAMINA D<sub>3</sub>

### Colecalciferol 100.000 UI

# Más allá del sol

- 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>
- Apto para diabéticos <sup>2</sup>
- Libre de gluten <sup>2</sup>



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

605893 ROE 917-10

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