

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas

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

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

## Artículos distinguidos

**A- El ejercicio físico aumenta la densidad mineral ósea en la pubertad**  
Heather A. McKay, SIIC ..... 4

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

**1 - Beneficios y Riesgos a Largo Plazo del Tratamiento con Parathormona en Pacientes que Cumplen la Terapia. Estudio de Cohorte Basado en un Registro Nacional Danés**  
Thorsteinsson A, Hansen L, Vestergaard P, Eiken P  
Archives of Osteoporosis 13(1):1-10, May 2018 ..... 8

**2 - Recomendaciones de Vitamina D para la Población General**  
Varsavsky M, Rozas Moreno P, Muñoz Torres M y col.  
Endocrinología, Diabetes y Nutrición 64(1):7-14, Mar 2017 ..... 10

**3 - Densidad Mineral Ósea en el Tratamiento Combinado con Anabólicos y con Bisfosfonatos en Pacientes Osteoporóticos: Un Metanálisis de Estudios Controlados y Aleatorizados**  
Lou S, Lv H, Tang P y col.  
BMJ Open 8(3):1-10, Mar 2018 ..... 12

**4 - Los Suplementos de Calcio y Vitamina D no se Asocian con el Riesgo de Aparición de Eventos Cardíacos Isquémicos o de Muerte: Hallazgos a Partir de la Cohorte del UK Biobank**  
Harvey N, D'Angelo S, Cooper C y col.  
Journal of Bone and Mineral Research 33(5):803-811, May 2018 ..... 14

**5 - Eficacia de la Medicación contra la Osteoporosis en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 y Tipo 2: Una Revisión Sistemática**  
Anagnostis P, Paschou S, Goulis D y col.  
Endocrine 60(3):373-383, Jun 2018 ..... 16

**6 - Tratamiento de las Fracturas de Cadera Agudas**  
Bhandari M, Swiontkowski M  
New England Journal of Medicine 377(21):2053-2062, Nov 2017 ..... 18

**7 - Una Actualización sobre el Abordaje Integral de los Pacientes con Fracturas por Fragilidad**  
Cohn M, Gianakos A, Lane J y col.  
Journal of Orthopaedic Trauma 1-30, 2018 ..... 20

## Novedades seleccionadas

**8 - Hipoestrogenismo, Microporosidad Ósea y Mineralización Ósea**  
Sharma D, Larriera A, Fritton S y col.  
Bone 110:1-10, May 2018 ..... 22

**9 - Comparación entre Dosis de Carga Fija o Individualizada de Vitamina D en Residentes de un Hogar de Ancianos**  
Delomas C, Hertzog M, Vogel T, Lang P  
Journal of Nutrition, Health and Aging 21(4):421-428, Dic 2017 ..... 23

**10 - Corticoides Sistémicos y Riesgo de Fracturas en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**  
Oshagbemi O, Burden A, de Vries F y col.  
Bone 110:238-243, May 2018 ..... 25

Contacto directo ..... 27

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

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 – B40**

Meprednisona

## **MARVIL® 70**

Alendronato 70 mg

## **ADROMUX®**

Ácido ibandróico 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 – 75 – 100 AP**

Diclofenac sódico

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

SIIC, Consejo de Dirección:  
Arias 2624 (C1429DXT)  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4702 1011  
www.siicsalud.com

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



Información adicional en  
[www.siicsalud.com](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 Oliveri, Marta Pastrana, Helena H. Salerni, León A. Schurman, Paula Rey, Eduardo Vega, María Belén Zanchetta, Susana Noemí Zeni.

### Fuentes científicas

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

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

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

## A - El ejercicio físico aumenta la densidad mineral ósea en la pubertad

### *Physical exercise increases bone mineral density in puberty*



*“La pubertad es un período oportuno para desarrollar intervenciones que mejoren la salud ósea de las mujeres.”*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

**Heather A. McKay**

Profesora Adjunta, School of Human Kinetics, University of British Columbia, Vancouver, Canadá

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

La doctora McKay, especialista en salud ósea, participó en la implementación y evaluación de un programa de ejercicios físicos dirigido a niñas prepúberes y púberes, en las escuelas de Vancouver. De acuerdo con los resultados obtenidos, este tipo de intervenciones aumenta la densidad mineral ósea (DMO) en las participantes. La investigación se realizó en 14 escuelas, que fueron asignadas al azar a participar en el programa o a actuar como controles. Luego de siete meses, se observaron resultados alentadores entre las púberes, que aumentaron de manera significativa su DMO luego de haber participado en la intervención. La experta presentó los alcances de estos hallazgos en su diálogo con SIIC. Anteriormente, sus trabajos científicos fueron publicados en revistas como *International Journal of Sports Medicine*, *Journal of Bone and Mineral Research*, *Journal of Pediatrics* y *Bone*, entre otras.

#### SIIC: ¿Cuál es la importancia del aumento de la DMO durante la pubertad?

HMCK: Durante toda nuestra vida, el hueso continúa respondiendo, de manera positiva o negativa, a su entorno. A cualquier edad, la integridad del esqueleto humano es un producto de la genética y de sus antecedentes de “estilo de vida”. Los factores que afectan la fuerza y el diseño del esqueleto incluyen a los genéticos, la actividad física, las hormonas y la dieta. El estudio longitudinal de siete años de duración realizado en la *University of Sas-*

*katchewan*, en Canadá, midió la DMO total con la técnica de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en aproximadamente 200 niños, en forma anual. Demostramos entonces, que el 26% de la masa ósea del adulto se deposita durante dos años de la adolescencia. Para poner este dato en perspectiva, podemos señalar que esta es la cantidad de hueso que perderemos en 50 años de vida adulta. Por lo tanto, este es un momento crucial de la vida, cuando la masa ósea aumenta en forma acelerada. Nuestros estudios prospectivos en la *University of British Columbia*, en Canadá, han mostrado que existe un período entre los 10 y los 12 años en las niñas durante el cual el hueso responde especialmente a la actividad física. El doctor Parfitt y otros colegas sugirieron que, hacia el final del período de crecimiento, los huesos deberían ser tan fuertes como sea posible, para soportar todos los factores estresantes de la vida adulta.

#### ¿Podría describir el programa de ejercicios que fue seguido por el grupo estudiado?

El programa de ejercicios fue diseñado para brindar una sesión breve (de 10 a 12 minutos) de ejercicios de alto impacto, con levantamiento de peso, durante las clases de educación física que se realizan dos veces a la semana, y en otra ocasión (supervisada en el aula o afuera de ella) durante la misma semana. Para cada sesión, los profesores eligieron un circuito formado por hasta 5 actividades de un total de 9 ejercicios, y se les recomendó que eligiesen actividades diferentes en cada encuentro. Los estudiantes rotaron por las cinco “estaciones” de actividades, realizando cada actividad durante 1.5 o 2 minutos. Todas las estaciones comprendían ejercicios que involucraran saltar (incluyendo saltos con elongación, salto en largo, saltar sobre diversos obstáculos, saltar desde una plataforma). El programa aumentaba progresivamente el impacto de las actividades a lo largo del período escolar, y los tres niveles (cada uno con una duración de entre 2.5 y 3 meses) se hacían cada vez más difíciles con el tiempo. Por ejemplo, un salto simple utilizando ambos pies se



cambiaba por un salto con flexión, y posteriormente por uno con tres movimientos. La altura de la plataforma se aumentó progresivamente, desde 10 centímetros (en el nivel 1) hasta 30 centímetros (en el nivel 2) y 50 centímetros (en el nivel 3). En cada nivel, el número de saltos en cada estación aumentó semanalmente (comenzando con 10 y llegando hasta un máximo de 20 saltos). Con este diseño, las estudiantes realizaron un mínimo de 50 saltos por sesión al comienzo de cada nivel, y progresaron hasta efectuar aproximadamente 100 saltos al concluirlo. Las fuerzas de reacción del suelo para estas actividades eran en general de entre 3.5 y 5 veces el peso corporal. Después de realizar el circuito, la clase de educación física continuó normalmente. Estas actividades tomaron solamente 10 minutos, fueron fáciles de realizar y divertidas para las niñas.

**¿Cuál era el nivel de actividad física del grupo control? ¿Era comparable al de la población general de esta edad?**

Sí, estas niñas presentaban un nivel de actividad normal. A pesar de que se acepta que las niñas reducen su actividad física a medida que se acercan a la pubertad, nosotros no observamos diferencias entre las niñas que eran prepúberes (estadio I de Tanner) y las que estaban en una pubertad temprana (estadios II y III de Tanner). Con respecto al número de horas de actividad física que las niñas realizaban por semana, en el grupo de prepúberes, tanto el grupo control como el que se ejercitó realizaban actividades durante 4.5 horas por semana, en promedio. En el grupo de púberes tempranas, tanto el grupo control como el estudiado realizaban en promedio 5.7 horas de actividad física general por semana. Del mismo modo, las niñas prepúberes participaban en deportes organizados en promedio 1.2 noches por semana, en comparación con 1.7 noches en ambos grupos (control y estudiado) de púberes. Notamos una diferencia significativa entre las niñas de ascendencia asiática y las caucásicas en cuanto a los niveles de actividad física. Las niñas caucásicas en el estadio II de Tanner realizaban casi el doble de las actividades físicas que las de ascendencia asiática del mismo grado de madurez y el mismo peso y altura. Además, el número de veces a la semana en las cuales las muchachas de origen caucásico participaban en lecciones extracurriculares de deportes o actividades excedía al registrado entre las asiáticas (2.5 y 1.3 veces a la semana, respectivamente). En general, las niñas caucásicas participaban en actividades extraescolares de baile y fútbol, mientras que las de ascendencia asiática eran más activas en las lecciones de natación fuera de la escuela.

**¿Cuáles eran las características de la dieta de estas niñas? ¿Influyó este factor en los resultados?**

Utilizamos un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos diseñado para evaluar principalmente la ingesta de alimentos ricos en calcio. No observamos diferencias en la cantidad de calcio consumida por las niñas prepúberes del grupo de la intervención (854 mg/día) y las controles (713 mg/día), o entre las púberes que realizaron el programa (797 mg/día) y las controles (773 mg/día). Por lo tanto, estamos convencidos de que la ingesta de calcio en la dieta no afectó los resultados del estudio. Es interesante notar que tres de estos grupos están consu-

miendo cantidades de calcio menores que las recomendadas para su edad.

**¿Cómo se evaluó el aumento en la DMO en este estudio?**

Las mediciones del fémur proximal se evaluaron utilizando un programa de análisis estructural de la cadera diseñado por el doctor Tom Beck en la *Johns Hopkins University* de los Estados Unidos. Este programa aplica ecuaciones de modelado geométrico a los resultados de las mediciones por DXA para evaluar la DMO del fémur. No observamos diferencias o cambios de la estructura del hueso en las niñas prepúberes, para las mediciones por DXA o para los resultados del análisis estructural. Las niñas más maduras del grupo que participó en la intervención (estadios I y II de Tanner) mostraron ganancias significativamente mayores en la DMO del cuello femoral e intertrócanter. Subyacentes a estos cambios observamos un aumento en el área transversal del hueso y una reducción en la expansión endosteal. Los cambios en las dimensiones subperiosteales no fueron diferentes. Los cambios estructurales mejoraron en las secciones del cuello femoral (fuerza de flexión), pero no en la región intertrócanter. No se produjeron diferencias en las regiones femorales, principalmente corticales.

**¿Deberían estas niñas continuar practicando los ejercicios, con el fin de mantener la DMO lograda?**

Mostramos que los beneficios continúan acrecentándose 20 meses después de la intervención. Actualmente estamos siguiendo a estas niñas por tercer año, habiendo interrumpido ya el programa, para comprobar si los beneficios logrados se mantienen. Sospechamos que, en ausencia de un programa continuado, las ganancias en la DMO no se mantendrán. Por lo tanto, yo recomendaría que los programas como el nuestro se ofrecieran en las clases de educación física, y que se mantuvieran durante todos los años escolares.

**De acuerdo con los resultados que obtuvo, ¿qué cambios cree que deben implementarse en el entrenamiento físico de las niñas púberes y adolescentes?**

Como he señalado antes, el programa de ejercicios que nosotros introdujimos en el cuarto, quinto y sexto grado es fácil de implementar como un precalentamiento de diez minutos antes de la clase habitual de educación física, y las niñas lo disfrutaban. Aunque demostramos que las mejores respuestas se obtienen entre niñas más maduras (púberes), aún creo que el programa debería formar parte de la educación física habitual durante los años de escuela primaria o elemental. Además, demostramos que existe una respuesta positiva a los ejercicios entre los escolares varones. Pueden encontrar una descripción más detallada de los programas de actividad física que benefician la salud ósea en todas las edades en un libro que hemos publicado recientemente<sup>1</sup> o en nuestro sitio en Internet. Human Kinetics también publicará un nuevo libro en el cual estoy trabajando con el doctor Graham Fishburne, y que se titulará "Healthy Bones and Muscles: An elementary school curriculum". Estamos muy contentos con este libro, ya que incluirá ejercicios para la salud ósea, así como actividades curriculares para los maestros de escuela primaria.

*La autora no manifiesta conflictos de interés.*

**Lista de abreviaturas y siglas**

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

**Autoevaluación del artículo**

Durante toda la vida, el metabolismo óseo es afectado, de manera positiva o negativa, por diversos factores, como la genética y los hábitos de estilo de vida. Durante la adolescencia, la masa ósea aumenta en forma acelerada.

**¿Cuál es el período en el cual la actividad física ejerce la mayor influencia sobre la densidad mineral ósea en las niñas?**

A, Entre los 8 y 10 años; B, Entre los 10 y 12 años; C, Después de la pubertad; D, Depende de la talla.

**Corrobore su respuesta:** [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/21211](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/21211)

**Cómo citar este artículo**

McKay HA. El ejercicio físico aumenta la densidad mineral ósea en la pubertad. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 19(1):4-6, Ene 2019.

**How to cite this article**

McKay HA. Physical exercise increases bone mineral density in puberty. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 19(1):4-6, Ene 2019.



**Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.**

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



Ingrese a

[www.siicsalud.com/cis/td-tm.php](http://www.siicsalud.com/cis/td-tm.php)

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica



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 - Beneficios y Riesgos a Largo Plazo del Tratamiento con Parathormona en Pacientes que Cumplen la Terapia. Estudio de Cohorte Basado en un Registro Nacional Danés

Thorsteinsson A, Hansen L, Vestergaard P, Eiken P

Nordsjællands Hospital, Hillerød; Danish Center for Healthcare Improvements (DCHI); Aalborg University Hospital, Aalborg, Dinamarca

[Long-Term Benefits and Risks of Parathyroid Hormone Treatment in Compliant Osteoporotic Patients. A Danish National Register Based Cohort Study]

Archives of Osteoporosis 13(1):1-10, May 2018

*En general, el tratamiento con parathormona es eficaz y seguro. En comparación con el uso de bisfosfonatos, no incrementa el riesgo de fracturas, cáncer o consumo de otros fármacos, a pesar de que los enfermos que la reciben suelen tener osteoporosis más grave.*

El tratamiento contra la osteoporosis (OP), indicado para reducir el riesgo de fracturas, puede realizarse con fármacos que inhiben la resorción ósea o con anabólicos óseos. En la mayoría de los casos, los primeros representan la estrategia terapéutica preferida; en cambio, en los enfermos con OP grave y fracturas vertebrales está indicada la terapia anabólica, sobre todo con parathormona (PTH).

Actualmente en Dinamarca, la PTH humana recombinante (1-34) es el único anabólico que se comercializa; el uso de PTH intacta (1-84) ha sido una alternativa hasta 2012. Diversos estudios mostraron que tanto la teriparatida como la PTH intacta disminuyen el riesgo de fracturas y aumentan la densidad mineral ósea (DMO) de la columna; la teriparatida también reduce el riesgo de fracturas no vertebrales.

Antes de la aprobación de la teriparatida por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos en 2002, un estudio de fase III con teriparatida en ratas se interrumpió de manera prematura por la aparición de osteosarcomas. Más tarde se comprobó que el riesgo de estos tumores se relaciona con la dosis y la duración del tratamiento. Los trabajos siguientes en ratas que recibieron esquemas de terapia similares a los utilizados en los seres humanos no mostraron aumento del riesgo de osteosarcomas. Los estudios posteriores a la comercialización de la teriparatida en los seres humanos tampoco hallaron mayor riesgo de aparición de estos tumores.

El tratamiento con PTH se considera seguro, pero puede ocasionar algunos efectos adversos agudos de preocupación, como hiperuricemia, náuseas, mareos y calambres en las piernas. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, el período de seguimiento tras completar el tratamiento fue de corta duración.

En el presente estudio, los autores analizaron los beneficios y riesgos del tratamiento con PTH en pacientes con buena adhesión a la terapia. Para ello, se analizó, en particular, la incidencia de fracturas; tumores malignos, y diversos trastornos cardíacos, gastrointestinales, metabólicos y cerebrales.

### Pacientes y métodos

El estudio tuvo un diseño retrospectivo y nacional; se utilizaron los datos de la práctica diaria obtenidos de diversas bases de datos de Dinamarca, como el *Civil Registration System*, el *Danish National Patient Register* (DNPR), la *National Prescription Database* (NPD) y el *Danish Cancer Registry* (DCS). La presencia y la gravedad de las comorbilidades se determinaron con el índice de Charlson.

Se identificaron todos los pacientes que recibieron agentes que inhiben la resorción ósea o anabólicos óseos entre 2003 y 2010. Para las comparaciones se consideraron 3 grupos de enfermos: los tratados con PTH (teriparatida o PTH recombinante humana), los que recibieron bisfosfonatos (BP) y los que no habían recibido tratamiento contra la OP (grupo control). En el grupo de BP se consideraron: alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato, pamidronato y clodronato. Se evaluaron los pacientes que recibieron anabólicos durante 18 meses como mínimo y con un índice de posesión de la medicación (*medication possession rate* [MPR]) > 0.8, un indicador de la adhesión a la terapia. En algunos análisis, los pacientes tratados con BP se clasificaron según un MPR > 0.8 o < 0.8 en el período de observación. Dado que en el grupo control los participantes fueron más jóvenes, en los modelos se realizó el ajuste por edad.

Se analizaron los períodos previos al tratamiento (desde el nacimiento o el registro en las bases de datos hasta que se indicaron los fármacos) y los períodos de observación (desde el inicio del tratamiento hasta la muerte o el final del estudio, en 2012).

Los criterios de valoración fueron las fracturas vertebrales, de cadera, de muñeca, de húmero, de costillas y de tobillo; los tumores malignos (cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, osteosarcoma, leucemia y linfomas, cáncer de próstata y cáncer de piel); otras enfermedades, entre ellas, infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca (IC),



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



hipertensión arterial (HTA), litiasis renal, úlcera péptica, enfermedad cerebrovascular, depresión y diabetes; y la utilización de otros fármacos, como paracetamol, antiinflamatorios no esteroides (AINE), opioides, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones (IBP), antieméticos y laxantes.

Los grupos se compararon con análisis de la varianza (ANOVA) y prueba de *chi* al cuadrado, según el caso; los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos. Mediante modelos de regresión de Cox se estimó el riesgo de nuevas fracturas, tumores u otras enfermedades según los diagnósticos de la *International Classification of Diseases (ICD) 10*. En los modelos con ajuste según diversas variables de confusión se estimaron los *hazard ratios* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

## Resultados

Para el período de inclusión de 2003 a 2010 se identificaron 1739 enfermos que recibieron tratamiento con PTH (PTH 1-34: 1551, o PTH humana recombinante: 188) durante, al menos, 18 meses, y con MPR > 0.8. En el grupo de BP se incluyeron 13 131 pacientes (5654 [43%] con MPR > 0.8 en el período de observación y 7477 [57%] con MPR < 0.8). El grupo control estuvo integrado por 12 721 enfermos que nunca recibieron terapia contra la OP.

### Características de los pacientes antes del inicio del tratamiento

No se registraron diferencias por sexo entre los grupos; los pacientes del grupo de BP y del grupo control presentaron puntajes del índice de Charlson significativamente más bajos que los del grupo de PTH.

Los pacientes del grupo de PTH tuvieron una incidencia significativamente más alta de los 6 tipos de fracturas, en comparación con el grupo control. Respecto del grupo de BP, los enfermos tratados con PTH sufrieron más fracturas vertebrales, de muñeca, de húmero y de costillas.

Los pacientes de los grupos de BP y control presentaron una incidencia significativamente más alta de cáncer de mama, cánceres gastrointestinales, leucemias y linfomas y cáncer de próstata, respecto de los tratados con PTH. La incidencia de cáncer cutáneo fue mucho mayor en los que recibieron PTH que en el grupo control.

Se encontró una prevalencia considerablemente más alta de úlcera péptica, pero significativamente más baja de diabetes en el grupo de PTH que en el grupo de BP. En el grupo control se registró una incidencia significativamente inferior de IC, HTA, litiasis renal, úlcera péptica, enfermedad cerebrovascular y depresión respecto del grupo de PTH. La frecuencia de diabetes fue más baja en el grupo de PTH que en el control.

Los pacientes tratados con PTH recibían más analgésicos e inhibidores de la bomba de protones (IBP) que los otros 2 grupos. El consumo promedio de laxantes y antieméticos también fue más alto en los enfermos asignados a PTH que en los del grupo control. No se registraron diferencias importantes en el consumo

de laxantes y antieméticos entre quienes recibieron PTH o BP.

### Crterios de valoración después del inicio del tratamiento

El seguimiento promedio fue de 4.8 años en el grupo de PTH (1.8 a 8.7), de 5.2 años (0.1 a 9.8) en el grupo de BP y de 6.4 años (0.1 a 9.8) en el grupo control.

### Incidencia de fracturas

Se observó un riesgo significativamente más alto de fracturas vertebrales, de cadera y de húmero en los grupos de PTH y BP, en comparación con el grupo control. En cambio, no se encontraron diferencias importantes entre los grupos de PTH y de BP. El riesgo de fracturas de muñeca aumentó en alto grado en los grupos de PTH y de BP en relación con el grupo control; los pacientes tratados con PTH tuvieron mayor riesgo de sufrir una fractura que los asignados a BP. En cuanto a las fracturas de costillas y de tobillo, no se observaron diferencias entre los grupos de PTH y control ni tampoco entre los grupos de PTH y de BP.

### Incidencia de tumores

En comparación con los pacientes tratados con BP o los sujetos del grupo control, los enfermos que recibieron PTH no presentaron más riesgo de padecer ninguno de los tumores analizados. Se observó una incidencia significativamente más alta (en los modelos sin ajuste) de cáncer de mama, cánceres gastrointestinales y cáncer de piel en el grupo control que en el grupo de PTH. En los análisis con ajuste no hubo diferencias entre los grupos de PTH y de BP; sin embargo, la incidencia de cáncer de mama, tumores gastrointestinales y cáncer de piel fue mayor en el grupo de BP que en el de PTH (modelos sin ajuste).

### Otras enfermedades

En los análisis con ajuste no se observó una incidencia significativamente más alta de ninguna de las 8 enfermedades analizadas en el grupo de PTH respecto de los grupos de BP o control. La incidencia de depresión tendió a ser más alta ( $p = 0.05$ ) en los enfermos que recibieron PTH que en los controles. En los modelos sin ajuste, la incidencia de IAM, HTA y diabetes fue más elevada en el grupo de BP y en el control, en tanto que la frecuencia de IC y de enfermedad cerebrovascular lo fue en el grupo de BP en comparación con el de PTH.

### Consumo de otros fármacos

En general, la utilización de antiácidos, laxantes y antieméticos fue baja y en todos los casos con una dosis diaria promedio < 0.1.

Luego del inicio del tratamiento se registró un aumento en el consumo de paracetamol, AINE, opiáceos, antiácidos, IBP, laxantes y antieméticos en todos los grupos; sin embargo, el aumento del consumo de antieméticos en el grupo de PTH no fue significativo.

Al comparar el aumento entre el grupo de PTH y el grupo control, se registró un incremento más alto del

consumo de paracetamol ( $p < 0.0001$ ), opioides ( $p < 0.0001$ ), IBP ( $p < 0.0001$ ) y laxantes ( $p = 0.03$ ) en los enfermos tratados con PTH luego de comenzado el tratamiento. No se registraron diferencias en el consumo de AINE, antiácidos o antieméticos.

Cuando se compararon los períodos previos y los posteriores al inicio del tratamiento entre los grupos de PTH y de BP, se halló mayor incremento más alto en el consumo de antiácidos ( $p = 0.01$ ) y de laxantes ( $p = 0.01$ ) en el grupo de BP y un aumento más importante del consumo de IBP ( $p = 0.02$ ) en el grupo de PTH. No se encontraron diferencias en el consumo de paracetamol, AINE, opioides o antieméticos entre los grupos de PTH y de BP.

## Discusión y conclusión

En el presente estudio poblacional a gran escala, con datos provenientes de la práctica diaria de registros nacionales daneses, se analizaron los beneficios y riesgos luego del inicio del tratamiento con PTH contra la OP. Hasta la fecha, el seguimiento de estos enfermos fue el más prolongado. Los datos en conjunto indican que el tratamiento es eficaz y seguro; no se observaron diferencias en la incidencia de fracturas luego del inicio del tratamiento con PTH y con BP, a pesar de que la incidencia de fracturas fue significativamente más alta en el grupo de PTH antes del tratamiento.

En cuanto a la seguridad, no se encontró una incidencia más alta de cáncer u otras enfermedades en los pacientes que recibieron PTH respecto de los tratados con BP o en los sujetos del grupo control.

Los pacientes tratados con PTH presentaron, antes de comenzar el tratamiento, índices de comorbilidad más elevados, posiblemente en relación con una OP más grave. Además, en Dinamarca, el tratamiento con PTH está cubierto para los enfermos con OP grave. Asimismo, la prevalencia de fracturas, antes del inicio de la terapia, fue mucho más alta en los enfermos que recibieron PTH. El tratamiento con PTH no se relacionó con aumento del riesgo de aparición de osteosarcoma.

En conclusión, el tratamiento con PTH es eficaz y seguro. No se observaron diferencias en la incidencia de fracturas o en el uso de analgésicos entre los pacientes tratados con PTH o con BP a pesar de que es probable que en los medicados con PTH la osteoporosis fuera más grave. Tampoco hubo un exceso en la incidencia de tumores malignos u otras enfermedades en los pacientes que recibieron PTH respecto de los medicados con BP y de los sujetos que no recibieron tratamiento contra la OP.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157844](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157844)

## 2 - Recomendaciones de Vitamina D para la Población General

Varsavsky M, Rozas Moreno P, Muñoz Torres M y colaboradores

Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real; Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España

[Recommended Vitamin D Levels in the General Population]

Endocrinología, Diabetes y Nutrición 64(1):7-14, Mar 2017

*En este artículo se aportan datos sobre la prevalencia y la etiología de la deficiencia de vitamina D, y se resumen las indicaciones para el rastreo del estado de la vitamina y los efectos de su aporte a nivel óseo y extraóseo.*

Los efectos no esqueléticos de la vitamina D han recibido mucha atención en los últimos años, sobre todo en el contexto de la prevalencia alta de hipovitaminosis D. La vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) y la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) son inicialmente hidroxiladas en la posición 25 en el hígado, con lo cual se genera 25-hidroxicolecalciferol (25[OH]D), calcifediol o calcidiol. Una segunda hidroxilación por la 1-alfa-hidroxilasa renal genera 1,25-dihidroxitamina D (1,25[OH]<sub>2</sub>D), el metabolito más activo, en términos de la homeostasis del calcio y del fósforo.

### Recomendaciones basadas en la evidencia

Para las recomendaciones se siguieron las pautas del sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), el cual permite establecer la fortaleza (fuertes [se recomienda; 1] o débiles [se sugiere; 2]) y el grado de evidencia (muy baja, baja, moderada, y alta).


### Prevalencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D en España

Se estima que el 88% de la población mundial tiene niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 30 ng/ml y que alrededor del 37% presenta concentración por debajo de 20 ng/ml; el 7% tendría niveles menores de 10 ng/ml. Las cifras para la población de España son similares; de hecho, se refirieron niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml en el 80% y el 100% de los sujetos de más de 65 años y en el 40% de los habitantes de España de menos de 65 años. Este fenómeno obedecería a las características de la dieta, la localización geográfica y al uso habitual de protectores solares.

### Concentraciones óptimas de vitamina D

Los autores sugieren mantener niveles de 25(OH)D de 30 a 50 ng/ml (75 a 125 nmol/l) para lograr los beneficios de la vitamina sobre la salud (2, evidencia muy baja).

La definición de la concentración adecuada sigue siendo controvertida. El Instituto de Medicina de los Estados Unidos sugiere valores para los sujetos sanos > 20 ng/ml, en tanto que la Fundación Internacional de Osteoporosis considera valores por encima de 30 ng/ml. Esta recomendación está avalada por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos y otras sociedades científicas de numerosos países, por ejemplo, España.

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

Los niveles séricos de 25(OH)D > 30 ng/ml garantizarían una salud ósea adecuada, pero podrían requerirse valores más altos para los beneficios en otros sistemas del organismo.

El nivel sérico máximo recomendable también es tema de discusión. Por lo general, se acepta que la concentración < 100 ng/ml no se asocia con efectos tóxicos; por lo tanto, algunos grupos recomiendan valores de 60 a 70 ng/ml. Se sigue discutiendo la posible relación entre los niveles de 25(OH)D > 50-60 ng/ml y el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares u otras causas.

En opinión de los autores, los niveles de 25(OH)D de 30 a 50 ng/ml (75 a 125 nmol/l) aseguran la salud ósea y permiten un equilibrio apropiado entre los beneficios y los riesgos.

### **Causas de deficiencia de vitamina D y rastreo del estado de la vitamina D**

La deficiencia de vitamina D (DVD) obedece a causas extrínsecas (ingesta inadecuada, escasa exposición al sol, hiperpigmentación cutánea y utilización de protectores solares) o intrínsecas (edad avanzada, trastornos de la absorción intestinal e incremento del catabolismo, entre otras).

El estudio del estado de la vitamina D debería realizarse únicamente en personas con factores de riesgo (1, evidencia baja). En cambio, el cribado universal no está recomendado (1, evidencia baja).

### **Recomendaciones para la ingesta de vitamina D**

Los autores sugieren la ingesta de 600 UI de vitamina D en las personas menores de 70 años y de 800 UI en aquellos de más de 70 años (2, evidencia baja).

Todavía se discute cuál debe ser el aporte diario de vitamina D. El Instituto de Medicina, las sociedades de endocrinología y la *US Task Force* consideran valores diferentes en este sentido; las discrepancias obedecerían al hecho de que se establecieron niveles óptimos para la población sana o para enfermos. El Instituto de Medicina considera que se deben ingerir 600 UI por día para satisfacer las necesidades de casi toda la población general de los Estados Unidos y Canadá. En los sujetos de más de 70 años, la ingesta debería ser de 800 UI.

### **Tratamiento con suplementos de vitamina D**

Los autores recomiendan utilizar suplementos de vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) o 25(OH)D (calcifediol) en los enfermos con déficit de vitamina D (1, evidencia moderada).

Además, sugieren calcular la dosis requerida de vitamina D sobre la base de la etiología y la gravedad de la deficiencia; el tipo de vitamina D que se utilizará en el tratamiento también debe ser tenido en cuenta (2, evidencia baja).

Finalmente, sugieren controlar los niveles séricos de 25(OH)D cada tres a cuatro meses, para conocer la respuesta al tratamiento, hasta alcanzar las concentraciones adecuadas de 25(OH)D, y luego cada seis meses (2, evidencia baja).

En España existen preparados de vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), 25(OH)D<sub>3</sub> (calcifediol), 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol) y 1-alfa-(OH)D<sub>3</sub> (alfacalcidiol). La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y la 1-alfa-(OH)D<sub>3</sub> tienen una vida media corta y se asocian con riesgo más alto de hipercalcemia, de modo que no son recomendadas para el tratamiento habitual del déficit de vitamina D.

La eficacia de la vitamina D<sub>3</sub> y la 25(OH)D no es equivalente. La 25(OH)D es más hidrófila, tiene una vida media más corta, actúa más rápidamente y es 3 a 6 veces más potente, en términos del aumento de los niveles séricos de 25(OH)D<sub>3</sub>. La causa y la gravedad de la deficiencia y el tipo de preparado son factores que se deben tener en cuenta en el momento de seleccionar la dosis adecuada.

En los pacientes con capacidad normal de absorción de la vitamina D, por cada 100 UI de vitamina D<sub>3</sub>, las concentraciones séricas de 25(OH)D aumentan entre 0.7 y 1 ng/ml; 40 UI de vitamina D equivalen a 1 µg de colecalfiferol.

Diversos estudios demostraron que los distintos esquemas de tratamiento, con administraciones diarias, semanales, mensuales, bimensuales o trimestrales, se asocian con los mismos resultados; sin embargo, se deben evitar los esquemas de tratamiento anual con dosis altas (300 000 a 500 000 UI) porque dicho abordaje se asoció con mayor riesgo de caídas y fracturas. Los efectos del tratamiento deben controlarse cada tres a cuatro meses; cuando se logra la concentración sérica deseada de 25(OH)D, se debe continuar con dosis de mantenimiento para evitar nuevas disminuciones en los niveles de 25(OH)D.

### **Efectos óseos del aporte de vitamina D en la población general**

Los autores recomiendan el aporte de 800 a 1000 UI por día en las personas de más de 65 años y en los sujetos residentes en instituciones, con el objetivo de mejorar la salud ósea y disminuir el riesgo de fracturas no vertebrales (1, evidencia alta).

Asimismo, sugieren aportar, al menos, 800 UI por día, en combinación con la ingesta apropiada de calcio (1000 a 1200 mg por día), en los sujetos de más de 50 años, para mejorar la salud ósea y reducir el riesgo de fracturas (2, evidencia alta).

No se dispone de información suficiente para recomendar el aporte de vitamina D en todos los adultos de menos de 50 años, con el objetivo de mejorar la salud ósea (2, evidencia moderada).

Para los adultos de menos de 50 años no se dispone de información suficiente que avale el uso de suplementos con la finalidad de reducir el riesgo de fracturas. En los estudios en los cuales se analizó la relación entre el aporte de vitamina D (400 UI por día o menos) y la densidad mineral ósea (DMO) en sujetos de más de 50 años no se observaron beneficios significativos; en cambio, el aporte de vitamina D y calcio ejercería efectos preventivos en caídas y columna.

En un metanálisis reciente, el aporte de vitamina D en individuos sin osteoporosis no se asoció con cambios en



la DMO en ninguna localización; la única excepción fue un aumento mínimo de la DMO en cuello femoral, pero este hallazgo parece ser casual.

En los metanálisis de estudios controlados realizados en los últimos diez años, respecto del placebo, el aporte exclusivo de vitamina D no redujo el riesgo de fracturas. Solo en un metanálisis, el aporte de dosis altas de vitamina D (> 800 UI por día) redujo el riesgo de fracturas no vertebrales, de manera independiente del aporte de calcio, en ancianos, y particularmente en las personas de edad avanzada residentes en instituciones.

En general, el aporte de calcio (500 a 1200 mg) y vitamina D (400 UI) se asociaría con una disminución significativa del riesgo de fracturas de cadera, no vertebrales y en cualquier localización.

### Efectos del aporte de vitamina D sobre la incidencia de caídas

Los autores recomiendan valorar los niveles séricos de 25(OH)D en los sujetos con debilidad muscular y antecedente de caídas (1, evidencia baja). También aconsejan indicar suplementos de vitamina D a los pacientes con deficiencia de la vitamina y riesgo alto de caídas (1, evidencia baja).

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D se une a receptores específicos (VDR, por su sigla en inglés), regula la transcripción genética y motiva la síntesis de proteínas involucradas en el transporte de calcio y fósforo y en la proliferación y diferenciación de las fibras musculares. La vitamina D también ejercería efectos no genómicos, luego de interactuar con otros receptores; de esta forma, induciría el transporte activo de calcio en el retículo sarcoplásmico, necesario para la contracción muscular.

La DVD se acompaña de debilidad muscular, especialmente proximal, atribuible a la pérdida selectiva y a la atrofia de las fibras musculares de tipo II, importantes para evitar caídas. Los estudios de observación sugieren que los niveles séricos de 25(OH)D < 20 ng/ml se asocian con peor función de los músculos de las piernas en los sujetos de edad avanzada. El aporte de vitamina D ha mejorado la fuerza, la función muscular y el equilibrio en estos enfermos.

En una revisión de 2011, de 25 estudios aleatorizados y controlados, el aporte de vitamina D con calcio o sin él disminuyó en un 14% el riesgo de caídas y en un 47% en los sujetos con DVD. Según un documento publicado por la *US Task Force*, los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de caídas en un 11%; el mayor beneficio se observaría en presencia de niveles de 25(OH)D mayores de 24 ng/ml. En cambio, los resultados de la última revisión Cochrane y de un metanálisis secuencial no avalan el uso de vitamina D para reducir el riesgo de caídas en la población general. Los efectos favorables solo se presentarían en ciertos subgrupos de alto riesgo.

### Beneficios extraóseos del tratamiento con suplementos de vitamina D


La evidencia para el uso de suplementos de vitamina D en términos de los beneficios extraóseos no es suficiente (2, evidencia baja).

Los autores no recomiendan los suplementos de vitamina D para disminuir la incidencia de cáncer en la población general (1, evidencia moderada).

Los suplementos de vitamina D no se asocian con beneficios cardiovasculares. En las embarazadas, el aporte de vitamina D reduce de manera no significativa el riesgo de preeclampsia (riesgo relativo [RR]: 0.52; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.25 a 1.05), pero no afecta el riesgo de diabetes gestacional. En algunos estudios, los suplementos de vitamina D redujeron el riesgo de parto pretérmino (RR: 0.36; IC 95%: 0.14 a 0.93) y de bajo peso al nacer (RR: 0.40; IC 95%: 0.24 a 0.67).

En un estudio, el aporte de vitamina D<sub>3</sub> y calcio redujo el riesgo de cáncer (RR: 0.402; IC 95%: 0.2 a 0.82; p = 0.01) en mujeres de más de 55 años. En otro trabajo, el tratamiento con calcitriol o alfacalcidol durante tres años, después del trasplante renal, redujo el riesgo de neoplasias (*hazard ratio* [HR] = 0.25; IC 95%: 0.07 a 0.82). En cambio, en el *Women's Health Initiative*, la administración diaria de 1 g de calcio y 400 UI de vitamina D<sub>3</sub> durante siete años no afectó la incidencia de cáncer colorrectal o cáncer de mama invasivo. En un metanálisis de 18 estudios aleatorizados no se observaron asociaciones entre el aporte de vitamina D durante siete años como máximo y la incidencia de cáncer.

En un metanálisis de 56 trabajos aleatorizados se observó una leve disminución de la mortalidad global (RR: 0.94; IC 95%: 0.91 a 0.98) y de la mortalidad por cáncer (RR: 0.88; IC 95%: 0.78 a 0.98) en los pacientes que recibieron vitamina D<sub>3</sub>, seguidos durante 4.4 años. Sólo se observaron beneficios en los enfermos con insuficiencia de vitamina D que recibieron vitamina D en dosis de más de 800 UI por día, en combinación con calcio.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157852](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157852)

### 3 - Densidad Mineral Ósea en el Tratamiento Combinado con Anabólicos y con Bisfosfonatos en Pacientes Osteoporóticos: Un Metanálisis de Estudios Controlados y Aleatorizados

Lou S, Lv H, Tang P y colaboradores

Chinese PLA General Hospital, Beijing, China

[Combination Therapy of Anabolic Agents and Bisphosphonates on Bone Mineral Density in Patients with Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials]

BMJ Open 8(3):1-10, Mar 2018

*En los pacientes con osteoporosis, el tratamiento combinado con anabólicos y bisfosfonatos mejoró significativamente la densidad mineral ósea de la cadera y del cuello femoral, en comparación con la monoterapia con anabólicos.*

La osteoporosis es una enfermedad con alta morbimortalidad, que tiene un gran impacto sobre los recursos de la salud pública en todos los países. En

los Estados Unidos, el costo en 2005 de las fracturas producidas por la osteoporosis alcanzó 16 900 millones de dólares y se estima que aumentará a 25 300 millones de dólares en 2025.

La osteoporosis se caracteriza por la disminución de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del hueso. Los fármacos antiosteoporóticos se clasifican, según su mecanismo de acción, en antirreabsortivos o en anabólicos.

Los antirreabsortivos incluyen los bisfosfonatos, las hormonas, el raloxifeno, el denosumab y la calcitonina. Los anabólicos incluyen la parathormona completa (PTH 1-84) y la teriparatida (PTH 1-34). No hay evidencia de que el uso de un solo antiosteoporótico pueda restaurar la integridad esquelética en la mayoría de los pacientes con osteoporosis establecida. El antiosteoporótico ideal debería, a la vez, inhibir la reabsorción ósea y aumentar la formación de hueso nuevo. Al no haber un fármaco con ambos efectos, se ha propuesto la asociación de 2 agentes: un anabólico y un antirreabsortivo. Dado que los bisfosfonatos son los antirreabsortivos más utilizados, se pensó que la combinación entre un bisfosfonato y un anabólico obtendría mejores resultados. Si bien los estudios preliminares no mostraron este efecto positivo, los más recientes sí lo encontraron. Aún hay dudas si el tratamiento combinado es superior a la monoterapia, si el tipo de antiosteoporótico y su dosis influyen sobre el resultado y cuándo está indicado el tratamiento combinado. Los metanálisis realizados hasta la fecha presentan problemas metodológicos que dificultan la aceptación de sus resultados.

El objetivo de este estudio fue realizar un metanálisis de estudios controlados y aleatorizados (ECA) destinado a determinar si el tratamiento combinado con bisfosfonatos y anabólicos produce mayor efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) que el tratamiento con un anabólico solo en los pacientes con osteoporosis.

## Métodos

El protocolo de este metanálisis se registró en el *International Prospective Register of Systematic Reviews* (IPRSR) y siguió los principios recomendados por la normativa *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Se incluyeron ECA con una duración no menor de 6 meses que hubieran reclutado a pacientes con diagnóstico de osteoporosis y que hubieran tenido un grupo de intervención con bisfosfonatos y anabólicos, y un grupo control con anabólicos. El criterio principal de valoración fue el incremento de la DMO (medida por absorciometría de rayos X de energía dual) en las vértebras lumbares, el cuello femoral y la cadera. Dado que la duración recomendada del tratamiento con anabólicos no debe superar los 12 meses, la variable principal de interés fueron los cambios de DMO a los 6 y a los 12 meses. La variable secundaria de interés fueron los cambios de DMO a los 18 y a los 24 meses.

Se excluyeron los estudios que tuvieran un diseño metodológico diferente de un ECA. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline,

Embase y Cochrane, entre 1980 y 2016, sin restricción de idioma. La búsqueda fue realizada por 2 de los autores, en forma independiente. Las discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer investigador. Para la extracción de datos de los estudios se aplicó el mismo criterio. El riesgo de sesgos se valoró con la herramienta de evaluación de sesgos de Cochrane. Los estudios con datos incompletos o con más del 20% de pérdidas en el seguimiento se consideran con alto riesgo de sesgo.

La variable principal y la variable secundaria estuvieron representadas por valores continuos, por lo que los tamaños del efecto se informaron como diferencias de medias estandarizadas (DME), con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%), y se calcularon por métodos de la varianza inversa. El metanálisis se realizó con el modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad de los resultados se evaluó con el estadístico Q de Cochrane, con el estadístico  $I^2$  ( $I^2 > 50\%$  se consideró heterogeneidad significativa) y con el valor de p ( $p < 0.10$  se consideró heterogeneidad significativa). Se realizó un análisis de subgrupos para explorar las fuentes de la heterogeneidad.

El sesgo de publicación se analizó con un diagrama en embudo. Se realizó un análisis de sensibilidad con la omisión consecutiva de estudios específicos para determinar el efecto sobre la heterogeneidad. Todas las pruebas fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . La calidad de la evidencia se analizó con el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para identificar sesgos, inconsistencias, imprecisiones y sesgos de publicación. La calidad de la evidencia se calificó como muy baja, baja, moderada o alta.

## Resultados

La búsqueda sistemática produjo, en principio, 1187 artículos. Se excluyeron 460 estudios duplicados y 713 trabajos que no cumplían con los criterios de inclusión. De los 14 ECA restantes, 7 se excluyeron por problemas metodológicos; por último, quedaron 7 ECA para el metanálisis.

Los estudios incluidos se publicaron entre 2003 y 2013 y sumaban 747 pacientes (tamaños muestrales entre 19 y 275 pacientes). Los anabólicos recibidos por los participantes fueron PTH 1-84 y teriparatida, esta última en 2 dosis diferentes (20  $\mu\text{g}$  y 40  $\mu\text{g}$ ). Los bisfosfonatos incluyeron alendronato, risedronato y zolendronato en dosis convencionales. El tratamiento duró entre 9 meses y 24 meses y los pacientes recibieron aportes complementarios de calcio oral y vitamina D. Se identificaron varios riesgos de sesgos en todos los estudios incluidos, excepto en uno. El sesgo de abandono y el sesgo de informe fueron bajos en todos los estudios, salvo en uno.

Para la variable principal de interés (cambios en la DMO a los 6 meses y a los 12 meses), el tratamiento combinado mostró ventajas sobre la monoterapia en la cadera (DME: 0.42; IC 95%: 0.26 a 0.58,  $I^2 = 0\%$ ;  $p < 0.01$ ) y en el cuello femoral (DME: 0.30; IC 95%: 0.14 a 0.46,  $I^2 = 0\%$ ;  $p < 0.01$ ), aunque no hubo

diferencias significativas en las vértebras lumbares (DME: 0.13; IC 95%: -0.17 a 0.43, I<sup>2</sup> = 64%; p = 0.39). Este último resultado se mantuvo aun después de eliminar del análisis un estudio con alta heterogeneidad. Cuando se analizaron los resultados en relación con los diferentes métodos de tratamiento combinado, solo un tratamiento combinado (PTH 1-34 más alendronato) fue superior a la monoterapia (DME: 0.46; IC 95%: 0.12 a 0.79, I<sup>2</sup> = 16%; p < 0.01).

En la variable secundaria de interés (cambios en la DMO a los 18 y a los 24 meses), no se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento combinado y la monoterapia en las vértebras lumbares (DME: -0.06; IC 95%: -0.71 a 0.59, I<sup>2</sup> = 78%; p = 0.85), en la cadera (DME: 0.05; IC 95%: -0.71 a 0.8; I<sup>2</sup> = 84%; p = 0.89) y en el cuello femoral (DME: -0.32; IC 95%: -1.15 a 0.50; I<sup>2</sup> = 86%; p = 0.44).

Las diferentes dosis de anabólicos se investigaron en los análisis de subgrupos; la dosis de 20 µg en tratamiento combinado se asoció con una mejoría significativa de la DMO en las vértebras lumbares y en la cadera. En cambio, la comparación del tratamiento combinado con la monoterapia con un anabólico en dosis de 40 µg no mostró ventajas sobre la mejoría de la DMO.

El análisis de los diagramas en embudo sugirió un riesgo de sesgo de publicación para la variable principal de resultado. La calidad de la evidencia se consideró baja para todos los resultados de acuerdo con los riesgos de sesgos.

## Discusión y conclusiones

Los resultados del metanálisis indican que el tratamiento combinado con anabólicos y bisfosfonatos fue superior a la monoterapia con anabólicos para mejorar la DMO en los pacientes osteoporóticos a corto plazo (6 meses a 12 meses). No se encontraron diferencias entre los tratamientos a largo plazo (18 meses a 24 meses). El análisis de subgrupos indicó que el efecto del tratamiento combinado es influido por la dosis del anabólico. La diferencia entre los tratamientos fue evidente en la cadera y en el cuello femoral, pero no en las vértebras lumbares. Los resultados de este metanálisis son compatibles con los de estudios previos, aunque hubo diferencias metodológicas importantes entre el presente estudio y los anteriores.

Los anabólicos han sido aprobados para el tratamiento de la osteoporosis por períodos limitados (18 meses a 24 meses). Dada esta limitación temporal, se ha sugerido el tratamiento secuencial con anabólicos o, alternativamente, el tratamiento combinado con bisfosfonatos. Los efectos del tratamiento combinado parecen estar afectados por la potencia de los antirreabsortivos. El uso simultáneo de teriparatida y de denosumab (un antirreabsortivo más potente que los bisfosfonatos) ha mostrado mayor eficacia que la monoterapia con anabólicos, pero esta superioridad fue significativa solo durante el primer año de tratamiento.

Si bien los datos actuales no permiten recomendar un cambio en las prácticas clínicas, el tratamiento combinado puede ser apropiado para ciertos pacientes

con osteoporosis; por ejemplo, para aquellos ya tratados con antiosteoporóticos y que presentan pérdida continua de la DMO a pesar de recibir monoterapia, y para los pacientes con alto riesgo de fracturas, con fracturas múltiples y con fracturas recurrentes.

Los autores reconocen algunas limitaciones de este metanálisis: el número de estudios incorporados fue escaso; los estudios incluidos presentaron algunos problemas metodológicos; el tamaño muestral de los estudios fue, en general, pequeño y limitó el análisis de subgrupos; los pacientes fueron en su mayoría mujeres, lo que acota la generalización de los resultados a los hombres con osteoporosis.

En conclusión, en los pacientes con osteoporosis el tratamiento combinado con anabólicos y bisfosfonatos durante un período de entre 6 y 8 meses mejoró significativamente la DMO de la cadera y del cuello femoral en comparación con la monoterapia con anabólicos. A largo plazo (18 meses a 24 meses), ambos tratamientos mostraron resultados similares.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/157845](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/157845)

## 4 - Los Suplementos de Calcio y Vitamina D no se Asocian con el Riesgo de Aparición de Eventos Cardíacos Isquémicos o de Muerte: Hallazgos a Partir de la Cohorte del UK Biobank

Harvey N, D'Angelo S, Cooper C y colaboradores

University of Southampton, Southampton, Reino Unido

[Calcium and Vitamin D Supplementation Are not Associated with Risk of Incident Ischemic Cardiac Events or Death: Findings from the UK Biobank Cohort]

Journal of Bone and Mineral Research 33(5):803-811, May 2018

*Este amplio estudio prospectivo de población del Reino Unido indica que la utilización de calcio o de vitamina D no se asocia significativamente con mayor riesgo de internaciones o de muerte por eventos cardíacos isquémicos o no isquémicos. La falta de vinculaciones fue similar en los modelos con ajuste y no ajustados y semejante en los hombres y las mujeres.*

El aporte de calcio o de vitamina D es muy frecuente, sobre todo en los sujetos de edad avanzada. En algunos estudios, este abordaje se asoció con menor riesgo de fracturas por fragilidad en los individuos seniles residentes en instituciones geriátricas. Los suplementos de calcio y vitamina D también se indican de manera rutinaria en los enfermos tratados con fármacos contra la osteoporosis.

El aporte de calcio de manera aislada o en combinación con vitamina D se considera seguro; solo parece producir efectos adversos gastrointestinales y un leve aumento del riesgo de litiasis renal. Sin embargo, en un estudio de 2008 de Nueva Zelanda, el aporte de calcio en mujeres de edad avanzada aumentó el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM). En los



metanálisis posteriores y en los nuevos análisis con los datos de la *Women's Health Initiative*, se confirmó la asociación entre el aporte de calcio, con vitamina D o sin ella, y el mayor riesgo de IAM, no así de muerte por causas cardiovasculares. Aunque otros grupos no pudieron confirmar estas observaciones, en un trabajo el análisis de los sujetos que solo recibieron calcio, respecto del placebo, mostró mayor riesgo de IAM. Los estudios observacionales también hallaron resultados contradictorios, sobre todo en relación con la ingesta de calcio en la dieta respecto del uso de suplementos.

Los trabajos más recientes refirieron diferencias en la respuesta endotelial al calcio sérico entre los sujetos sanos y los pacientes con uremia; asimismo, los estudios de aleatorización mendeliana indicaron asociaciones entre las concentraciones de calcio a lo largo de la vida, genéticamente esperables, y la enfermedad cardíaca isquémica.

La frecuencia de fracturas por osteoporosis es elevada, de modo que los posibles efectos adversos cardiovasculares de los tratamientos utilizados para mejorar la salud ósea merecen especial atención desde el punto de vista de la salud pública. Los estudios de intervención y de observación difieren en gran medida en cuanto a las variables aplicadas de exposición y valoración.

En el presente estudio se analizaron las asociaciones entre el aporte de calcio, de vitamina D o de ambos y el riesgo de internación y mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica (ECI) con la información proporcionada por el UK *Biobank*. Las vinculaciones se analizaron en relación con el sexo y con los factores basales de riesgo cardiovascular.

## Pacientes y métodos

Para el estudio prospectivo se utilizaron los datos del UK *Biobank* y de los registros del UK *National Health Service* (NHS). Fueron invitados a participar en la investigación alrededor de 9.2 millones de sujetos de 40 a 69 años. Los individuos completaron cuestionarios por Internet y participaron en entrevistas personales; se tuvieron en cuenta las características sociodemográficas (edad, sexo, etnia y nivel educativo); los hábitos de vida, entre ellos el tabaquismo, la dieta, la actividad física y el consumo de alcohol, y la utilización de fármacos y suplementos nutricionales. A partir del peso y la talla se estimó el índice de masa corporal (IMC). Se consideraron las internaciones atribuibles a ECI, infarto agudo de miocardio (IAM) y otros eventos cardiovasculares, codificadas según la *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> Revision*. Las muertes ocurridas hasta 10 años después de la valoración inicial se conocieron a partir del registro de mortalidad.

Todos los análisis se realizaron en hombres y mujeres por separado. Las asociaciones se determinaron con modelos proporcionales de Cox y se expresaron como *hazard ratios* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se excluyeron los sujetos que refirieron antecedentes de eventos cardiovasculares en las valoraciones basales. En los análisis se consideraron

diversos factores de confusión, entre ellos la edad, el IMC, los antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el nivel educativo, la actividad física intensa, la presión arterial sistólica y la utilización de fármacos contra la diabetes o la hipercolesterolemia; para las mujeres también se tuvo en cuenta el uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH).

## Resultados

Un total de 502 637 sujetos de ambos sexos completaron los cuestionarios basales y refirieron datos acerca del consumo de calcio y vitamina D. La muestra final incluyó a 475 255 individuos (264 984 mujeres y 210 271 hombres). El seguimiento promedio fue de 7 años, con un máximo de 10 años.

La mediana de edad fue de 57 años (rango intercuartílico [RIC]: 50 a 63) en las mujeres y de 57 años (RIC: 50 a 63) en los hombres; el IMC promedio fue de 27 y 27.7 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. El 10.6% de las mujeres y el 2.6% de los hombres utilizaban suplementos de calcio, en tanto que el 5.2% y 2.6%, en el mismo orden, consumían suplementos de vitamina D. El 3.5% de las mujeres y el 0.8% de los hombres recibían calcio y vitamina D.

La utilización de suplementos de calcio o vitamina D se asoció, de manera positiva, con el antecedente de fracturas, con cocientes de incidencia de 1.2 a 1.8 ( $p < 0.001$  en todos los casos).

### Utilización de calcio, vitamina D o ambos e incidencia de internaciones por eventos cardíacos

Un total de 7106 hombres y 3407 mujeres fueron internados por ECI, 2456 y 929 por IAM y 8378 y 4312, respectivamente, por enfermedad cardiovascular (ECV). Los resultados fueron esencialmente iguales al considerar todos los patrones de aporte de suplementos, de modo que tanto en los modelos sin ajuste como en aquellos con ajuste, los HR para cualquier variable de valoración, en asociación con cualquiera de las 3 variables de exposición, no fueron significativos.

Como ejemplo, en los modelos sin ajuste, el HR de internación por IAM fue de 0.97 (IC 95%: 0.79 a 1.2;  $p = 0.79$ ) entre las mujeres que consumían calcio; el HR correspondiente para los hombres fue de 1.16 (HR = 0.92 a 1.46;  $p = 0.22$ ). En los modelos finales con ajuste, los HR fueron de 0.82 (IC 95%: 0.62 a 1.07;  $p = 0.14$ ) entre las mujeres y de 1.12 (IC 95%: 0.85 a 1.48;  $p = 0.41$ ) entre los hombres. Los HR con ajuste para la internación por ECI fueron de 1.05 (IC 95%: 0.92 a 1.19;  $p = 0.5$ ) en las mujeres y de 0.97 (IC 95%: 0.82 a 1.15;  $p = 0.77$ ) en los hombres. En las mujeres, los HR en los modelos en los que se incorporó el uso de TRH tampoco fueron significativos.

### Utilización de calcio, vitamina D o ambos y riesgo de muerte por eventos cardíacos

No se encontraron asociaciones significativas entre la exposición y la mortalidad por eventos

cardiovasculares; los resultados fueron similares en los modelos sin ajuste y ajustados, como también al considerar a las mujeres tratadas con TRH. Tampoco se observaron interacciones significativas entre los factores de riesgo cardiovascular y el aporte de calcio en cuanto a la internación por IAM.

## Discusión

En este estudio poblacional, el uso de suplementos de calcio o de vitamina D no se asoció significativamente con mayor riesgo de internaciones o mortalidad luego de eventos cardiovasculares isquémicos o no isquémicos, en especial, después del IAM. Los resultados fueron homogéneos en hombres y mujeres, incluso al considerar numerosos factores de confusión.

En un análisis *post hoc* de un estudio de Nueva Zelanda, realizado en mujeres de edad avanzada, el aporte de calcio indujo un aumento del riesgo de IAM; los mismos hallazgos se observaron en los metanálisis de estudios de suplementos de vitamina D con calcio o sin él, incluso en la *Women's Health Initiative* (WHI). Sin embargo, en la mayoría de los estudios las asociaciones fueron débiles y heterogéneas entre las diversas variables de valoración.

En el presente estudio se constató un aumento no significativo (del 18%) del riesgo de internación por ECI, en relación con el uso de calcio, en las pacientes que utilizaban TRH; en cambio, no se encontraron asociaciones con el IAM, el criterio vinculado más a menudo con el aporte de calcio en los estudios previos. Cabe mencionar que en el WHI no se hallaron diferencias en el riesgo de IAM o de enfermedad coronaria según el aporte de calcio o de vitamina D respecto del placebo en función del uso de TRH.

La mayoría de las investigaciones anteriores incluyeron esencialmente a mujeres; el presente trabajo aporta datos de importancia para una amplia población de hombres, quienes suelen tener un riesgo cardiovascular más alto que las mujeres de la misma edad.

Los resultados de este amplio estudio prospectivo de población indican que la utilización de calcio o de vitamina D no se relaciona de manera significativa con mayor riesgo de internaciones o de muerte por eventos cardíacos isquémicos o no isquémicos. La falta de vinculaciones fue similar en los modelos con ajuste y no ajustados y semejante en los hombres y las mujeres.

Otros estudios de población mostraron resultados contradictorios. En uno de ellos, el *AARP Diet and Health Study*, con la inclusión de 388 229 hombres y mujeres de 50 a 71 años, seguidos durante 12 meses, la mayor ingesta basal de calcio se asoció con un riesgo más bajo de mortalidad por enfermedad cardíaca, en tanto que el aporte de suplementos de calcio aumentó un 19% el riesgo de enfermedad cardíaca en los hombres, pero no en las mujeres.

El *Nurses' Health Study*, que evaluó a 74 245 mujeres seguidas durante 24 años, mostró resultados similares a los de la presente investigación. En cambio, en la cohorte de Heidelberg del *European Prospective into Cancer and nutrition study* (EPIC), con 23 980 hombres y mujeres de 35 a 64 años, el uso exclusivo de suplementos de calcio confirmó mayor riesgo de IAM, pero no de mortalidad. Sin embargo, los resultados de los estudios son difíciles de interpretar y de comparar debido a las diferencias metodológicas.

En conclusión, según los resultados de este amplio estudio prospectivo en una cohorte del Reino Unido, con la inclusión de alrededor de medio millón de participantes, la utilización de calcio o de vitamina D no se relacionó con mayor riesgo de internación o de muerte luego de eventos cardiovasculares isquémicos o no isquémicos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157846](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157846)

## 5 - Eficacia de la Medicación contra la Osteoporosis en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 y Tipo 2: Una Revisión Sistemática

Anagnostis P, Paschou S, Goulis D y colaboradores

Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica; National and Kapodistrian University of Athens, Atenas, Grecia

[Efficacy of Anti-Osteoporotic Medications in Patients with Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review]

**Endocrine** 60(3):373-383, Jun 2018

*Se cree que la diabetes mellitus, en cualquiera de sus 2 tipos, disminuye la calidad ósea y aumenta el riesgo de fracturas, incluso, en los pacientes tratados con fármacos antiosteoporóticos.*

La diabetes mellitus (DBT), en cualquiera de sus manifestaciones, se asocia con aumento del riesgo de fracturas y disminución en la calidad ósea. Por ejemplo, los pacientes con DBT tipo 1 (DBT1) tienen una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y 6 veces más riesgo de fracturas que las personas sanas. Por tal motivo, esta afección se considera un factor de riesgo independiente para fracturas. El mecanismo fisiopatológico estaría relacionado con una reducción en la formación de hueso debido a las bajas concentraciones de insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), que provocan disminución de la actividad osteoblástica. Además, la acumulación de productos de glicación avanzada en el colágeno contribuye a esa situación.

Respecto de la DBT tipo 2 (DBT2), se han observado asociaciones similares, aunque menos pronunciadas, y la DMO parece ser un factor de riesgo de fracturas poco confiable. Sin embargo, se ha detectado menor calidad del hueso debido al deterioro en su microarquitectura provocado por la hiperglucemia y por factores secundarios como enfermedad renal,

deficiencia de vitamina D e inflamación sistémica. Asimismo, las complicaciones diabéticas, como la neuropatía periférica y la retinopatía, aumentan el riesgo de caídas.

El efecto de la medicación antiosteoporótica sobre la DMO y el riesgo de fracturas no se conoce bien en los pacientes diabéticos, por lo que el objetivo principal de esta revisión fue evaluar la eficacia de las terapias contra la osteoporosis en pacientes con ambos tipos de DBT, en comparación con individuos sin esta enfermedad, respecto de la reducción del riesgo de fracturas. Los objetivos secundarios fueron el efecto sobre la DMO y los marcadores de recambio óseo (MRO).

## Métodos

La redacción de esta revisión siguió la metodología PRISMA. Se realizó una búsqueda en PubMed y Scopus de términos relacionados con medicación antiosteoporótica y DBT. Se seleccionaron los estudios retrospectivos, observacionales prospectivos y aleatorizados y controlados con placebo que investigaron la eficacia de los fármacos antiosteoporóticos sobre el riesgo de fracturas, la DMO y los MRO en hombres y en mujeres posmenopáusicas.

Se extrajo la información de cada estudio relacionada con la fecha de publicación, el título, el país de ejecución, el diseño del estudio, el tipo de fármaco antiosteoporótico y antidiabético, la dosis, la cantidad de participantes, la edad, y el efecto sobre las fracturas vertebrales, de cadera, lumbares y femorales, los MRO y la DMO. Se evaluó el sesgo de selección, de detección, de atrición y de informe.

## Resultados

La búsqueda inicial arrojó 4302 resultados, de los cuales 9 cumplieron los criterios de inclusión. Seis estudios incorporaron y evaluaron a mujeres con osteoporosis posmenopáusica y DBT, mientras que otros 3 ensayos incorporaron también a hombres. Fueron publicados entre 2004 y 2016. Cuatro estudios analizaron el efecto de los bisfosfonatos y el raloxifeno (2 estudios cada fármaco), 3 trabajos fueron observacionales y retrospectivos con bisfosfonatos, uno fue retrospectivo con teriparatida y otro fue retrospectivo, de casos y controles, con raloxifeno y bisfosfonatos.

Respecto del efecto de los fármacos antiosteoporóticos sobre los MRO, 5 estudios evaluaron el efecto de los bisfosfonatos: uno evaluó el efecto de esta familia terapéutica en general, pero con un foco sobre el alendronato, 2 evaluaron el efecto del alendronato y uno, el del risedronato.

No hubo diferencias entre los 2 grupos respecto de la magnitud de la reducción en la resorción ósea medida con los marcadores telopéptido aminoterminal cruzado del colágeno de tipo 1 (NTX) y telopéptido carboxiterminal cruzado del colágeno de tipo 1 (CTX) o la formación de hueso con la fosfatasa alcalina ósea (FAO) como marcador. Los

porcentajes de reducción de estos marcadores en los pacientes con DBT2 tratados con risedronato fueron de 25.5% para NTX, 57.3% para CTX y 33.7% para FAO, mientras que con el alendronato se registraron disminuciones de 41.9% a 46.8%, 52.4% y 30.2% a 33.7% respectivamente. Un estudio no encontró disminuciones significativas con el alendronato en estos marcadores en los pacientes diabéticos, aunque sí en los controles sanos. Además, registró altas concentraciones iniciales de FAO y osteocalcina, indicadoras de la actividad osteoblástica, en los pacientes no diabéticos. Un estudio informó concentraciones iniciales bajas de NTX y CTX en pacientes diabéticos, mientras que otros estudios hallaron concentraciones altas y similares a las de los controles sanos.

En cuanto al efecto de los antiosteoporóticos sobre la DMO en pacientes sanos, 4 estudios analizaron el efecto del alendronato; el risedronato y la teriparatida fueron evaluados en un solo estudio cada uno.

En el primer caso, se encontró que los bisfosfonatos en general, y el alendronato, en particular, incrementan la DMO en la columna lumbar en mujeres posmenopáusicas, con independencia de si tienen DM2 o no; tampoco hubo diferencias en el cuello del fémur a los 12 meses de tratamiento. Un análisis *post hoc* de un estudio clínico aleatorizado que evaluó la administración del alendronato en dosis diarias de 5 mg por 2 años, seguida de una dosis diaria de 10 mg condujo a incrementos similares en la DMO de la columna lumbar (6.6% contra 7.5%), la cadera (2.4% contra 3.1%) y el cuello femoral (2.6% contra 3.4%) en pacientes con DBT2 y en pacientes sin esta afección. Otro estudio retrospectivo encontró que el alendronato tuvo una eficacia equivalente para aumentar la DMO de la columna lumbar en los mismos grupos de pacientes, con tasas de aumento del 4.7%, 6.1% y 7.8% en los sujetos diabéticos y del 6.2%, 8.2% y 9.4% en los no diabéticos. En un estudio comparativo de casos y controles retrospectivo se hallaron resultados similares, aunque se registró un descenso en la DMO cerca del quinto año.

El risedronato obtuvo resultados similares en dosis de 2.5 mg/día en pacientes diabéticos y no diabéticos, a los 12 meses de tratamiento, sobre la DMO de la cadera. La teriparatida fue evaluada en un solo estudio y se registraron aumentos en la DMO de la cadera y de las vértebras lumbares equivalentes, aunque la DMO del cuello femoral fue superior en los pacientes diabéticos.

También se evaluó el efecto de estos fármacos sobre el riesgo de fracturas. Dos estudios retrospectivos evaluaron el alendronato, uno de los cuales no detectó diferencias en el potencial antifractura en pacientes diabéticos y no diabéticos para fracturas vertebrales y de cadera.

El raloxifeno también fue evaluado con este objetivo. Un estudio determinó que este fármaco era más eficaz en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos en la disminución del riesgo de fracturas vertebrales después de 36 meses de tratamiento, aunque un



análisis multivariado observó que su eficacia era independiente de la diabetes.

Un análisis *post hoc* de un estudio clínico halló que dosis diarias de 60 mg de raloxifeno eran igualmente eficaces en las pacientes diabéticas y no diabéticas posmenopáusicas, sin eficacia en las fracturas no vertebrales.

No se identificó un alto riesgo de sesgo en los estudios evaluados, si bien hay preocupación respecto de la calidad, dado que el efecto de la medicación contra la osteoporosis suele evaluarse como un objetivo secundario.

## Discusión

El hallazgo principal de esta revisión fue que la diabetes no afecta el potencial preventivo de fracturas de los bisfosfonatos, el raloxifeno o la teriparatida.

La literatura médica sobre la relación entre la osteoporosis y la DBT2 indica que hay un aumento en el riesgo de fracturas en los pacientes diabéticos, principalmente en la cadera, que depende de la edad, el sexo, la medicación empleada y la duración de la DBT. La asociación entre esta enfermedad y las fracturas vertebrales es débil. Si bien los mecanismos fisiopatológicos de esta relación no se conocen aún, se cree que se deberían a un conjunto de características vinculadas con defectos en la calidad ósea, la geometría, la arquitectura, el grado de mineralización y la calidad del colágeno, además de un aumento en el riesgo de caídas debido al deterioro cognitivo, la debilidad muscular y la hipotensión ortostática provocada por la neuropatía periférica.

La información sobre el riesgo de fracturas en los pacientes con DBT1 menciona un riesgo 6 veces mayor en comparación con el de los pacientes no diabéticos. La DMO y la rigidez ósea son menores que en los pacientes con DBT2, principalmente en la cadera. Un estudio reciente halló una disminución en el hueso trabecular y cortical y que la geometría de este último tiene una asociación inversa con la variabilidad glucémica.

Esta revisión no encontró estudios comparativos para DBT1, excepto por el estudio poblacional retrospectivo mencionado, en el cual no se verificó una diferencia en el riesgo entre ambos grupos tratados con bisfosfonatos.

Este es uno de los primeros estudios sistemáticos que revisó la información disponible en este tema. Algunas de las principales limitaciones son la escasa cantidad de estudios y la alta heterogeneidad entre ellos.

En conclusión, esta revisión sistemática demostró que la medicación antiosteoporótica tiene una eficacia equivalente en los pacientes diabéticos y no diabéticos. Existen datos conflictivos respecto de la DMO de la cadera y el riesgo de fracturas. Esto sugiere que la DBT no afecta el potencial preventivo de los fármacos antiosteoporóticos y que estos pacientes deben ser tratados sin variaciones respecto de sus contrapartes sanas. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos aleatorizados

y controlados que se enfoquen en la eficacia antifractura de los fármacos mencionados.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157857](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157857)

## 6 - Tratamiento de las Fracturas de Cadera Agudas

*Bhandari M, Swiontkowski M*

McMaster University, Hamilton, Canadá; University of Minnesota, Mineápolis, EE.UU.

*[Management of Acute Hip Fracture]*

**New England Journal of Medicine** 377(21):2053-2062, Nov 2017

*Revisión sobre las mejores estrategias de tratamiento e información disponible sobre las fracturas de cadera.*

Las fracturas de cadera son una causa frecuente de discapacidad en todo el mundo, con una estimación de 4.5 millones de casos anuales. Se cree que el aumento de la cantidad de personas con discapacidad por este motivo ascenderá a 21 millones en los próximos 40 años, con el consiguiente incremento de los costos en salud, en particular en Asia.

Las fracturas de cadera se clasifican, de acuerdo con su localización respecto de la cápsula articular, en intracapsulares (en el cuello femoral) o extracapsulares (intertrocantéreas o subtrocantéreas). Las más frecuentes son las del cuello femoral y las intertrocantéreas. Las primeras, a su vez, pueden ser sin desplazamiento (tipos I y II de Garden) o con desplazamiento (tipos III y IV de Garden).

Sin tratamiento, las fracturas de cadera tienen un mal pronóstico. Pueden producir diversas complicaciones cardiovasculares, pulmonares, trombóticas, infecciosas y de sangrado, todas potencialmente mortales. Debido a ello, la cirugía es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. Sin embargo, luego del tratamiento se produce una disminución del estado funcional y de la calidad de vida y la mortalidad al mes puede llegar al 10%. Aun quienes sobreviven tienen un alto riesgo de discapacidad: al año, el 80% requiere asistencia para caminar, el 16% necesita internación para cuidados crónicos y el 11% permanece postrado. La mortalidad después de un año es de hasta el 36% a pesar de un tratamiento intensivo y no se ha logrado reducir a lo largo del tiempo. El riesgo de reintervención es muy elevado, con una frecuencia del 10% al 49%. Por lo tanto, se le ha dado relevancia a la investigación para el diseño de estrategias de tratamiento basados en la evidencia.

### Tratamiento y evidencia

En los estudios observacionales se identificaron diversos factores de riesgo que conllevan un pronóstico desfavorable, como la edad, el sexo masculino, el nivel socioeconómico, las comorbilidades, la demencia y la internación; la mayoría de ellos, inmodificables.

La decisión de realizar una cirugía plantea algunos interrogantes. El paciente debe estar en condiciones de salud apropiadas y el tipo de cirugía debe basarse en la localización de la fractura, el grado de desplazamiento y las condiciones generales del paciente. A menos que su estado sea demasiado grave, se recomienda el tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos. En un estudio observacional, los pacientes no operados presentaron un riesgo de muerte al año 4 veces mayor que los operados. Además, en los pacientes no operados en los que se realizó una movilización temprana se logró reducir la mortalidad, por lo cual se la recomienda siempre que sea posible.

### **Tiempo hasta la cirugía**

Se aconseja realizar la cirugía dentro de las 48 horas de producida la fractura. Esta recomendación se basa también en estudios observacionales, en los que un menor tiempo de espera produjo mejores resultados. Esto se debe a que la inflamación, la hipercoagulabilidad y el hipercatabolismo son factores que podrían provocar complicaciones precoces.

En un metanálisis de estudios observacionales que evaluó a 4208 pacientes, la cirugía dentro de las 6 horas se asoció con una mortalidad ajustada menor, con un riesgo relativo (RR) de 0.81, con intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 0.68 a 0.96, y un valor de  $p = 0.01$ . Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los resultados pueden presentar como confundidor el hecho de que la cirugía suele retrasarse en los pacientes más graves. En un estudio aleatorizado piloto de tamaño pequeño, el riesgo de complicaciones con la cirugía temprana se redujo del 47% al 30%, aunque no de manera estadísticamente significativa. En este momento se está llevando a cabo un estudio de mayor tamaño para confirmar esos resultados.

### **Fracturas del cuello femoral**

En las fracturas del cuello femoral las opciones quirúrgicas incluyen la fijación interna con tornillos múltiples o un solo tornillo deslizante con placa, o la artroplastia con reemplazo total o parcial de la cadera. En el reemplazo parcial solo se inserta una prótesis metálica en la cabeza femoral, mientras que en el total también se reemplaza la cavidad acetabular.

La elección quirúrgica depende del grado de desplazamiento y de las condiciones del paciente. Un mayor desplazamiento se relaciona con mayor grado de compromiso de la circulación de la articulación, lo que lleva a la necrosis avascular. La decisión debe basarse en la posibilidad de restaurar el flujo de sangre con la reducción de la fractura, la fijación del implante y la posibilidad de realizar una capsulotomía.

En los pacientes con fracturas del cuello femoral no desplazadas, el tratamiento de elección es la fijación interna. Es un estudio aleatorizado de gran tamaño, se comparó la utilización de múltiples tornillos intramedulares o de un tornillo deslizante con placa, sin encontrar una variación entre la necesidad de reintervención a los 2 años. No obstante, en el análisis de subgrupos, se observó que el tornillo deslizante de

cadera puede ser preferible en las fracturas desplazadas o localizadas en la base del cuello femoral. Además, en los estudios de laboratorio presenta un mejor perfil biomecánico.

En las fracturas con desplazamiento, sobre todo en los pacientes mayores de 65 años con fracturas de bajo impacto, se prefiere la artroplastia. En un metanálisis de estudios aleatorizados, la artroplastia confirió menor riesgo de reintervención, en comparación con la fijación interna (RR = 0.23; IC 95%: 0.13 a 0.42). En otro estudio de seguimiento a largo plazo se determinó que la funcionalidad también es significativamente mayor, a lo largo del tiempo, con la artroplastia. Es necesario tener en cuenta que con la artroplastia aumenta el riesgo de infecciones y de desplazamiento de la articulación.

No hay consenso acerca de si se debe preferir una artroplastia parcial o total. En un metanálisis de 14 estudios, el reemplazo total de cadera se asoció con menor riesgo de reintervención (RR = 0.57; IC 95%: 0.34 a 0.96) y con mejor funcionalidad a largo plazo. Sin embargo, el riesgo de dislocación es más elevado con la artroplastia total (9% contra 3%).

En algunas situaciones puede preferirse la fijación interna en los pacientes con fracturas desplazadas, sobre todo en los jóvenes, ya que la vida útil de los reemplazos no excede los 20 años.

### **Fracturas intertrocanterias y subtrocantéreas**

Las fracturas intertrocanterias suelen tratarse con fijación interna porque, en general, no se compromete el flujo sanguíneo a la cabeza femoral. Las fracturas subtrocantéreas, si bien son las menos frecuentes, son las más difíciles de tratar por su inestabilidad. En general, también se prefiere la fijación interna con tornillos intramedulares.

### **Cuidados perioperatorios**

Los cuidados perioperatorios son esenciales para mejorar los resultados en los pacientes con una fractura de cadera. Es preferible la internación en salas con cuidados interdisciplinarios, en comparación con la sala de traumatología, para mejorar la movilidad y la calidad de vida. Se recomienda la movilización temprana e intensiva, junto con la prevención de la trombosis y el tratamiento adecuado de la osteoporosis (evaluando la densidad mineral ósea e instaurando tratamiento con calcio, vitamina D y bisfosfonatos según sea necesario). Aun con un tratamiento óptimo, puede haber un déficit de movilidad varios meses después de la cirugía.

### **Perspectivas**

En este momento se encuentran en proceso estudios aleatorizados para determinar el mejor tiempo hasta la cirugía y para evaluar la superioridad del reemplazo total o parcial. Hay diversas organizaciones que han sugerido recomendaciones generales para el tratamiento de las fracturas de cadera, así como para la evaluación del riesgo cardíaco preoperatorio.

## 7 - Una Actualización sobre el Abordaje Integral de los Pacientes con Fracturas por Fragilidad

Cohn M, Gianakos A, Lane J y colaboradores

Rush University Medical Center; Jersey City Medical Center, Chicago; Hospital for Special Surgery, Nueva York, EE.UU.

[An Update on the Comprehensive Approach to Fragility Fractures]

Journal of Orthopaedic Trauma 1-30, 2018

*La identificación de los pacientes con riesgo de osteoporosis es importante con el fin de evitar las fracturas por fragilidad. Estos sujetos requieren un abordaje especializado, tanto diagnóstico como terapéutico.*

La afectación gradual de la masa y la microarquitectura óseas puede generar fracturas por fragilidad. Este cuadro es provocado, en general, por la osteoporosis, enfermedad asociada con aumento relativo de la resorción ósea, con la consiguiente disminución progresiva de la densidad del tejido. La susceptibilidad ósea ante la aparición de fracturas tiene lugar especialmente a nivel de las vértebras, el cuello femoral, la pelvis, la región distal del radio y la región proximal del húmero. Según lo estimado, las fracturas tienen lugar en el 65% y 40% de las mujeres y los hombres con osteoporosis, respectivamente. Esto genera un costo económico considerable.

Aproximadamente la mitad de los pacientes que presentan fracturas por fragilidad no recibieron el diagnóstico de osteoporosis con anterioridad, en tanto que la prescripción de drogas antiosteoporóticas solo se observa en el 15% de los pacientes luego de un año de seguimiento. No obstante, las fracturas por fragilidad brindan la oportunidad de aplicar un abordaje preventivo con el fin de evitar su repetición. De hecho, durante los últimos años se observaron avances notorios en esta área.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre la implementación de una Unidad de Coordinación de Fracturas (UCF). También se evaluó el uso de diagnóstico por imágenes y laboratorio, el tratamiento con drogas antiosteoporóticas y su efecto sobre la evolución clínica.

### Unidad de Coordinación de Fracturas

Los pacientes con fracturas por fragilidad requieren una evaluación integral que incluya el análisis de la densidad mineral ósea (DMO) y del riesgo de fracturas. Luego, es necesario iniciar el tratamiento de la enfermedad subyacente. La UCF incluye un modelo de atención integral y coordinada con el objetivo de brindar tratamiento a los pacientes con osteoporosis que sufrieron una fractura por fragilidad, con el objetivo de prevenir nuevos eventos. Los profesionales que integran la UCF incluyen médicos, coordinadores y enfermeros. El médico puede tener diversas especialidades, como ortopedia, atención primaria o endocrinología, y será el encargado de iniciar el tratamiento. La derivación del paciente para

ser atendido por dicho médico estará a cargo del coordinador, luego de su evaluación apropiada.

La evaluación del paciente internado en la UCF incluye, en primer lugar, una valoración del metabolismo óseo. También se recabará información demográfica y clínica. Se recomienda efectuar un análisis de laboratorio que incluya la medición del nivel de parathormona (PTH), tirotrófina y 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), con el fin de descartar causas secundarias de osteoporosis. Luego, el coordinador de la UCF brindará recomendaciones acordes con los resultados obtenidos en los análisis, así como material educativo acerca de la prevención de las caídas, la realización de ejercicio y el consumo de tabaco y alcohol. Durante el seguimiento se realizarán análisis adicionales que permitan conocer la respuesta al tratamiento.

El equipo de enfermería asiste al coordinador y se ocupa de facilitar el seguimiento al resolver cuestiones que lo impiden. También se encarga de gestiones administrativas relacionadas con la cobertura de salud. El cumplimiento terapéutico y los motivos de imposibilidad de seguimiento, entre otros datos, son informados en un registro institucional. Este registro es mantenido por los asistentes de investigación. Una vez que los pacientes se recuperan y las fracturas se resuelven, son derivados para continuar su atención con el fin de abordar la osteoporosis subyacente.

### Análisis de laboratorio

Las pruebas de laboratorio resultan importantes en pacientes que presentan fracturas osteoporóticas para descartar causas secundarias de osteoporosis y asegurar el nivel adecuado de calcio y vitamina D. Además, es importante que los pacientes con fracturas por fragilidad sean evaluados con el objetivo de conocer las causas tratables más frecuentes de osteoporosis. Los parámetros a evaluar incluyen la 25(OH)D, la PTH, la calcemia y el procolágeno tipo 1 C-terminal y N-terminal (C1NP y P1NP, respectivamente). Asimismo, se recomienda evaluar los niveles de los marcadores de resorción ósea telopéptido C-terminal y N-terminal tipo 1 (CTX y NTX, respectivamente). El *Bone Marker Standards Working Group* recomienda que la evaluación longitudinal del recambio óseo en pacientes con osteoporosis se lleve a cabo con la medición del nivel sérico de CTX y P1NP. Las pruebas de evaluación del recambio óseo son especialmente útiles para valorar la respuesta al tratamiento anabólico.

### Diagnóstico por imágenes

La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) es la prueba de referencia para el análisis de la salud esquelética. Permite obtener un puntaje correspondiente a la DMO a nivel lumbar, femoral y radial. La obtención de un puntaje T de -1 a -2.5 indica osteopenia, en tanto que la obtención de un puntaje T menor o igual a -2.5 indica la presencia de osteoporosis. Además, el puntaje obtenido mediante DXA se relaciona con el riesgo de fracturas. No obstante, en pacientes ancianos que presentan calcificaciones



aórticas u osteofitos lumbares, los resultados pueden no ser fiables.

El puntaje óseo trabecular (TBS; *trabecular bone score*) permite obtener una imagen correspondiente al hueso trabecular sano u osteoporótico para cada vertebra y para la columna total. El resultado obtenido se correlaciona con el riesgo de fracturas. No se recomienda su consideración aislada para definir el tratamiento a administrar. Con el fin de evaluar el riesgo de fracturas vertebrales, la *International Society for Clinical Densitometry* recomienda la evaluación densitométrica de fracturas vertebrales (VFA) en mujeres y hombres mayores de 70 y 80 años, respectivamente, que presentan un puntaje T menor de -1 y factores de riesgo. Ante la detección de una fractura vertebral se llevarán a cabo evaluaciones mediante el método de Genant y el análisis morfométrico vertebral automatizado. Se recomienda aplicar la VFA en combinación con la DXA.

La consideración de las unidades Hounsfield (UH), obtenidas mediante la realización de una tomografía computarizada, permite recabar información acerca de la calidad ósea regional. Este estudio es relativamente simple y los resultados obtenidos se correlacionan con la DMO percibida mediante la DXA. Esto permite mejorar el diagnóstico y el tratamiento. No obstante, en pacientes no evaluados mediante DXA, el método UH puede emplearse para diagnosticar el nivel de osteoporosis, predecir el riesgo de fracturas y evaluar la necesidad de tratamiento. Debe considerarse que la DMO se relaciona parcialmente con la solidez y el riesgo de fracturas óseas. La *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) permite integrar la densidad ósea con otros parámetros como la edad, el sexo, la talla, el peso, el antecedente de fracturas y el tabaquismo. Como resultado, se obtiene un indicador más fiable de la necesidad de tratamiento.

## Tratamiento

La administración de calcio y vitamina D es fundamental, especialmente en pacientes con fracturas por fragilidad. Este aporte complementario previene las caídas y disminuye el riesgo de fracturas. El tratamiento se acompaña por la evaluación periódica del nivel de calcio, 25(OH)D y PTH. Se recomienda precaución al administrar calcio a pacientes con antecedentes de cálculos o insuficiencia renal. El ejercicio físico es importante para la prevención de las fracturas. También se recomienda evaluar el riesgo de caídas y aplicar estrategias de prevención, así como evitar el consumo de alcohol y el tabaquismo.

El tratamiento farmacológico incluye drogas antirresortivas o anabólicas. Los bisfosfonatos son fármacos antirresortivos empleados con frecuencia en pacientes con osteoporosis para disminuir el riesgo de fracturas, aumentar la DMO y normalizar el recambio óseo. Entre los bisfosfonatos se incluye el ácido zoledrónico. Si bien los bisfosfonatos no poseen contraindicaciones, pueden provocar dolor abdominal, irritación esofágica y calambres musculares. Además, a largo plazo pueden generar un metabolismo óseo

adinámico y aumentar la fragilidad esquelética y el riesgo de fracturas. Por este motivo, se recomienda considerar el cese de la droga si el paciente presenta indicadores óseos estables luego de 3 a 5 años de tratamiento. Las evaluaciones periódicas mediante DXA y análisis de laboratorio son de utilidad para evitar complicaciones asociadas con el uso de bisfosfonatos.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor del ligando del factor activador nuclear kappa B (RANKL), una citoquina implicada en la función de los osteoclastos. La droga disminuye la actividad de los osteoclastos, aumenta la densidad y disminuye la resorción ósea. El denosumab es un fármaco antirresortivo eficaz para la prevención de las fracturas por fragilidad en pacientes con osteoporosis. Su uso sería tan eficaz como el empleo de bisfosfonatos. Además, no genera efectos adversos gastrointestinales y se administra por vía subcutánea, con una frecuencia bianual. Puede emplearse en pacientes con disfunción renal ya que no se elimina por vía urinaria. Finalmente, la droga no afecta la formación y la reparación ósea.

La teriparatida es una forma recombinante de la PTH con efecto anabólico y se encuentra aprobada para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Su utilización se asocia con aumento de la masa ósea y disminución del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. La combinación con denosumab brinda resultados favorables en términos de la DMO. Se recomienda administrar teriparatida en pacientes con disminución de la DMO o fracturas por fragilidad a pesar del tratamiento con drogas antirresortivas. Los efectos adversos más frecuentes de la teriparatida son las palpitations, la hipercalcemia y los mareos.

La abaloparatida es un péptido homólogo de la PTH y de la proteína relacionada con la PTH, una citoquina que modula la formación ósea. A diferencia de la teriparatida, la abaloparatida se une en forma selectiva al receptor de PTH tipo 1 y disminuye la actividad catabólica y resortiva. Su empleo se encuentra aprobado en pacientes con osteoporosis grave. Al igual que la teriparatida, la abaloparatida puede provocar dorsalgia, hipercalciuria y artralgias. De todos modos, puede indicarse que el uso de abaloparatida es eficaz y bien tolerado como alternativa de la teriparatida.

## Conclusión

El reconocimiento de los pacientes con riesgo de osteoporosis por parte del médico traumatólogo es importante con el fin de prevenir las fracturas por fragilidad. El tratamiento farmacológico con drogas anticatabólicas o anabólicas permite reducir el riesgo de fracturas hasta un 70%, además de mejorar la reparación y la fusión óseas. Por este motivo, resulta fundamental la identificación de los pacientes que requieren evaluación y tratamiento adicionales.

## 8 - Hipoestrogenismo, Microporosidad Ósea y Mineralización Ósea

Sharma D, Larriera A, Fritton S y colaboradores

**Bone** 110:1-10, May 2018

Los estudios recientes han demostrado que el déficit de estrógenos provoca alteraciones de la matriz mineral ósea que pueden estar relacionadas con el aumento de la fragilidad ósea en las mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos influyen sobre la microporosidad y la mineralización óseas y la arquitectura del hueso esponjoso. Los estrógenos protegen al esqueleto de la pérdida ósea al suprimir la renovación ósea y al mantener el equilibrio entre la formación de hueso y su reabsorción.

Los análisis de alta resolución del hueso en individuos con hipoestrogenismo mostraron cambios en la microporosidad que incluyen alteraciones de la porosidad vascular (que alberga las estructuras vasculares) y de la porosidad lacunar (que alberga los osteocitos). Los poros vasculares del hueso cortical cumplen un papel importante en la regulación del flujo de líquido intersticial ante cargas mecánicas sobre el hueso. Los gradientes de presión que impulsan el líquido intersticial pueden medirse mediante los gradientes locales de voltaje.

Se ha comprobado en los seres humanos que la pérdida de hueso cortical (más que la pérdida de hueso esponjoso) predomina en los casos de fractura radial. El incremento de la porosidad del hueso cortical debido al envejecimiento aumenta la fragilidad ósea. La distribución de la matriz mineral del hueso contribuye también a la integridad mecánica ósea y está alterada en el hipoestrogenismo. Los estudios con microscopía de alta resolución en modelos con animales demostraron alteraciones en la porosidad ósea lacunar y en la porosidad ósea canalicular que rodean a los osteocitos en el hueso cortical y en el hueso esponjoso de ratas hipoestrogénicas. Sin embargo, estos hallazgos no han sido reproducidos por otros investigadores.

El objetivo de este estudio fue examinar las alteraciones de la microporosidad ósea cortical, de la mineralización y de la arquitectura del hueso esponjoso en un modelo de osteoporosis posmenopáusica con la utilización de ratas ovariectomizadas hipoestrogénicas.

El modelo de osteoporosis posmenopáusica utilizado por los investigadores fue un modelo de ratas Sprague-Dawley maduras ovariectomizadas. El protocolo fue aprobado por un comité de ética para el uso de animales para la investigación.

A las 20 semanas de edad, los animales fueron asignados al azar a ovariectomía (n = 18) o a una cirugía simulada (grupo control; n = 18). Doce animales en cada grupo recibieron 2 marcadores de formación ósea (calceína y naranja de xilenol) por vía intraperitoneal. Seis semanas después de la cirugía, los animales fueron sacrificados y las tibias se fijaron y congelaron para el análisis ulterior.

Este se centró en el hueso cortical y en el hueso esponjoso de la metáfisis tibial proximal. Las muestras de tejidos se examinaron por micro-tomografía computarizada (micro-TC), por microscopía electrónica de retrodispersión, por histomorfometría y por análisis de nanoindentación. La porosidad del canal vascular cortical y la porosidad lacunar se estimaron en porcentajes, el diámetro del canal vascular en  $\mu\text{m}$ , el volumen lacunar en  $\mu\text{m}^3$  y la densidad lacunar en  $\text{U}/\text{mm}^3$ . Los parámetros histomorfométricos dinámicos se midieron con un sistema de análisis de imágenes óseas.

Las diferencias entre las mediciones de microporosidad cortical y de mineralización se evaluaron por ANOVA bilateral para mediciones repetidas, según el tratamiento recibido y la localización anatómica. Se realizó posteriormente la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, con un nivel de significación de  $p < 0.05$ . Las diferencias entre los valores de hueso esponjoso y los valores histomorfométricos, así como entre el peso corporal y el peso de los cuernos uterinos se analizaron con la prueba de la *t* de Student, con un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

La efectividad de la ovariectomía se verificó por la ausencia de ovarios y la disminución del peso de los cuernos uterinos. A pesar de la alimentación pareja, las ratas del grupo de ovariectomía pesaban más que las del grupo control ( $p < 0.05$ ). El hueso esponjoso tibial del grupo de ovariectomía mostró una reducción considerable en las 6 semanas de duración del estudio. El volumen óseo disminuyó 60% en el grupo de ovariectomía en relación con el grupo control. En el grupo de ovariectomía, el grosor trabecular fue 12% menor, la separación trabecular fue 44% mayor, el número de trabéculas fue 55% menor y el índice estructural fue 42% mayor que en el grupo control.

Las ratas hipoestrogénicas mostraron poros vasculares corticales de mayor tamaño, con una porosidad vascular significativamente mayor que la del grupo control. La porosidad lacunar y la densidad lacunar no fueron significativamente diferentes. Los parámetros histomorfométricos dinámicos fueron mayores en el grupo hipoestrogénico. La tasa de formación ósea fue 87% mayor que en el grupo control, mientras que la tasa de aposición mineral fue 41% mayor.

Los análisis de mineralización y de nanoindentación no hallaron diferencias significativas entre los grupos. La nanoindentación no mostró alteraciones en la elasticidad de las áreas ricas en osteocitos ni en su rigidez.

La cuantificación tridimensional de las microporosidades corticales realizada en este estudio demostró que el hipoestrogenismo causa aumento de la porosidad vascular cortical y del diámetro de los canales vasculares en la tibia proximal de las ratas ovariectomizadas. El hipoestrogenismo disminuyó el volumen de hueso esponjoso, sin alterar la porosidad ni la densidad lacunares.

Los resultados demuestran que el hipoestrogenismo altera los poros vasculares corticales de la superficie ósea. Por el contrario, los cambios nanoestructurales de la matriz mineral previamente observados parecen deberse a alteraciones de la matriz periosteocitaria y no al incremento de la tasa de renovación ósea. El aumento de la porosidad vascular cortical en las ratas ovariectomizadas parece obedecer a una pérdida de la matriz ósea que rodea los poros vasculares. Existe un agrandamiento de los poros corticales más que un aumento del número de poros, algo similar a los hallazgos en los huesos humanos con cambios producidos por el envejecimiento. Se propone que el mecanismo del agrandamiento de los poros corticales es la remodelación de la matriz ósea por la acción de los osteocitos y los osteoclastos.

La implicancia clínica del agrandamiento hipoestrogénico de los poros corticales es que contribuye al deterioro de las propiedades mecánicas del hueso, a la disminución de la resistencia ósea y a la aparición de fracturas. Se ven afectadas, además, las propiedades de mecanotransducción, ya que los poros vasculares grandes reducen la velocidad del líquido intersticial.

A la vez que el hipoestrogenismo aumenta la porosidad vascular cortical, la porosidad, el volumen y la densidad lacunares no difirieron significativamente entre el grupo ovariectomizado y el grupo control. Estos cambios fueron informados en forma heterogénea en diferentes estudios. El porcentaje de hueso esponjoso, el número de trabéculas y el espesor trabecular fueron inferiores en los animales hipoestrogénicos, lo que es compatible con otros estudios previos. En cambio, los análisis de nanoindentación no mostraron diferencias en la elasticidad, la dureza ósea ni la densidad mineral ósea en los animales ovariectomizados frente a los del grupo control.

Los autores reconocen varias limitaciones del estudio. En primer lugar, el modelo de ratas ovariectomizadas no reproduce con exactitud la osteoporosis posmenopáusica humana. Los poros vasculares primarios en las ratas no son sistemas haversianos secundarios, como en el ser humano, si bien hay similitudes entre el hueso de las ratas ovariectomizadas y el hueso osteoporótico posmenopáusico. En segundo lugar, la cuantificación de la porosidad lacunar con micro-TC, como se hizo en este estudio, puede no detectar diferencias pequeñas. En tercer lugar, no se evaluaron las potenciales alteraciones de los vasos sanguíneos dentro de los poros corticales hipoestrogénicos. Por último, el estudio se limitó al análisis del hueso de la tibia proximal y no al de otras regiones anatómicas.

En conclusión, el estudio analizó imágenes tridimensionales de alta resolución y cuantificó la microporosidad cortical y la mineralización en la metafisis tibial de ratas hipoestrogénicas. Halló que el hipoestrogenismo aumenta la porosidad vascular y agranda los poros del hueso cortical en las ratas ovariectomizadas. Los resultados muestran que se producen alteraciones de la estructura ósea en el hipoestrogenismo, lo que puede llevar a un aumento de la fragilidad y, por lo tanto, del riesgo de fracturas.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/157848](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/157848)

## 9 - Comparación entre Dosis de Carga Fija o Individualizada de Vitamina D en Residentes de un Hogar de Ancianos

*Delomas C, Hertzog M, Vogel T, Lang P*

*Journal of Nutrition, Health and Aging* 21(4):421-428, Dic 2017

La vitamina D no solo es importante para la homeostasis del calcio y el hueso, sino que cumple una función en la inmunidad; en el metabolismo de la glucosa; en la enfermedad cardiovascular, y en la prevención del cáncer de colon, próstata y mama. No obstante, no hay recomendaciones universales con respecto a la corrección del déficit de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. En los pacientes con valores extremadamente bajos, la utilización de 800 a 1000 UI por día no permite alcanzar los valores recomendados de más de 30 ng/ml séricos. Si bien con una dosis de carga de 500 000 UI se logra un incremento de los valores hasta lo recomendado, ese efecto no persiste en el tiempo.

En Francia, el *Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses* recomienda utilizar una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento, de acuerdo con los valores basales de 25(OH)D. La determinación de vitamina D sérica se sugiere en los pacientes con riesgo elevado de presentar deficiencia o fracturas, como en las residencias de ancianos. Asimismo, la determinación de vitamina D es una prueba costosa que quizá no se justifique cuando la prevalencia de hipovitaminosis D es muy elevada. Además, no se sabe si la dosificación ajustada por los valores basales es más eficaz que un régimen de dosis fija para lograr valores de 25(OH)D normales de manera rápida.

El objetivo de este estudio fue comparar un régimen de dosis de carga única de colecalciferol sin determinación previa de 25(OH)D con un régimen ajustado a los valores basales en ancianos internados en instituciones especializadas.

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, controlado y con enmascaramiento simple, para comparar la eficacia y la seguridad de 2 protocolos de carga de vitamina D. Se incluyeron los individuos de una residencia de ancianos en una ciudad de Francia localizada en la

latitud 48°04'59" norte y longitud 7°22'00" este, a una altitud de 186 metros. Se eligieron pacientes de 75 años o más que ingresaron entre el 21 de marzo y el 19 de mayo de 2015 (principios de primavera) que no hubieran recibido aporte suplementario de más de 400 UI por día de vitamina D en el tiempo reciente. Se los dividió al azar en 2 grupos para recibir 4 dosis de 100 000 UI de colecalciferol distribuidas en intervalos de 2 semanas sin medir los niveles basales, o para recibir un régimen ajustado por los valores basales de 25(OH)D (4 dosis de 100 000 UI si los valores eran menores de 10 ng/ml, 3 dosis si estaban entre 10 y 20 UI/ml y 2 dosis si estaban entre 20 y 30 ng/ml).

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que lograron valores mayores de 20 ng/ml, considerados los mínimos para optimizar la densidad mineral ósea. El criterio de valoración secundario fue el porcentaje de pacientes que lograron valores de 25(OH)D mayores de 30 ng/ml, considerado el valor óptimo para los efectos sobre el hueso y la movilidad. También se evaluó la seguridad de cada uno de los regímenes.

La determinación de 25(OH)D para evaluar los efectos de las dosis de vitamina D se realizó a los 7 días de la última dosis, de acuerdo con lo informado por los estudios farmacocinéticos. También se determinaron los valores de parathormona, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y creatinina. Se consideraron supraóptimos los valores de 25(OH)D de entre 70 y 150 ng/ml, y potencialmente tóxicos, los mayores de 150 ng/ml.

En el momento de la inclusión, se recolectaron datos sobre la historia clínica de los participantes y se midieron la altura y el peso para calcular el índice de masa corporal. Durante el estudio, se vigiló la aparición de cualquier efecto adverso, en particular los signos de hipercalcemia.

Para el análisis estadístico, los resultados se expresaron como medias más desviación estándar o porcentajes. La hipótesis principal fue la ausencia de inferioridad (con una diferencia no mayor del 5% en el estado de vitamina D) y, de comprobarse, se realizaban análisis de superioridad. Las variables continuas se compararon con las pruebas de la *t* de Student o de Mann-Whitney, según la distribución fuera normal o no. Para las comparaciones múltiples se utilizaron, de manera respectiva a la distribución, la prueba de ANOVA o la de Kruskal-Wallis. Finalmente, para las variables categóricas se utilizaron las pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher. Se estipuló como significativo un valor de *p* menor de 0.05.

Se incluyeron 111 residentes con una media de edad de 85.1 ± 6.7 años, de los cuales dos tercios fueron mujeres. Se asignaron 53 al grupo de intervención y 58 al grupo control. Las características demográficas, los factores de riesgo para osteoporosis y el uso previo de colecalciferol fueron similares en los 2 grupos. En el grupo control, solo el 31% se encontraba en el rango

óptimo de nivel de vitamina D en la sangre, mientras que el 37.9% presentó niveles subóptimos, el 25.5% valores insuficientes y el 5.2% deficiencia.

Luego de la aplicación de los regímenes de suplementación, todos los participantes de los 2 grupos alcanzaron valores de 25(OH)D mayores de 20 ng/ml, con un valor de *p* para no inferioridad

Los valores de vitamina D séricos se incrementaron en mayor medida en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control (50.2 ± 15.4 ng/ml contra 35.8 ± 6.5 ng/ml; *p* <0.0001). Al ajustar por los valores de índice de masa corporal al inicio del estudio, los resultados no se modificaron significativamente.

En cuanto a la seguridad, no se registraron eventos adversos en ninguno de los grupos. No se informaron síntomas o signos de hipercalcemia y no se detectaron diferencias en los análisis de laboratorio. Ningún participante excedió un valor de vitamina D sérico de 150 ng/ml, considerado como umbral de toxicidad.

En este estudio aleatorizado se demostró que un régimen de dosificación de vitamina D de 100 000 UI en 4 tomas cada 2 semanas sin un análisis previo de valores de 25(OH)D fue seguro y eficaz en los individuos internados en una residencia de ancianos.

Esto sugiere que no es necesario determinar los niveles de vitamina D en una población de riesgo elevado y puede procederse directamente a su aporte suplementario con una dosis fija. En este caso, se trató de pacientes con alta probabilidad de presentar hipovitaminosis D debido a la época del año, la latitud, la edad y su condición de residentes de un hogar de ancianos. El 69.9% de ellos presentaron valores de 25(OH)D por debajo de 30 ng/ml y, el 31.1%, por debajo de 20 ng/ml.

Según la *International Osteoporosis Foundation* (IOF, Fundación Internacional de Osteoporosis), el valor de vitamina D en la sangre debe ser mayor de 30 ng/ml para lograr una supresión máxima de la parathormona y reducir así el riesgo de hiperparatiroidismo secundario. En este estudio, el 94.3% de los participantes que recibió una dosis fija se encontraron por arriba de ese valor, en comparación con el 89.7% de los que recibieron una dosis ajustada. Además de sus efectos sobre el metabolismo óseo, los valores apropiados de vitamina D también pueden reducir el riesgo de cáncer y mejorar el control de la hipertensión arterial, y se han asociado con menor mortalidad.

Por otra parte, una ingesta elevada de colecalciferol puede llevar a una absorción elevada de calcio desde el intestino e incrementar su reabsorción ósea, lo que conduce a la hipercalcemia que, a su vez, aumenta el riesgo de insuficiencia renal y de paro cardíaco. El *European Union Scientific Committee on Food* (EFSA, Comité Científico de la Unión Europea sobre la Alimentación) recomienda una ingesta máxima de vitamina D de entre 2000 y 4000 UI por día. En este trabajo se utilizó un régimen que equivale a menos de 10 000 UI por día.


Algunas de las limitaciones del presente estudio están dadas por el análisis exclusivo de los efectos bioquímicos





a corto plazo, sin una evaluación más prolongada o sobre los efectos clínicos.

En este estudio se confirma que una carga de 4 dosis de 100 000 UI de colecalciferol repartidas en 6 semanas es tan eficaz y segura como el tratamiento ajustado a los valores basales de vitamina D en una residencia de ancianos. Esto indica que no es necesaria la determinación sistemática de los valores de vitamina D para suplementarla en una población de alto riesgo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157853](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157853)

## 10 - Corticoides Sistémicos y Riesgo de Fracturas en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Oshagbemi O, Burden A, de Vries F y colaboradores

**Bone** 110:238-243, May 2018

Se estima que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representará la tercera causa de morbilidad y mortalidad en 2030. El tratamiento farmacológico de la EPOC consiste en el uso de broncodilatadores de acción corta y prolongada, y glucocorticoides (GC) por vía inhalatoria y oral. Los cursos breves de GC por vía oral se indican en los pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC, con la finalidad de acelerar la recuperación y acortar el tiempo de internación. Asimismo, muchos enfermos con EPOC reciben dosis bajas de GC por vía oral de manera permanente, un abordaje que no está recomendado en las guías vigentes.

Se sabe que los GC ejercen efectos deletéreos sobre la densidad mineral ósea (DMO) y que aumentan el riesgo de fracturas, de manera independiente de otros factores asociados con el deterioro de la masa ósea en estos enfermos, entre ellos la gravedad de la EPOC. De hecho, la utilización de GC por vía oral se considera un factor en el instrumento de predicción del riesgo de fracturas FRAX.

El aumento del riesgo de fracturas, asociado con el uso de GC orales, es más pronunciado en los primeros tres meses de tratamiento y no depende exclusivamente de la DMO reducida. El incremento del riesgo de fracturas se vincula de manera directa y lineal con la dosis diaria y, tal vez, con la dosis acumulada de GC orales.

En un estudio del Reino Unido, la utilización intermitente de dosis altas de GC orales se asoció con un leve aumento del riesgo de fracturas por osteoporosis en pacientes con distintas enfermedades. La exposición intermitente a dosis altas se definió con dosis diarias de 15 mg o mayores y dosis acumulada de 1 g o menos (por ejemplo, el tratamiento con 30 mg de equivalentes de prednisolona por día durante 2 a 4 semanas).

El objetivo de la presente investigación fue analizar los efectos de la exposición intermitente a dosis altas de

GC orales sobre el riesgo de fracturas en pacientes con EPOC, en relación con la gravedad de la enfermedad, y en comparación con los sujetos sin EPOC.

El estudio poblacional se realizó con los datos aportados por las bases nacionales de datos de Dinamarca, la *Danish Medicines Agency* y el *Register of Medicinal Product Statistics*, el cual incluye información sobre las drogas indicadas, según el sistema de clasificación *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). De esta forma fue posible conocer la dosis diaria promedio y la exposición acumulada a un determinado fármaco.

Los casos fueron pacientes de 45 años o más que presentaron cualquier tipo de fractura, de cadera, vertebrales clínicas sintomáticas o por osteoporosis, según la definición de la Organización Mundial de la Salud, entre 1996 y 2011. Para cada caso se incluyó un control (sin antecedente de fracturas) comparable en sexo y año de nacimiento.

Se analizaron pacientes con EPOC y sin EPOC; para los primeros, y a partir del tiempo transcurrido entre la prescripción más reciente de GC, la exposición se clasificó en actual (1 a 91 días), reciente (92 a 182 días), pasada (183 a 364 días) y remota (más de 364 días). Para cada paciente con uso actual de GC se estimó la exposición diaria y acumulada a los GC. El uso intermitente de dosis altas se estableció en los enfermos que recibieron 15 mg o más por día, con exposición acumulada de menos de 1 g (equivalente a 30 mg de prednisolona por día durante 2 a 4 semanas). Se destaca que, según las recomendaciones, los enfermos con EPOC pueden recibir, durante las exacerbaciones agudas, 30 mg de prednisolona por día durante 7 a 14 días. La dosis acumulada se calculó a partir de las dosis diarias definidas (DDD). La exposición a GC se expresó en equivalentes de prednisolona oral.

Se tuvieron en cuenta diversos factores de confusión, entre ellos, el antecedente de fracturas, la presencia de artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoporosis secundaria, demencia, diabetes tipo 2 o enfermedad cerebrovascular, el antecedente de neumonía, tumores malignos y gota, y la utilización de otros fármacos.

Mediante modelos condicionales de regresión logística se determinaron los *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para el riesgo de fracturas; los pacientes sin EPOC integraron el grupo de referencia. Los análisis se realizaron en función de la exposición intermitente a GC, los marcadores de gravedad de la EPOC (internaciones y consultas de urgencia por EPOC en el año previo), la dosis diaria y la exposición acumulada a GC, para las fracturas en localizaciones específicas.

Fueron analizados 635 536 casos y la misma cantidad de controles. La edad promedio al momento del evento (fecha índice [FI]) fue de 67.5 años y el 65% era de sexo femenino. Alrededor del 18% de los casos y del 15% de los controles utilizaron GC en los seis meses previos a la FI. El 24.4% de los casos y el 8% de los controles tenían antecedente de fracturas. El 6% de los casos

(n = 38 013) y el 4.5% de los controles (n = 28 490) tenían EPOC.

Los pacientes con EPOC y utilización intermitente de dosis diarias promedio altas de GC orales no presentaron mayor riesgo de fracturas en cualquier localización, por osteoporosis, de cadera o fracturas vertebrales clínicas sintomáticas, en comparación con los pacientes sin EPOC (OR con ajuste = 0.65; IC 95%: 0.50 a 0.86; OR = 0.70; IC 95%: 0.70 a 0.99; OR = 1.17; IC 95%: 0.59 a 2.32, y OR = 1.98; IC 95%: 0.59 a 6.65, respectivamente). Sin embargo, el riesgo de fracturas por osteoporosis estuvo significativamente aumentado entre los pacientes que recibieron dosis acumuladas de 1 a 4.9 g (OR ajustado = 1.46; IC 95%: 1.07 a 1.20), en tanto que el riesgo de fracturas de cadera se incrementó en los pacientes con EPOC expuestos a dosis acumuladas de 5.0 a 9.9 g (OR ajustado = 2.88; IC 95%: 1.27 a 6.57).

Se identificó un riesgo aumentado de fracturas por osteoporosis entre los enfermos con EPOC que habían realizado consultas de urgencia (OR ajustado = 1.47; IC 95%: 1.20 a 1.79) o que habían estado internados en el año previo (OR ajustado = 1.76; IC 95%: 1.66 a 1.85), en comparación con los pacientes sin EPOC. De la misma forma, se comprobó riesgo aumentado de fractura de cadera en los enfermos internados (OR ajustado = 2.47; IC 95%: 2.26 a 2.7) o que habían efectuado consultas de urgencia en el año previo, respecto de los controles sin EPOC (OR ajustado = 2.13; IC 95%: 1.49 a 3.04). El riesgo de fracturas vertebrales clínicas sintomáticas se triplicó en los pacientes con EPOC, con internaciones o consultas de urgencia en el año previo; el mismo patrón se observó para cualquier tipo de fractura. La utilización actual de GC en los enfermos con EPOC aumentó el riesgo de fracturas por osteoporosis (OR ajustado = 1.12; IC 95%: 1.05 a 1.2), de cadera (OR ajustado = 1.23; IC 95%: 1.1 a 1.37) y vertebrales sintomáticas (OR ajustado = 1.87; IC 95%: 1.52 a 2.31), en comparación con los enfermos sin EPOC; la única excepción fue el riesgo de cualquier tipo de fractura. El riesgo de fracturas de cadera y vertebrales sintomáticas aumentó en relación con las dosis diarias promedio crecientes; los pacientes expuestos a 7.5 a 15 mg por día presentaron el riesgo más elevado. La dosis acumulada de 5 a 9.9 g incrementó significativamente el riesgo de fracturas vertebrales sintomáticas (OR ajustado = 2.26; IC 95%: 1.52 a 3.35). El presente estudio confirma que la exposición intermitente a dosis altas de GC no se asocia con mayor riesgo de cualquier tipo de fractura, de fracturas por osteoporosis, de fracturas de cadera o de fracturas vertebrales sintomáticas en los pacientes con EPOC, respecto de los enfermos sin EPOC. Los hallazgos coinciden con los de investigaciones previas; en el trabajo de De Vries y colaboradores, el uso intermitente de dosis altas de GC orales (con definición similar a la aplicada en el presente estudio) se asoció con un leve incremento del riesgo de fracturas por osteoporosis y fracturas vertebrales, pero no de cadera.

Se demostró que la gravedad de la enfermedad se asocia directamente con el riesgo de fracturas de

cadera, por osteoporosis y vertebrales sintomáticas; la gravedad de la enfermedad puede determinar la dosis y la duración del tratamiento con GC y se ha visto que se relaciona, de manera inversa, con la DMO.

En un estudio previo, poblacional, de Dinamarca, con la inclusión de 124 655 pacientes, el riesgo global de fracturas se incrementó en relación con el número de días de internación en los enfermos con EPOC; en cambio, la duración de la EPOC no afecta el riesgo de fracturas, ya que no refleja la gravedad de la enfermedad. Aunque el ajuste por gravedad es difícil en los trabajos que intentan determinar el riesgo de fracturas en este tipo de pacientes, los marcadores aplicados en la presente ocasión podrían ser particularmente útiles. La falta de información sobre otros factores de confusión, como el tabaquismo, el consumo de alcohol, los marcadores inflamatorios, la masa muscular y la DMO fue una limitación importante del estudio para tener en cuenta.

En conclusión de los investigadores, en los enfermos con EPOC, la utilización intermitente de dosis altas de GC orales no incrementaría el riesgo de cualquier tipo de fractura, de cadera o vertebrales sintomáticas. Sin embargo, el uso actual de GC se asoció significativamente con riesgo aumentado de fracturas de cadera y vertebrales sintomáticas. Cabe destacar que la EPOC *per se*, y especialmente la EPOC grave, incrementan el riesgo de fracturas. En este contexto, el tratamiento para la prevención de fracturas no debería indicarse en todos los pacientes con EPOC que reciben GC orales de manera intermitente, aunque sí en los enfermos que usan dosis altas por períodos prolongados, con EPOC en estadios avanzados, en los hombres de más de 40 años y en las mujeres posmenopáusicas.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157849](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157849)



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 19 (2018) 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 los riesgos a largo plazo del tratamiento con parathormona?	A) Riesgo aumentado de fracturas vertebrales. B) Riesgo aumentado de cáncer de mama. C) Riesgo aumentado de aparición de diabetes. D) Todos ellos. E) Ninguno de ellos.
2	¿Cuáles son los esquemas eficaces para el aporte de vitamina D para mantener el estado de suficiencia?	A) Los esquemas con administraciones diarias y semanales. B) Los esquemas con administraciones mensuales y cada dos o tres meses. C) Cualquiera de los anteriores. D) Los esquemas con administraciones anuales de dosis altas. E) El esquema óptimo depende del sexo de los enfermos.
3	¿Cuál de los siguientes fármacos no es un antiosteoporótico?	A) Denosumab. B) Palivizumab. C) Teriparatida. D) Raloxifeno. E) Calcitonina.
4	Señale el enunciado correcto en relación con el aporte de calcio, vitamina D o ambos y los eventos cardiovasculares:	A) El aporte de calcio aumenta el riesgo de infarto agudo de miocardio en los hombres. B) El aporte de vitamina D aumenta el riesgo de infarto agudo de miocardio en las mujeres. C) El aporte de calcio aumenta el riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares en los hombres. D) El aporte de vitamina D aumenta el riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares en las mujeres. E) Ningún enunciado es correcto.
5	¿En qué hueso se observa disminución de la densidad mineral ósea (DMO) significativa en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DBT1), en comparación con individuos con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2)?	A) Cadera. B) Fémur. C) Vértebras lumbares. D) Rodilla. E) Vértebras cervicales.
6	¿Cuál es el tratamiento de elección para una fractura del cuello femoral no desplazada?	A) La fijación interna con tornillos múltiples o un solo tornillo deslizante con placa luego de 48 horas. B) La fijación interna con tornillos múltiples o un solo tornillo deslizante con placa dentro de las 48 horas. C) El reemplazo total de cadera dentro de las 48 horas. D) El reemplazo total de cadera luego de las 48 horas. E) El reemplazo de la cabeza femoral dentro de las 48 horas.
7	Señale la opción correcta sobre el uso de bisfosfonatos en pacientes con osteoporosis:	A) Son drogas antirresortivas. B) Disminuyen el riesgo de fracturas. C) Aumentan la densidad ósea. D) Normalizan el recambio óseo. E) Todas son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Ninguno de ellos.	El tratamiento con parathormona es eficaz y seguro a largo plazo.	E
2	Cualquiera de los anteriores.	Diversos estudios demostraron que los esquemas de tratamiento, con administraciones diarias, semanales, mensuales, bimensuales o trimestrales se asocian con los mismos resultados; sin embargo, se deben evitar los esquemas de tratamiento anual con dosis altas (300 000 a 500 000 UI) porque es mayor el riesgo de caídas y fracturas.	C
3	Palivizumab.	Los antiosteoporóticos se clasifican, según su mecanismo de acción, en antiosteoporóticos o en anabólicos. Los antiosteoporóticos incluyen los bisfosfonatos, las hormonas, el raloxifeno, el denosumab y la calcitonina. Los anabólicos incluyen la parathormona completa (PTH 1-84) y la teriparatida (PTH 1-34).	B
4	Ningún enunciado es correcto.	Los resultados de un amplio estudio prospectivo de población del Reino Unido indican que la utilización de calcio, vitamina D o ambos no se asocia significativamente con mayor riesgo de interacciones o de muerte por eventos cardíacos isquémicos. La falta de vinculaciones fue similar en los modelos con ajuste y no ajustados y semejante en los hombres y las mujeres.	E
5	Cadera.	La DMO y la rigidez ósea en los pacientes con DBT1 son menores que en los sujetos con DBT2, principalmente en la cadera.	A
6	La fijación interna con tornillos múltiples o un solo tornillo deslizante con placa dentro de las 48 horas.	En los pacientes con fracturas de cuello femoral no desplazadas, el tratamiento de elección es la fijación interna. En las fracturas con desplazamiento, sobre todo en pacientes mayores de 65 años con fracturas de bajo impacto, se prefiere la artroplastia.	B
7	Todas son correctas.	Los bisfosfonatos son drogas antirresortivas empleadas con frecuencia en pacientes con osteoporosis para disminuir el riesgo de fracturas, aumentar la densidad mineral ósea y normalizar el recambio óseo.	E



**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 - C1414CUJ - 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.

**MARVIL®70** Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada comprimido recubierto contiene: alendronato 70 mg (como alendronato monosódico trihidrato 91,37 mg) y excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Inhibidor específico no hormonal de la resorción ósea. Antiosteopénico y antiosteoporótico. **INDICACIONES:** Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Tratamiento para aumentar la masa ósea en varones con osteoporosis. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** La dosis recomendada es 1 comprimido/semana. Debe ingerirse íntegramente y de una sola vez, por lo menos media hora antes de la ingestión de la primera comida, bebida o medicamento del día, acompañado de un vaso con agua corriente potable, solamente. Debe ingerirse al levantarse a la mañana, con un vaso lleno de agua corriente (no menos de 200 ml) y los pacientes no deben recostarse durante al menos 30 minutos y hasta después de su primera comida del día. No debe

tomarse al acostarse ni antes de levantarse por la mañana. No deben masticarse ni triturarse, ni dejar que se disgreguen en la boca por el potencial riesgo de ulceración orofaríngea. No seguir estas instrucciones puede aumentar el riesgo de experiencias adversas esofágicas. En el caso de omitir la dosis semanal, se debe tomar el comprimido en la mañana siguiente de haberlo recordado. No se deben tomar 2 dosis (comprimidos) el mismo día, pero se debe mantener el esquema de dosis de un comprimido semanal, en el día de la semana que se ha elegido, originalmente. Los pacientes deben recibir calcio y vitamina D suplementarios, si su ingesta dietaria es inadecuada. No se ha definido aún la duración del tratamiento. Los pacientes que reciben bisfosfonatos deberían ser evaluados en forma regular, para verificar la necesidad de continuar con el tratamiento. En el caso de suspensión del tratamiento, se debe analizar en forma periódica el riesgo de fractura del paciente. **CONTRAINDICACIONES:** Anormalidades del esófago que demoran el vaciado esofágico tales como la estenosis o acalasia. Incapacidad para mantenerse de pie o sentado erguido durante por lo menos 30 minutos. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Hipocalcemia. **ADVERTENCIAS:** puede provocar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior; los médicos deberán advertir a los pacientes que ante cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción adversa esofágica, deben suspender la administración y solicitar atención médica. Es muy importante que el paciente cumpla con las instrucciones para la administración del producto; en caso de incapacidad mental, se deberá realizar el tratamiento bajo estricta supervisión. Se debe tener precaución en pacientes con trastornos activos del aparato gastrointestinal superior o con antecedentes en el último año de sangrado gastrointestinal activo, úlcera péptica, cirugía del tracto gastrointestinal superior u otras (piroloplastia). Existe información controvertida con respecto a la posibilidad de desarrollar cáncer de esófago en pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos orales. Se debe interrumpir la administración si se presentan síntomas de dolor musculoesquelético grave. Se ha reportado osteonecrosis de mandíbula, generalmente asociada con extracción y/o infección local dental; deben tenerse en cuenta realizar antes de comenzar el tratamiento con bisfosfonatos, un examen odontológico y otras conductas preventivas adecuadas, en pacientes con factores de riesgo. En algunos pacientes se han informado fracturas atípicas, de baja energía o por traumatismo de bajo impacto, de la diáfisis femoral; debe sospecharse una fractura atípica y realizarse una evaluación para descartar fractura de fémur, a todo paciente con antecedente de exposición a bisfosfonatos que presente dolor en el muslo o en la ingle. **PRECAUCIONES:** Deben considerarse las causas de la osteoporosis que no sean la deficiencia de estrógenos, edad y uso de glucocorticoides. La hipocalcemia debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con alendronato, así como otros trastornos que afectan el metabolismo mineral. En pacientes con estas condiciones, el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia deben monitorearse durante la terapia con alendronato. Se pueden presentar pequeñas disminuciones asintomáticas de calcio y fosfato sérico, especialmente en los pacientes con osteítis deformante y en pacientes que reciben glucocorticoides. Asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D es especialmente importante en los pacientes con osteítis deformante o que reciben glucocorticoides. Insuficiencia Renal: No se recomienda el uso de alendronato en los pacientes con CLcr <35 mL/min. Este medicamento contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa, intolerancia a la lactasa Lapp o absorción insuficiente de glucosa-galactosa. Interacciones farmacológicas: La ranitidina intravenosa demostró duplicar la biodisponibilidad del alendronato oral. Suplementos de calcio/Antiácidos: Es probable que los suplementos de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales interfieran con la absorción de alendronato. Por lo tanto, los pacientes deben esperar por lo menos media hora después de tomar alendronato antes de tomar cualquier otro medicamento oral. Aspirina: la incidencia de los eventos adversos gastrointestinales superiores aumentó en los pacientes que habían recibido tratamiento concomitante con dosis diarias de alendronato superiores a los 10 mg y productos que contenían aspirina. Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs): El alendronato puede administrarse con precaución en pacientes que toman AINEs. Embarazo: Existe un riesgo teórico de daño fetal si una mujer queda embarazada después de terminar un ciclo de tratamiento con bisfosfonatos. No debe ser utilizado durante el embarazo. Lactancia: No debe ser utilizado durante el amamantamiento. Uso pediátrico: No está indicado su uso en pacientes pediátricos. Uso geriátrico: No puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores. Habilidad para conducir vehículos: Algunos efectos adversos que han ocurrido con alendronato podrían alterar la habilidad para conducir máquinas. **REACCIONES ADVERSAS:** Frecuentes u ocasionales. Gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, regurgitación ácida, enfermedad por reflujo gastroesofágico, náuseas, distensión abdominal, constipación, diarrea, disfagia, flatulencias, gastritis, úlcera gástrica, úlcera esofágica. Musculoesqueléticas: dolor, calambres; Neurológicas: cefalea. Hallazgos de Pruebas de Laboratorio: disminuciones asintomáticas, leves y transitorias en calcio y fosfato séricos. En el uso posterior a la comercialización: reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y con poca frecuencia angioedema; síntomas transitorios de mialgia, malestar y con poca frecuencia fiebre; hipocalcemia sintomática, por lo general en asociación con condiciones predisponentes; edema periférico; esofagitis, erosiones esofágicas, úlceras esofágicas, con poca frecuencia estenosis o perforación esofágica y ulceración orofaríngea, úlceras gástricas o duodenales; raramente osteonecrosis localizada de la mandíbula; dolor de los huesos, las articulaciones y/o los músculos, inflamación articular; fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur; mareos y vértigo; exacerbación de asma bronquial; rash (ocasionalmente con fotosensibilidad), prurito, alopecia, con poca frecuencia reacciones dérmicas severas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; con poca frecuencia uveítis, en raras ocasiones escleritis o episcleritis; linfopenia, síntomas pseudo-gripales. 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). **PRESENTACIONES:** MARVIL® 70: Se presenta en envases conteniendo 4 comprimidos recubiertos. 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: SEPT-2015.

# MARVIL<sup>®</sup> 70

EL ALENDRONATO  
MÁS VENDIDO DE ARGENTINA<sup>1</sup>

## ALENDRONATO<sup>2-3</sup>:

- ➔ Primera línea de tratamiento de la osteoporosis
- ➔ Demostrada reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales



# MARVIL<sup>®</sup> 70

ALENDRONATO 70 mg

## UNA TOMA SEMANAL

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 4 comprimidos



**MARVIL<sup>®</sup> 70**, es sintetizado en la única planta farmoquímica del país con aprobación de la FDA para la síntesis de bifosfonatos, que produce un principio activo de elevada calidad y disolución garantizada<sup>4</sup>.



1) IMS auditoria. Jun-2018. 2) Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010; 17: 25-53. 3) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int (2013) 24:23-57. 4) Roldan E. et al Forsh/Drug Res 2005;55 (2):93.

Para más información sobre MARVIL<sup>®</sup> 70 visite [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)



IOMA

PAMI  
INSSJP



Gador   
Al Cuidado de la Vida

# Gadofe<sup>®</sup>rol

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)

Para más información sobre GADOFEROL<sup>®</sup> visite [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)

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.

