

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- Osteosarcopenia: factor de riesgo para fracturas osteopóroticas**  
Silvina Rosana Mastaglia, SIIC ..... 4

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

- 1 - Aumento de la Masa Ósea en Adultos**  
Paccou J, Michou L, Guggenbuhl P y col.  
Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme  
85(6):693-699, Dic 2018 ..... 6
- 2 - Eficacia de los Bisfosfonatos en Combinación con Vitamina D Activada en Pacientes con Osteoporosis Inducida por Inhibidores de la Aromatasa luego de la Cirugía por Cáncer de Mama**  
Tanaka M, Itoh S, Takeuchi Y  
Osteoporosis and Sarcopenia 4(3):102-108, Sep 2018 ..... 8
- 3 - Relación entre la Fuerza Ósea Estimada por el Análisis por Elementos Finitos en el Esqueleto Periférico con el Área de la Densidad Mineral Ósea y el Puntaje de Hueso Trabecular en la Columna Lumbar**  
Alvarenga J, Boyd S, Pereira R  
Bone 117:47-53, Dic 2018 ..... 10
- 4 - Reseña Sistemática y Metanálisis sobre el Efecto de la Interrupción Planificada de los Bisfosfonatos sobre la Densidad Mineral Ósea y el Riesgo de Fracturas Osteopóroticas**  
Nayak S, Greenspan S  
Osteoporosis International Ene 2019 ..... 12
- 5 - Vitamina D y Enfermedad Renal**  
Keung L, Perwad F  
Bone Reports 9:93-100, Dic 2018 ..... 14
- 6 - Riesgo de Fracturas y Densidad Mineral Ósea Disminuida en Adultos con Enfermedades Inflamatorias Intestinales. Una Reseña Bibliográfica Sistemática con Metanálisis**  
Szafors P, Che H, Lukas C y col.  
Osteoporosis International 1-9, Ene 2019 ..... 15

## Novedades seleccionadas

- 7 - Cirugía Bariátrica y Riesgo de Fracturas**  
Axelsson K, Werling M, Lorentzon M y col.  
Journal of Bone and Mineral Research  
33(12):2122-2131, Dic 2018 ..... 18
- 8 - Ejercicios de Alta Intensidad en Mujeres Posmenopáusicas con Masa Ósea Baja o Muy Baja**  
Watson S, Weeks B, Beck B y col.  
Osteoporosis International 1-8, Ene 2019 ..... 19

- Más novedades seleccionadas ..... 21  
Contacto directo ..... 29  
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas ..... 30

## Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	12
Atención Primaria	1, 2, 4-11
Bioquímica	1, 2, 5, 9
Cirugía	7
Diabetología	7
Diagnóstico por Imágenes	1-3, 6, 9, 11
Diagnóstico por Laboratorio	1, 2, 5, 7, 9, 12
Educación Médica	11
Endocrinología y Metabolismo	A, 1, 2, 5, 7-9, 11, 12
Epidemiología	2, 4, 6, 7, 11
Farmacología	4, 9, 10
Gastroenterología	6, 7
Genética Humana	1
Geriatría	A, 1-4, 8-12
Hematología	1
Medicina Deportiva	8
Medicina Familiar	1, 3-6, 8-11
Medicina Farmacéutica	2, 4, 9-12
Medicina Interna	1-12
Nefrología y Medio Interno	2, 5
Neumonología	11
Nutrición	1, 5
Obstetricia y Ginecología	4, 8-10, 12
Odontología	1
Oncología	1, 10, 12
Ortopedia y Traumatología	A, 1, 3, 4, 6-9, 11
Pediatría	5
Reumatología	1, 3, 6

# 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 ibandrónico 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

Para mayor información sobre nuestros productos visite: [www.gador.com.ar](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)

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

SIIC, Consejo de Dirección:  
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 - Osteosarcopenia: factor de riesgo para fracturas osteopóroticas

### *Osteosarcopenia: risk factor for osteoporotic fractures*

Silvina Rosana Mastaglia

Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC)

Las fracturas por fragilidad ósea son el resultado de la combinación entre caídas y osteoporosis. La sarcopenia es un síndrome caracterizado por la pérdida de la masa muscular esquelética y la fuerza muscular asociada con la reducción en la capacidad funcional, una menor calidad de vida y muerte.<sup>1</sup> La sarcopenia relacionada con la edad incrementa el riesgo de caídas y fracturas en adultos mayores. Como estos pacientes pueden presentar simultáneamente osteoporosis y sarcopenia, la denominación "osteosarcopenia" permite diferenciar a los adultos mayores con mayor riesgo de fracturas por fragilidad ósea. La sarcopenia es un síndrome de causa multifactorial. Entre ellas se destacan los factores nutricionales, neuromusculares, inflamatorios y la disminución de los factores anabólicos asociados con la edad. Entre los factores nutricionales, la deficiencia de vitamina D y la baja ingesta de proteínas son los más destacados. La vitamina D es un factor necesario para el desarrollo y el crecimiento de las fibras musculares, además de participar en la contracción muscular.<sup>2,3</sup> La expresión de los receptores de vitamina D disminuye con la edad, por lo que existe una reducción en la respuesta de las fibras musculares a la acción de la vitamina D activa.<sup>4</sup> La deficiencia de vitamina D es frecuente en los adultos mayores,<sup>5,6</sup> por lo que la combinación de ambos factores (menor expresión de receptores y deficiencia de vitamina D) favorecen en la aparición de la sarcopenia. La ingesta inadecuada de proteínas también contribuye a la aparición de sarcopenia, ya que produce una reducción en la síntesis de proteínas musculares.<sup>7</sup> En estudios de observación se mostró que los adultos mayores presentan un nivel de consumo de proteínas por debajo de las recomendaciones (0.8 g/kg).<sup>8,9</sup> Es por ello que, en la actualidad, se propone incrementar los requerimientos diarios de proteínas de 0.8 a 1.0 a 1.2 g/kg de peso/día, aunque debe tenerse precaución en los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 ml/min.<sup>10</sup> Se recomienda, además, que la ingesta de proteínas se divida en 3 o 4 tomas por día, seguida por actividad física, lo que parece prolongar su síntesis. Además, los estados inflamatorios, como es el envejecimiento

to *per se*, aceleran la degradación de las proteínas de las fibras musculares y disminuyen la síntesis proteicas.<sup>11</sup> Los factores neuromusculares desempeñan un papel destacado en la aparición de la sarcopenia. El envejecimiento se asocia con la atrofia de la unidad motora, que es esencial para la supervivencia de las fibras musculares. Esta situación genera una transferencia de la función de la neurona motora afectada a otra con función conservada como respuesta adaptativa. Este proceso está asociado con la conversión de las fibras musculares tipo II en tipo I.<sup>12</sup> Las fibras musculares tipo II son las reclutadas en la ejecución de los movimientos rápidos (por ejemplo, pararse y sentarse, subir escaleras, recuperar la posición después de la pérdida del equilibrio, etc.). Por lo tanto, la pérdida de las fibras musculares tipo II está relacionada con la disminución de la potencia muscular observada en los adultos mayores. Por último, el envejecimiento se asocia con la reducción de los factores anabólicos, como el factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) y las hormonas sexuales. El primero es un factor anabólico tanto para el hueso como para el músculo, además de favorecer la contractilidad de las fibras musculares.<sup>13</sup> La reducción de los niveles de testosterona está relacionada con la pérdida de la función y la fuerza muscular asociada con la edad. Sin embargo, la información disponible hasta la fecha sobre la sustitución hormonal y la función y la fuerza muscular es controvertida en hombres.<sup>14</sup> En las mujeres, el sistema neuromuscular expresa receptores para estrógeno, por lo que este debería responder a los cambios de concentración de estas hormonas. Sin embargo, la información actual sobre terapia de reemplazo hormonal y la función y la fuerza muscular es debatible también en mujeres, principalmente por las diferencias metodológicas de los distintos estudios.<sup>15</sup> La sarcopenia se ha relacionado principalmente con fracturas de cadera, debido a que incrementa el riesgo de caídas. Numerosos estudios mostraron la asociación entre sarcopenia y osteoporosis, con mayor prevalencia en hombres que en mujeres (entre 86.7% y 95.0% frente a 21.8% a 64.0%, respectivamente, y según los estudios analizados).<sup>16-20</sup> Por todo lo expuesto, la evaluación de la masa muscular

adquiere cada vez más importancia en la práctica clínica para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar fracturas por fragilidad ósea. En la actualidad existe una demanda creciente de parte de la comunidad médica por un consenso sobre los criterios diagnósticos

sobre osteosarcopenia, ya que estos permitirán identificar a los pacientes con mayor riesgo de fracturas por fragilidad ósea y realizar intervenciones terapéuticas adecuadas y oportunas para la prevención de las fracturas osteoporóticas.

*La autora no manifiesta conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicisalud.com

### Autoevaluación del artículo

La osteosarcopenia, es decir la presencia simultánea de osteoporosis y sarcopenia, es una anomalía frecuente en los adultos de edad avanzada, asociada con riesgo aumentado de fracturas por fragilidad ósea.

#### ¿Cuáles son los factores que contribuyen en la aparición de sarcopenia?

- A, Factores nutricionales (ingesta insuficiente de vitamina D y proteínas); B, Factores neuromusculares; C, Factores inflamatorios; D, La disminución de los factores anabólicos (como el factor de crecimiento similar a la insulina y las hormonas sexuales); E, Todos ellos.

Verifique su respuesta en [www.siicisalud.com/dato/autoevaluaciones.php/153610](http://www.siicisalud.com/dato/autoevaluaciones.php/153610)

#### Cómo citar este artículo

Mastaglia SR. Osteosarcopenia: factor de riesgo para fracturas osteoporóticas. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 19(2):4-5, Mar 2019.

#### How to cite this article

Mastaglia SR. Osteosarcopenia: Risk factor for osteoporotic fractures. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 19(2):4-5, Mar 2019.

### Conexiones temáticas

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



### Bibliografía

- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. European working group on sarcopenia in older people. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 39:412-423, 2010.
- Kato S, Takeyama K, Kitanaka S, Murayama A, Sekine K, Yoshizawa T. In vivo function of VDR in gene expression-VDR knock-out mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 69:247-251, 1999.
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 34:33-83, 2013.
- Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stahelin HB, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 33:19-24, 2001.
- Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 58:337-342, 2004.
- Plantalech L, Knoblovits P, Cambiasso E, Balzaretti M, Oyamburu J, Bonetto A, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 57:29-35, 1997.
- Mithal A, Bojour JP, Boonen S, Burckhardt P, Degens H, El Hajj Fuleihan G, et al. Impact of

- nutrition on muscle mass, strength and performance in older adults. *Osteoporos Int* 24:1555-1566, 2013.
- Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 87:150-155, 2008.
- Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J Nutr* 133:8555-8615, 2003.
- Gaffney-Stomberg E, Insogna KL, Rodríguez NR, Kerstetter JE. Increase in dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. *J Am Geriatr Soc* 57:1073-1079, 2009.
- Leeuwenburgh C. Role of apoptosis in sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58:999-1001, 2003.
- Lang T, Streeter T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 21:543-559, 2010.
- Musaro A, McCullagh K, Paul A, Houghton L, Dobrowolny G, Molinaro M, et al. Localized IGF-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet* 27:195-200, 2001.
- Borst SE. Interventions for sarcopenia and

- muscle weakness in older people. *Age and Ageing* 33:548-555, 2004.
- Sipila S, Finni T, Kovanen V. Estrogen influences on neuromuscular function in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 96:222-233, 2015.
- Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatric* 52:71-74, 2011.
- Baumgartner RN, Koeler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147:755-763, 1998.
- Di Monaco M, Castiglioni C, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Sarcopenia is more prevalent in men than in women after hip fracture: a cross-sectional study of 591 inpatients. *Arch Gerontol Geriatric* 55:48-52, 2012.
- Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, et al. High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatr Gerontol Int* 13:413-420, 2013.
- Mastaglia S, Bagur A, Oliveri B, Mautalen C. Muscular mass (MM) differentiates women with low bone mass (BM) and osteoporotic fractures from those with low BMD and no fractures. *J Bone Miner Res* 29(S1) [Abstract ], 2014.

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 - Aumento de la Masa Ósea en Adultos

Paccou J, Michou L, Guggenbuhl P y col.

Université de Lille, Lille, Francia; Université Laval, Québec, Canadá; CHU Rennes, Rennes, Francia

[High Bone Mass in Adults]

**Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme** 85(6):693-699, Dic 2018

*Diversos trastornos adquiridos o hereditarios pueden provocar aumento de la masa ósea, mientras que en las personas mayores un incremento en la densidad mineral ósea en la columna suele atribuirse a artefactos relacionados con los cambios degenerativos, con escoliosis o sin ella. En muchos casos, no puede encontrarse una causa identificable.*

Si bien no hay consenso en la definición de aumento de la masa ósea (AMO) o esclerosis ósea, los valores de corte más aceptados son un puntaje T o Z de +2 o más, o +2.5 o más, o superiores a +4 en la columna lumbar o en la cadera. El hallazgo de un incremento de la densidad mineral ósea (DMO) en la absorciometría dual de rayos X (DXA) no es infrecuente. Este estudio permite cuantificar el AMO y es más preciso que las radiografías estándares que muestran un hueso anormalmente denso. Diversos trastornos adquiridos o hereditarios pueden provocar AMO, mientras que en las personas mayores un incremento en la DMO en la columna suele atribuirse a artefactos relacionados con los cambios degenerativos, con escoliosis o sin ella. En muchos casos, no puede encontrarse una causa identificable. Los avances en el campo de la genética permitieron determinar la causa de AMO, como los trastornos monogénicos con mutaciones en los genes que codifican la esclerostina (SOST), una proteína que inhibe la formación ósea, o en el coreceptor de la proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP5). En este artículo se analizaron las diferentes causas de AMO.

### Artefactos y lesiones focales

Los artefactos como causa de AMO comprenden la enfermedad degenerativa de la columna con escoliosis o sin ella; las calcificaciones vasculares, sobre todo en la aorta abdominal; los sindesmofitos; la hiperostosis esquelética idiopática difusa, y los

materiales de implante como las prótesis vasculares o la vertebroplastia.

Las causas de AMO focal comprenden las metástasis escleróticas óseas como las secundarias al cáncer de mama o de próstata, la enfermedad de Paget y la displasia fibrosa del hueso.

### Causas de AMO generalizado adquirido

Entre las causas de AMO generalizado adquirido se encuentran: fluorosis, osteodistrofia renal, acromegalia, mastocitosis, mielofibrosis, hepatitis C, mieloma múltiple esclerosante, osteomalacia axial y obesidad mórbida. El exceso en la ingesta de flúor proveniente del té, pasta dental, agua embotellada o medicamentos constituye la causa nutricional del AMO. La osteodistrofia renal es una causa metabólica establecida y la esclerosis ósea afecta principalmente el esqueleto axial, y las bandas escleróticas tienen el aspecto de una camiseta de rugby. Las causas endocrinas comprenden el hipoparatiroidismo crónico y el pseudohipoparatiroidismo. Los trastornos hematológicos que pueden provocar AMO incluyen la mastocitosis y los síndromes mieloproliferativos. Entre las causas oncológicas se citan la leucemia, el linfoma, el mieloma múltiple esclerótico y las metástasis óseas difusas de los cánceres sólidos. La hepatitis C puede provocar osteoesclerosis difusa. La obesidad mórbida con un índice de masa corporal de 40 o más puede producir AMO por sobreestimación de los valores de DMO.

### Causas genéticas de AMO

Las causas genéticas asociadas con AMO generalizado son la osteopetrosis, las mutaciones en el gen *SOST* y las mutaciones en el gen para el coreceptor LRP5 del Wnt. En estas enfermedades la DMO es extremadamente alta, con valores de puntaje Z superiores a +6 en la cadera y la columna lumbar. Las alteraciones cuantitativas y cualitativas óseas tienen efectos variables sobre la fuerza del hueso y el riesgo de fracturas, y pueden clasificarse sobre su riesgo de fracturas y sobre la formación o resorción del hueso.

La osteopetrosis es la enfermedad genética que causa una disminución de la resorción ósea. Es un fenotipo asociado con diversas alteraciones genéticas y manifestaciones esqueléticas como los trastornos del crecimiento; las alteraciones hematológicas, de la visión, la audición y dentarias; la compresión de estructuras nerviosas y la disminución de la expectativa de vida. Esta enfermedad suele clasificarse de acuerdo con la gravedad clínica. Las formas

graves o malignas son potencialmente mortales y comienzan en la infancia, las intermedias tienen una gravedad moderada y las leves se inician en la adultez y pueden ser asintomáticas. La presentación clínica es muy variable, aun dentro de las familias. La orientación diagnóstica hacia una forma específica de osteopetrosis puede obtenerse de la evaluación de las manifestaciones no esqueléticas como la enfermedad neurodegenerativa, el deterioro mental, las lesiones cutáneas, la disfunción inmune o la acidosis tubular renal. La mayoría de los genes asociados con la osteopetrosis codifican las proteínas involucradas en el control del pH intracelular y extracelular de los osteoclastos, que cumplen un papel central en la acidificación lacunar de la resorción. La osteopetrosis puede clasificarse como autosómica recesiva, autosómica dominante y ligada al X. Las formas autosómicas recesivas son las más graves, con una incidencia de 1 en 250 000 en la población general y, entre ellas, el tipo 1 es la forma maligna más común, con un 50% de los casos. La deficiencia de anhidrasa carbónica II es un ejemplo de osteopetrosis autosómica recesiva, que se caracteriza por osteopetrosis, alteraciones dentales, calcificaciones de los ganglios basales y acidosis tubular renal, y puede provocar fracturas de los huesos largos de los miembros. Las formas autosómicas dominantes son las más comunes, con una incidencia de 5 en 100 000 en la población general y, entre ellas, el tipo 2 o enfermedad de Albers-Schönberg es el tipo más frecuente en los adultos. La causa de esta última es la mutación en el gen *CLCN7* que codifica una proteína que transporta cloruro a la resorción osteoclástica lacunar y la característica radiográfica es el aspecto en camiseta de rugby o sándwich de las vértebras como las estructuras óseas en la pelvis. La forma ligada al X es la menos frecuente, con pocos casos descritos y se caracteriza por displasia ectodérmica, linfedema y alteraciones en la inmunidad.

Las enfermedades que se asocian con un incremento en la formación ósea comprenden la esclerosteosis, la enfermedad de Van Buchem y las mutaciones con ganancia de función en el gen que codifica *LRP5*, un correceptor de Wnt involucrado en la formación de hueso. Las dos primeras constituyen enfermedades raras que comparten fenotipos similares, con herencia autosómica y recesiva y relacionadas con el gen *SOST*, que codifica la esclerostina. La osteoesclerosis afecta todo el esqueleto y hay un aumento en la formación ósea y en la fuerza del hueso, con un riesgo de fractura muy disminuido. El signo clínico típico es el agrandamiento de la mandíbula en la pubertad, junto con un aumento del cráneo que puede provocar la compresión de las estructuras nerviosas. Las manifestaciones de la enfermedad de Van Buchem son más leves que las de la osteoesclerosis, mientras que esta última presenta como características que no se encuentran en la primera la baja estatura y la sindactilia. Se describieron diversas mutaciones

con ganancia de función en el gen que codifica *LRP5*, un correceptor de Wnt involucrado en la formación de hueso, con alteraciones en los efectos de la esclerostina y fenotipos similares a los de la osteoesclerosis. En estas enfermedades monogénicas también es típico el agrandamiento de la mandíbula y del cráneo con complicaciones neurológicas. Las mutaciones con pérdida de la función en el gen *LRP5* provocan el síndrome de osteoporosis pseudoglioma, un trastorno muy raro, con una prevalencia estimada de 1 en 2 000 000.

Otras enfermedades genéticas asociadas con AMO son la picnodisostosis, muy rara, con 100 casos descritos desde 1962. Es una enfermedad lisosomal con herencia autosómica recesiva debido a una mutación en el gen para catepsina K. Sus características principales son la osteoesclerosis difusa, la baja estatura y las fracturas. Unas pocas enfermedades genéticas se manifiestan como AMO focal o regional, como la melorreostosis y la osteopoiquiosis.

Es posible que las causas no identificadas de AMO se deban a enfermedades monogénicas o poligénicas aún no reconocidas.

### Diagnóstico de AMO

Debe utilizarse DXA para determinar si el incremento de la DMO es focal o generalizado (fémur total, columna lumbar o ambos). En el aumento de la DMO focal deben investigarse los cambios degenerativos, sobre todo en la columna, y su presencia hace innecesario continuar con más evaluaciones. En caso contrario, deben obtenerse radiografías estándares y, en algunos casos, tomografía computarizada, resonancia magnética o gammagrafía ósea. Si se presume una afección oncológica, deben agregarse determinaciones de calcio sérico, albúmina y proteína C-reactiva. El AMO generalizado, que comprende la columna y la cadera, es menos común, pero se asocia con una amplia gama de diagnósticos que pueden ser adquiridos o genéticos, como ya se describió. En estos casos, es importante realizar una historia clínica completa que incluya los antecedentes familiares; un examen físico minucioso, con medición de la estatura; y determinaciones de laboratorio que incluyan las pruebas de función hepática y renal, serología para el virus de la hepatitis C, hemogramas, proteinograma electroforético, mediciones de calcio, fósforo, hormona paratiroidea, 25-hidroxivitamina D, fluoruro sérico, triptasa y marcadores de recambio óseo. Los estudios por imágenes comprenden radiografías de tórax, columna lumbar, fémur, pelvis y cráneo. Ante la presunción de una enfermedad genética, debe derivarse al paciente al genetista.

Las determinaciones seriadas de la DMO son útiles para evaluar si la osteoesclerosis empeora con el tiempo.

## 2 - Eficacia de los Bisfosfonatos en Combinación con Vitamina D Activada en Pacientes con Osteoporosis Inducida por Inhibidores de la Aromatasa luego de la Cirugía por Cáncer de Mama

Tanaka M, Itoh S, Takeuchi Y

Kawakita General Hospital, Tokio, Japón; Toranomom Hospital, Tokio, Japón

[Effectiveness of Bisphosphonate Combined with Activated Vitamin D in Patients with Aromatase Inhibitor-Induced Osteoporosis after Breast Cancer Operation]

**Osteoporosis and Sarcopenia** 4(3):102-108, Sep 2018

*Después de la cirugía por cáncer de mama, la administración por vía oral de bisfosfonatos una vez por mes y de vitamina D activada (alfacalcitol o eldecalcitol) se asocia con un aumento de la densidad mineral ósea en las pacientes con osteoporosis inducida por inhibidores de la aromatasa.*

La terapia endocrina adyuvante es importante en las pacientes con cáncer de mama dependiente de hormonas, el tercio de este tipo de tumores. Esta forma de tratamiento incluye el uso de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE), por ejemplo tamoxifeno, e inhibidores de la aromatasa (IA).

El tamoxifeno ha sido la opción estándar para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama; sin embargo, los IA se asocian con índices más altos de respuesta por la menor producción de estrógenos y, en consecuencia, menor riesgo de recidiva del cáncer.

El anastrozol, el letrozol y el exemestano son IA de tercera generación; en la actualidad se los utiliza en el contexto de la terapia hormonal adyuvante de primera línea en el cáncer de mama. Sin embargo, estos agentes se acompañan de efectos adversos importantes, entre ellos, pérdida acelerada de masa ósea y aumento del riesgo de fracturas. Esta consecuencia asume un papel importante en esta era, en la cual la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama ha mejorado de manera considerable. Según las recomendaciones de la *American Association of Clinical Oncology* y de la *European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*, las pacientes con puntaje T de densidad mineral ósea (DMO) por debajo de  $-2.5$  deben recibir tratamiento con bisfosfonatos. Sin embargo, se dispone de muy poca información acerca de la eficacia de ese tratamiento en las pacientes con osteoporosis (OP) inducida por IA (O-IA), respecto de las enfermas con OP posmenopáusica primaria (OP-PP). El objetivo del presente estudio observacional retrospectivo fue analizar los efectos de la administración de bisfosfonatos por vía oral en combinación con vitamina D activada en estos dos grupos de enfermas, mediante la aplicación de puntajes de propensión y la eliminación de diversos factores de confusión, como la edad, la DMO de la columna lumbar y los marcadores bioquímicos de recambio óseo.

## Pacientes y métodos

En los dos centros que participaron en la investigación se reclutaron 58 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama inicial con expresión de receptores para estrógenos, tratadas con terapia adyuvante posquirúrgica con IA, entre 2014 y 2017. Durante el tratamiento con IA se efectuaron determinaciones de la DMO cada 6 meses; en las enfermas en quienes los puntajes T disminuyeron por debajo de  $-2.5$  se indicó tratamiento combinado con bisfosfonatos por vía oral una vez por mes y vitamina D activada (grupo O-IA). En el grupo control se incluyó un mismo número de enfermas con O-PP y valores similares de DMO, tratadas con el mismo esquema de terapia combinada en igual período. La terapia contra la OP consistió en risedronato, en dosis de 75 mg, o minodronato, en dosis de 50 mg, una vez por mes por vía oral, y alfacalcidol (0.5  $\mu$ g) o eldecalcitol (0.75  $\mu$ g) una vez por día. Se excluyeron las pacientes con hipertensión arterial mal controlada, diabetes, enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4, trastornos de la función de la glándula tiroidea y enfermedades que afectan el metabolismo óseo, entre otros criterios de exclusión.

Se efectuaron determinaciones de la DMO en la columna lumbar (L2 a L4) al inicio del tratamiento y en los meses 6, 12, 18 y 24 posteriores. El criterio principal de valoración fue la eficacia del tratamiento combinado por vía oral con bisfosfonatos y vitamina D activada en pacientes con O-IA, luego de la cirugía por cáncer de mama. La DMO se valoró mediante absorciometría dual de rayos X.

Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles séricos de fosfatasa ácida 5b tartrato-resistente (FATR), fosfatasa alcalina ósea (FAO), calcio corregido en suero, fósforo, hormona paratiroidea e hidroxivitamina D (25[OH]D). Se estimó el índice de filtrado glomerular (IFG) y se calculó el cociente urinario de calcio y creatinina (CUCC); las determinaciones se realizaron antes y a los 12 y 24 meses de tratamiento.

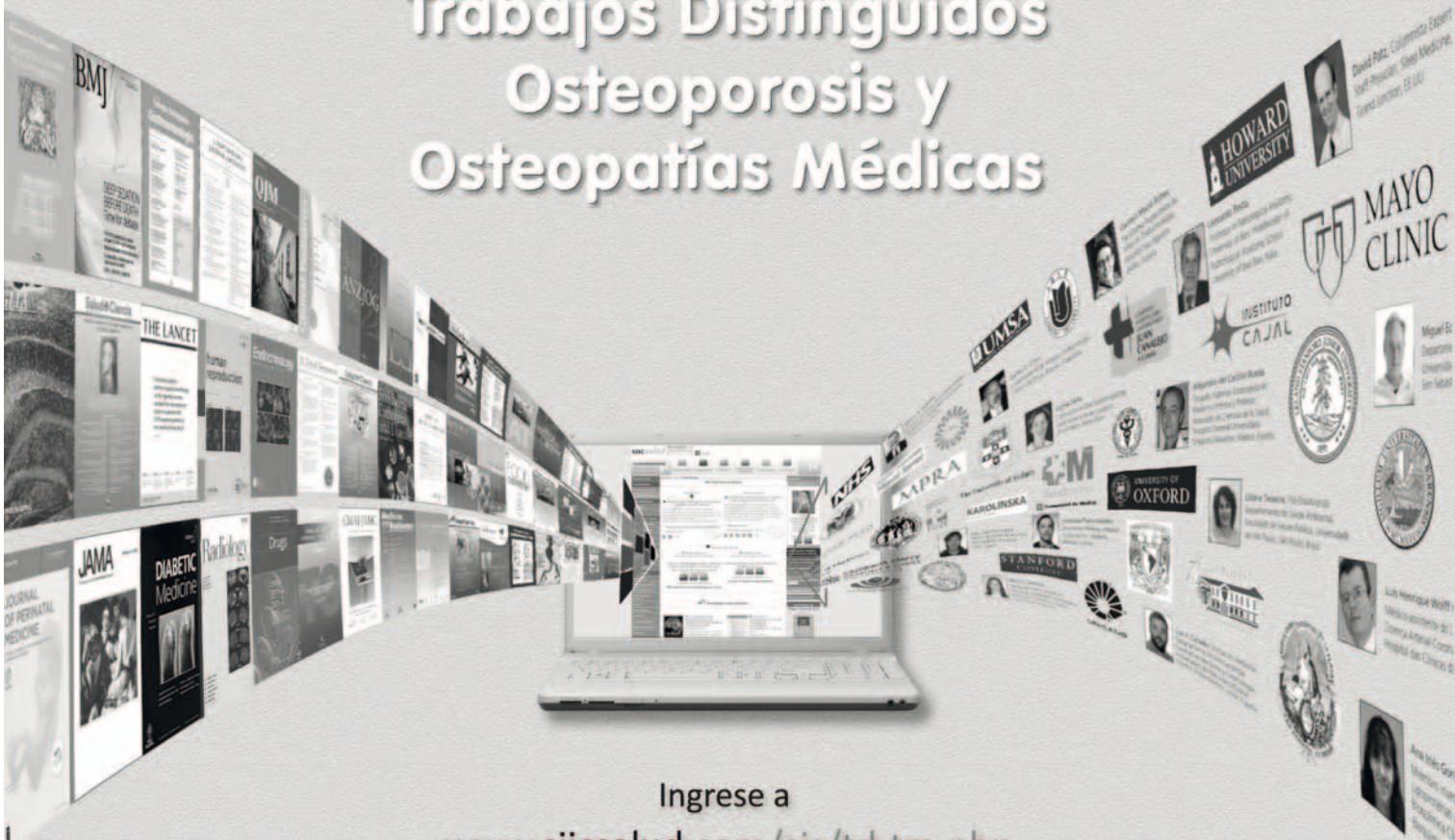
Se aplicaron puntajes de propensión para analizar poblaciones comparables en cuanto a la edad; el índice de masa corporal (IMC); la DMO en la columna lumbar, y los niveles de FATR, FAO, calcio corregido, fósforo, IFG, PTH, 25(OH)D y CUCC. De esta forma se analizaron 48 pacientes con O-IA y otras 48 con O-PP. Las comparaciones estadísticas se efectuaron con pruebas de Wilcoxon y de la U de Mann-Whitney. Las asociaciones entre las variables analizadas se conocieron con coeficientes de correlación de Pearson ( $p < 0.05$ ); los valores  $< 0.05$  se consideraron significativos.

## Resultados

Las pacientes del grupo O-IA fueron significativamente más jóvenes que las pacientes con O-PP; durante el tratamiento no se produjo ninguna complicación importante y no se registraron fracturas por fragilidad. Se comprobó hipercalcemia (niveles séricos de calcio corregido  $> 10.5$  mg/dl) en una mujer del grupo O-IA y en 2 del grupo O-PP; todas habían recibido eldecalcitol.

**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

Los valores de la DMO en la columna lumbar aumentaron en el transcurso del tiempo, en comparación con los basales, en los dos grupos ( $p < 0.01$  en ambos casos), sin diferencias entre ellos.

Los valores de FATR disminuyeron sustancialmente después de 6 meses respecto de los iniciales y siguieron en lento descenso hasta los 24 meses de comenzado el tratamiento; no se registraron diferencias significativas entre los grupos.

La concentración de FAO se redujo significativamente luego de 6 meses de terapia en comparación con los valores de inicio; el descenso continuó hasta los 24 meses. Se registraron descensos rápidos en el porcentaje de cambio de FATR después de los 6 meses. Los valores se mantuvieron bajos hasta los 24 meses en los dos grupos, sin diferencias importantes entre ellos. Por el contrario, el porcentaje de cambio de la FAO en las pacientes del grupo O-PP se mantuvo estable después del sexto mes. Los niveles de 25(OH)D se correlacionaron, de manera positiva, con el porcentaje de cambio de FATR a lo largo del período de observación ( $p < 0.01$  en cada caso) y de FAO a los 6 meses ( $p < 0.01$ ) en el grupo O-IA. No se encontraron correlaciones entre los valores de 25(OH)D y el porcentaje de cambio de los marcadores de recambio óseo en el grupo O-PP.

Los niveles de calcio corregido, fósforo y PTH intacta, el IFG y el CUCC se mantuvieron en el espectro de la normalidad en el transcurso del tratamiento. Sin embargo, el IFG se redujo significativamente en cada grupo luego de los 18 meses en el grupo O-IA y después de 12 meses en el grupo O-PP. Los valores de PTH intacta también descendieron de manera significativa, respecto de los basales, después de los 24 meses en ambos grupos.

## Discusión

Diversos estudios refirieron la superioridad de los IA, en comparación con el tamoxifeno, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en cuanto a la respuesta global, la supervivencia sin enfermedad y la disminución del índice de recurrencia. Sin embargo, la pérdida acelerada de masa ósea y el mayor riesgo de fracturas son efectos adversos que merecen una consideración especial en el tratamiento con IA. En este contexto, se suele indicar mayor actividad física y tratamiento con vitamina D (hasta 10 000 UI/semana o en dosis mínima de 800 UI por día) y calcio (1000 mg diarios como mínimo).

En las mujeres con diversos factores de riesgo como edad avanzada, tabaquismo, consumo de alcohol, antecedente de fracturas por fragilidad, tratamientos antineoplásicos y uso de corticosteroides, o con diversas enfermedades asociadas con compromiso de la salud ósea, la DMO debe controlarse de manera regular. Cuando el puntaje T disminuye a  $-2.5$ , está indicado el tratamiento con bisfosfonatos o denosumab.

Se sabe que, en comparación con la O-PP, la O-IA se caracteriza por un índice significativamente más rápido de pérdida de DMO; sin embargo, en ningún estudio previo se comparó la eficacia de la terapia con bisfosfonatos en combinación con vitamina D activada en ambas situaciones. En el presente estudio, con puntajes de propensión, esta forma de tratamiento se asoció con un aumento de la DMO de la columna lumbar en los dos grupos.

Se observó hipercalcemia en una paciente del grupo O-IA y en 2 del grupo O-PP y las 3 recibían eldecalcitol, una forma de vitamina D activada más eficaz que el alfacalcidol para la DMO y la prevención del riesgo de fracturas vertebrales.

## Conclusión

El tratamiento combinado con bisfosfonatos y vitamina D activada reduce la pérdida de DMO en las mujeres con O-IA. Sin embargo, se requiere el control estricto de la función renal, la hipercalcemia y la hipercalcemia en el contexto del tratamiento. En los estudios futuros, será necesario comparar la eficacia del tratamiento contra la OP en distintos subgrupos de pacientes con cáncer de mama tratadas con IA.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159699](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159699)

## 3 - Relación entre la Fuerza Ósea Estimada por el Análisis por Elementos Finitos en el Esqueleto Periférico con el Área de la Densidad Mineral Ósea y el Puntaje de Hueso Trabecular en la Columna Lumbar

Alvarenga J, Boyd S, Pereira R

Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil; University of Calgary, Calgary, Canadá

[The Relationship between Estimated Bone Strength by Finite Element Analysis at the Peripheral Skeleton to Areal BMD and Trabecular Bone Score at Lumbar Spine]

Bone 117:47-53, Dic 2018

*El área de densidad mineral ósea de la columna lumbar se asoció con las características de la fuerza del hueso periférico y la tibia fue mejor sitio que el radio para demostrar esta relación.*

La osteoporosis y su consecuencia principal, las fracturas por fragilidad, son un problema de salud pública en el mundo. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, para 2050 la población de mayores de 60 años aumentará un 20% y el grupo de más de 65 años es el que tiene mayor riesgo de padecer osteoporosis. Se ha comprobado la importancia de la microestructura trabecular y cortical sobre la fuerza del hueso y el riesgo de fracturas, lo que a su vez está influido por diferencias en la

morfología (tamaño y forma del hueso), el grosor cortical y la porosidad. La medición del área de densidad mineral ósea (DMO) (aDMO) en la columna lumbar y el cuello femoral por absorciometría dual de rayos X (DXA) es el método más aceptado para el diagnóstico clínico y la evaluación del riesgo de fracturas, pero no permite distinguir entre el hueso cortical y el trabecular ni cuantificar la microarquitectura ósea. El puntaje de hueso trabecular (PHT) es una nueva medición de texturas que puede aplicarse a las imágenes de DXA y es un factor de riesgo independiente de fracturas. Se demostró que el PHT fue inferior en las mujeres con fracturas respecto de quienes no las presentaron, con independencia de si la DMO cumplía o no con los criterios de osteoporosis o de osteopenia. En los cadáveres humanos se hallaron correlaciones significativas entre el PHT y los parámetros tridimensionales de la microarquitectura ósea, cualquiera que fuera la correlación entre el PHT y la DMO. La tomografía computarizada cuantitativa periférica (TCCP) de alta resolución se utiliza para evaluar la calidad ósea; las diferencias relacionadas con la edad, el sexo y la raza; el riesgo de fracturas, y para controlar el tratamiento. Es un método no invasivo, tridimensional, que mide la DMO volumétrica del radio distal y la tibia, y permite visualizar la microarquitectura de los compartimentos óseos trabecular y cortical. La medición de la fuerza ósea es importante para el diagnóstico de osteoporosis y puede estimarse con el análisis por elementos finitos (EF), una técnica matemática que determina la fuerza ósea mediante las imágenes de TCCP de alta resolución. Los modelos incorporan los elementos trabeculares y corticales de calidad ósea y las imágenes tridimensionales se convierten en EF vóxel por vóxel. La fuerza ósea es un factor contribuyente importante del riesgo de fracturas y depende de diversos factores como la microarquitectura ósea, pero la TCCP de alta resolución no puede realizarse en la columna lumbar L1-L4 *in vivo*.

El objetivo de este estudio fue determinar si la calidad ósea axial en personas de 60 años o más puede predecirse por la medición de la fuerza ósea periférica ajustada por la edad, el peso y la estatura mediante análisis por EF de las imágenes de TCCP de alta resolución del radio y la tibia.

### Pacientes y métodos

Se invitó a participar a 262 personas sanas de 60 años o más que trabajaban en la Escuela de Medicina de la Universidad de San Pablo o en el Hospital Clínico de la Universidad de San Pablo, en Brasil, y a sus familiares. Se reunió información sobre los datos demográficos y las características antropométricas. Los participantes completaron cuestionarios sobre los factores de riesgo de osteoporosis y el uso de medicamentos y se obtuvo información acerca de la ingesta de calcio diaria, la frecuencia de actividad física (por lo menos 3 semanas durante los últimos 6 meses), la ingesta de alcohol y la hipertensión.

En todos los participantes se obtuvieron mediciones del aDMO en la columna lumbar (L1-L4) mediante DXA.

El PHT se analizó mediante las imágenes de DXA de la columna lumbar por un *software*. El PHT es un índice que caracteriza la microarquitectura ósea obtenida por la representación macroscópica y puede aplicarse a cualquier imagen adquirida por rayos X, como las imágenes de DXA, por medio de la cuantificación por variaciones locales en los niveles de gris. Se realizó TCCP de alta resolución del radio y la tibia distales. Para estimar la fuerza ósea a partir de las mediciones de TCCP de alta resolución, se utilizaron modelos por EF lineales y se estimó la insuficiencia ante la carga por medio de un enfoque lineal. Cada resultado de TCCP se comparó con una base de datos de referencia de una cohorte de Calgary del *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* (CaMos) con los percentiles para la edad, el sitio y el sexo.

Los resultados se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o como número y porcentaje. La distribución normal de las variables para cada sexo se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El modelo completo para PHT y aDMO en L1-L4 se estimó para cada sexo con las mediciones de la fuerza del hueso ajustadas por la edad, el peso y la estatura mediante regresión lineal múltiple. Las correlaciones entre las variables se evaluaron por análisis de regresión lineal, con el cálculo de los coeficientes de correlación de Pearson. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.

### Resultados

La edad promedio de las mujeres fue de 68 años y, la de los hombres, de 75 años (60-92 años). La correlación directa del aDMO lumbar y el PHT en la cohorte evaluada fue débil para las mujeres y muy débil para los hombres ( $r = 0.33$ ,  $p < 0.001$  para las mujeres;  $r = 0.28$ ,  $p = 0.006$  para los hombres). Las correlaciones entre las propiedades mecánicas del radio y la tibia y sus coeficientes de correlación fueron moderados y significativos (rigidez del radio y de la tibia [ $r = 0.68$ ,  $p < 0.001$  para las mujeres;  $r = 0.65$ ,  $p < 0.001$  para los hombres]; insuficiencia ante la carga del radio y de la tibia [ $r = 0.69$ ,  $p < 0.001$  para las mujeres;  $r = 0.67$ ,  $p < 0.001$  para los hombres]).

Se realizaron 8 ecuaciones que asociaron el aDMO en L1-L4 con los parámetros de fuerza del hueso (rigidez e insuficiencia ante la carga) en el radio distal y la tibia y otras 8 ecuaciones que asociaron el PHT con los parámetros de fuerza del hueso. El aDMO en L1-L4 tuvo una asociación significativa leve a moderada con la rigidez y la insuficiencia ante la carga en el radio en las mujeres ( $R^2 = 0.178$ ,  $p < 0.05$  y  $R^2 = 0.187$ ,  $p < 0.001$ , respectivamente) y en los hombres ( $R^2 = 0.454$  y  $R^2 = 0.451$ , respectivamente,  $p < 0.001$ ), y en la tibia en las mujeres ( $R^2 = 0.211$  y  $R^2 = 0.216$ ,  $p < 0.001$ ) y en los hombres ( $R^2 = 0.488$  y  $R^2 = 0.502$ ,  $p < 0.001$ , en ese orden). El PHT mostró una asociación débil con la rigidez y la insuficiencia ante la carga en el radio en las mujeres ( $R^2 = 0.148$  y  $R^2 = 0.150$ , respectivamente,  $p < 0.05$ ) y en los hombres ( $R^2 = 0.108$  y  $R^2 = 0.106$ ,  $p < 0.05$ , es ese orden). En la tibia, las correlaciones del PHT con la rigidez y la

insuficiencia ante la carga fueron muy débiles o no las hubo en las mujeres ( $R^2 = 0.146$  y  $R^2 = 0.150$ ,  $p < 0.05$ ) ni en los hombres ( $R^2 = 0.072$ ,  $p = 0.128$  y  $R^2 = 0.078$ ,  $p = 0.093$ , respectivamente).

La comparación de la cohorte brasileña con la cohorte de Calgary indicó que los parámetros de insuficiencia ante la carga para los brasileños fueron superiores a la media de los datos de la cohorte de Calgary.

### Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron la relación entre la rigidez y la insuficiencia ante la carga, estimada por el análisis por EF en el radio y la tibia medidas por TCCP de alta resolución, con el aDMO y el PHT evaluados en la columna lumbar por DXA en personas de 60 años o más. Los hallazgos indicaron que el aDMO en la columna lumbar está representado mejor por las características de la fuerza del hueso periférico que por el PHT, principalmente en los hombres, y la tibia fue el sitio que mostró la mejor relación. Estos datos concuerdan con una investigación anterior. El análisis por EF sobre la base de las imágenes de TCCP de alta resolución constituye una herramienta útil para aportar datos sobre la fuerza del hueso y es un mejor predictor de fracturas que la DMO.

En conclusión, el aDMO de la columna lumbar se asoció con las características de la fuerza del hueso periférico y la tibia fue mejor sitio que el radio para demostrar esta relación.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/159701](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/159701)

## 4 - Reseña Sistemática y Metanálisis sobre el Efecto de la Interrupción Planificada de los Bisfosfonatos sobre la Densidad Mineral Ósea y el Riesgo de Fracturas Osteoporóticas

Nayak S, Greenspan S

Berkeley Madonna, Inc., Berkeley; University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, EE.UU.

[A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Bisphosphonate Drug Holidays on Bone Mineral Density and Osteoporotic Fracture Risk]

**Osteoporosis International** Ene 2019

*En esta reseña sistemática y metanálisis se evaluaron las pruebas acerca del efecto de la interrupción planificada de los tratamientos antiosteoporóticos sobre la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas.*

La osteoporosis se asocia con una significativa morbilidad e incremento de los costos de salud. Se estima que afecta a 10 millones de personas en los Estados Unidos y que cerca de la mitad de las mujeres posmenopáusicas y uno de cada 5 hombres presentarán una fractura osteoporótica. Entre los fármacos más utilizados contra este trastorno se encuentran los

bisfosfonatos con el fin de reducir el riesgo de fracturas. Sin embargo, el tratamiento no es indefinido debido a su eficacia limitada pasados los 5 años y al riesgo de efectos adversos graves, pero raros, como fracturas atípicas del fémur y osteonecrosis de la mandíbula, que aumentan con la terapia prolongada.

Para reducir los riesgos ocasionados por estos fármacos, se propuso la estrategia de interrupción planificada del tratamiento. En ese sentido, la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) recomienda que, después de un período de tratamiento de 3 a 5 años con bisfosfonatos, se proceda a una evaluación completa del riesgo de fracturas para decidir su continuidad, un tratamiento alternativo o su interrupción en las personas con riesgo moderado. La *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) recomienda la reevaluación del riesgo después de 5 años de tratamiento con bisfosfonatos orales o de 3 años si se administran por vía intravenosa y, en las mujeres de alto riesgo (puntaje T de densidad mineral ósea [DMO] en la cadera disminuido, puntaje de riesgo de fracturas elevado, antecedentes de fracturas osteoporóticas mayores o de fracturas con el tratamiento, mujeres de edad avanzada), considerar la continuidad de la terapia oral durante 10 años y de la intravenosa durante 6 años, como máximo, con evaluaciones periódicas. En los pacientes que interrumpen el tratamiento, la duración óptima desde la interrupción hasta el reinicio se desconoce.

Los autores efectuaron una reseña sistemática y metanálisis para evaluar las pruebas disponibles acerca del efecto de la interrupción planificada de los tratamientos antiosteoporóticos sobre la DMO y el riesgo de fracturas a fin de orientar las decisiones terapéuticas.

### Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica hasta 2018 en las bases de datos *PubMed*, *Embase* y *Cochrane Library* de los estudios clínicos controlados y de cohorte que hubieran evaluado el efecto de la interrupción del tratamiento antiosteoporótico sobre la DMO y el riesgo de fracturas. También se revisaron las citas bibliográficas de los artículos de interés. Los criterios de inclusión fueron pacientes con osteoporosis u osteopenia que recibieron tratamiento antiosteoporótico por lo menos durante 3 años; dos grupos: uno de continuidad de la terapia y otro de interrupción planificada de esta; efectos en ambos grupos en la DMO y riesgo de fracturas. Se excluyeron las publicaciones que tenían los datos duplicados. No se aplicaron criterios de exclusión en cuanto a la información sociodemográfica, el idioma de la publicación o el país de origen.

De los ensayos incluidos, se obtuvo información sobre las características sociodemográficas de los participantes, el número de estos, el año de publicación, el lugar del estudio, la medicación evaluada, las fuentes de financiamiento, la duración del tratamiento y la interrupción planificada de este, la DMO y el riesgo de

fracturas, los efectos adversos y las posibles fuentes de sesgo.

Las características de los estudios incluidos se describieron cualitativamente. Se evaluó el riesgo de sesgo. Para calcular las estimaciones sumarias del tamaño del efecto se realizó un metanálisis de efectos aleatorizados con el método de DerSimonian y Laird.

## Resultados

Cumplieron con los criterios de inclusión 13 registros que informaron los resultados de 8 estudios, de los cuales 4 fueron aleatorizados y controlados y 4, de cohorte retrospectivos. De los ensayos aleatorizados y controlados, 2 evaluaron el alendronato, uno el ácido zoledrónico y uno el etidronato, mientras que el alendronato predominó en todos los estudios de cohorte. Las investigaciones se publicaron entre 1997 y 2018 y todas se efectuaron en mujeres. Todos, excepto un ensayo, se realizaron en los Estados Unidos y el número de participantes osciló entre 166 y 156 236. Todas las investigaciones evaluaron el uso continuo contra la interrupción programada de los bisfosfonatos.

Todos los estudios clínicos aleatorizados y controlados incluidos informaron los efectos del tratamiento y su interrupción en cuanto a la DMO y el riesgo de fracturas, en tanto los ensayos de cohorte sólo se refirieron al riesgo de fracturas. Todos los ensayos clínicos controlados y aleatorizados informaron los efectos adversos, mientras que no lo hizo ninguno de los de cohorte. Todos los estudios controlados y aleatorizados y uno de los de cohorte informaron el financiamiento de la industria farmacéutica.

De los estudios clínicos aleatorizados y controlados, el *Fracture Intervention Trial Long-term Extension* (FLEX) evaluó a 1099 mujeres posmenopáusicas que recibieron alendronato por un promedio de 5 años y fueron asignadas al azar a 5 años adicionales de alendronato o a placebo. Las mujeres que continuaron con el tratamiento con alendronato tuvieron un riesgo relativo significativamente inferior de fracturas vertebrales clínicas (riesgo relativo [RR] 0.45; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.24 a 0.85) en comparación con las que interrumpieron el tratamiento. Esta investigación también demostró que en las participantes sin fracturas vertebrales al inicio, el riesgo de sufrir estas fracturas se redujo de manera significativa en aquellas con puntajes T de DMO en el cuello femoral de -2.5 o menos en las que continuaron con el tratamiento, en comparación con quienes lo interrumpieron (RR 0.50; IC 95%: 0.026 a 0.96; diferencia de riesgo -13.32%).

En las extensiones del ensayo FLEX a los 3 estudios clínicos en fase III sobre el alendronato en la osteoporosis, no se encontraron diferencias significativas entre las mujeres que recibieron el fármaco 5 años más después de un tratamiento inicial de 5 años, en comparación con las que lo interrumpieron, con respecto a las fracturas vertebrales morfológicas nuevas.

En los estudios de extensión *Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once Yearly-*

*Pivotal Fracture Trial* (HORIZON-PFT) que evaluaron la continuidad contra la interrupción del ácido zoledrónico luego de un período de tratamiento inicial de 3 a 6 años, las personas que recibieron el fármaco durante 3 años más (total 6 años) tuvieron significativamente menos fracturas vertebrales morfológicas que las que recibieron el fármaco activo durante 3 años más 3 años de placebo (*odds ratio* 0.51; IC 95%: 0.26 a 0.95). También, los análisis de subgrupos indicaron que hubo una reducción significativa en el riesgo de fracturas vertebrales morfológicas en las mujeres con puntajes T de DMO de -2.5 o menos en el cuello femoral o la cadera total al inicio que recibieron alendronato por 6 años, pero no en aquellas con puntajes T superiores.

En los estudios de cohorte, el metanálisis de los *hazard ratios* (HR) de fracturas de cadera y de cualquier fractura osteoporótica clínica de las personas que interrumpieron el tratamiento con bisfosfonatos después de un período terapéutico inicial de 3 años indicó que no hubo diferencias con las que continuaron con el tratamiento (HR 1.09; IC 95%: 0.87 a 1.37 para las fracturas de cadera y HR 1.13; IC 95%: 0.75 a 1.10 para cualquier fractura clínica).

## Discusión y conclusión

Según sus autores, esta reseña sistemática se vio limitada por el escaso número de estudios incluidos; por el tamaño relativamente pequeño de las muestras de los estudios, en especial los aleatorizados y controlados; por el hecho de que la mitad de las investigaciones correspondieron a estudios de cohorte con limitaciones metodológicas, y porque todas las investigaciones incluidas tuvieron un riesgo poco claro de sesgo.

Además, sólo se pudo realizar un metanálisis de los desenlaces relacionados con las fracturas de los datos correspondientes a los estudios de cohorte, ya que las características de los ensayos clínicos y los datos informados en ellos no fueron lo suficientemente similares para permitir un metanálisis.

El alendronato fue el bisfosfonato más evaluado en la mayoría de las investigaciones incluidas y ningún estudio analizó otros tratamientos antiosteoporóticos como el denosumab o incluyó a varones. De modo que los datos del presente artículo son específicos para los bisfosfonatos y para las mujeres.

A pesar de las limitaciones señaladas, los datos obtenidos indican que parece razonable interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos después de 3 a 5 años de terapia inicial en las mujeres que no tienen disminución de los puntajes T de DMO en la cadera después del período terapéutico inicial. La información también indica un riesgo inferior de fracturas vertebrales clínicas con 10 años de tratamiento con alendronato en comparación con 5 años y un riesgo inferior de fracturas vertebrales morfológicas con 6 años de tratamiento con ácido zoledrónico en lugar de 3 años.



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

Los análisis de subgrupos indicaron que las personas que probablemente se beneficien con la reducción del riesgo de fracturas vertebrales con la continuidad del tratamiento más allá del período inicial de 3 a 5 años son aquellas con un puntaje T de DMO disminuido en la cadera después del período terapéutico inicial. Los datos son insuficientes para avalar la continuidad de los bisfosfonatos tras un período terapéutico inicial de 3 a 5 años en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159702](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159702)

## 5 - Vitamina D y Enfermedad Renal

Keung L, Perwad F

University of California San Francisco, San Francisco, EE.UU.

[*Vitamin D and Kidney Disease*]

**Bone Reports** 9:93-100, Dic 2018

*Esta reseña se centra en el papel de la vitamina D en la fisiopatología y el enfoque diagnóstico y terapéutico del trastorno óseo y mineral asociado con la enfermedad renal crónica.*

El calcio es el electrolito más abundante en los seres humanos. Desde el nacimiento hasta los 20 años el contenido de calcio aumenta 40 veces cuando el esqueleto alcanza su densidad y tamaño completos, y la retención aproximada es de 150 a 200 mg por día, hasta representar en los adultos el 2% del peso corporal o 1300 g. El fósforo es cerca del 0.6% del peso corporal al nacer y el 1% en los adultos. En las personas en crecimiento debe haber un equilibrio positivo entre el calcio y el fósforo para cumplir el crecimiento y la consolidación esquelética. En cambio, en los adultos, el equilibrio entre el calcio y el fósforo debe ser de 0 una vez alcanzado el pico de masa ósea, mientras que se vuelve levemente negativo con el envejecimiento en la medida en que se pierde hueso. La deficiencia de calcio y fósforo provoca raquitismo en los niños y osteomalacia en niños y adultos. La homeostasis del calcio y el fósforo es esencial para el control del equilibrio de ambos minerales tanto en la salud como en la enfermedad. Los niveles circulantes de vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), dependen de la producción renal y, en la enfermedad renal crónica (ERC), su metabolismo se altera, lo que contribuye al trastorno óseo y mineral asociado con la ERC (TOM-ERC).

La fisiopatología de este trastorno es compleja y comprende las interacciones entre las hormonas que regulan la biología esquelética y la homeostasis del calcio y el fósforo. La hormona paratiroidea (PTH), la

1,25(OH)<sub>2</sub>D y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) son los principales reguladores de la homeostasis mineral y ósea en la ERC y la ruptura de las interrelaciones entre esas hormonas, a medida que declina la función renal, es responsable de las consecuencias adversas sobre diversos órganos como el esqueleto, el corazón y el sistema vascular. El tratamiento del TOM-ERC se basa en restaurar la interrelación entre esas hormonas para mantener la homeostasis normal del calcio y el fósforo. Esta reseña se centra en el papel de la vitamina D en la fisiopatología y el enfoque diagnóstico y terapéutico del TOM-ERC.

### Fisiopatología

Las acciones clásicas de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, uno de los reguladores hormonales principales del metabolismo del calcio y el fósforo, comprenden el estímulo de la absorción de ambos elementos en el intestino para mantener las concentraciones plasmáticas en niveles suficientes para el crecimiento normal y la mineralización del hueso. Esta hormona tiene acciones directas sobre el hueso, el riñón, la piel, la glándula paratiroidea y otros tejidos diferentes del metabolismo mineral. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D es producida principalmente en el túbulo proximal renal por la enzima mitocondrial 25-hidroxitamina D-1-alfa-hidroxilasa; aunque se detectó actividad enzimática en los queratinocitos, macrófagos y osteoblastos. La 1-alfa-hidroxilación de la 25-hidroxitamina D, la forma más abundante de la vitamina D en la sangre con mínima capacidad de unión al receptor de vitamina D y de desencadenar una respuesta biológica, es el paso limitante en la bioactivación de la vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) y su actividad enzimática está estrechamente regulada por la PTH, el calcio, el fósforo, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D y el FGF23. El riñón y los intestinos son los sitios principales de inactivación de la vitamina D por su mayor contenido en 24-hidroxilasa, la enzima responsable de la inactivación.

El FGF23 es un péptido circulante derivado del hueso que actúa principalmente sobre el riñón para regular la homeostasis del fósforo y de la vitamina D. Este péptido inhibe el cotransporte tubular de fosfato y provoca fosfatúria y concentraciones séricas disminuidas de fósforo, suprime la producción renal y disminuye los niveles séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D al estimular a la 24-hidroxilasa. Los ensayos en animales y en seres humanos indicaron que la razón principal de la deficiencia de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en los estadios iniciales de la ERC se debe probablemente al aumento en las concentraciones de FGF23, mientras que la pérdida de la masa de nefronas se produce en estadios ulteriores de la ERC.

La deficiencia de 1,25(OH)<sub>2</sub>D contribuye a la patogenia del TOM-ERC con la producción de hiperparatiroidismo secundario y alteraciones esqueléticas y en el sistema cardiovascular. Por ende, la corrección de la deficiencia de 1,25(OH)<sub>2</sub>D es un componente clave en la prevención y el tratamiento del TOM-ERC.

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

## TOM-ERC

El término TOM-ERC fue acuñado en 2006 por la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) y se definió como un trastorno sistémico del metabolismo mineral y óseo secundario a la ERC. El TOM-ERC se manifiesta por una o una combinación de las siguientes: A) alteraciones del calcio, el fósforo, la PTH o el metabolismo de la vitamina D; B) alteraciones del recambio óseo, la mineralización, el volumen, el crecimiento lineal o la fuerza, y C) calcificación vascular o de otros tejidos blandos. Con respecto al punto A, el hiperparatiroidismo secundario es un componente del TOM-ERC que comienza en etapas iniciales de la ERC y su prevalencia aumenta en tanto se deteriora la función renal. A medida que disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG), la alteración que primero se detecta clínicamente, tanto en adultos como en niños, es el aumento en los niveles plasmáticos de FGF23, aunque se desconocen los mecanismos involucrados en el aumento de su producción ósea. Las concentraciones de FGF23 se incrementan cuando la TFG disminuye por debajo de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; cuando desciende por debajo de 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> se observa un descenso en los niveles séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D y un incremento de los niveles de PTH. La deficiencia de 1,25(OH)<sub>2</sub>D es el principal promotor del hiperparatiroidismo secundario al inducir la hiperplasia de la glándula paratiroides y el aumento en la síntesis de PTH. Todos estos cambios ocurren mucho tiempo antes de que sean evidentes el aumento de los niveles séricos de fósforo y la hipocalcemia y, por ende, las concentraciones séricas de calcio y fósforo no son biomarcadores confiables para la detección del TOM-ERC en los estadios iniciales. En relación con el punto B, cabe señalar en primer lugar que el término "osteodistrofia renal" se reserva para definir las alteraciones en la morfología ósea asociadas con la ERC y sólo puede diagnosticarse por biopsia ósea. No obstante, en la práctica clínica, las biopsias óseas son infrecuentes y para evaluar la salud ósea y orientar el tratamiento se utilizan marcadores indirectos como la PTH, el calcio y el fósforo, a pesar de su escasa sensibilidad o especificidad en el diagnóstico de la enfermedad ósea asociada con la ERC. Tanto en los adultos como en los niños, la enfermedad ósea se produce en la ERC en estadio 2 (TFG entre 60 y 89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). La 1,25(OH)<sub>2</sub>D regula la mineralización ósea mediante el control de la homeostasis del calcio y el fósforo y la regulación de la producción de PTH y FGF23, además de tener un efecto directo sobre la diferenciación y la función de los condrocitos, la mineralización ósea, el volumen y el recambio al regular la actividad osteoblástica y osteoclástica. El objetivo terapéutico en la ERC, con la administración de vitamina D y calcitriol, es normalizar la homeostasis del calcio y el fósforo, suprimir la PTH y mantener una salud esquelética óptima. Por último, con respecto al punto C, las calcificaciones vasculares aparecen en las primeras etapas de la ERC y su prevalencia aumenta a medida que la TFG declina. Un 80% de los adultos en

diálisis tienen calcificación de la arteria coronaria. La fisiopatología de la calcificación vascular en la ERC es única en cuanto a que el proceso se limita a la túnica media de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre.

## Diagnóstico y tratamiento del TOM-ERC

Las normas de la KDIGO publicadas en 2017 recomiendan el control de los niveles séricos de calcio, fosfato y PTH y de la actividad de la fosfatasa alcalina en la ERC estadio G3a en los adultos (45–59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y estadio G2 en los niños (60–89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Se carece de información clínica suficiente para brindar recomendaciones precisas sobre los valores deseables de calcio, fósforo y PTH para mantener la salud ósea y evitar las complicaciones cardiovasculares. Las recomendaciones actuales indican la necesidad de evaluar los factores modificables cuando los niveles de PTH están por encima del límite superior de lo normal y comenzar el tratamiento cuando se encuentran en ascenso o persisten por encima de ese límite.

Las recomendaciones para el tratamiento del TOM-ERC señalan la utilización de un enfoque combinado dirigido a reducir las concentraciones séricas de fosfato mediante la restricción alimentaria de este y la terapia quelante del fosfato; mantener los niveles séricos de calcio dentro de los límites normales y suprimir la producción de PTH con agonistas del receptor de vitamina D (calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol y alfacalcidol) o calcimiméticos y suplementos con vitamina D para corregir la deficiencia de vitamina D, frecuente en los pacientes con ERC, con una prevalencia del 30% al 60% en la enfermedad en estadios 3 a 5.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/159703](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/159703)

## 6 - Riesgo de Fracturas y Densidad Mineral Ósea Disminuida en Adultos con Enfermedades Inflamatorias Intestinales. Una Reseña Bibliográfica Sistemática con Metanálisis

Szafors P, Che H, Lukas C y col.

University of Montpellier, Nimes University Hospital, Nimes, Francia

[Risk of Fracture and Low Bone Mineral Density in Adults with Inflammatory Bowel Diseases. A Systematic Literature Review with Meta-Analysis]

*Osteoporosis International* 1-9, Ene 2019

*La presente reseña sistemática con metanálisis demostró una asociación significativa entre el riesgo de fracturas óseas, en especial las vertebrales, y las enfermedades inflamatorias intestinales, así como un descenso significativo de la densidad mineral ósea en este tipo de pacientes, en comparación con los controles sanos.*

Las enfermedades intestinales inflamatorias (EII) comprenden la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad

de Crohn (EC). Se caracterizan por manifestaciones gastrointestinales, como diarrea, dolor abdominal y desnutrición; manifestaciones extradigestivas, cutáneas y articulares (40% de los casos), y comorbilidades (densidad mineral ósea [DMO] disminuida y osteoporosis). La EC es una inflamación regional predominantemente del yeyuno y del íleon, pero puede afectar todo el intestino y provocar malabsorción, mientras que la CU afecta sólo el colon distal. El impacto de las EII sobre la calidad del hueso se asocia con deficiencias nutricionales, estado inflamatorio crónico, movilidad limitada, actividad física y tratamientos instituidos, en especial, los corticosteroides. Hay controversias y heterogeneidad entre los estudios con respecto a un aumento del riesgo de fracturas en las EII, principalmente debido al escaso tamaño de las muestras, la diferente distribución geográfica y la heterogeneidad de las poblaciones analizadas (uso de corticosteroides, duración de la enfermedad).

Los autores realizaron una reseña sistemática con metanálisis para determinar el efecto de las EII sobre el riesgo de fracturas osteoporóticas y los cambios en la DMO en los pacientes con EII con respecto a los controles sanos.

## Métodos

El estudio se realizó en concordancia con las normas de la *Cochrane Collaboration* y los hallazgos se informaron según las normas PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Se efectuó una búsqueda bibliográfica de los artículos en inglés y francés sobre la incidencia de fracturas o mediciones de DMO en los pacientes adultos con EII publicados hasta febrero de 2017 en Medline, Embase y *Cochrane Library*. También se revisaron los resúmenes de los congresos de *American College of Rheumatology* (ACR), *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) y *European League Against Rheumatism* (EULAR), así como las referencias bibliográficas de los artículos de interés. El metanálisis incluyó estudios de cohorte controlados que informaron la incidencia de fracturas en adultos con EII y controles sanos concordantes en edad y sexo. Se consideraron las fracturas osteoporóticas, en especial de cadera, vertebrales, muñeca y brazo, provocadas por traumatismos leves o menores. La DMO se evaluó por absorciometría dual de rayos X (DXA). Las decisiones para la inclusión de los ensayos se realizaron por consenso entre 2 investigadores independientes. Se recolectó la información referida a los estudios (primer autor, año de publicación, revista, país), los métodos (diseño del estudio, población), las características de los pacientes (edad, sexo, índice de masa corporal, factores de riesgo de osteoporosis), las características de la enfermedad (duración, tipo, localización, tratamiento),

las fracturas (osteoporóticas por traumatismos de mediana o baja energía) y las mediciones de DMO (cuello femoral, cadera total, columna lumbar).

Para la evaluación de la calidad de los estudios no aleatorizados en el metanálisis se utilizó la escala de Newcastle Ottawa.

Se realizó un metanálisis con el enfoque de varianza inversa para estimar los *odds ratio* (OR) agrupados y los *risk ratios* (RR) agrupados, con los intervalos de confianza (IC) del 95%. Los resultados para la DMO y los puntajes Z se evaluaron por la diferencia promedio entre los pacientes con EII y los controles con los IC. La heterogeneidad se determinó con la prueba *Q* de Cochrane y el estadístico *I*<sup>2</sup>. En el caso de heterogeneidad se utilizó un modelo de efectos aleatorios, mientras que el sesgo de publicación se evaluó por los gráficos en embudo, confirmados por la prueba de regresión de Egger. Un valor de *p* < 0.05 se consideró significativo.

## Resultados

Cumplieron los criterios de inclusión 24 artículos, 10 de los cuales informaron la incidencia de fracturas y, 16, el valor de DMO en los pacientes con EII y los controles sanos. Las investigaciones incluidas tuvieron una calidad alta (*n* = 20) o moderada (*n* = 4). El gráfico en embudo no mostró un sesgo de publicación, que se confirmó con la prueba de regresión de Egger.

El metanálisis sobre el riesgo de fracturas comprendió 9 estudios (203 193 controles sanos y 42 568 pacientes con EII), de los cuales 5 especificaron el tipo de fracturas (cadera, muñeca, vértebras, tobillos y costilla). La edad promedio de los pacientes con EII osciló entre 33.4 y 48.9 años y el 52% fueron mujeres; en los controles sanos la edad osciló entre 33.5 y 48.5 años y el 52.4% fueron mujeres. Entre los pacientes con EII, hubo 2065 fracturas. El riesgo global de fracturas fue significativamente superior en las personas con EII en comparación con los controles sanos (RR = 1.38; IC 95%: 1.11 a 1.73, *p* = 0.005; *I*<sup>2</sup> = 89%, *p* < 0.00001). Los resultados permanecieron como significativos cuando se estratificó por el tipo de EII (CU: RR = 1.24; IC 95%: 1.04 a 1.48, *p* = 0.02; *I*<sup>2</sup> = 67%; EC: RR = 1.28; IC 95%: 1.17 a 1.40, *p* < 0.0001; *I*<sup>2</sup> = 20%). Cuatro estudios se centraron en las fracturas vertebrales, todas confirmadas radiológicamente, con 214 fracturas en 15 922 individuos con EII y 262 en 46 474 controles. El aumento del riesgo de fracturas vertebrales fue significativo en las personas con EII, pero no para otros sitios (OR = 2.26; IC 95%: 1.04 a 4.90, *p* < 0.004). Los resultados permanecieron como significativos cuando se estratificó por el tipo de EII (CU: OR = 1.59; IC 95%: 0.43 a 5.88, *p* = 0.49 y EC: OR = 0.79; IC 95%: 0.25 a 2.50, *p* = 0.68). Cuatro ensayos se centraron en las fracturas de cadera (cuello de fémur o fémur), con un número de 764 en 32 365 pacientes con EII (377 con CU y 315 con EC) y 2154 en 129 340 controles sanos. El riesgo de fracturas de cadera aumentó, aunque no significativamente, en los individuos con EII (OR = 1.29; IC 95%: 0.84 a 1.96, *p* = 0.24) y no se



incrementó cuando se realizó la estratificación por el tipo de EII (CU: OR = 1.59; IC 95%: 0.43 a 5.88,  $p = 0.49$  y EC: OR = 0.79; IC 95%: 0.25 a 2.50,  $p = 0.68$ ). Cuatro investigaciones se focalizaron en las fracturas de muñeca, con 167 fracturas en 15 862 pacientes con EII y 774 en 46 470 controles. El riesgo de fracturas de muñeca no aumentó en las personas con EII (OR = 0.82; IC 95%: 0.34 a 1.96,  $p = 0.06$ ) ni por el tipo de EII (CU: OR = 0.92; IC 95%: 0.28 a 2.99,  $p = 0.89$ ; EC: OR = 0.95; IC 95%: 0.78 a 1.16,  $p = 0.62$ ). Tres estudios se centraron en las fracturas humerales, con 189 fracturas en 15 815 pacientes con EII y 506 en 46 423 controles. El riesgo de fracturas humerales no aumentó con la EII (OR = 1.07; IC 95%: 0.91 a 1.27,  $p = 0.41$ ) y, aunque sí lo hizo cuando se estratificó por el tipo de enfermedad, la diferencia no fue significativa (CU: OR = 3.88; IC 95%: 0.29 a 51.36,  $p < 0.30$ ; EC: OR = 1.94; IC 95%: 0.49 a 7.62,  $p = 0.34$ ).

El metanálisis de los cambios en la DMO comprendió 16 estudios, con un total de 1338 pacientes con EII (edad promedio 33.5 a 47.6 años, 49% mujeres) y 808 controles sanos (edad promedio 30.3 a 47.2 años, 53% mujeres). La DXA mostró una disminución significativa en la media de la DMO y en los puntajes Z en los pacientes con EII con respecto a los controles sanos en todos los sitios evaluados (cuello femoral, fémur total y columna lumbar L1-L4), con una diferencia promedio de  $-0.06 \text{ g/cm}^2$  en la columna lumbar,  $-0.04 \text{ g/cm}^2$  en el cuello femoral y  $-0.08 \text{ g/cm}^2$  en el fémur total.

## Discusión y conclusión

Los resultados de esta reseña sistemática con metanálisis confirmaron una asociación significativa entre las fracturas osteoporóticas y la EII. En total, el riesgo de fracturas fue un 38% superior en los pacientes con EII en comparación con la población general, fue sólo significativo para las fracturas vertebrales y fue más del doble con respecto a los controles sanos cuando se estratificó por el tipo de fractura. Además, la DMO promedio fue inferior en los individuos con EII en comparación con los controles sanos en la columna lumbar, el cuello femoral y el fémur total, diferencias clínicamente relevantes, dado que la DMO es uno de los principales factores predictivos de fracturas osteoporóticas.

Estos hallazgos pueden explicarse por diversos factores, como la inflamación sistemática asociada con las EII que afecta el metabolismo óseo por la acción de las citoquinas proinflamatorias. Asimismo, el tratamiento con corticosteroides es un factor de riesgo de fracturas osteoporóticas; el sedentarismo y la malabsorción, con deficiencias de vitamina D y K y calcio, influyen sobre la pérdida ósea y el daño óseo, respectivamente.

Según los autores, la suya es la reseña sistemática con metanálisis más reciente y la primera en demostrar un aumento en el riesgo de fracturas en los pacientes con EII. Las limitaciones principales fueron la heterogeneidad significativa en las poblaciones

estudiadas y la juventud de los participantes con EII, lo que pudo afectar los resultados, ya que algunos tipos de fracturas, como las de la cadera, tienden a ocurrir en las personas mayores.

En conclusión, la presente reseña sistemática con metanálisis demostró una asociación significativa entre el riesgo de fracturas óseas, en especial las vertebrales, y las EII, así como un descenso significativo en la media de la DMO y los puntajes Z en este tipo de pacientes en comparación con los controles sanos.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/159704](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/159704)

## 7 - Cirugía Bariátrica y Riesgo de Fracturas

Axelsson K, Werling M, Lorentzon M y col.

**Journal of Bone and Mineral Research** 33(12):2122-2131, Dic 2018

En los adultos norteamericanos, la prevalencia de obesidad, definida en presencia de un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, es cercana al 38%. La obesidad aumenta de manera considerable el riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular y mortalidad. En este contexto, la cirugía bariátrica se indica cada vez con mayor frecuencia. Aunque la gastrectomía en manga ha ganado popularidad en los últimos tiempos, la derivación gástrica en Y de Roux (derivación [bypass] gástrica [DG]) es el procedimiento más utilizado por su eficacia, la pérdida sostenida de peso, los beneficios metabólicos y la mejora de la supervivencia. Sin embargo, ejerce efectos perjudiciales sobre el esqueleto. Después de la cirugía, los marcadores de resorción ósea aumentan y la densidad mineral ósea (DMO) disminuye. Numerosos estudios refirieron un aumento del riesgo de fracturas en los pacientes sometidos al procedimiento, pero en ninguno de ellos se efectuaron comparaciones con sujetos obesos de control. Los efectos mecánicos asociados con la pérdida de peso y el hiperparatiroidismo secundario atribuible a la deficiencia de vitamina D serían los principales mecanismos fisiopatogénicos involucrados en el deterioro de la salud ósea en los pacientes sometidos a DG. La diabetes es un factor de riesgo de fracturas; en los pacientes con diabetes, la DMO se reduce luego de la DG, pero se desconoce el papel de la diabetes sobre el riesgo de fracturas posterior al procedimiento.

Las fracturas por fragilidad son muy frecuentes y se asocian con consecuencias desfavorables para los enfermos (menor movilidad y aumento de la mortalidad) y para los sistemas de salud. En el presente estudio de 77 942 pacientes se determinó si la DG en sujetos obesos, con diabetes o sin ella, se relaciona con el riesgo de fracturas y si este riesgo, luego de la intervención, tiene que ver con la pérdida de peso o el aporte inadecuado de calcio y vitamina D.

Los pacientes adultos con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> sometidos a DG se clasificaron según la presencia o la ausencia de diabetes. Los diabéticos sometidos a DG se compararon con sujetos obesos con diabetes en modelos con puntajes de propensión. Los sujetos con DG sin diabetes fueron comparados con pacientes obesos sin diabetes. Mediante modelos de Cox de variables múltiples se estimaron los riesgos de fracturas en cada grupo.

La información se obtuvo a partir de diversos registros poblacionales de Suecia: el *Scandinavian*

*Obesity Surgery Register*, el *National Diabetes Register* (NDR) y el *National Patient Register* (NPR). Los puntajes de propensión permitieron la comparación de muestras homogéneas en las variables relacionadas con la obesidad, el riesgo de fracturas y las contraindicaciones para la cirugía. En el caso de los sujetos con diabetes, también se consideraron la talla, el peso y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>). El diagnóstico de diabetes se estableció en los enfermos con glucemia en ayunas  $\geq 7$  mmol/l, HbA<sub>1c</sub>  $\geq 48$  mmol/mol, diagnóstico previo de diabetes o en tratamiento con hipoglucemiantes.

A partir del NPR se identificaron las fracturas no atribuibles a enfermedades malignas (a excepción de las del cráneo), de manera independiente del tipo de traumatismo. También se tuvieron en cuenta el riesgo de fracturas en localizaciones esqueléticas específicas y el riesgo de caídas sin fracturas. Se calculó el índice de comorbilidades de Charlson; los tratamientos indicados entre 2005 y 2014 se obtuvieron del *Swedish Prescribed Drug Register*. Para los puntajes de propensión se consideraron 63 variables, incluidas la edad (intervalos de 5 años), el sexo, el mes de inclusión (tres intervalos), los antecedentes clínicos, los tratamientos que aumentan el riesgo de fracturas y las contraindicaciones para la cirugía. Se estimaron las diferencias estandarizadas antes y después de la aplicación de los puntajes de propensión. Los índices crudos de eventos se calcularon a partir del número de episodios y el número de personas/años (PA) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de p se obtuvieron con modelos de regresión de Poisson.

En los modelos de regresión de Cox se consideró la duración del seguimiento para cada paciente, hasta el fallecimiento, la emigración o el final del período de observación (31 de diciembre de 2014). Se analizaron las fracturas de cualquier tipo y las fracturas en diversas localizaciones, como también las lesiones por caídas, sin fracturas. En los modelos de supervivencia se calcularon los *hazard ratios* (HR) con IC 95%. Los modelos de Cox se repitieron según el momento en el que se determinó el peso durante el seguimiento (6 semanas, 12 meses y 24 meses) y el aporte de calcio y vitamina D. Los valores de p < 0.05 se consideraron significativos.

La muestra para los análisis incluyó a 38 971 sujetos sometidos a DG (7727 con diabetes y 31 213 sin ella) e igual número de controles obesos. Para la totalidad de los 77 942 enfermos, la mediana del seguimiento fue de 3.1 años (rango intercuartílico 1.7 a 4.6), en tanto que la duración total del seguimiento fue de 251 310 PA.

En la semana 6 y en los meses 12 y 24, la pérdida promedio de peso en los sujetos con diabetes sometidos a DG fue de 17.4 kg (desviación estándar [DE] = 6.9 kg), 35.5 kg (DE = 12.3) y 35.1 kg (DE = 14.1) kg, con índices de descenso del 2.4%, 10.4% y 36.1%, en ese orden. En los pacientes no diabéticos sometidos a DG, la pérdida promedio de peso fue de 17.6 kg (DE = 6.6), 39.3 kg (DE = 11.9) y 39.9 kg (DE = 13.7) kg, con

índices de descenso de 3.8%, 11.9% y 34.6%. La cirugía se asoció con un mayor riesgo de fracturas en cualquier localización en los enfermos con diabetes o ella (modelos de Cox sin ajuste, HR = 1.26; IC 95%: 1.04 a 1.52;  $p = 0.01$ , y HR = 1.31; IC 95%: 1.17 a 1.46;  $p < 0.001$ , respectivamente); las asociaciones persistieron en los modelos de variables múltiples. El riesgo de fracturas graves por osteoporosis también aumentó, con independencia de la presencia o la ausencia de diabetes. En cambio, el riesgo de fracturas de brazo solo aumentó en los enfermos sin diabetes, pero en ellos el riesgo de fracturas de pierna fue significativamente más bajo.

En el modelo de supervivencia paramétrica flexible se comprobó un riesgo significativamente inferior de cualquier tipo de fractura durante el primer año posterior a la DG en los enfermos sin diabetes; sin embargo, después del primer año, el riesgo de fracturas aumentó de manera progresiva, con independencia de la presencia o no de diabetes.

El riesgo de mortalidad fue más bajo en los pacientes con diabetes o no sometidos a DG (47% y 45% menos, respectivamente, en comparación con los controles). Por el contrario, el riesgo de daños por caídas sin fracturas fue 26% y 24% más alto en los enfermos con diabetes o sin ella, respectivamente, sometidos a DG (HR = 1.26; IC 95%: 1.04 a 1.52, y HR = 1.24; IC 95%: 1.12 a 1.38), en comparación con los controles.

Durante el primer año posterior a la cirugía, el 75% de los enfermos sin diabetes recibieron tratamiento con calcio y vitamina D, en comparación con el 3.1% de los controles (74% y 4.3%, en el mismo orden, para los enfermos con diabetes). El porcentaje de enfermos operados que recibieron suplementos se redujo rápidamente después del primer año. La dosis promedio de calcio y vitamina D durante el primer año que siguió a la cirugía no se asoció significativamente con el riesgo de fracturas en cualquier localización en los enfermos con diabetes (HR = 1.15; IC 95%: 0.89 a 1.5) y sin ella (HR = 1.09; IC 95%: 0.91 a 1.29). Al considerar las dosis anuales promedio de calcio y vitamina D, no se observaron vinculaciones entre el aporte de calcio y vitamina D y el riesgo de fracturas en cualquier localización (pacientes con diabetes, HR = 0.99; IC 95%: 0.76 a 1.29; enfermos sin diabetes, HR = 1.03; IC 95%: 0.88 a 1.22).

Se determinó el riesgo de fracturas en cualquier localización esquelética por cada 10 kg menos de peso a partir del año de la cirugía. En los pacientes con diabetes no se observaron asociaciones significativas; en cambio, en los enfermos sin diabetes el riesgo de cualquier fractura fue más bajo (HR = 0.91; IC 95%: 0.85 a 0.98, por cada 10 kg de pérdida de peso después del año). En el análisis de la pérdida de peso por terciles, luego del año, no se encontraron asociaciones entre la DG en los pacientes con diabetes y el riesgo de fracturas. Sin embargo, en los pacientes sin diabetes, los grupos con pérdida intermedia y más alta de peso tuvieron, cada uno, 22% menos riesgo de cualquier tipo de fracturas en comparación con el tercil con menor pérdida de peso.

En el presente estudio, los pacientes obesos sometidos a DG tuvieron un aumento del riesgo de sufrir cualquier tipo de fractura, fracturas graves por osteoporosis y fracturas de cadera durante el seguimiento de 3.1 años, con independencia de la presencia o la ausencia de diabetes. Además, el riesgo pareció aumentar con el tiempo. Los mecanismos responsables de estas observaciones todavía no se conocen.

Se constató que la mayor pérdida de peso no se asoció con un aumento más importante del riesgo de fracturas en cualquier localización, de modo que la pérdida de peso y el aumento del riesgo de fracturas después de la cirugía no serían atribuibles a la reducción de la carga mecánica. En los estudios previos se halló una pérdida sostenida de la masa ósea hasta 3 y 5 años después de la DG, mucho después de que la reducción de peso había cesado. Tampoco se encontraron asociaciones entre el riesgo de fracturas y el aporte de calcio y vitamina D; por lo tanto, la ingesta y la absorción inapropiadas de estos micronutrientes tampoco explicarían el aumento del riesgo. En un estudio previo se comprobó pérdida de peso y mayor recambio óseo luego de la DG, en ausencia de signos de hiperparatiroidismo secundario.

Por su diseño particular, el presente estudio fue el único con suficiente poder estadístico para analizar el riesgo de fracturas en pacientes obesos sometidos a DG, respecto de sujetos obesos, y el primero en considerar el estado de diabetes, el cual afecta el riesgo de fracturas y es modificado por la DG. La aplicación de puntajes de propensión permitió la comparación de grupos homogéneos.

En conclusión, la cirugía de DG se asocia con mayor riesgo de fracturas, el cual se incrementa en el transcurso del tiempo y no se relaciona con la magnitud de la pérdida de masa ósea o el aporte de calcio y de vitamina D luego de la intervención. Después de la cirugía también se halló un aumento del riesgo de sufrir lesiones por caídas, lo que podría contribuir al mayor riesgo de fracturas.

 Información adicional en [www.sicssalud.com/dato/resiic.php/159690](http://www.sicssalud.com/dato/resiic.php/159690)

## 8 - Ejercicios de Alta Intensidad en Mujeres Posmenopáusicas con Masa Ósea Baja o Muy Baja

*Watson S, Weeks B, Beck B y col.*

**Osteoporosis International** 1-8, Ene 2019

Las fracturas vertebrales se observan en un 20% de las mujeres con osteoporosis y representan el 48% de los casos de cifosis en las mujeres posmenopáusicas. Se producen con frecuencia luego de la torsión o la flexión de la columna, o una combinación de ambas, sobre todo cuando se realiza de forma rápida o con cargas externas altas. Si bien el ejercicio es una estrategia positiva para mejorar la masa ósea, en los casos de

osteoporosis tradicionalmente se recomiendan los programas de ejercicios de intensidad baja a moderada debido al temor por la producción de fracturas por fragilidad. Sin embargo, la carga mecánica tiene el mayor potencial para la adaptación ósea cuando induce una gran magnitud de tensión mecánica o se aplica en tasas elevadas al hueso. El estudio *Lifting Intervention For Training Muscle and Osteoporosis Rehabilitation* (LIFTMOR) utilizó un programa de ejercicios de 8 meses en el que se aplicaron estos principios osteogénicos en mujeres posmenopáusicas con masa ósea baja o muy baja. Esta investigación demostró adaptaciones óseas altamente positivas, sin fracturas asociadas. El objetivo de los autores fue evaluar el riesgo de fracturas vertebrales durante un programa de ejercicios dirigidos al hueso, de alta intensidad, resistencia progresiva e impacto (AIRI) en mujeres posmenopáusicas con masa ósea baja o muy baja en el estudio LIFTMOR.

El presente informe comprende los hallazgos de un subanálisis del ensayo aleatorizado y controlado, a simple ciego, de intervención y de gran tamaño, LIFTMOR. Las participantes fueron distribuidas al azar a un programa de ejercicios AIRI supervisado o a uno no supervisado, de baja intensidad, realizado en el domicilio. El grupo asignado al programa de ejercicios AIRI comprendió 2 sesiones por semana de 30 minutos de duración, supervisadas, de entrenamiento de resistencia progresivo y ejercicios de carga de impacto en días no consecutivos. En las primeras 2 a 4 semanas se ejecutaron ejercicios de baja carga para asegurar la realización de una técnica adecuada de levantamiento y la familiarización con el programa de ejercicios. A partir de la semana 4, se aumentó la intensidad del ejercicio, de modo que para fines del segundo mes cada participante pudo realizar cómodamente los 3 componentes fundamentales de ejercicios (peso muerto, ponerse de cuclillas y levantamiento de peso por encima de la cabeza al 80%-85% de una repetición máxima por 5 grupos de 5 repeticiones). El programa de ejercicios del grupo control consistió en 2 sesiones de 30 minutos por semana de un entrenamiento de baja carga, que comprendió 10 minutos de caminata para el calentamiento, 4 tipos de estiramientos, 4 tipos de ejercicios de baja resistencia y 5 minutos de caminata para enfriamiento. La intensidad de los ejercicios de resistencia aumentó progresivamente hasta un máximo de 3 kg por cada ejercicio para una duración de 4 semanas. El criterio principal de valoración en el ensayo LIFTMOR fue la medición de la densidad mineral ósea (DMO) en el cuello femoral y la columna lumbar. El presente informe comprende observaciones de 51 de las 101 participantes del estudio LIFTMOR. Se incluyeron las personas en las que se realizó absorciometría dual de rayos X (DXA), con valoración de la funcionalidad vertebral lateral y la cuantificación del ángulo de Cobb

en las imágenes toracolumbares laterales. Los criterios de inclusión en el estudio LIFTMOR fueron mujeres posmenopáusicas de más de 60 años con una masa ósea disminuida (puntaje T inferior a -1 en la cadera o la columna lumbar), pero con un buen estado general de salud. Se permitió la participación de las mujeres con diagnóstico establecido de osteoporosis y antecedentes de fracturas vertebrales. La edad promedio de las participantes fue de  $64.1 \pm 4.1$  años y no hubo signos clínicos de fracturas vertebrales al inicio.

Al inicio y a los 8 meses se midieron la estatura; el peso; la magnitud de la cifosis con DXA y técnicas manuales; los ángulos de Cobb y la evaluación vertebral lateral por DXA toracolumbar lateral, y la identificación de fracturas vertebrales mediante el método semicuantitativo de Genant.

Se utilizaron estadísticas descriptivas para las características de las participantes, la biometría y todas las mediciones dependientes. Tanto los análisis por intención de tratar como por protocolo se realizaron con análisis de la varianza para medidas repetidas. Los valores de p de 0.05 se consideraron significativos.

Se incluyeron en el análisis 51 mujeres, 6 de las cuales se clasificaron como hipercifóticas (cifosis superior a  $60^\circ$  en posición de pie relajada) y, de ellas, 4 se incorporaron al grupo de intervención y 2 al grupo control. La única diferencia significativa entre los grupos al inicio fue que las participantes en el grupo de intervención presentaron mayor cifosis torácica.

Después de 8 meses, el grupo asignado al programa de ejercicios AIRI mostró una mayor reducción de la cifosis torácica en posición de pie en comparación con el grupo control ( $-6.7^\circ \pm 8.2^\circ$  contra  $-1.6^\circ \pm 8.1^\circ$ ;  $p = 0.031$ ; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]  $-10^\circ$  a  $-3.4^\circ$  contra  $-4.8^\circ$  a  $1.6^\circ$ ) en el análisis por intención de tratar. El análisis por protocolo también mostró una ventaja del grupo de intervención en la mejoría de la cifosis con respecto al grupo control. En ambos grupos se constataron mejorías dentro de cada uno de ellos en la cifosis en la postura de pie relajada. No hubo diferencias entre los grupos en la medición del ángulo de Cobb.

Al inicio, 17 participantes (33%) tuvieron fracturas vertebrales detectables (6 en el grupo de ejercicios AIRI y 11 en el grupo de control). Las localizaciones más frecuentes de las fracturas fueron en T7 (5/18), T8 (3/18) y L4 (3/18) y la morfología en forma de cuña fue la más común (12/18), seguida de la morfología bicóncava (3/18) y las fracturas por aplastamiento (3/18). Once fracturas se clasificaron como de grado 1 (3 en el grupo de intervención y 8 en el grupo control), 7 fueron de grado 2 (4 y 3, respectivamente). A los 8 meses, solo se identificó una nueva fractura en el grupo control (fractura en cuña de grado 1 en T7), mientras que en ese grupo 2 fracturas progresaron de grado 1 a grado 2 y una de grado 2 a grado 3. En el grupo de programas de ejercicios AIRI no hubo cambios en la clasificación de las fracturas vertebrales a los 8 meses de la intervención. No se observaron diferencias entre los grupos en los cambios en la altura corporal vertebral anterior, media o posterior.

Según los autores, los resultados de su análisis indicaron que 8 meses de un programa supervisado de ejercicios AIRI dirigido al hueso mejoró la cifosis torácica en mayor medida que lo observado en el grupo control, en el que se aplicó un programa de ejercicios de baja intensidad en mujeres posmenopáusicas con masa ósea baja o muy baja. El programa de ejercicios AIRI no provocó nuevas fracturas vertebrales ni empeoró las deformidades existentes.

No se conoce la relación precisa entre la intensidad del ejercicio y la aparición de fracturas, mientras que la carga máxima parece producirse en la región toracolumbar (T11-L1), que se corresponde con la localización más frecuente de las fracturas vertebrales. Es esperable que una mayor DMO proteja contra las fracturas, pero se desconoce el equilibrio entre la carga osteogénica y el umbral de fracturas. La etiología de la cifosis torácica es multifactorial y se asoció con la edad, las deformidades en cuña, la disminución de la movilidad espinal, la deshidratación de los discos intervertebrales y la poca fuerza extensora dorsal. En estos casos, la mayoría de los ejercicios se centran en mejorar la fuerza extensora dorsal y la movilidad espinal mediante entrenamiento de resistencia y ejercicios de movilidad. En esta investigación, ambos programas de ejercicios produjeron una mejoría en la cifosis probablemente por la combinación de ejercicios de movilidad espinal y de fuerza isométrica extensora dorsal. La mejoría fue superior con el programa de ejercicios AIRI, lo que avala su seguridad no solo como una intervención ósea efectiva en las mujeres posmenopáusicas con masa ósea disminuida, sino también como un mecanismo eficaz para el cambio postural, con consecuencias positivas para la calidad de vida.

En conclusión, un programa de ejercicios AIRI dirigido al hueso, supervisado, no aumentó el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con masa ósea baja o muy baja. Es más, se observó una mejoría clínicamente relevante en la cifosis torácica a los 8 meses de su implementación, lo que avala su eficacia como una intervención adecuada contra la osteoporosis en esta población de pacientes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159691](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159691)

## 9 - Seguimiento con Marcadores de Recambio Óseo luego de Interrumpido el Tratamiento con Bisfosfonatos

*Naylor K, McCloskey E, Eastell R y col.*

**Osteoporosis International** 1-6, Jun 2019

Los bisfosfonatos (BF) orales se utilizan ampliamente para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y los beneficios terapéuticos persisten después de su suspensión, ya que estos fármacos quedan retenidos en el hueso. Se recomienda que las pacientes sin alto riesgo de fracturas interrumpan su administración,

aunque con un control periódico para reiniciarlos si es necesario. Las evaluaciones clínicas comprenden la medición de la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de recambio óseo (MRO). Estos últimos disminuyen significativamente con la terapia con BF. Luego de interrumpido el tratamiento, se observa un incremento de los MRO y una disminución de la DMO, pero se desconoce su utilidad clínica. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre los cambios en los MRO y la DMO luego de suspender el tratamiento con BF con el fin de establecer su utilidad clínica para el enfoque individual de las pacientes.

El estudio tuvo un diseño de tipo abierto, aleatorizado, controlado, de grupos paralelos, de 2 años de duración, acerca del uso de 3 BF orales (estudio TRIO). A su finalización, se invitó a las participantes a una fase de extensión por 2 años más sin tratamiento (estudio TRIO de interrupción terapéutica). En el estudio TRIO participaron mujeres con osteoporosis posmenopáusica definida por un puntaje T de DMO de -2.5 o menos o un puntaje T de DMO -1 o menor más una fractura no traumática definida por absorciometría dual de rayos X (DXA). Las participantes se dividieron al azar para recibir uno de 3 BF orales durante 2 años en las dosis aprobadas: ibandronato 150 mg, alendronato 70 mg o risedronato 35 mg más carbonato de calcio (1200 mg de calcio elemental) y colecalciferol (20 µg u 800 UI por día) una semana después de iniciado el tratamiento con BF. Al final del período de tratamiento de 2 años, las mujeres con un puntaje T de DMO superior a -2.5 en la cadera candidatas a interrumpir el tratamiento fueron invitadas a participar en el ensayo de observación, de extensión, de 2 años más (n = 57).

El estudio total se realizó en 192 semanas y las visitas de seguimiento se efectuaron al inicio (semana -1), a nivel basal (semana 0) y luego a las 12, 48 y 96 semanas (estudio TRIO). En el estudio TRIO de interrupción terapéutica, el seguimiento se programó luego de interrumpido el tratamiento a las 24, 48, 72 y 96 semanas. Se recolectaron muestras de sangre en ayunas para la medición de los MRO como el telopéptido C-terminal del colágeno de tipo 1 (CTX) y el propéptido N-terminal del procolágeno de tipo I (PINP). La DMO en la cadera total se midió por DXA al inicio y en las semanas 12 y 96 de la fase de tratamiento, y en las semanas 48 y 96 luego de finalizado el período terapéutico. La respuesta bioquímica a las 48 semanas de interrumpido el tratamiento con BF se evaluó con los MRO y el aumento compensatorio se definió por un incremento superior al cambio mínimo significativo (CMS) y un aumento superior a la media del valor de referencia de los MRO (CTX y PINP).

Los cambios en la DMO de la cadera total con respecto a los valores basales en el estudio TRIO de interrupción terapéutica se presentaron como porcentaje de cambio en la media de los cuadrados mínimos, con intervalos de confianza (IC) del 95%. Los cambios en la DMO de la cadera total después de la interrupción del tratamiento con BF se compararon con

análisis de covarianza con la corrección de Bonferroni, ajustada por la DMO en la cadera total inicial. El cambio en la DMO de la cadera total se comparó entre las mujeres con niveles superiores o inferiores a la media y superiores o inferiores al CMS para cada MRO. La relación entre el cambio en los MRO a las 48 semanas de interrumpido el tratamiento con BF y el porcentaje de cambio en la DMO de la cadera total se determinó mediante la correlación de Pearson.

En el estudio TRIO de interrupción terapéutica participaron 57 mujeres que tuvieron características similares a la totalidad de las participantes del ensayo TRIO en cuanto a la edad y el índice de masa corporal, mientras que la DMO de la cadera total fue superior de acuerdo con los criterios de inclusión en la investigación. En 50 de las participantes se contó con datos sobre los MRO a las 48 semanas de interrumpido el tratamiento con BF. En 33 mujeres (66%) el incremento en el CTX fue superior al CMS, mientras que fue superior a la media del valor de referencia en 32 pacientes (64%) y ambos parámetros fueron superiores en 29 (58%) mujeres. En 36 participantes (72%) el incremento en el PINP fue superior al CMS, estuvo por encima de la media de los valores de referencia en 21 (42%) y ambos parámetros fueron superiores en 18 (36%) mujeres.

Al final del periodo de interrupción del tratamiento con BF, solo una participante tuvo un puntaje T de DMO < -2.5. La pérdida de DMO en la cadera total fue significativamente superior en las mujeres que presentaron un mayor incremento de los MRO a las 48 semanas de interrumpido el tratamiento (cambio en los MRO superior al CMS y superior a la media del valor de referencia), en comparación con las que presentaron un solo parámetro de cambio en los MRO o las que continuaron con la supresión. Hubo una diferencia significativa en el porcentaje de cambio en la DMO de la cadera total en las mujeres que cumplieron ambos criterios de respuesta bioquímica de aumento compensatorio para ambos MRO en comparación con las que cumplieron uno solo (-2.98%;  $p < 0.001$  para CTX y -2.25%;  $p = 0.046$  para PINP), no así para las que no tuvieron respuesta. Las participantes con el mayor incremento de los MRO a las 48 semanas de interrumpido el tratamiento con BF presentaron el mayor descenso de la DMO en la cadera total a las 96 semanas de suspender el tratamiento (CTX  $r = 0.58$ ; IC 95%: -0.74 a -0.36;  $p < 0.001$ ; PINP  $r = -0.41$ ; IC 95%: -0.62 a -0.14;  $p < 0.005$ ).

En la presente investigación se evaluaron los MRO después de interrumpido el tratamiento con BF mediante dos criterios sugeridos por la *International Osteoporosis Foundation* y la *International Federation of Clinical Chemistry* para controlar la respuesta terapéutica de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Los valores de CMS y de la media de los valores de referencia para CTX y PINP fueron comparables con los informados antes. La pérdida del efecto terapéutico con la utilización de ambos criterios tanto para CTX como para PINP se asoció con una disminución de la DMO en la cadera total después de un período de 2 años. Las mujeres con

mayores incrementos en ambos MRO a las 48 semanas de interrumpido el tratamiento con BF, en particular cuando fueron superiores al CMS, tuvieron mayor disminución de la DMO en la cadera total. Estos datos indican que el control de los MRO podría ser útil en el seguimiento y en la toma de decisiones para recomenzar la terapia. Otro hallazgo de este ensayo es que las mujeres con mayores valores de MRO al inicio (antes del tratamiento con BF) tuvieron un mayor incremento y retorno hacia un mayor recambio durante el período de interrupción del tratamiento y mayor disminución de la DMO en la cadera total a los 2 años de haberlo finalizado.

El período de duración del tratamiento de 2 años con BF no es representativo de lo recomendado en la práctica clínica habitual en las mujeres posmenopáusicas. El efecto del tratamiento puede disminuir a una tasa diferente después de su interrupción si las mujeres son tratadas durante más de 5 años, si bien los datos sobre el risedronato oral mostraron tasas paralelas a los 2 y a los 7 años. En este estudio no se pudieron evaluar las tasas de fractura por el escaso tamaño de la muestra, aunque el descenso de la DMO en la cadera total podría tener consecuencias clínicas.

En conclusión, la medición de MRO, CTX y PINP, después de interrumpido el tratamiento con BF, parece ser útil para evaluar la necesidad de reintroducirlo. Un incremento de los MRO superior al CMS o a la media de los valores de referencia refleja la pérdida de los efectos terapéuticos e identifica a las mujeres con mayor probabilidad de presentar una disminución de la DMO y un aumento del riesgo de fractura. El parámetro más útil para el seguimiento sería el CMS de los MRO. Las pacientes con supresión continua de los MRO luego de interrumpido el tratamiento con BF tienen mayor probabilidad de presentar una DMO estable y de continuar sin la terapia, pero con un seguimiento continuo. Por el contrario, el incremento de los MRO podría indicar la necesidad de reintroducir el tratamiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159693](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159693)

## 10 - Eficacia del Tratamiento Adyuvante con Ácido Zoledrónico en el Cáncer de Mama en Estadio II/III

Coleman R, Collinson M, Cameron D y col.

*Journal of Bone Oncology* 13:123-135, Nov 2018

El cáncer de mama es la principal causa de muerte en las mujeres de los países desarrollados, a pesar del diagnóstico y del tratamiento tempranos, sumado a las altas tasas de recidiva muchos años después del diagnóstico. Las recidivas tardías se producen sobre todo en los huesos, en los que las células cancerígenas diseminadas pueden evadir los tratamientos adyuvantes, permanecer dormidas antes de reactivarse

y provocar las recaídas. Entre las estrategias terapéuticas para mejorar los desenlaces de la enfermedad se encuentran el uso de bisfosfonatos que influyen en el microambiente óseo. En el estudio AZURE se evaluó si el tratamiento con un bisfosfonato, el ácido zoledrónico (ZOL), mejoró los desenlaces clínicos en las mujeres con cáncer de mama en estadio I/II y, si bien no se identificaron efectos sobre la recidiva global del cáncer de mama, se observaron beneficios en las mujeres posmenopáusicas. Esta observación se confirmó en un metanálisis del tratamiento adyuvante con bisfosfonatos del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), que llevó a recomendaciones en Europa y Norteamérica sobre considerar su uso en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente. En este artículo, se detallaron los resultados del seguimiento a los 10 años del estudio AZURE con el fin de describir los efectos del ZOL en la recidiva de la enfermedad, la morbilidad esquelética, el sitio de recurrencia, la supervivencia global y la toxicidad. También, se analizaron los efectos interactivos de la menopausia, la edad en el momento del diagnóstico y el biomarcador predictivo MAF (homólogo del oncogén del fibrosarcoma musculoesquelético de ave) con el tratamiento con ZOL sobre los desenlaces clínicos.

El estudio AZURE fue un ensayo aleatorizado, controlado, prospectivo, académico, en fase III, multicéntrico, multinacional y de tipo abierto. Las participantes tuvieron cáncer de mama invasor de cualquier subtipo, con metástasis en los ganglios linfáticos axilares confirmada histológicamente o un tumor primario T3/T4. Se excluyeron las mujeres con datos clínicos o por estudios por imágenes de metástasis a distancia, uso actual o en el año previo de bisfosfonatos o enfermedad preexistente ósea con probabilidad de requerir terapia dirigida.

Entre septiembre de 2003 y febrero de 2006, 3360 pacientes de 174 centros se dividieron al azar en una relación 1:1 para recibir terapia adyuvante con ZOL o sin él (grupo control). El ZOL se administró por infusión intravenosa cada 3 a 4 semanas por 6 dosis, luego 3 mensuales por 8, y 6 mensuales por 5 para completar 5 años de tratamiento. A todas las mujeres se les recomendó la ingesta diaria de suplementos orales con calcio (400-1000 mg) y vitamina D (200 a 500 UI) durante los primeros 6 meses, mientras que su continuidad quedó sujeta a la decisión del médico tratante. El tratamiento quirúrgico, la administración de radioterapia de haz externo local/regional, el momento de administración de los tratamientos adyuvantes en relación con la cirugía y la selección de la quimioterapia y de los tratamientos endocrinos se decidieron de acuerdo con los protocolos estándares de cada institución participante. En las mujeres con tumores HER2+ se permitió el uso de trastuzumab.

El seguimiento se realizó en visitas regulares hasta los 10 años. El criterio principal de valoración fue la supervivencia sin enfermedad (SSE); los criterios secundarios comprendieron la SSE invasora (SSEI),

el tiempo hasta la metástasis ósea y como primera recidiva de la SSE, la supervivencia global (SG), los sitios de recidiva y la morbilidad esquelética (fracturas, hipercalcemia y eventos esqueléticos asociados con las metástasis óseas). Se realizó un análisis de subgrupos preespecificado en las mujeres menopáusicas, perimenopáusicas y premenopáusicas. Se evaluó la relación a largo plazo entre la amplificación del gen *MAF* y los efectos terapéuticos.

La SSE, la SSEI y la SG se determinaron con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, y el tiempo hasta las metástasis óseas se calculó con las funciones de incidencia acumulada. Para los análisis de subgrupos se utilizaron los modelos de riesgo proporcional de Cox ajustados. Este modelo también se usó para el análisis de la interacción entre el biomarcador predictivo MAF y la asignación al tratamiento. Todos los análisis se presentaron como análisis ajustados, con los *hazard ratios* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%.

El 95% de las participantes (n = 3207) recibieron quimioterapia. Con una mediana de seguimiento de 117 meses hasta el 7 de junio de 2016, hubo 1130 eventos de SSE, 1250 de SSEI, 910 de SG y 781 muertes por cáncer de mama. El número de eventos de SSE y de SSEI fue similar entre los grupos. El ZOL mejoró la SSE y la SSEI en las mujeres con más de 5 años de menopausia en el momento de la aleatorización. La diferencia absoluta en la SSEI a los 10 años fue del 7.8%. Los beneficios del tratamiento en la SSEI se evidenciaron en los primeros 5 años y luego las curvas fueron paralelas. Los HR fueron de 0.68 y de 0.89 en los años 0 a 5 y 5 a 10 años, respectivamente. La diferencia absoluta entre los grupos a partir de los 5 años fue congruente en un 6.5%. Las mujeres que todavía no estaban en la menopausia al ingresar en el estudio no obtuvieron beneficios con el tratamiento con ZOL en la SSE y la SSEI.

Las metástasis óseas como primera recidiva en la SSE se redujeron con la terapia con ZOL y la diferencia absoluta a los 10 años fue de 3.6%. Los efectos terapéuticos en este criterio fueron similares en las mujeres posmenopáusicas y no menopáusicas.

La SG fue similar entre ambos grupos, pero hubo una mejoría en las mujeres posmenopáusicas. La mortalidad por cáncer de mama también fue inferior en la cohorte de mujeres posmenopáusicas, con una tendencia en el límite de la significación estadística.

En 865 mujeres se realizaron los estudios genéticos para MAF y en el 79% fueron negativos. El ZOL mejoró significativamente la SSEI (HR = 0.75), la SSEI ósea (HR = 0.65) y la SG (HR = 0.69) a los 10 años en las mujeres con tumores MAF negativos, con independencia o no de la menopausia. El ZOL no mejoró los desenlaces en las pacientes con tumores MAF positivos y en el grupo de mujeres sin menopausia

los desenlaces fueron aún peores, principalmente por las recidivas extraesqueléticas. Los análisis exploratorios de los efectos terapéuticos sobre la SSE por edad mostraron una heterogeneidad significativa y los desenlaces fueron peores en las mujeres menores de 40 años en el momento del diagnóstico con el ZOL, en especial, por mayores eventos extraesqueléticos y peor supervivencia.

El tratamiento con ZOL redujo la morbilidad esquelética, con reducción de la incidencia de fracturas luego de la recidiva y en las fracturas en ausencia de recurrencia.

Se registraron 30 casos confirmados de osteonecrosis de mandíbula con el ZOL y la incidencia acumulada fue del 1.8%.

El ensayo AZURE es uno de los estudios en fase III más grandes sobre la terapia adyuvante con bisfosfonatos en el cáncer de mama y el primero en tener un seguimiento de 10 años. En toda la población evaluada, el ZOL, si bien redujo las metástasis óseas como primera recidiva de la SSE, no produjo beneficios significativos en la SSE, la SSEI y la SG. En las mujeres posmenopáusicas en el momento de la aleatorización, los beneficios terapéuticos persistieron hasta 10 años con un beneficio absoluto, estadísticamente significativo, en la SSEI del 6.5% y una tendencia a mejorar la mortalidad por cáncer de mama. Estos hallazgos fueron congruentes con los informados en el metanálisis del EBCTOG. Las mujeres no menopáusicas en el momento de la aleatorización, si bien mostraron una reducción del riesgo de metástasis óseas como primera recidiva de la SSE con el ZOL, no obtuvieron beneficios en la SSE, la SSEI y la SG. De hecho, el grupo de menos de 40 años tuvo peores desenlaces con el tratamiento con ZOL, con un incremento de las recidivas, en especial en sitios extraesqueléticos y peor SG. Estos datos podrían indicar que la inhibición de la resorción ósea en las mujeres más jóvenes puede aumentar la diseminación de células tumorales viables a otros órganos.

El MAF regula la expresión de un grupo de genes que intervienen en diversos pasos de las metástasis y progresión de las células del cáncer de mama, la transición epitelial mesenquimatosa, la función de los macrófagos y la adherencia celular. La mayoría de las participantes en este estudio tuvieron tumores MAF negativos y, en esta subpoblación, el ZOL se asoció con una reducción a los 10 años del riesgo de SSEI y SSEI ósea y una mejoría en la SG, más allá de la presencia de menopausia. Las mujeres con tumores MAF positivos no se beneficiaron con el tratamiento con ZOL y los resultados fueron aún peores en las no menopáusicas en el momento de ingresar en el estudio, sobre todo por el riesgo de recidiva de la enfermedad en sitios extraesqueléticos y la peor SG. Se desconocen los mecanismos subyacentes de la relación entre el MAF y los efectos terapéuticos.

En conclusión, los beneficios persistentes del tratamiento con ZOL a los 10 años, en cuanto a menores recidivas óseas y mejora de la SSE y de la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres

posmenopáusicas, avalan la inclusión de los bisfosfonatos como tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes.

 + Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/159694](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/159694)

## 11 - Densidad Mineral Ósea en Mujeres con Asma o EPOC Tratadas con Corticosteroides Inhalatorios durante Períodos Prolongados

*Chen W, Johnson K, Leslie W y colaboradores*

**Archives of Osteoporosis** 13(1):1-9, Oct 2018

En los pacientes con asma, los corticosteroides por vía inhalatoria (CI) representan la primera línea de tratamiento porque disminuyen la inflamación de las vías aéreas, controlan los síntomas, evitan las exacerbaciones y mejoran la calidad de vida. Sus beneficios en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) parecen ser menos pronunciados; aun así, en los sujetos con EPOC moderada a grave los CI disminuyen el riesgo de exacerbaciones, sobre todo cuando se los utiliza en combinación con agonistas beta-adrenérgicos de acción prolongada.

La seguridad del uso prolongado de CI sigue siendo un tema de preocupación. Las revisiones sistemáticas sugirieron un aumento del riesgo de fracturas en los pacientes con EPOC tratados con estos fármacos durante períodos prolongados. Los efectos perjudiciales no ocurrirían en los niños o en los adultos jóvenes con asma.

Los CI afectan la densidad mineral ósea (DMO) de manera dependiente de la dosis, si bien es muy probable que los efectos también dependan de la edad y el sexo, pero la información sobre las mujeres de edad avanzada, una población particularmente susceptible a los efectos adversos óseos de los CI, es limitada. En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue determinar las consecuencias del tratamiento con CI sobre la pérdida de masa ósea en mujeres de edad avanzada con asma o EPOC asistidas en la práctica diaria. La relación entre la dosis y la respuesta se analizó con un componente transversal y otro longitudinal. Los autores consideraron la hipótesis de que en las mujeres de edad avanzada con asma o EPOC, la DMO sería más baja en las tratadas con dosis altas de CI respecto de las mujeres no expuestas a estos fármacos, y que la DMO disminuiría más rápidamente en relación con la exposición creciente a CI.

Los datos se obtuvieron de la base centralizada de datos de salud de Manitoba, Canadá, y de los servicios de densitometría ósea para 1999 a 2013. El estudio retrospectivo incluyó un componente transversal y otro longitudinal. Se evaluaron mujeres de 40 años como mínimo, con cobertura en el sistema de salud desde al menos 3 años antes de la realización de la primera densitometría y con diagnóstico anterior de asma

o EPOC, en el transcurso de los 3 años previos a la realización de la primera densitometría (fecha índice).

La variable analizada fue la DMO (analizada con absorciometría dual de rayos X) del cuello femoral (el parámetro de referencia para establecer el diagnóstico de osteoporosis y valorar el riesgo de fracturas), la cadera total (la localización menos afectada por los cambios degenerativos relacionados con la edad y cuyos valores tienen la mayor reproducibilidad) y la columna lumbar. Para el análisis transversal se evaluó la asociación entre la exposición previa a CI y la DMO basal; la variable dependiente fue el puntaje T de DMO, es decir, el número de desviaciones estándar por debajo o por encima de la media para mujeres adultas jóvenes de raza blanca. Los puntajes T de DMO de cadera se calcularon con los datos aportados por el U. S. *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III.

El análisis longitudinal se realizó en un subgrupo de mujeres para quienes se dispuso de una segunda densitometría, realizada al menos 12 meses después de la primera, de manera de determinar los cambios en la DMO.

La utilización de CI se conoció a partir de la *Drug Program Information Network* (DPIN); para la exposición en los análisis transversal y longitudinal se consideraron la duración y la dosis. Para el análisis transversal se determinó el total de días con prescripción de CI (duración, variable primaria de exposición) y la dosis total en equivalentes de  $\mu\text{g}$  de beclometasona (cantidad, variable secundaria de exposición) antes de la realización de la primera densitometría. Para el análisis longitudinal, la cantidad de días de uso de CI entre ambas determinaciones de DMO se expresó como índice de posesión de medicación (*medication possession ratio*, MPR), o sea el porcentaje de días de exposición a CI en relación con el número total de días de observación. Para cada definición de exposición, la utilización de CI se clasificó en cuatro categorías: ausencia (grupo de referencia) y terciles de uso bajo, intermedio y alto.

En ambos análisis se tuvieron en cuenta el diagnóstico principal (asma o EPOC), la gravedad de la enfermedad y el riesgo de fracturas determinado con la *Fracture Risk Assessment Tool*. En los modelos con ajuste se incorporaron las características de las enfermas, los antecedentes clínicos y el uso de corticosteroides por vía oral y de agentes contra la osteoporosis, entre otros factores de confusión. Las comparaciones estadísticas se efectuaron con modelos de covarianza ANCOVA. En un análisis de sensibilidad se repitió el estudio longitudinal en el subgrupo de pacientes no tratadas con estrógenos o fármacos contra la osteoporosis.

Se evaluaron 6561 mujeres de edad avanzada: 63% tenían diagnóstico primario de EPOC y 37%, de asma. La edad promedio basal fue de 65.2 años y alrededor de 51% habían recibido terapia con CI antes de realizarse la densitometría. Las pacientes se dividieron en terciles en función del total de días de uso de CI (1 a 155 días, 156 a 719 días y 720 días o más). En

comparación con las expuestas a CI, las enfermas no tratadas con CI antes de la primera densitometría tuvieron, con mayor frecuencia, diagnóstico primario de EPOC (86% en comparación con 47%), índice de masa corporal (IMC) más bajo (27.2 y 28.6  $\text{kg}/\text{m}^2$ , respectivamente), mayor prevalencia de tabaquismo (26% y 18%, en el mismo orden) y valores más bajos en la densitometría basal. Alrededor del 50% de las pacientes habían utilizado también corticosteroides por vía oral. Los puntajes T basales promedio en el cuello femoral, la cadera total y la columna lumbar fueron de -1.5, -1 y -1.1, respectivamente. El 31% de las mujeres tuvieron osteoporosis.

Al considerar la variable primaria de exposición, la exposición a CI en el tercil superior (720 días o más) se asoció con puntajes T más bajos en el cuello femoral y la cadera total (-0.093; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.163 a -0.023;  $p = 0.009$ , y -0.136; IC 95%: -0.219 a -0.052;  $p = 0.001$ , respectivamente), aunque no en la columna lumbar ( $p = 0.12$ ) respecto de las pacientes no expuestas a esos fármacos luego de considerar la utilización de corticosteroides por vía oral y otras covariables. La DMO en las mujeres con uso de CI en el tercil más bajo y el tercil intermedio no difirió significativamente de la de las pacientes no expuestas en ninguna de las tres localizaciones esqueléticas. Si bien la DMO basal fue más baja en las pacientes con EPOC, respecto de las enfermas con asma, las consecuencias de la exposición previa a CI sobre los puntajes basales T fueron similares ( $p = 0.52$  para la interacción entre el diagnóstico y la utilización de CI).

En el análisis de la variable secundaria de exposición, la utilización de más de 840 000  $\mu\text{g}$  de CI en equivalentes de beclometasona (tercil superior) se asoció con puntajes T basales más bajos en el cuello femoral (-0.092; IC 95%: -0.164 a -0.023;  $p = 0.006$ ) y la cadera total (-0.150; IC 95%: -0.234 a -0.065;  $p < 0.001$ ), pero no en la columna lumbar ( $p = 0.110$ ), en comparación con la no utilización de CI luego del ajuste según el uso de corticosteroides por vía oral y otras covariables. El uso de CI en los terciles inferior e intermedio no se relacionó con pérdida de DMO en ninguna de las tres localizaciones esqueléticas.

Para 1807 pacientes (59% con EPOC y 41% con asma) se dispuso de una segunda densitometría realizada, al menos, 12 meses después de la primera (intervalo promedio entre ambas determinaciones de 4.8 años). En ese período, el 51% de las enfermas utilizaron CI (17% de las pacientes en cada tercil de MPR de CI) y el 38% estuvieron expuestas a corticosteroides por vía oral. Los puntajes T promedio del cuello femoral y la cadera total disminuyeron entre ambas densitometrías, mientras que los valores para la columna lumbar aumentaron. La pérdida de DMO de la cadera en los modelos sin ajuste no estuvo influida por el diagnóstico primario; en cambio, el aumento

de la DMO de la columna fue más importante en las pacientes con EPOC que en aquellas con asma.

En comparación con la ausencia de uso de CI, el tercil más alto de MPR de CI se asoció con una declinación significativa del puntaje T de la cadera total (-0.024 por año; IC 95%: -0.040 a -0.008;  $p = 0.003$ ), mientras que los valores de MPR en el tercil más bajo y en el tercil intermedio no se asociaron con efectos significativos. El tercil más alto de MPR también se relacionó con una declinación del puntaje T de la columna lumbar, en el límite de la significación estadística (-0.024 por año; IC 95%: -0.047 a 0.0;  $p = 0.050$ ). El efecto de la exposición a CI sobre la pérdida longitudinal de masa ósea en las tres localizaciones esqueléticas no difirió, de manera significativa, entre las pacientes con EPOC o asma (valores de  $p$  para la interacción entre el diagnóstico y la utilización de CI: cadera total, 0.33; columna lumbar, 0.3; cuello femoral, 0.08).

En el análisis de la variable secundaria de exposición, solo el tercil más alto de cantidad utilizada de CI ( $> 124\ 875\ \mu\text{g/año}$  de equivalentes de beclometasona) se asoció con una declinación de la DMO de la cadera total, en comparación con la falta de tratamiento (puntaje T de -0.020 por año; IC 95%: -0.035 a -0.004;  $p = 0.016$ ) luego del ajuste según la utilización de corticosteroides por vía oral y otras variables.

En el grupo de 800 mujeres con dos determinaciones de la DMO y que no utilizaron estrógenos o fármacos contra la osteoporosis (62.3 años en promedio), los resultados fueron en esencia los mismos que los observados en los análisis principales. En comparación con la no exposición, el tercil más alto de MPR de CI ( $\geq 0.5$ ) se relacionó con una pérdida semejante de la DMO de la cadera total (puntaje T de -0.026 por año; IC 95%: -0.051 a 0.0;  $p = 0.047$ ), pero no en otras localizaciones esqueléticas o en los terciles más bajos de exposición.

En el presente estudio realizado en mujeres de edad avanzada con asma o EPOC, únicamente la exposición a CI en el tercil más alto se asoció con pérdida de masa ósea, luego de considerar diversos factores de confusión, como el diagnóstico primario y la gravedad de la enfermedad, la edad, el hábito de fumar, el uso de corticosteroides por vía oral y la utilización de fármacos contra la osteoporosis. En el análisis transversal, la utilización previa de CI durante más de 2 años y la exposición acumulada a una dosis superior a  $840\ 000\ \mu\text{g}$  en equivalentes de beclometasona se asociaron con alrededor de 0.1 puntos menos en el puntaje T de DMO en el cuello femoral y la cadera total. En el estudio longitudinal, la utilización importante de CI (MPR  $> 50\%$  y  $> 124\ 875\ \mu\text{g}$  por año) se vinculó a una disminución del puntaje T de 0.02 en la DMO de la cadera

total. Sin embargo, y aunque los efectos fueron significativos, eran bastante débiles y es muy probable que sean clínicamente irrelevantes. Aunque las pacientes evaluadas en el presente ensayo utilizaron, en general, CI en dosis bajas, la muestra parece reflejar bien el perfil de uso de los CI en el ámbito rutinario.

La cadera fue la única localización esquelética afectada en el análisis transversal y el análisis longitudinal; la DMO de columna no se modificó en el análisis transversal y solo disminuyó de manera leve en el longitudinal, probablemente en relación con los cambios degenerativos vinculados a la edad, más pronunciados en la columna lumbar. En opinión de los expertos, es muy poco probable que los efectos observados se asocien con un incremento significativo del riesgo de osteoporosis en la mayoría de los enfermos.

En conclusión, los hallazgos del presente trabajo, con un componente transversal y otro longitudinal, indican que el uso prolongado de CI, sobre todo en las categorías de exposición baja e intermedia, no se asocia con una declinación clínicamente relevante de la DMO en las mujeres de edad avanzada con asma o EPOC. Dado que los CI representan la primera opción de tratamiento para los pacientes con asma y un tratamiento importante en ciertos enfermos con EPOC, la seguridad de su uso a largo plazo debe conocerse con precisión. El control inadecuado de ambas enfermedades tiene efectos perjudiciales sobre la salud ósea y el problema es mayor aún en las mujeres de edad avanzada.

En los estudios futuros se deberán definir mejor las asociaciones entre la utilización de CI y el riesgo de fracturas con períodos más prolongados de seguimiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159697](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159697)

## 12 - Salud Ósea luego de Finalizado el Tratamiento con Inhibidores de la Aromatasa

*Pineda-Moncusí M, Servitja S, Nogués X et al.*

**Bone** 117:54-59, Dic 2018

Para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en estadio inicial que expresan receptores para estrógenos (RE+), la *American Society of Clinical Oncology* recomienda el uso de inhibidores de la aromatasa (IA) como alternativa al tamoxifeno (TAM) en la terapia endocrina adyuvante. Sin embargo, los IA se toleran menos que el TAM y suelen provocar efectos adversos que afectan la calidad de vida y la adhesión al tratamiento. Las artralgias y la pérdida de masa ósea son las complicaciones más comunes relacionadas con su administración.

En los estudios previos, el uso de IA se vinculó a pérdida acelerada de la densidad mineral ósea (DMO),

osteopenia, osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas. Por lo tanto, es necesario vigilar de manera estricta la DMO y otros factores con el fin de disminuir el riesgo de fracturas e indicar el tratamiento con bisfosfonatos, los agentes recomendados para evitar la pérdida de masa ósea.

Los marcadores óseos fueron ampliamente analizados en el contexto del tratamiento con IA; sin embargo, el estado óseo una vez completada la terapia se conoce poco. El objetivo del presente estudio de cohorte, observacional y prospectivo (B-ABLE), fue analizar los cambios en la DMO al final del tratamiento con IA y al año de su interrupción. En los modelos se tuvieron en cuenta los efectos del tratamiento previo con TAM y bisfosfonatos.

Para el B-ABLE, un estudio clínico prospectivo, no seleccionado y observacional, entre 2006 y 2018 se reclutaron pacientes caucásicas posmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano, RE+. La investigación se llevó a cabo en el Hospital del Mar, Barcelona, España. El reclutamiento se inició en el momento de inicio de la terapia con IA (letrozol, exemestano o anastrozol), 6 semanas después de la cirugía o un mes después del último ciclo de quimioterapia o, de manera alternativa, al instalarse el estado de menopausia, en asociación con el uso de TAM durante 2 a 3 años; por lo tanto, los IA se administraron durante 5 años (5-IA), en el primer caso, o durante 2 a 3 años luego del tratamiento con tamoxifeno (TAM-IA), respectivamente. El estado posmenopáusico se definió en las mujeres de más de 55 años con amenorrea > 12 meses o en las pacientes de 55 años o menos con niveles séricos de hormona luteinizante > 30 mUI/ml o de hormona foliculoestimulante > 40 mUI/ml.

Al comienzo del estudio, las pacientes se clasificaron según el esquema terapéutico; las enfermas con osteoporosis o fracturas vertebrales por fragilidad recibieron risedronato o alendronato por vía oral una vez por semana, mientras que el resto no recibió bisfosfonatos. La DMO se determinó cada 12 meses hasta un año después de completado el tratamiento con IA. Todas las pacientes fueron tratadas con calcio (1000 mg por día) y 25(OH)D<sub>3</sub> (800 UI/d); las mujeres con deficiencia basal de vitamina D (< 30 ng/ml) recibieron una dosis adicional de 16 000 UI de calcifediol por vía oral cada 2 semanas.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje absoluto y acumulado de cambio de la DMO en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total desde el inicio hasta el final del tratamiento y hasta un año después de su terminación. Las determinaciones se efectuaron por medio de absorciometría dual de rayos X (DXA). Se tuvieron en cuenta la edad, el índice de masa corporal (IMC), la edad en el momento de la menarca y de la menopausia, el número de hijos, los meses de lactancia materna y el antecedente de quimioterapia, entre otros factores.

Las comparaciones estadísticas se realizaron con modelos de varianza ANOVA y pruebas de

Kruskal-Wallis y de *chi* al cuadrado; los valores de  $p < 0.05$  se consideraron significativos.

En el estudio B-ABLE se incluyeron 864 pacientes; 382 completaron el tratamiento con IA y para 316 de ellas se dispuso de información densitométrica en todos los momentos de valoración.

Antes de finalizada la terapia con IA, 32 pacientes presentaron osteoporosis y comenzaron el tratamiento oral con bisfosfonatos (5-IA,  $n = 22$ ; 3.8%; TAM-IA,  $n = 10$ , 3.6%); los datos utilizados para los análisis fueron los registrados en este momento. Un total de 122 pacientes interrumpieron el protocolo y 328 pacientes continuaron el seguimiento, pero no completaron el estudio. Entre la finalización del tratamiento y el año posterior, 41 pacientes fueron retiradas del protocolo y 25 no completaron el seguimiento.

En el grupo de pacientes tratadas con bisfosfonatos, no se observaron diferencias entre los dos grupos; en cambio, entre las enfermas que no recibieron bisfosfonatos, las pacientes del grupo TAM-IA fueron significativamente más jóvenes ( $p < 0.0001$ ) y con mayor frecuencia habían recibido quimioterapia ( $p = 0.0107$ ) en comparación con las del grupo 5-IA. Las restantes variables fueron semejantes en ambos grupos.

En las pacientes no tratadas con bisfosfonatos, la DMO de la columna lumbar disminuyó significativamente al final del tratamiento con IA en los dos grupos (5-IA, -2.62%; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -3.64 a -1.60; TAM-IA, -3.96%; IC 95%: -4.79 a 3.12;  $p < 0.001$ ). Al año de completado el tratamiento con IA, la DMO de la columna lumbar en las mujeres del grupo 5-IA aumentó de modo considerable (+2.11%; IC 95%: +1.55 a +2.68;  $p < 0.001$ ) y los valores fueron semejantes a los basales. Por el contrario, los valores iniciales de DMO de la columna lumbar no se recuperaron en las mujeres del grupo TAM-IA; incluso así, se observaron leves incrementos en la DMO entre el final del tratamiento y el año posterior (+1%; IC 95%: +0.49 a +1.51;  $p < 0.001$ ).

Las pacientes que recibieron bisfosfonatos en ambos grupos presentaron ganancia sostenida de la DMO al final del tratamiento con IA y un año más tarde.

En las enfermas que no recibieron bisfosfonatos, la DMO del cuello femoral disminuyó en ambos grupos (5-IA, -3.42%; IC 95%: -4.36 a -2.47; TAM-IA: -3.33%; IC 95%: -4.15 a -2.51;  $p < 0.001$ ) hasta el final de la terapia con IA; estos valores persistieron un año después de finalizado el tratamiento. En cambio, la DMO del cuello femoral mejoró hasta el final del tratamiento en las pacientes que recibieron bisfosfonatos (5-IA: +3.17%; IC 95%: +1.37 a +4.98;  $p < 0.003$ ; TAM-IA: +0.85%; IC 95%: -0.73 a +2.44;  $p = 0.145$ ). No hubo cambios importantes en los valores registrados en el momento de finalización de la terapia con IA y los del año posterior a esta.

El patrón de cambio de la DMO en la cadera total fue similar al observado en el cuello femoral, con

un descenso significativo luego de completado el tratamiento con IA en las pacientes que no recibieron bisfosfonatos (-2.53%; IC 95%: -3.40 a -1.65;  $p < 0.001$  en el grupo 5-IA, y -3.01%; IC 95%: -3.80 a -2.22;  $p < 0.001$  en el grupo TAM-IA). Los niveles reducidos persistieron al año de finalizado el tratamiento. En las enfermas que recibieron bisfosfonatos, la DMO aumentó solo en el grupo 5-IA al año de finalizado el tratamiento (+3.89; IC 95%: +2.14 a +5.64;  $p < 0.001$ ).

Dado que las variaciones más importantes de la DMO se observaron en la columna lumbar en las enfermas que no recibieron bisfosfonatos entre la finalización de la terapia con IA y el año posterior, se analizó la distribución de las enfermas según los cambios en la DMO de la columna lumbar. El 65.8% de las pacientes del grupo 5-IA y el 42.4% de las del grupo TAM-IA tuvieron un aumento de la DMO de la columna lumbar del 1% o más. En el 19.3% y el 32.8% de las mujeres, respectivamente, los valores permanecieron constantes, mientras que en el 14.9% y el 24.8% de las pacientes, en ese orden, la DMO siguió en descenso (1% o más) al año de terminado el tratamiento.

En el presente estudio, realizado en el ámbito de la práctica clínica diaria, la pérdida de masa ósea asociada con el uso de IA se recuperó en la columna lumbar en el grupo 5-IA, mientras que la recuperación promedio de la DMO en el grupo TAM-IA fue solo del 1%. Por el contrario, los valores de DMO del cuello femoral y la cadera total al año de finalizada la terapia con IA se mantuvieron reducidos. En las pacientes que recibieron bisfosfonatos, la DMO de la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total se mantuvo o siguió en aumento hasta el final del seguimiento.

Alrededor de la mitad de las pacientes no tratadas con bisfosfonatos tuvieron un aumento clínicamente significativo (igual o mayor de 1%) en la DMO de la columna lumbar al año de completado el tratamiento con IA; la mitad de este subgrupo presentó aumentos de más del 3%. Solo el 15% de las pacientes del grupo 5-IA y el 25% de las del grupo TAM-IA siguieron perdiendo masa ósea hacia el final del seguimiento. Por lo tanto, en la mayoría de las enfermas, los efectos perjudiciales de los IA sobre la masa ósea de la columna lumbar se detuvieron y los valores tendieron a volver a los basales; este fenómeno no se observó en la DMO del cuello femoral y la cadera total.

La pérdida de masa ósea es uno de los efectos adversos más importantes en el contexto del tratamiento endocrino adyuvante con IA. Si bien la DMO de la columna lumbar se recuperó en la mayoría de los casos luego de finalizado el tratamiento, se mantuvo baja en alrededor de una de cada 4 enfermas después de completada la terapia con IA. Por lo tanto, la salud ósea debe controlarse de manera regular y, en caso de ser necesario, indicar bisfosfonatos. El diseño del estudio no permitió saber si la DMO del cuello femoral y la cadera total se recupera tiempo

después de completado el tratamiento con IA, ya que el seguimiento fue solo de un año. En los estudios futuros se deberá evaluar por qué las pacientes tratadas previamente con TAM tienen una recuperación más lenta de la DMO de la columna lumbar que las que solo reciben IA. Se destaca que si bien la densitometría representa el método estándar para establecer el diagnóstico de osteoporosis, se sabe que el mayor riesgo de fracturas no traumáticas también está determinado por la calidad y las propiedades del hueso, por ejemplo, la microarquitectura trabecular, la acumulación de microfracturas, la remodelación ósea anormal, los fármacos que comprometen el metabolismo óseo, ciertos hábitos tóxicos y los factores de riesgo no esqueléticos.

En conclusión, la pérdida de masa ósea vinculada a los IA se detiene al año de finalizado el tratamiento; en la columna lumbar, los valores vuelven a los basales en la mayoría de las pacientes tratadas solo con IA y se recuperan parcialmente en las que recibieron TAM con anterioridad por motivos que todavía no se conocen. Sea cual fuere el caso, la vigilancia de la salud ósea y el aporte adecuado de calcio y vitamina D son esenciales en las pacientes que reciben IA.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159698](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159698)



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 19 (2019) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son causas de aumento de la masa ósea (AMO) generalizado adquirido?	A) La fluorosis. B) La osteodistrofia renal. C) La acromegalia. D) La hepatitis C. E) Todas las opciones son correctas.
2	¿Cuáles son los efectos del tratamiento con bisfosfonatos más vitamina D activada en pacientes con osteoporosis inducida por inhibidores de la aromatasas?	A) Aumento de la densidad mineral ósea en la columna lumbar. B) Descenso de la fosfatasa ácida 5b tartrato resistente. C) Descenso de la fosfatasa alcalina ósea. D) Todos ellos. E) Disminución significativa de los niveles de hormona paratiroidea.
3	¿Qué características tiene la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución?	A) Mide la densidad mineral ósea (DMO) volumétrica del radio distal y la tibia. B) Puede visualizar la microarquitectura de los compartimentos óseos trabecular y cortical. C) Se utiliza para evaluar la calidad ósea. D) Se utiliza para evaluar el riesgo de fracturas y controlar el tratamiento. E) Todas las opciones son correctas.
4	¿Qué mujeres son candidatas a interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos luego de un período terapéutico inicial de 3 a 5 años?	A) Todas, por el riesgo de efectos adversos graves. B) Aquellas que no tienen disminución en los puntajes T de densidad mineral ósea (DMO) en la cadera después del período terapéutico inicial. C) Aquellas con puntajes T de DMO disminuidos en la cadera después del período terapéutico inicial. D) Las que tuvieron fracturas vertebrales clínicas. E) Las mujeres de edad avanzada.
5	¿Cómo se manifiesta el trastorno óseo y mineral asociado con la enfermedad renal crónica (TOM-ERC)?	A) Alteraciones de calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH). B) Alteraciones del metabolismo de la vitamina D. C) Alteraciones del recambio óseo, la mineralización, el volumen, el crecimiento lineal o la fuerza. D) Calcificación vascular o de otros tejidos blandos. E) Todas las opciones son correctas.
6	¿Cuáles son las manifestaciones de las enfermedades inflamatorias intestinales?	A) Manifestaciones gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, desnutrición). B) Manifestaciones extradiigestivas cutáneas. C) Manifestaciones extradiigestivas articulares. D) Comorbilidades como densidad ósea disminuida y osteoporosis. E) Todas las opciones son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas las opciones son correctas.	Entre las causas de AMO generalizado adquirido se encuentran la fluorosis, la osteodistrofia renal, la acromegalia, la mastocitosis, la mielofibrosis, la hepatitis C, el mieloma múltiple esclerosante, la osteomalacia axial y la obesidad mórbida.	E
2	Todos ellos.	En un estudio reciente en pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasas, el tratamiento combinado con bisfosfonatos y vitamina D activada se asoció con todos estos beneficios. Sin embargo, es necesario vigilar la función renal y los niveles séricos y urinarios de calcio.	D
3	Todas las opciones son correctas.	Mide la DMO volumétrica del radio distal y la tibia y puede visualizar la microarquitectura de los compartimentos óseos trabecular y cortical. Se utiliza para evaluar la calidad ósea, las diferencias relacionadas con la edad, el sexo y la raza, el riesgo de fracturas, y para controlar el tratamiento.	E
4	Aquellas que no tienen disminución en los puntajes T de densidad mineral ósea (DMO) en la cadera después del período terapéutico inicial.	Parece razonable interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos después de 3 a 5 años de terapia inicial en las mujeres que no tienen disminución en los puntajes T de DMO en la cadera después del período terapéutico inicial.	B
5	Todas las opciones son correctas.	El TOM-ERC se manifiesta por una o una combinación de las siguientes: A) alteraciones del calcio, fósforo, PTH o del metabolismo de la vitamina D; B) alteraciones del recambio óseo, la mineralización, el volumen, el crecimiento lineal o la fuerza, y C) calcificación vascular o de otros tejidos blandos.	E
6	Todas las opciones son correctas.	Se caracterizan por manifestaciones gastrointestinales, como diarrea, dolor abdominal y desnutrición, y manifestaciones extradiigestivas, cutáneas y articulares (40% de los casos) y comorbilidades (densidad mineral ósea disminuida y osteoporosis).	E

# Calcimax<sup>®</sup>



# 4

## OPCIONES DE CALCIO PARA PROTEGER REALMENTE AL HUESO

CITRATO DE CALCIO ULTRADENSO + TECNOLOGÍA GADOR S.A. GARANTIZAN TODAS LAS VENTAJAS DEL CITRATO DE CALCIO.

- ✱ Efectivo en pacientes que toman antiácidos.<sup>1</sup>
- ✱ Mayor solubilidad que el carbonato de calcio.<sup>2</sup>
- ✱ Puede ingerirse con o sin alimentos.<sup>1,3</sup>
- ✱ Es bien tolerado.<sup>1</sup>

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

Envase con 60 comprimidos, conteniendo 950 mg de citrato de calcio ultradenso.

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

Envase con 30 comprimidos, conteniendo 1905 mg de citrato de calcio ultradenso.



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

Envase con 60 comprimidos, conteniendo 1500 mg de citrato de calcio ultradenso y 200 UI de vitamina D3.

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

Envases con 30 y 60 comprimidos, conteniendo 1500 mg de citrato de calcio ultradenso y 400 UI de vitamina D3.



Para más información sobre CALCIMAX<sup>®</sup> y CALCIMAX D3<sup>®</sup> visite [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)

1. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses and indications. Nutr Clin Pract 2007; 22 (3): 286-296. 2. Heller HJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. J Clin Pharmacol 2000; 40:1237-1244. 3. Sakhaee K, et al. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. Am J Ther 1999; 6: 313-321.

# Gadofe<sup>®</sup>

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



## Más allá del sol

- Mejora la absorción de calcio y fósforo favoreciendo la mineralización ósea<sup>1</sup>
- Aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas<sup>1</sup>
- Previene la osteomalacia y el raquitismo<sup>1</sup>
- Favorece la cantidad y calidad ósea<sup>1</sup>
- Apto para diabéticos<sup>2</sup>
- Libre de gluten<sup>2</sup>



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



### Presentación:

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

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