

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- Experiencia de una unidad monovalente en artroplastia total de rodilla
Manuel Santiña Vila, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Revisión de la Radiología de las Fracturas Vertebrales Osteoporóticas
Lentle B, Koromani F, Oei E y col.
Journal of Bone and Mineral Research
34(3):409-418, Mar 2019 8

2 - Papel de los Suplementos con Calcio Oral Solos o en Combinación con Vitamina D en la Prevención de la Hipocalcemia Postiroidectomía. Un Metanálisis
Xing T, Hu Y, Wang B, Zhu J
Medicine (Baltimore) 98(8):1-8, Feb 2019 10

3 - El Próximo Paso luego de la Discontinuación de las Drogas Antiosteoporóticas: Revisión y Actualización del Tratamiento Secuencial
Guañabens N, Moro-Álvarez M, Muñoz-Torres M y col.
Endocrine 1-15, Abr 2019 11

4 - Predicción de la Aparición de Fracturas Vertebrales con la Utilización de Análisis por Elementos Finitos Basado en Tomografía Computarizada
Allaire B, Lu D, Bouxsein M y col.
Osteoporosis International 30(2):323-331, Feb 2019 14

5 - Asociación entre el Alendronato y el Riesgo de Eventos Cardiovasculares en Pacientes con Fracturas de Cadera
Sing C, Wong A, Cheung C y col.
Journal of Bone and Mineral Research
33(8):1-13, Ago 2018 16

6 - El Calcio en la Prevención de la Osteoporosis en la Posmenopausia: Pautas Clínicas de la EMAS
Cano A, Chedraui P, Lambrinoudaki I y col.
Maturitas 107:7-12, Ene 2018 16

Novedades seleccionadas

7 - Ibandronato y Risedronato Oral Mensual para el Tratamiento de la Osteoporosis
Lee D, Lee J
Osteoporosis International 30(3):659-666, Mar 2019 20

8 - Intervención Personalizada para la Prevención Secundaria de las Fracturas por Osteoporosis
van der Vet P, Kusen J, Beeres F y col.
Archives of Osteoporosis 14(1):1-8, Mar 2019 21

9 - Fracturas Mínimas Traumáticas y Terapia con Colecalciferol
Nguyen V, Ety-Leal M, Hua J
Hospital Pharmacy 54(2):1-7, Abr 2019 22

10 - Efectos del Tratamiento con Bisfosfonatos sobre la Mortalidad
Bliuc D, Tran T, Center J y col.
Osteoporosis International 30(4):817-828, Abr 2019 24

11 - Eficacia y Seguridad de la Administración Subcutánea de Teriparatida Dos Veces por Semana
Kumagai Y, Ose A, Tanaka K, Sugimoto T
Clinical Pharmacology in Drug Development
1-10, Mar 2019 26

Contacto directo 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 30

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martino^o, 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



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Osteoporosis y Osteopatías Médicas

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección científica

Dr. José Luis Mansur

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 - Experiencia de una unidad monovalente en artroplastia total de rodilla

Total knee replacement: a monographic unit experience

Manuel Santiña Vila
Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Josep Segur, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Montserrat Núñez, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Francisco Maculé, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Abstract

Introduction: We present an experience of the Knee Replacement Unit (KRU) of the Hospital Clínic of Barcelona. **Methods:** Case study. The study population consisted of patients operated on during the months of May and June 2004 and 2010. The variables considered were age, sex, length of stay, discharge pain, bending at discharge, walking at discharge, comorbidities and complications during hospitalization. We compared the results of both periods. **Results:** In comparing patients in 2004 and 2010 we noticed an increase in the number of prosthetic replacements. The average stay remained at around 7 days. The average age of patients was above 70 years. We saw a better control of pain, bending and walking at discharge. The number of complications decreased in 2010 and in this period of time we treated a greater number of patients with obesity. **Conclusions:** In the coming years there will be a tendency towards more complex surgery in prosthetic replacement. The quality indicators with which the success of knee replacement surgery will be measured will continue to be very similar. There is a trend towards a decreased length of stay due to changes in surgical technique. Work must continue on reducing complications related to surgical wound infections. Obesity will be the most frequent comorbidity.

Keywords: total knee replacement, quality indicators, joint replacement

Resumen

Introducción: Se presenta la experiencia de la Unidad de Prótesis de Rodilla (UPR) del Hospital Clínic de Barcelona. **Pacientes y método:** Estudio de casos. La población del estudio fueron los pacientes intervenidos durante los meses de mayo y junio, de los años 2004 y 2010. Las variables consideradas fueron: edad, sexo, permanencia promedio, dolor al alta, flexión al alta, deambulación al alta, comorbilidades y complicaciones durante el ingreso. Se compararon los resultados de ambos períodos. **Resultados:** En la comparación de los años 2004 y 2010 se observó, en el último período citado, un aumento de los recambios de prótesis. La permanencia promedio se mantuvo en alrededor de 7 días. La media de edad de los pacientes se mantuvo por encima de los 70 años. Hubo un mejor control del dolor, de la flexión y de la deambulación al alta. El número de complicaciones se redujo y hubo un aumento de las personas con obesidad. **Conclusiones:** En los próximos años habrá una evolución hacia intervenciones más complejas por recambio de prótesis. Los indicadores de calidad para evaluar el éxito del tratamiento continuarán siendo muy parecidos. Habrá una tendencia a la disminución del tiempo de ingreso debido a cambios en la técnica quirúrgica. Se deberá continuar trabajando para disminuir complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica y las infecciones. La obesidad será la comorbilidad más presente.

Palabras clave: prótesis total de rodilla, indicadores de calidad, prótesis articular

Introducción

La artrosis es una enfermedad degenerativa del cartílago articular, caracterizada por dolor y disfunción de la articulación afectada, principalmente de aquellas que soportan más peso: las rodillas y la cadera. Se estima que, por encima de los 45 años, entre el 9% y el 17% de la población tiene dolor de rodillas a causa de esta enfermedad, lo cual ocasiona un importante costo económico por la discapacidad que produce, las comorbilidades que la acompañan y la enfermedad en sí. Un tercio de los gastos sanitarios en afecciones osteoarticulares son para medicamentos para el aliviar el dolor que sufren las personas que presentan esta alteración.¹

Las principales indicaciones para colocar una prótesis de rodilla son el dolor invalidante, la limitación extrema para andar o para poder realizar las actividades diarias, secundarias a un proceso degenerativo o inflamatorio de esta. Diferentes estudios han demostrado la eficacia de la

cirugía de prótesis de rodilla (CPR), pues mejora la calidad de vida del paciente con artrosis, al eliminar el dolor y mejorar su capacidad física y funcional.²⁻⁴

La edad y la obesidad son factores asociados con la artrosis, por lo que el envejecimiento de la población y el aumento en el número de personas con sobrepeso multiplica las necesidades de atención a esta alteración.

Dada la alta demanda de CPR en el área de Barcelona, debido al progresivo envejecimiento de su población, en el hospital Clínic se implementó en 2003 un programa específico para tratar este tipo de cirugía. En mayo de 2004, este programa se consolidó con la puesta en marcha de la Unidad de Hospitalización de Prótesis de Rodilla (UPR), dado que la previsión era que, en los siguientes años, la demanda de este tipo de tratamiento crecería, pues el envejecimiento de la población continuaría en aumento. Asimismo, se tuvo en cuenta la bilateralidad de la rodilla que comporta duplicar esa demanda por paciente y,

también, la posibilidad que surge, al cabo de los años de haber implantado una prótesis, de tener que cambiarla.⁵ Después de 6 años de actividad, parece relevante efectuar una evaluación del trabajo realizado en la UPR, por lo que el objetivo de este estudio fue conocer si los indicadores asistenciales y de calidad que se habían obtenido al inicio de la puesta en marcha de la UPR se mantenían o habían variado.

Material y método

La población objeto del estudio fueron los pacientes intervenidos de prótesis de rodilla, durante mayo y junio de 2004 y de 2010 en la UPR del Hospital Clínic de Barcelona. El diseño de este trabajo correspondió a un ensayo comunitario no controlado (antes-después)⁶ en el que se analizaron y compararon los resultados obtenidos al inicio de la puesta en marcha de la UPR (2004), con los obtenidos seis años después (2010). En la UPR se implantaron prótesis totales de rodilla de deslizamiento estándar, tanto con conservación como con sustitución del ligamento cruzado posterior, en función de su estado, sin modificar las indicaciones.⁷ Las variables consideradas fueron: edad, sexo, estancia media, dolor al alta, flexión al alta, deambulación al alta, comorbilidades que presentaban los pacientes y complicaciones acaecidas durante el ingreso. Los estándares de calidad que se compararon fueron los mismos que se establecieron en el inicio de la actividad de la UPR: la disminución de las complicaciones que surgen en este tipo de intervenciones y que, en el momento del alta, el paciente pudiese flexionar la rodilla más de 80°, que pudiese caminar con bastones ingleses y que no tuviese dolor (Escala Visual Analógica [EVA] < 3). La EVA mide el dolor en una escala de 0 (ausencia total de dolor) a 10 (máximo nivel de dolor). Las comorbilidades presentes en los pacientes y el número de recambios protésicos realizados nos indicaron la complejidad de los sujetos atendidos en la UPR, y, la estancia media, la capacidad de resolución de esta unidad.

Entre las comorbilidades se recogió información sobre la afección más prevalente en este tipo de pacientes: enfermedad metabólica (diabetes y obesidad), enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, cardiopatía) y enfermedad neurológica (depresión, accidente cerebrovascular). Se definió obesidad cuando el índice de masa corporal (IMC) era superior a 30 kg/m².

Las complicaciones entre las variables estudiadas fueron la presencia de anemia, la necesidad de transfusión y la observación de edema, flictenas y fiebre. Los datos se recogieron en los registros de las normativas clínicas de artroplastia total de rodilla a partir de los datos de la historia clínica de cada paciente seleccionado. El análisis de los datos se realizó mediante el programa SPSS versión 13.0. Se realizó el estudio descriptivo de cada una de las variables recogidas. Las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar, y las variables cualitativas, en forma de frecuencias absolutas.

Resultados

La actividad en la UPR en estos seis años (Tabla 1) experimentó un descenso en el número total de prótesis primarias colocadas y un aumento del número de recambios de prótesis realizado. En general, hubo un descenso en la actividad con un incremento de la complejidad, pues el número de recambios significó el 23% de la actividad total. El promedio de días de ingreso en la unidad de hospitalización se mantuvo alrededor de los 7 a 8 días (Tabla 2).

Tabla 1. Evolución de la actividad de la unidad.

Variable	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Primaria	871	770	616	642	638	623
Recambio	68	116	187	180	183	186
Total	939	886	803	822	821	809

Tabla 2. Resultados de variables cuantitativas.

Variable	2004; n = 124 Media ± DE	2010; n = 121 Media ± DE
Edad	72.2 ± 8.9	70.8 ± 9.2
Días de estancia	7.7 ± 1.0	7.4 ± 1.12

La media de edad de los pacientes intervenidos se mantuvo por encima de los 70 años (Tabla 2). Igualmente, se mantuvo la relación entre hombres y mujeres, a favor de estas. La rodilla izquierda fue la más operada (Tabla 3).

Disminuyó la presencia de dolor al alta (EVA = 3) y aumentaron los casos en que la flexión de la rodilla superaba los 80° y que pudieron caminar con bastones ingleses (Tabla 3). La presencia de complicaciones, como la anemia, se redujo del 69%, en 2004, al 10%, en 2010; ello también hizo disminuir el número de transfusiones requeridas: de necesitarlas el 40% de los pacientes, se pasó al 7%. El resto de las complicaciones se mantuvieron en cifras similares en los dos años analizados: edema (21% frente a 22%), flictenas (37% frente a 39%) y fiebre (40% frente a 42%).

Tabla 3. Resultados de variables cualitativas.

Variable	2004 %	2010 %
Sexo		
Hombres	32.3	31.4
Mujeres	67.7	68.6
Lado		
Derecho	43.5	44.6
Izquierdo	56.5	55.4
EVA < 3	87.0	92.8
Flexión al alta > 80°	87.4	99.2
Deambulación	96.0	99.2

En relación con las comorbilidades que presentaron los pacientes, se apreció un aumento de las personas con obesidad (IMC > 30 kg/m²) intervenidas, mientras que hubo un descenso de pacientes con problemas cardiológicos, enfermedades respiratorias o accidente cerebrovascular (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de comorbilidades.

Variable	2004 Si %	2010 Si %
Diabetes	21.8	10.74
Hipertensión arterial	62.1	62.8
Obesidad	41.6	55.41
Cardiopatía	20.2	7.4
Síndrome depresivo	6.5	9
Neoplasias	2.4	8.3
Enfermedades respiratorias	8.1	3.3
Accidente cerebrovascular	2.4	0.82

La obesidad (Tabla 5) experimentó una tendencia al aumento, situándose siempre por encima del 50% de los pacientes intervenidos, excepto en el inicio de actividad de la UPR.

Tabla 5. Evolución de la obesidad.

Variable	2006	2007	2008	2009	2010
% Obesos/total de pacientes	53.98	51.77	54.38	53.90	55.41

Obesidad, pacientes con un índice de masa corporal > 30.

Discusión y conclusiones

La evolución que ha tenido la UPR en estos seis años constata la creciente evolución hacia intervenciones más complejas, caracterizada por los recambios de prótesis, la edad y las comorbilidades que presentan los pacientes.⁵ La previsión es que, en los próximos 10 años, aumente el porcentaje de recambios de prótesis. La edad de los pacientes también continuará incrementándose y se situará, principalmente, en el rango comprendido entre los 70 y 75 años. Sin embargo, el tiempo medio de ingreso puede reducirse en los próximos dos años, debido a una mejor gestión de los recursos, como pueden ser el ingreso en el hospital el mismo día de la intervención, la utilización de dispositivos como la hospitalización domiciliaria en el posoperatorio y la aplicación de protocolos quirúrgicos,⁸ anestésicos y de rehabilitación, que pueden llegar a permitir un alta hospitalaria a partir del segundo día después de la intervención.⁹ Los parámetros de calidad serán los mismos, con mayor control de las complicaciones posquirúrgicas. La anemia posintervención y, por tanto, la necesidad de transfusión se han conseguido minimizar con una mejor preparación preoperatoria de los candidatos por ser intervenidos, con el uso de nuevos fármacos preventivos,^{10,11} la utilización de técnicas quirúrgicas menos agresivas¹² y la aplicación estricta del protocolo de ahorro de transfusiones sanguíneas que se implementó en el hospital; sin embargo, habrá que seguir trabajando para mejorar los resultados en otros tipos de complicaciones, como las derivadas de la herida quirúrgica¹³ y las infecciones.¹⁴ La obesidad

continuará siendo una de las comorbilidades que habrá que saber gestionar,¹⁵ pues la previsión es que la mayoría de pacientes con indicación de PTR continuarán siendo obesos. En todos los casos, la creciente utilización de la navegación quirúrgica,¹⁶ que permite asegurar una mejor colocación de los componentes protésicos con menor dispersión de datos al analizar la alineación posoperatoria de la extremidad, asegura un mejor resultado a largo plazo. Además, los pacientes en los que la instrumentación convencional no puede ser utilizada por presentar una desviación extraarticular del eje de la extremidad o poseer material de osteosíntesis, que impide servir de las normativas endomedulares, tienen en la cirugía asistida por ordenador la posibilidad de ser intervenidos. En el último año, se ha incorporado a la UPR la utilización de la instrumentación a medida (*patient matched cutting blocks*), que consiste en disponer de unos bloques de corte individualizados preparados a partir del estudio radiológico (resonancia magnética, tomografía computarizada) de la extremidad por intervenir.¹⁷ Sus ventajas son una intervención más rápida, evitar el uso de gran número de piezas que precisan ser almacenadas y esterilizadas en quirófano, y facilitar la alineación óptima de la prótesis. Todo ello nos indica que una unidad monográfica como la UPR tenderá, en los próximos años, a tratar enfermos más complejos que estarán menos días ingresados y que presentarán menos complicaciones, por lo que consumirán menos recursos hospitalarios, gracias al desarrollo de las nuevas tecnologías informáticas y de la biorrobótica, que permiten ser más eficaces.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

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

Lista de abreviaturas y siglas

CPR, cirugía de prótesis de rodilla; UPR, Unidad de Hospitalización de Prótesis de Rodilla.

Autoevaluación del artículo

La artrosis es una enfermedad degenerativa del cartílago articular, caracterizada por dolor y disfunción de la articulación afectada, principalmente de aquellas que soportan más peso, las rodillas y las caderas.

¿Cuál es la prevalencia de gonalgia secundaria a artrosis en los sujetos de más de 45 años?

A, Inferior al 1%; B, Inferior al 5%; C, Del 10% al 20%; D, Del 25% al 50%; E, Cercana al 75%.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/124726

Cómo citar este artículo

Santiña Vila M, Segur J, Núñez M, Maculé F. Experiencia de una unidad monovalente en artroplastia total de rodilla. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 19(3):4-6, May 2019.

How to cite this article

Santiña Vila M, Segur J, Núñez M, Maculé F. Total knee replacement: a monographic unit experience. *Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas* 19(3):4-6, May 2019.

Bibliografía

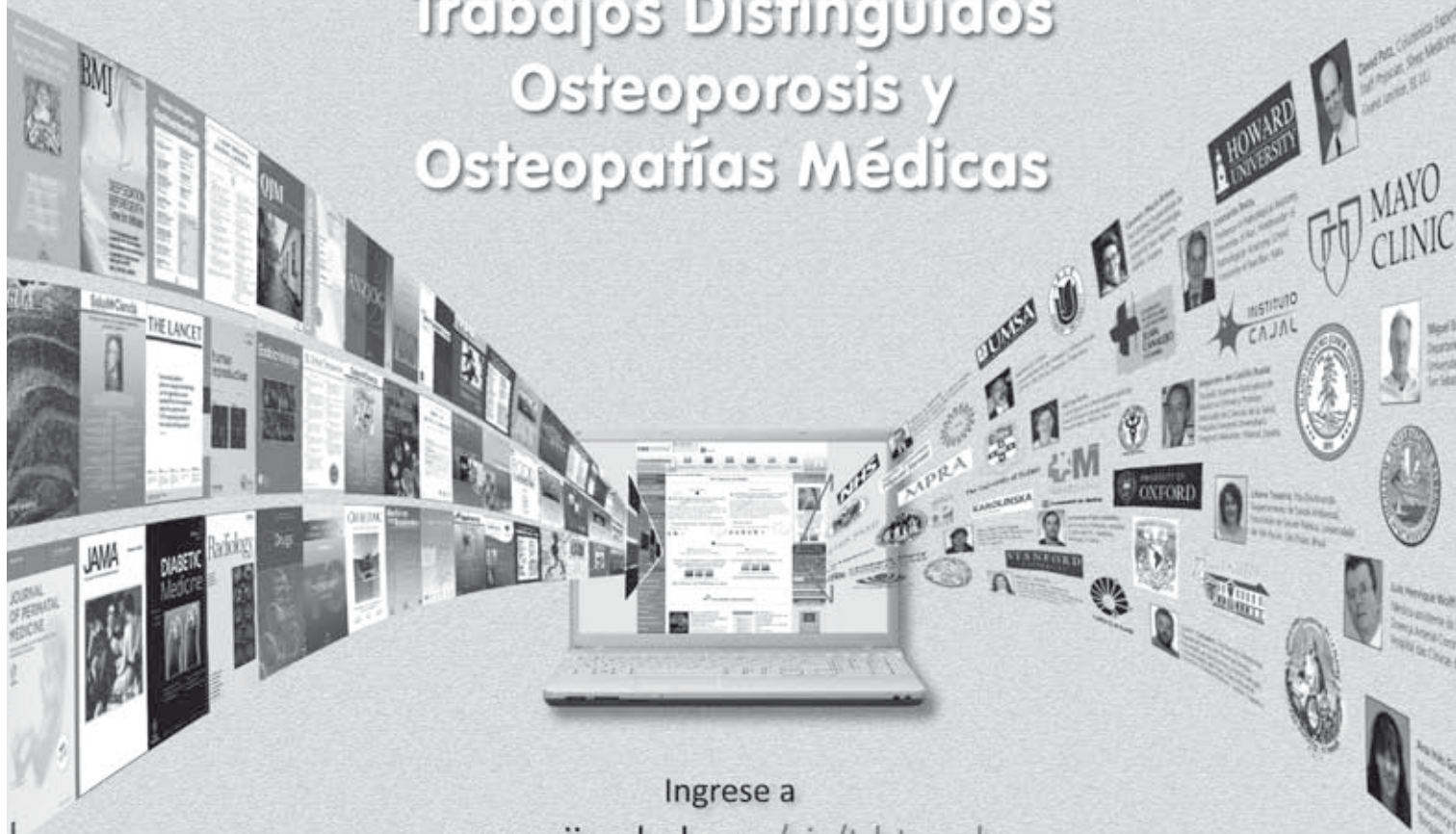
- Núñez M, Núñez E, Lozano L, Sastre S, Segur JM. Quality of life after joint replacement for osteoarthritis. *Aging Health* 6(4):481-494, 2010.
- Serra-Sutton V, Allepuz A, Martínez O, Espallargues M. Calidad de vida en pacientes operados de artroplastia total de rodilla y cadera en Cataluña. Barcelona: Agencia d'informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.
- Carrera A, De Llano JA, Barajas EJ, Jimeno JA, Sanz de Alvaro MI, Gilsanz F. Perspectiva del paciente tras artroplastia total de rodilla. *Rev Calidad Asistencial* 21:76-81, 2006.
- Maculé F, Segur JM, Lozano L. Prótesis total de rodilla rígida. Factores etiológicos y tratamiento. *Rev Ortop Traumatol* 51 Supl 1:25-28, 2007.
- Santiña M, Segur JM, Bori G, Baños MI, Pascual MT. Mejora del acceso a la artroplastia total de rodilla: experiencia de una unidad monográfica. *Rev Calidad Asistencial* 22(4):180-183, 2007.
- Moliner J. El uso del método epidemiológico para la evaluación de la calidad asistencial (II). *Rev Calidad Asistencial* 17:368-375, 2002.

- Jacobs WC, Clement DJ, Wymenga AB. Retention versus removal of the posterior cruciate ligament in total knee replacement: a systematic literature review the Cochrane Framework. *Acta Orthop* 76:757-768, 2005.
- Jacofsky DJ, Della Valle CJ, Meneghini RM, Sporer SM, Cercek RM. Revision total knee arthroplasty: what the practicing orthopaedic surgeon needs to know. *J Bone Joint Surg Am* 92(5):1282-1292, 2010.
- Housted H, Otte KS, Kristensen BB, Kehlet H. Fast-track revision knee arthroplasty. A feasibility study. *Acta Orthop* 82(4):438-440, 2011.
- Lozano M, Basora M, Peidro L, Merino I, Segur JM, Pereira A et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid administration during total knee arthroplasty. *Vox sanguinis* 1-6, 2008.
- Basora M, Colomina MJ. Tratamiento de la deficiencia de hierro: un cambio en la optimización de la hemoglobina en el paciente ortopédico. En Basora M, Colomina MJ (ed). *Anestesia en Cirugía Ortopédica y Traumatología*. Madrid: Editorial Panamericana; 2011.
- Maculé F, Segur JM. Prótesis total de rodilla por vía mínimamente invasiva. En E.C. Rodríguez-Mer-

- chán (ed) "Prótesis de rodilla primaria. Estado actual". Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.
- Faura MT, Gonçalves MJ, Martín J, Soler G, Nicolas A, Ballell AM et al. Aplicación de la técnica Möldal en la cura de la herida quirúrgica de PTR. *Avances Traum* 38(2):80-86, 2008.
- Soriano A, Bori G, García-Ramiro S, Martínez-Pastor JC, Miana T, Codina C et al. Timing of antibiotic prophylaxis for primary total knee arthroplasty performed during ischemia. *Clin Infect Dis* 46(7):1009-1014, 2008.
- Núñez M, Lozano L, Núñez E, Segur JM, Sastre S. Factors influencing health-related quality of life after TKA in patient who are obese. *Clin Orthop Relat Res* 469:1148-1153, 2011.
- Maculé-Beneyto F, Hernández-Vaquero D, Segur-Vilalta JM, Colomina-Rodríguez R, Hinarejos-Gómez P, García-Forcada I, et al. Navigation in total knee arthroplasty. A multicenter study. *International Orthopaedics (SIOT)* 30:536-540, 2006.
- Noble JW, Moore CA, Liu N. The value of patient-matched instrumentation in total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty* 1:153-155, 2012.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingresa a

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

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 19 (2019) 8-19

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 - Revisión de la Radiología de las Fracturas Vertebrales Osteoporóticas

Lentle B, Koromani F, Oei E y colaboradores

University of British Columbia, Vancouver, Canadá; University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Países Bajos

[The Radiology of Osteoporotic Vertebral Fractures Revisited]

Journal of Bone and Mineral Research 34(3):409-418, Mar 2019

Los pacientes con fracturas vertebrales deben recibir un diagnóstico preciso, acompañado por el uso de un lenguaje descriptivo claro que contribuya con el abordaje terapéutico.

La presencia de una fractura vertebral osteoporótica predispone a la aparición de nuevas fracturas. Este tipo de fracturas es el más frecuente en los pacientes con osteoporosis y se asocia con un nivel considerable de morbilidad. Lo antedicho indica la importancia de contar con un diagnóstico oportuno que permita estimar el riesgo que presenta cada paciente. Debe tenerse en cuenta que las fracturas vertebrales osteoporóticas pueden ser asintomáticas e identificarse mediante la exploración con radiografía o absorciometría dual de rayos X (DXA; *dual-energy X-ray absorptiometry*). Una limitación de la información disponible sobre esas fracturas es la heterogeneidad en la forma de definir las fracturas vertebrales.

El objetivo de la presente revisión fue evaluar la evolución de los métodos empleados para el diagnóstico de las fracturas vertebrales, las metodologías aplicadas en la práctica clínica, los abordajes utilizados con mayor frecuencia y las recomendaciones vigentes para los profesionales de diferentes disciplinas que intervienen en la atención de los pacientes con fracturas.

Diagnóstico de las fracturas vertebrales

Clásicamente, el diagnóstico de las fracturas vertebrales osteoporóticas se realizaba mediante la aplicación de criterios estandarizados, es decir, la observación de una discontinuación en la arquitectura y la alineación ósea, entre otros signos clásicos. Esto puede generar dificultades debido a la ubicación vertebral de las lesiones. Con el reconocimiento de la osteoporosis como una enfermedad tratable, la

identificación temprana y la descripción morfométrica, más que morfológica, de las fracturas vertebrales se tornaron fundamentales.

Descripción cuantitativa y cualitativa

La descripción cuantitativa de las fracturas vertebrales osteoporóticas o morfometría vertebral no cuenta con una validación definida frente a un parámetro de referencia. Hasta el momento, se propusieron varios métodos para describir las fracturas vertebrales osteoporóticas, pero no se halló la superioridad clara de ninguno de ellos. Por ejemplo, algunos autores propusieron el uso de diferencias absolutas de altura de 4 mm o mayores entre cuerpos vertebrales adyacentes. También se propuso la consideración de las dimensiones verticales y el contorno relativo en comparación con lo hallado en individuos sanos. La reducción del área vertebral se consideró indicativa del riesgo de fracturas y su estimación podría mejorar la detección morfométrica. Otros autores sugirieron la utilidad de evaluar la sumatoria de la altura anterior de todas las vértebras y el *Spine Deformity Index* (SDI). Entre las limitaciones de la aplicación de la morfometría para el reconocimiento de las fracturas vertebrales se destacan las diferencias vinculadas al origen étnico y el sexo de los pacientes y la necesidad de intervención de un profesional experto en la materia para reducir los falsos positivos. De todos modos, el uso de la morfometría vertebral es habitual para arribar a un diagnóstico.

La herramienta diagnóstica *Genant SemiQuantitative* (GSQ) se basa en la observación de las características cuantitativas y cualitativas del cuerpo vertebral. Es semicuantitativa, ya que los resultados se definen visualmente con una graduación numérica. La deformación vertebral se define según la altura reducida y la forma. Incluye el reconocimiento de las fracturas de los platillos vertebrales características de la osteoporosis. El método GSQ depende en gran medida de cuán medibles son los parámetros de interés, lo cual resulta algo impreciso. La disponibilidad de herramientas para la evaluación morfométrica digital permite mejorar la precisión de las evaluaciones, aunque es fundamental contar con un algoritmo que posibilite incluir los datos cuantitativos y cualitativos.

La descripción morfológica o cualitativa comenzó en la década de 1960, para luego incorporarse a la evaluación cualitativa, de manera de conformar un parámetro híbrido de evaluación de las fracturas vertebrales osteoporóticas. La consideración de las observaciones visuales no permitió evaluar la relación entre los signos radiológicos y los



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

parámetros biológicos, como la densidad mineral ósea o la evolución clínica. Con la observación de la deformidad de la placa terminal en todas las fracturas y la aplicación de un abordaje cualitativo denominado *Algorithm-Based Qualitative tool* (ABQ), se aumentó la fiabilidad diagnóstica cualitativa.

La comparación entre los abordajes diagnósticos morfológicos y cuasi morfométricos en pacientes con fracturas vertebrales osteoporóticas se realizó en estudios efectuados en personas de ambos sexos. Los resultados indicaron una correlación inversa entre las fracturas morfológicas y la densidad mineral ósea. Dicha correlación fue superior en comparación con lo observado al considerar las fracturas morfométricas.

Variables adicionales para considerar

Las investigaciones efectuadas mediante diagnóstico por imágenes dependen de la perspectiva subjetiva de quien efectúa el estudio. En un principio, la GSQ fue considerada altamente reproducible, aunque con posterioridad su aplicación no resultó tan satisfactoria. Lo mismo sucedió con la ABQ. La participación de diferentes centros de estudio y de numerosos observadores con distintos niveles de experiencia compromete aún más la fiabilidad de los resultados. La aplicación de criterios morfológicos para evaluar las fracturas arrojó resultados que coinciden con el aumento de la fragilidad ósea característico de la osteoporosis y son superiores en comparación con la aplicación de métodos morfométricos. No obstante, ambos métodos arrojan resultados diferentes.

En diversos estudios se evaluó la distribución segmentaria de las fracturas vertebrales osteoporóticas. Los patrones hallados fueron específicos y reflejaron la influencia de factores biomecánicos y propiedades estructurales diferentes según la región de la columna. La distribución de las fracturas según los resultados de la ABQ indicó un aumento de la frecuencia en la unión toracolumbar. El diagnóstico de las fracturas vertebrales osteoporóticas puede complementarse mediante la aplicación de la ABQ, ya que permite identificar la reducción de la altura vertebral. La aplicación de un umbral morfométrico del 15% permitió distinguir a los pacientes sin fracturas, con fracturas diagnosticadas mediante la ABQ y con una disminución de la altura vertebral. La densidad mineral ósea fue significativamente inferior en el grupo con fracturas en comparación con el grupo con disminución de la altura vertebral. También se observó una asociación significativa entre el diagnóstico de fractura vertebral y el antecedente de fracturas vertebrales y no vertebrales. Según lo informado, la reducción de la altura vertebral en mujeres menopáusicas que no presentan una fractura de la placa terminal no se relaciona con la osteoporosis. Tampoco se halló una asociación entre la disminución de la altura vertebral y la densidad ósea.

Clasificación de las fracturas

El modelo morfométrico GSQ clasifica las fracturas en tres grupos según su cantidad y gravedad. Esto es

de utilidad desde el punto de vista clínico. Si bien el sistema GSQ no es lineal y no fue validado, se utiliza en la práctica clínica. Cabe recordar que las fracturas morfológicas pueden estar presentes en vértebras aparentemente normales desde el punto de vista morfométrico. Esto debe tenerse en cuenta al aplicar este sistema de clasificación. La clasificación de las fracturas debería conservarse, pero su empleo será más fiable si se tuvieran en cuenta los signos cualitativos de la lesión.

Fracturas vertebrales en los niños

Las fracturas vertebrales en los niños suelen relacionarse con la administración de glucocorticoides para el tratamiento de enfermedades graves como la leucemia. Es decir, las fracturas reflejan la fragilidad ósea en los niños, con lo cual su evaluación es fundamental en los pacientes de riesgo. Además, con frecuencia se observan fracturas asintomáticas, al igual que en los pacientes adultos. No obstante, las fracturas en los niños suelen responder al tratamiento y las vértebras pueden recuperar su forma normal. Esto sucederá siempre que el cuadro de base sea transitorio y exista un potencial de crecimiento residual.

A la hora de efectuar el diagnóstico, puede ser necesario utilizar los criterios morfométricos, ya que la osificación es centrípeta y la mineralización solo alcanzará los platillos terminales en la adolescencia. Por lo tanto, la eficacia de la metodología ABQ es incierta. La evolución a largo plazo de las fracturas vertebrales en los niños influirá sobre la interpretación de las imágenes en la vida adulta. Las vértebras reconstituidas suelen tener una apariencia que refleja la deformidad. Además, la distribución de las fracturas difiere según se trate de niños o adultos, ya que en los niños se observan más lesiones rostrales y caudales.

Conclusiones

De acuerdo con la información actual, la concordancia entre los observadores aumenta ante la definición morfológica de las fracturas vertebrales osteoporóticas. Las fracturas morfológicas se asociarían en mayor medida con la disminución de la densidad mineral ósea espinal y femoral, la aparición de fracturas vertebrales osteoporóticas y las fracturas osteoporóticas no vertebrales en comparación con las deformaciones vertebrales morfométricas. La aplicación de criterios morfológicos o cualitativos permite identificar mejor las fracturas vertebrales e indica el nivel de fragilidad ósea que predispone a la aparición de otras fracturas. Existen diferencias en la distribución anatómica espinal de las deformidades morfométricas y de las fracturas morfológicas. Puede indicarse que la evaluación morfológica es la estrategia más adecuada para el diagnóstico de las fracturas vertebrales osteoporóticas mediante la evaluación radiográfica.

2 - Papel de los Suplementos con Calcio Oral Solos o en Combinación con Vitamina D en la Prevención de la Hipocalcemia Posttiroidectomía. Un Metanálisis

Xing T, Hu Y, Wang B, Zhu J

The Third People's Hospital of Chengdu; Sichuan University, Chengdu, China

[Role of Oral Calcium Supplementation alone or with Vitamin D in Preventing Post-thyroidectomy Hypocalcaemia]

Medicine (Baltimore) 98(8):1-8, Feb 2019

La administración de calcio más vitamina D fue más eficaz que la de calcio solo en la prevención de la hipocalcemia inmediata posoperatoria y en disminuir el requerimiento de suplementos intravenosos de calcio.

La complicación más frecuente de la cirugía tiroidea bilateral es la hipocalcemia, con una incidencia que oscila entre 13% y 49%. La hipocalcemia puede ser transitoria y normalizarse de manera espontánea después de recuperada la función paratiroidea, o puede ser permanente, persistir más de un año y requerir tratamiento de por vida o trasplante de paratiroides. Los síntomas de la hipocalcemia leve son las parestesias periorales o acrales, los hormigueos y la tetania carpopedal, mientras que la hipocalcemia grave puede ser potencialmente mortal con laringoespasmos y arritmias. Los síntomas de la hipocalcemia leve pueden tratarse con calcio y vitamina D por vía oral; en cambio, la hipocalcemia grave debe tratarse de inmediato con calcio por vía intravenosa. Los niveles séricos de calcio caen hasta su mínimo a las 24 a 48 horas de la cirugía tiroidea y no se cuenta con marcadores confiables para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar hipocalcemia sintomática. La necesidad de aporte complementario se asocia con prolongación de la internación y repetición de las determinaciones bioquímicas. Algunos centros propusieron la administración sistemática de suplementos de calcio y vitamina D a fin de reducir el riesgo de hipocalcemia posttiroidectomía, pero no hay pruebas sólidas al respecto. El objetivo de este metanálisis fue evaluar la eficacia de la administración sistemática de suplementos de calcio o calcio más vitamina D por vía oral para la prevención de la hipocalcemia posoperatoria.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Embase y *Cochrane Library* con el fin de identificar los estudios escritos en inglés que evaluaron la eficacia de los suplementos de calcio y vitamina D en la prevención de la hipocalcemia posoperatoria hasta el 1 de junio de 2018. Además, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos de interés.

Los criterios de inclusión fueron todos los ensayos controlados y aleatorizados diseñados para investigar la eficacia de los suplementos de calcio y vitamina D por vía oral administrados en el posoperatorio de la tiroidectomía para la prevención de la hipocalcemia. Las intervenciones fueron calcio, calcio más vitamina D o la ausencia de tratamiento. Los criterios de valoración fueron las incidencias de la hipocalcemia transitoria o permanente y la necesidad de suplementos intravenosos. La hipocalcemia se definió como un nivel de calcio por debajo del límite inferior de lo normal o síntomas de hipocalcemia como espasmos o calambres musculares y adormecimientos. La hipocalcemia transitoria se definió como la necesidad de terapia de reemplazo por menos de 6 meses o un año después de la tiroidectomía y, la permanente, como la necesidad de terapia de reemplazo más de 6 meses o un año después de la tiroidectomía. Se utilizaron los suplementos intravenosos cuando los síntomas persistieron a pesar de la administración del tratamiento oral.

Dos de los investigadores fueron los encargados de extraer los datos de forma independiente y las discrepancias se resolvieron por consenso. Los datos extraídos comprendieron el nombre del primer autor, el año de publicación, el lugar del estudio, el número de casos y controles, el número de pacientes con hipocalcemia y el requerimiento de suplementos intravenosos. La calidad de los ensayos aleatorizados y controlados se evaluó con la herramienta de riesgo de *Cochrane Collaboration*. La fuerza de la evidencia se evaluó mediante el instrumento *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). Con el fin de determinar la heterogeneidad de los ensayos incluidos se utilizó un modelo de efectos aleatorizados. Se calcularon los *odds ratio* (OR) agrupados, con los intervalos de confianza del 95% (IC) para evaluar la asociación entre los suplementos de calcio con vitamina D o sin ella, la tasa de hipocalcemia posttiroidectomía y la necesidad de suplementos intravenosos. Para establecer la heterogeneidad y su magnitud entre las investigaciones se utilizaron las pruebas de la Q de Cochrane y de I^2 ; un valor de $p < 0.1$ o $I^2 > 50\%$ se definió como heterogeneidad significativa. El sesgo de publicación se determinó mediante gráficos en embudo. El metanálisis siguió las normas de *Cochrane Collaboration* y *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Resultados

Se incluyeron 10 estudios que comprendieron a 1620 pacientes (343 hombres y 1277 mujeres), con una edad promedio de 49 ± 13 años. La incidencia global de hipocalcemia posttiroidectomía fue de 37.1%. Los participantes de 5 estudios fueron sometidos a tiroidectomía total y los de los restantes ensayos se trataron con tiroidectomía total y disección del cuello. El valor de corte utilizado en la mayoría de las investigaciones para definir hipocalcemia fue un nivel de calcio total inferior a 8 mg/dl o de calcio iónico inferior a 1 mmol/l.

La administración sistemática de suplementos de calcio redujo significativamente la tasa de hipocalcemia posoperatoria, pero sin efectos sobre los requerimientos de suplementos intravenosos o la tasa de hipocalcemia permanente en comparación con la ausencia de profilaxis (OR: 0.48; IC 95%: 0.31 a 0.74; $p < 0.001$). La evidencia se consideró de calidad moderada según el instrumento GRADE.

El uso de calcio más vitamina D o sus metabolitos disminuyó significativamente la tasa de hipocalcemia transitoria (OR: 0.21; IC 95%: 0.11 a 0.40; $p < 0.001$) y la necesidad de suplementos intravenosos (OR: 0.26; IC 95%: 0.10 a 0.69; $p = 0.007$), si bien no hubo influencia sobre la tasa de hipocalcemia permanente en comparación con la ausencia de terapia. Se halló una heterogeneidad considerable en las tasas de hipocalcemia cuando se comparó la administración de suplementos de calcio más vitamina D con la ausencia de tratamiento ($p = 0.03$, $I^2 = 60\%$) en el gráfico en embudo. Después de la exclusión de un estudio con gran heterogeneidad, los resultados permanecieron sin cambios, aunque se redujeron los IC (OR: 0.17; IC 95%: 0.09 a 0.32; $p < 0.001$). La evidencia según la clasificación GRADE se consideró de calidad moderada en la comparación entre la administración de calcio más vitamina D y la ausencia de tratamiento.

La administración de calcio más vitamina D en comparación con la de calcio solo redujo significativamente el riesgo de hipocalcemia transitoria (OR: 0.39; IC 95%: 0.18 a 0.84; $p = 0.02$) y los requerimientos de suplementos intravenosos (OR: 0.18; IC 95%: 0.07 a 0.47; $p < 0.001$), pero no disminuyó la tasa de hipocalcemia permanente. Después de la exclusión de un estudio con gran heterogeneidad, los resultados permanecieron como significativos (OR: 0.62; IC 95%: 0.41 a 0.93; $p = 0.02$). La evidencia se calificó como de calidad moderada según el instrumento GRADE.

Discusión y conclusión

Los resultados del presente metanálisis indicaron que la administración profiláctica de suplementos de calcio puede disminuir significativamente el riesgo de hipocalcemia posoperatoria; el efecto es aún mayor si se suministra calcio más vitamina D. Según los autores, este es el primer análisis en demostrar que la terapia combinada con calcio y vitamina D redujo de manera significativa el requerimiento de calcio intravenoso. Consideran que los suplementos de calcio pueden administrarse de rutina después de la tiroidectomía para reducir el riesgo de hipocalcemia posoperatoria y que la terapia combinada de calcio más vitamina D debe reservarse para los pacientes con mayor probabilidad de presentar hipocalcemia, como los sometidos a implantes de glándulas paratiroides, disección de los ganglios linfáticos centrales o cirugía tiroidea extensa y aquellos con cirugía extensa del cuello, deficiencia conocida de vitamina D o niveles posoperatorios de hormona paratiroidea por debajo del límite inferior a lo normal. La administración sistemática de calcio más vitamina D en los pacientes de alto riesgo puede

reducir la incidencia de nuevas hospitalizaciones, las internaciones prolongadas y los costos asociados. Los hallazgos obtenidos avalan las recomendaciones de diversas sociedades científicas y concuerdan con distintos metanálisis previos, aunque la variabilidad en los valores de corte utilizados para definir hipocalcemia, la dosis y la forma de administrar los suplementos y las indicaciones de suplementos intravenosos limitan la fuerza de la evidencia. Como limitaciones del presente metanálisis se señalan la inclusión sólo de artículos en inglés, que puede contribuir a un sesgo, y el número relativamente escaso de pacientes tratados con suplementos intravenosos y de aquellos con diagnóstico de hipocalcemia permanente.

En conclusión, los resultados del metanálisis indicaron que la administración profiláctica de calcio es una manera eficaz de reducir el riesgo de hipocalcemia luego de la tiroidectomía. La administración de calcio más vitamina D fue más eficaz que la de calcio solo en la prevención de la hipocalcemia inmediata posoperatoria y en disminuir el requerimiento de suplementos intravenosos de calcio. El suministro sistemático de suplementos puede permitir un alta precoz y más segura, si bien puede provocar un sobretratamiento en algunos pacientes con niveles séricos normales de calcio. Es necesaria la realización de más investigaciones aleatorizadas y controladas, con gran tamaño muestral, para validar los hallazgos y evaluar la aplicación de esta estrategia en la práctica clínica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160250

3 - El Próximo Paso luego de la Discontinuación de las Drogas Antiosteoporóticas: Revisión y Actualización del Tratamiento Secuencial

Guañabens N, Moro-Álvarez M, Muñoz-Torres M y colaboradores

Universidad de Barcelona, Barcelona; Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; Universidad de Granada, Granada, España

[The Next Step after Anti-osteoporotic Drug Discontinuation: an Up-to-date Review of Sequential Treatment]

Endocrine 1-15, Abr 2019

En la presente revisión, los autores analizaron los efectos de los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis y sus combinaciones en esquemas secuenciales para optimizar los beneficios.

La debilitación de la estructura ósea, que predispone a la aparición de fracturas, caracteriza a la osteoporosis. Los fármacos para el tratamiento de esta enfermedad crónica varían en su acción, en tanto que su efecto consiste en aumentar la mineralización del hueso o mejorar su histoarquitectura. En algunos casos, el tratamiento se precisa de por vida; sin embargo, algunos de los fármacos no están aprobados para su uso a largo plazo, lo que requiere un uso secuencial y una estrategia de discontinuación.

En esta revisión, los autores describieron en detalle la información sobre los efectos de discontinuar los fármacos antiosteoporóticos y de los distintos esquemas secuenciales de tratamiento.

Mecanismos de acción

Entre los fármacos que actúan como antagonistas de la resorción ósea se incluye la terapia de reemplazo con estrógenos, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, los bisfosfonatos y el denosumab.

Los estrógenos cumplen un papel fundamental en el mantenimiento fisiológico de la mineralización ósea. La disminución fisiológica que se produce en la concentración de estrógenos en la mujer posmenopáusica es una de las causas de la osteoporosis en este período. También, los estrógenos actúan sobre los receptores específicos que estimulan la formación de hueso al inhibir la formación de osteoclastos que bloquean al receptor del factor nuclear kappaB (RANKL) y al aumentar la síntesis de osteoprotegerina.

La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos reduce el remodelado óseo y el riesgo de fracturas, aumenta la mineralización ósea y ofrece un mejor perfil de riesgo y beneficio en los primeros 5 a 10 años de la posmenopausia. Sin embargo, causa efectos adversos, como aumento del riesgo de cáncer de mama, trombosis venosa profunda (TVP) y accidente cerebrovascular.

El objetivo de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos es actuar como agonistas sobre los receptores estrogénicos del hueso; así, aumentan sus efectos beneficiosos sobre la mineralización ósea, sin producir los efectos adversos observados con la terapia de reemplazo hormonal. El raloxifeno y el bazedoxifeno han sido aprobados para su uso, pero no demostraron poder reducir el riesgo de fracturas de cadera o TVP; por lo tanto, se recomiendan en pacientes jóvenes, cuando la fractura más común es la vertebral y el riesgo de TVP es menor. A medida que la edad aumenta debe considerarse cambiar estos fármacos por otros, teniendo en cuenta que la discontinuación de los moduladores de los receptores estrogénicos produce inicialmente una pérdida acelerada de masa ósea.

Actualmente, los bisfosfonatos son la primera línea de tratamiento de los pacientes con osteoporosis. Su acción reside en la inhibición del remodelado óseo, el aumento de la masa ósea y la reducción del riesgo de fracturas. Además, estos fármacos inducen apoptosis de los osteoclastos por un mecanismo que involucra la unión a la hidroxapatita del hueso y, posteriormente, la inhibición de la enzima pirofosfato sintasa del osteoclasto. La afinidad de cada bisfosfonato por la hidroxapatita establece la diferencia en el perfil de acción de cada fármaco. En pacientes que recibieron bisfosfonatos es posible

continuar con un esquema antiosteoporótico luego de ser tratados con una reposición de estrógeno o moduladores de los receptores estrogénicos. También, pueden indicarse luego de tratamientos anabólicos, en tanto que deben iniciarse una vez discontinuado el denosumab.

El denosumab es un anticuerpo humano monoclonal que se une de manera reversible y bloquea al RANKL. En estudios clínicos aleatorizados demostró aumentar la densidad ósea en varias partes del esqueleto, pero a diferencia de los bisfosfonatos, aumenta la desmineralización ósea luego de su discontinuación.

Otro grupo de fármacos propuesto son los anabólicos; este grupo está compuesto principalmente por los análogos de la hormona paratiroidea (PTH), las proteínas relacionadas con la PTH y el romosozumab. La PTH y sus proteínas relacionadas inhiben la secreción de esclerostina por parte de los osteocitos, estimulan la osteoblastogénesis y reducen la apoptosis de los osteoblastos. Estos efectos superan la magnitud del aumento de la secreción del RANKL producido por la misma estimulación. El tratamiento con estos fármacos se asocia con menor riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis grave. Solo se usa por 2 años y, luego de su discontinuación, se produce una pérdida rápida de la masa ósea.

El anticuerpo monoclonal humano romosozumab se une e inhibe la acción de la esclerostina aumentando rápidamente la formación de hueso. En distintos estudios clínicos, este efecto se asoció con la reducción del riesgo de fracturas. Todavía no se ha aprobado en los EE.UU., dado que debe definirse si causa efectos adversos cardiovasculares.

Efectos de la discontinuación

Al interrumpir la terapia de reemplazo hormonal se produce una pérdida rápida de la masa ósea y aumenta el riesgo de presentar fracturas de cadera. El alendronato parece evitar este efecto de la discontinuación y, también, el denosumab. Por lo tanto, en pacientes con alto riesgo de fracturas, que deben interrumpir la terapia hormonal, se sugiere la utilización de otro antirresortivo.

Los efectos de los bisfosfonatos duran entre 1 y 3 años luego de ser discontinuados. Aún se debate la duración del tratamiento con estos fármacos y todavía es discutible si los tratamientos de más de 5 años aportan beneficio. Sin embargo, los estudios que evaluaron el alendronato y el ácido zoledrónico a 10 y 6 años, respectivamente, señalaron que estos agentes previenen la disminución de la densidad mineral ósea y las fracturas vertebrales respecto de los pacientes tratados por 5 y 3 años, en ese orden. Los pacientes que más se benefician de los tratamientos prolongados son los que están en mayor riesgo.

Los efectos del denosumab son reversibles y, al poco tiempo de suspendido el tratamiento, se observa la reducción del beneficio obtenido. Previamente, se había sugerido que discontinuar el tratamiento con denosumab podía aumentar el riesgo de fracturas,

pero la información al respecto no lo justifica. Así, la *European Calcified Tissue Society* emitió un comunicado en el que sugiere una reevaluación luego de 5 años de tratamiento con denosumab. Los pacientes que presentan riesgo alto de fracturas deben continuar el tratamiento hasta completar los 10 años o cambiar a una terapia alternativa, mientras que aquellos con riesgo menor pueden interrumpir el tratamiento una vez cumplidos 5 años.

En estudios recientes se sugirió que el tratamiento previo con bisfosfonatos podría reducir el riesgo de fracturas posterior a la suspensión de denosumab. No obstante, se necesitan más ensayos clínicos para determinar el riesgo que conlleva la suspensión de este tratamiento.

En diversos estudios que evaluaron la PTH se observó que el beneficio adquirido tiende a desaparecer una vez suspendido el tratamiento, y que esto es más pronunciado en mujeres posmenopáusicas que en hombres. Sin embargo, en estudios de tratamiento secuencial, en los que la PTH y sus análogos formaron parte de la terapéutica, el beneficio se mantuvo en el tiempo.

Esquemas secuenciales de tratamiento

En ensayos clínicos se demostró que el comienzo del tratamiento con moduladores de los receptores estrogénicos, inmediatamente después de la terapia con análogos de la PTH, previene la pérdida de masa ósea e, incluso, puede aumentar la densidad mineral ósea del cuello del fémur.

En estudios que compararon los análogos de la PTH más los bisfosfonatos también se observaron beneficios sostenidos en el tiempo y mayores que en el grupo placebo. Los beneficios incluyeron una mejor evolución del hueso trabecular y menor resorción ósea. Además, estos trabajos demostraron que el tratamiento con PTH ofrece beneficios sostenidos solo si se asocia con bisfosfonatos posteriormente.

Por último, un ensayo comparó el efecto del tratamiento con PTH seguido de denosumab. A pesar del tamaño pequeño de la muestra, el estudio *DATA-Switch* demostró que el tratamiento con PTH, seguido por denosumab, es apropiado para lograr el aumento de la masa ósea, pero no hay datos suficientes para establecer una acción sobre el riesgo de fracturas. De hecho, aún no se ha estudiado el efecto de asociar un antirresortivo con el tratamiento con anabólicos sobre el riesgo de fracturas.

Otro esquema evaluado es el comienzo de la terapia con anabólicos después del tratamiento con antirresortivos. En un estudio que evaluó el agregado de un análogo de la PTH en mujeres con tratamiento previo con antirresortivos se observó que, en todos los grupos, la adhesión a la terapia anabólica incrementó la densidad ósea en la columna lumbar. No obstante, en un estudio publicado recientemente, el efecto sobre la densidad ósea y la reducción del riesgo de fracturas, atribuible a los análogos de la PTH, no parecieron estar afectados por el tratamiento previo con bisfosfonatos.

Un estudio que evaluó el tratamiento secuencial con denosumab y análogos de la PTH mostró que disminuyen la mineralización ósea en la cadera y el radio. Se estima que esto puede deberse al efecto del análogo sobre los osteoclastos que están en estado de quiescencia.

La abaloparatida, un análogo sintético de la PTH, de mayor potencia, y la teriparatida son fármacos nuevos que no han sido incluidos en los análisis anteriores, pero parecen promisorios. Lo mismo sucede con otros fármacos de este tipo: una vez discontinuado el tratamiento, los beneficios obtenidos tienden a desaparecer.

En el estudio ACTIVE se evaluó la abaloparatida seguida por la administración de alendronato por 6 meses y se observó una diferencia significativa en la reducción del riesgo de fracturas y el aumento de la densidad ósea.

En el ensayo clínico FRAME, en fase III, la población fue aleatorizada a romosozumab o placebo por un año; luego de este período, los pacientes recibieron denosumab por otro año. La reducción de las fracturas vertebrales en el grupo de intervención fue del 75% respecto del grupo placebo, en tanto que no hubo diferencias en las fracturas no vertebrales. En otro estudio que evaluó la asociación secuencial de romosozumab y alendronato se observó una reducción del riesgo de fracturas en comparación con el grupo que solo recibió alendronato. Debido a que se detectaron efectos adversos cardiovasculares más frecuentes en el grupo que recibió el anticuerpo monoclonal, este aún no ha sido aprobado por algunas agencias internacionales y está en revisión.

Conclusiones

Los bisfosfonatos son los únicos antiosteoporóticos que se pueden discontinuar. Los pacientes con riesgo alto de fracturas pueden beneficiarse de tratamiento prolongados de hasta 10 años con estos fármacos. Los estrógenos y los moduladores de los receptores estrogénicos, una vez discontinuados, pierden su efecto beneficioso, y los pacientes tratados con estos fármacos, que tienen riesgo alto de presentar eventos, deben continuar el tratamiento con bisfosfonatos o, preferiblemente, con denosumab. Con el denosumab se ha verificado un efecto de rebote al poco tiempo de ser suspendido, especialmente en pacientes recibieron dos dosis o más. Luego de 5 años de tratamiento con denosumab, los pacientes deben ser evaluados y, aquellos con riesgo alto de fracturas, tienen que prolongar el tratamiento por 10 años o cambiar por una terapia alternativa. La secuencia preferida consiste en un año de alendronato o 6 meses de ácido zoledrónico. Los análogos de la PTH también pierden su efecto beneficioso una vez suspendidos; por lo tanto, deben asociarse con otros esquemas de tratamiento, preferentemente bisfosfonatos por vía intravenosa. De estar contraindicados, el raloxifeno puede ser una opción en las mujeres.

Aunque la información es escasa, luego del uso de agentes más nuevos, como la abaloparatida o el romosozumab, debe indicarse tratamiento con fármacos antirresortivos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160235

4 - Predicción de la Aparición de Fracturas Vertebrales con la Utilización de Análisis por Elementos Finitos Basado en Tomografía Computarizada

Allaire B, Lu D, Bouxsein M y colaboradores

Beth Israel Deaconess Medical Center; Boston University, Boston, EE.UU.

[Prediction of Incident Vertebral Fracture Using CT-based Finite Element Analysis]

Osteoporosis International 30(2):323-331, Feb 2019

La fortaleza ósea en L3, a partir de las estimaciones del análisis por elementos finitos en la tomografía computarizada cuantitativa, predice muy bien el riesgo de aparición de fracturas vertebrales en mujeres y hombres de edad avanzada. El poder predictivo parece ser, incluso, superior al de la medición de densidad mineral ósea por área determinada con tomografía computarizada.

Se estima que alrededor de la mitad de los enfermos con fracturas vertebrales –el tipo más común de fracturas por osteoporosis (OP)– tienen una densidad mineral ósea (DMO) por área (DMOa) normal en la absorciometría dual de rayos X (DXA), el método estándar para estimar el riesgo de fracturas. En este escenario, la correcta identificación de los enfermos con mayor riesgo de presentar esas fracturas permitiría optimizar la indicación de estrategias preventivas. Asimismo, y en relación con los índices descendientes de rastreo de la OP, es necesario validar otras técnicas para incrementar la probabilidad del diagnóstico. Los estudios recientes sugirieron la utilidad de la tomografía computarizada (TC) cuantitativa con análisis por elementos finitos (*finite element analysis*, FEA) para estimar el riesgo de fracturas y la eficacia de los tratamientos contra la OP. Diversos trabajos mostraron que las estimaciones de la fortaleza vertebral obtenidas por FEA reflejan de manera correcta la calidad ósea, valorada mecánicamente *in vitro*, en cadáveres de seres humanos. En otros estudios, la fortaleza ósea vertebral se asoció con la presencia de fracturas vertebrales. Sin embargo, hasta la fecha solo dos investigaciones analizaron la posible asociación entre la fortaleza vertebral, estimada con FEA, y el riesgo de aparición de fracturas vertebrales. Por lo tanto, se requieren más estudios con pacientes de ambos sexos para establecer conclusiones firmes sobre la utilidad de este

procedimiento. Cabe destacar que se han propuesto, hace poco, umbrales para la estimación de la fortaleza ósea como guía para la interpretación clínica de las estimaciones con FEA, posiblemente superiores a los de la DMOa para la predicción del riesgo de aparición de fracturas vertebrales.

La finalidad de presente estudio fue determinar si la fortaleza de las vértebras lumbares, estimada con TC y FEA, predice la aparición de fracturas vertebrales; también se comparó el rendimiento de las guías clínicas y de los umbrales diagnósticos de fortaleza ósea para el FEA y la DMO. Los autores analizaron la hipótesis de que los umbrales de fortaleza vertebral serían más precisos para la identificación de los sujetos con mayor riesgo de presentar fracturas vertebrales respecto de los umbrales clínicos utilizados para la DMOa y la DMO volumétrica (DMOv).


Pacientes y métodos

Para el estudio de casos y controles se utilizaron los datos proporcionados por el *Framingham Heart Study (FHS) Offspring and Third Generation Multidetector CT (MDCT) Study*, en el cual se incluyeron descendientes de la segunda generación (y cónyuges) y de la tercera generación de la cohorte original del FHS, un estudio poblacional de Massachusetts que comenzó en 1948.

Los integrantes de la cohorte del MDCT fueron sometidos a TC entre 2002 y 2005 (resultados basales) y entre 2008 y 2011 (resultados para el seguimiento). Se incluyeron pacientes de 50 años o más en el momento del primer estudio, sometidos a TC en los dos momentos de valoración (n = 1149; 514 hombres y 635 mujeres). Los casos fueron los enfermos que presentaron nuevas fracturas vertebrales o agravamiento de las preexistentes en el transcurso del seguimiento de 6 años en promedio. Los controles fueron comparables con los casos en la edad y el sexo.

Se identificaron 26 pacientes que presentaron, al menos, una nueva fractura vertebral (n = 23) o que tuvieron agravamiento de una previa (n = 3); se analizaron entre 2 y 4 controles para cada caso (n = 62 en total).

Los participantes del FHS fueron sometidos a TC volumétrica; los resultados se calibraron a equivalentes de unidades de DMO de hidroxapatita (en mg/cm³). Las fracturas vertebrales se analizaron entre T4 y L4 con el método semicuantitativo de Genant. Cada cuerpo vertebral se valoró según una escala de 4 puntos: sin fracturas (SQ0), con fracturas leves (SQ1), con fracturas moderadas (SQ2) o con fracturas graves (SQ3). Las fracturas vertebrales preexistentes fueron aquellas categorizadas como SQ1 o más al inicio del estudio. El FEA y las mediciones óseas volumétricas fueron realizadas por profesionales con experiencia, en L3. Se determinaron la fortaleza ósea, la densidad ósea volumétrica (mg/cm³) integral y trabecular y el contenido mineral óseo (CMO) del cuerpo vertebral. Dado que no se dispuso de DXA, la DMOa (g/cm²) se estimó con un algoritmo semiautomático a partir de las TC. Las comparaciones estadísticas se realizaron

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

con pruebas de la *t* y de *chi* al cuadrado, según el caso. Con modelos de regresión logística condicional se determinaron las asociaciones entre las variables de predicción y la aparición de fracturas vertebrales; se estimaron los *odds ratios* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), para una desviación estándar (DE) de modificación. En los modelos se efectuó ajuste según la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la presencia o no de fracturas vertebrales al inicio del estudio. Se estimaron los valores del área bajo la curva ROC (ABC), la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo a partir de los valores de DMOa por TC, DMOv trabecular y fortaleza ósea.

Resultados

Los casos fueron similares a los controles en cuanto a la talla, el peso, el antecedente de tabaquismo y el consumo de alcohol. Sin embargo, los casos tuvieron con mayor frecuencia que los controles fracturas vertebrales prevalentes. La DMOv integral, la DMOv trabecular, la DMOa en la TC, el CMO y la fortaleza vertebral fueron significativamente más bajos en los casos que en los controles ($p < 0.05$). Los déficits de densidad ósea vertebral y fortaleza vertebral en los casos, respecto de los controles, tendieron a ser más pronunciados solo cuando se consideraron las fracturas vertebrales moderadas y graves.

La menor fortaleza ósea se asoció significativamente con la aparición de fracturas vertebrales; la vinculación se mantuvo en los modelos con ajuste por edad e IMC (OR = 3.8; IC 95%: 1.5 a 9.2) y en los modelos en los que también se consideraron las fracturas vertebrales preexistentes (OR = 5.2 por cada disminución de 1 DE; IC 95%: 1.3 a 19.8). Luego del ajuste por la DMOa en la TC, la menor fortaleza ósea vertebral persistió vinculada con la incidencia de fracturas vertebrales (OR = 5.1; IC 95%: 1.5 a 17). Las estimaciones más bajas de DMOv integral, DMOv trabecular y CMO también se asociaron con la incidencia de fracturas vertebrales y la asociación persistió, incluso en los modelos con ajuste por edad e IMC.

Las asociaciones entre la DMOa en la TC y las fracturas vertebrales incidentes fueron más débiles que las mediciones volumétricas en la TC (OR = 1.6; IC 95%: 0.9 a 2.6; $p = 0.1$) y más leves en todos los modelos, de manera independiente de las covariables analizadas. Al considerar los valores de ABC, la fortaleza vertebral fue un factor que predijo mejor las fracturas vertebrales incidentes, en comparación con la DMOa de columna, estimada con TC (ABC = 0.804 respecto de 0.715; $p = 0.05$). En cambio, no superó al CMO por TC (ABC = 0.804 respecto de 0.794) o la DMOv integral (ABC = 0.804 respecto de 0.815).

Las comparaciones de los valores de ABC mostraron que la DMOv integral predijo mejor las fracturas vertebrales que la DMOa en la TC ($p = 0.03$), mientras que para el CMO la diferencia estuvo en el límite de la significación estadística ($p = 0.07$).

Cuando solo se consideraron las fracturas vertebrales incidentes moderadas y graves (SQ2+), todos los

factores predictivos se asociaron significativamente con las fracturas vertebrales incidentes luego del ajuste por edad e IMC. La DMOv trabecular ($p = 0.053$) y la DMOa por TC ($p = 0.08$) dejaron de ser factores predictivos de las fracturas vertebrales incidentes en los modelos en los que se tuvo en cuenta el antecedente de fracturas vertebrales. Los OR para las fracturas vertebrales moderadas y graves fueron, en general, más altos que los de todas las fracturas incidentes. Luego del ajuste por la DMOa en la TC, la menor fortaleza ósea vertebral se mantuvo vinculada a las fracturas vertebrales incidentes (OR = 6.64; IC 95%: 1.2 a 37.8; $p = 0.03$).

La clasificación de las fracturas incidentes a partir de los umbrales de fortaleza para la fragilidad ósea con FEA se asoció con el mismo rendimiento diagnóstico que los umbrales para OP por DMOa en la TC y DMOv trabecular vertebral. Sin embargo, la OP (puntaje $t \leq -2.5$) según la DMOa tendió a ser menos sensible que la fortaleza ósea de fragilidad (0.23 respecto de 0.46; $p = 0.09$). La especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo fueron similares. La clasificación de OP a partir de la DMOv vertebral trabecular ($\leq 80 \text{ mg/cm}^3$) tendió a tener una menor precisión diagnóstica que la fortaleza vertebral estimada con FEA, pero las diferencias no fueron significativas.

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que las estimaciones de fortaleza ósea vertebral a partir de FEA en la TC de columna lumbar predicen el riesgo de aparición de nuevas fracturas vertebrales en hombres y mujeres de edad avanzada, de manera igual o superior a la DMOa obtenida en la TC. Además, los umbrales propuestos para la fragilidad ósea se asociaron con un rendimiento diagnóstico, al menos equivalente al de los umbrales de OP, según la DMOa por TC y la DMOv vertebral trabecular.

El FEA-TC para la estimación de la fortaleza ósea se introdujo hace más de dos décadas, pero sólo algunos estudios prospectivos analizaron su utilidad para predecir el riesgo de fracturas vertebrales. Los hallazgos del presente estudio confirman el buen rendimiento de las estimaciones de fortaleza ósea a partir del FEA en L3 para la predicción de nuevas fracturas vertebrales. Los umbrales aplicados para el FEA en la TC tuvieron una sensibilidad equivalente o superior, respecto de los umbrales de DMO para la OP, en cuanto a la predicción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales tanto al considerar el puntaje T de DMOa (≤ -2.5) como la DMOv trabecular (80 mg/cm^3). El 23% de los casos presentó OP, a juzgar por los valores de DMOa en la TC; sin embargo, el 46% de los casos reunió los criterios de fragilidad ósea por FEA, sin pérdida importante de la especificidad. No obstante, debido al escaso número de casos se requieren nuevas investigaciones para determinar la capacidad diagnóstica de estos umbrales como herramienta clínica alternativa a la DXA para la predicción del riesgo de fracturas.

En conclusión, el presente trabajo demostró la utilidad de las estimaciones de fortaleza ósea vertebral en la TC con FEA para predecir el riesgo de nuevas fracturas

vertebrales en hombres y mujeres de edad avanzada. A pesar del tamaño reducido de la muestra, los hallazgos sugieren un rendimiento equivalente o superior para los umbrales diagnósticos de fortaleza vertebral por TC y FEA, respecto de las estimaciones de DMOa y DMOv trabecular en la TC, en la identificación de los sujetos con mayor riesgo de sufrir nuevas fracturas vertebrales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160227

5 - Asociación entre el Alendronato y el Riesgo de Eventos Cardiovasculares en Pacientes con Fracturas de Cadera

Sing C, Wong A, Cheung C y colaboradores

The University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong

[Association of Alendronate and Risk of Cardiovascular Events in Patients with Hip Fracture]

Journal of Bone and Mineral Research 33(8):1-13, Ago 2018

En las fracturas de cadera, el uso de alendronato parece asociarse con reducción del riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. Los hallazgos, de ser confirmados en estudios futuros, avalan este tratamiento.

Las fracturas de cadera, frecuentes en las personas de edad avanzada, se asocian con morbilidad y mortalidad graves; en parte, atribuibles al mayor riesgo de eventos cardiovasculares (CV), como infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV). Por ende, en estos pacientes, las estrategias preventivas asumen un papel primordial.

Los bisfosfonatos con nitrógeno (B-N) representan el tratamiento de elección para la prevención secundaria de las fracturas en los pacientes con antecedente de fracturas por fragilidad. Sin embargo, los posibles efectos adversos asociados con estas drogas suelen complicar su utilización a pesar de que algunos estudios sugirieron que estos agentes ejercerían efectos cardioprotectores. Por ejemplo, en un estudio longitudinal, el tratamiento con B-N se asoció con menor prevalencia de calcificación cardiovascular en mujeres de edad avanzada. Asimismo, en otra investigación aleatorizada, el tratamiento con alendronato inhibió la progresión de la calcificación aórtica luego del trasplante renal, en comparación con el no uso de bisfosfonatos.

Los estudios con animales sugirieron que la farnesil pirofosfato sintasa (FPPS [*farnesyl pyrophosphate synthase*]), el objetivo de los B-N, participaría en la fisiopatología de la hipertrofia cardíaca. La expresión exagerada de la FPPS cardíaca y la inhibición de la enzima con el uso de alendronato se asociaron con el aumento o la reducción del riesgo, respectivamente, de hipertrofia cardíaca en ratones.

Diversos estudios refirieron una reducción del 10% al 60% del riesgo de mortalidad por cualquier causa entre los pacientes tratados con B-N luego

de presentar fracturas de cadera; sin embargo, los efectos del tratamiento sobre el riesgo de enfermedad CV (ECV) no se han establecido con precisión. Dos estudios sugirieron menor mortalidad por causas cardiovasculares en los pacientes tratados con zoledronato o risedronato luego de sufrir fracturas de cadera. En un metanálisis reciente, el tratamiento con bisfosfonatos redujo de manera no significativa el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares. Si bien los estudios clínicos aleatorizados aportan información importante, los trabajos de observación realizados en cohortes de gran tamaño, representativas de los pacientes tratados en la práctica diaria, son de máxima utilidad, ya que brindan datos complementarios y permiten minimizar el posible sesgo por indicación.

El presente estudio de observación, realizado con los datos aportados por un amplio registro de salud, tuvo por finalidad determinar el riesgo de ECV en pacientes que sufrieron fracturas de cadera y que recibieron o no tratamiento con alendronato.

Pacientes y métodos

Se utilizó la información proporcionada por el *Clinical Data Analysis and Reporting System* (CDARS) de Hong Kong, un sistema que brinda asistencia médica en 42 hospitales e instituciones y 120 centros ambulatorios. El registro aporta datos sobre las características demográficas, las internaciones, las prescripciones, los diagnósticos, los procedimientos, las pruebas de laboratorio y los decesos, ha sido ampliamente utilizado en estudios poblacionales de alta calidad y fue validado para los trabajos que analizan los efectos de los fármacos sobre el riesgo de fracturas.

Para el presente estudio retrospectivo se identificaron los pacientes de 50 años o más, internados por fracturas de cadera, entre 2005 y 2013; se incluyeron los individuos que sobrevivieron y que fueron dados de alta. Fueron excluidos los pacientes tratados con agentes contra la osteoporosis (OP) en los 2 años previos a la fecha índice, aquellos que permanecieron internados más de 60 días y los que presentaban cáncer, habitualmente tratados con fármacos que inhiben la resorción ósea.

La droga principal de interés fue el alendronato, el fármaco de elección para el tratamiento de la OP, en los pacientes dados de alta luego de una internación por fracturas óseas. Los pacientes tratados fueron los que tuvieron, al menos, una prescripción de alendronato antes de la finalización del estudio en noviembre de 2016. De hecho, los bisfosfonatos se acumulan en el esqueleto y se han referido efectos residuales hasta 7 años después de finalizada la terapia con alendronato. En un análisis secundario se consideraron los B-N como grupo (alendronato, ibandronato, risedronato y ácido zoledrónico), como también otros dos fármacos contra la OP, habitualmente utilizados en Hong Kong (ranelato de estroncio y calcitonina de salmón).

Los criterios principales de valoración consistieron en la mortalidad por causas cardiovasculares y la aparición

de IAM o ACV durante el seguimiento. Se estimaron los índices de incidencia de ECV por cada 10 000 personas/años (PA), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Mediante análisis de tiempo y eventos se analizó la asociación entre el uso de agentes contra la OP y las variables de valoración. Sin embargo, debido a que el tratamiento con alendronato puede demorarse, se aplicaron puntajes de propensión (PP) dependientes del tiempo. Cada par de sujetos fue seguido desde el tiempo t (número de días que transcurrieron entre el alta y la primera prescripción) hasta la aparición de ECV, el cambio por otro agente contra la OP, la muerte o la finalización del estudio, en 2016. De esta forma, los pacientes tratados y aquellos que no recibieron tratamiento para la OP fueron seguidos durante el mismo período. Los PP para diferentes momentos puntuales se estimaron con modelos de regresión de Cox. Cada paciente tratado se comparó con 3 sujetos no tratados; la calidad de la semejanza de los grupos se determinó con diferencias absolutas estandarizadas (DAE); luego de la aplicación de PP, todas las covariables tuvieron valores de $DAE < 0.25$, es decir que estuvieron equilibradas en ambas cohortes. Los índices de supervivencia y de supervivencia libre de enfermedad se determinaron con métodos de Kaplan-Meier; se estimaron los *hazard ratios* (HR) con IC 95%. La asociación entre el tratamiento y el riesgo de ECV se evaluó al año y a los 3, 5 y 10 años. En el análisis de sensibilidad se excluyeron los sujetos tratados más de 180 días después del alta y los pacientes tratados durante menos de 30 días. Mediante análisis por subgrupos se determinó la influencia del sexo, el antecedente de enfermedad cardiovascular, la presencia de diabetes y el tipo de cirugía realizada por la fractura de cadera. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Entre enero de 2005 y diciembre de 2013, 46 253 pacientes de 50 años o más fueron internados con diagnóstico reciente de fractura de cadera. La neumonía, la ECV y el cáncer fueron las tres causas principales de mortalidad en el primer año que siguió a la fractura de cadera. El riesgo de mortalidad CV fue más alto en el primer mes (22.2%), con descenso posterior a 11.6% después del año. Sin embargo, el riesgo de mortalidad por neumonía y por cáncer aumentó de manera continua.

La cohorte apta para los análisis finales abarcó 34 991 pacientes; 2868 (8.2%) fueron tratados con fármacos contra la OP en el primer año y 4602 (13.2%) recibieron tratamiento en algún momento.

Los pacientes tenían 82 años en promedio y el 69.6% ($n = 24\ 337$) era de sexo femenino. Luego de aplicar PP se analizaron 4594 pacientes tratados (grupo T) y 13 568 pacientes no tratados (grupo NT). La mediana del seguimiento en los grupos NT y T fue de 1076 y 1446 días, respectivamente. El 67.1% de los pacientes del grupo T recibió alendronato ($n = 3081$; en el 98% de los casos, terapia semanal y en el 2%, tratamiento

diario). En el grupo tratado con alendronato, más del 60% de los pacientes recibió indicación de terapia en el primer año posterior a la fractura de cadera, con un intervalo promedio hasta el inicio del tratamiento de 100 días.

Alendronato y riesgo de ECV

Al año de seguimiento, los índices de mortalidad por causas CV fueron de 108.9 y 34.7 por cada 10 000 PA en los grupos NT y T, respectivamente. El tratamiento con alendronato se asoció con una reducción significativa de la mortalidad por causas CV (HR: 0.33; IC 95%: 0.17 a 0.65; $p = 0.001$) y de la incidencia de IAM (HR: 0.55; IC 95%: 0.33 a 0.89; $p = 0.014$) al año. La disminución del riesgo de ACV estuvo en el límite de la significación estadística a los 5 años (HR: 0.82; IC 95%: 0.67 a 1.0; $p = 0.049$) y a los 10 años (HR: 0.83; IC 95%: 0.69 a 1.01; $p = 0.065$). Aunque la protección conferida por el alendronato para la ECV disminuyó en el transcurso del tiempo, se mantuvo estadísticamente significativa. En los análisis de sensibilidad se observaron los mismos resultados. En los análisis por subgrupos de mujeres y hombres, el tratamiento con bisfosfonatos se asoció con la reducción del riesgo de mortalidad por causas CV y de IAM en las mujeres, mientras que en los hombres solo se observó una asociación con la mortalidad CV.

Otros fármacos para la OP y riesgo de ECV

En los análisis secundarios, que evaluaron la exposición a todos los B-N, se obtuvieron hallazgos similares y aún más significativos. El uso de calcitonina no se asoció con la incidencia de ECV al año de seguimiento, pero aumentó significativamente el riesgo de IAM a los 5 años (HR: 2.0; IC 95%: 1.16 a 3.46; $p = 0.013$) y 10 años de seguimiento (HR: 2.0; IC 95%: 1.17 a 3.41; $p = 0.011$). En cambio, el tratamiento con ranelato de estroncio no se relacionó con el riesgo de ECV. En los análisis de sensibilidad se observaron los mismos resultados.

Discusión y conclusión

En el presente estudio, el primero que utilizó un amplio registro clínico electrónico, los pacientes que recibieron alendronato luego de sufrir una fractura de cadera, respecto de los sujetos no tratados, tuvieron un riesgo significativamente menor de presentar ECV. La asociación persistió hasta 10 años luego del evento y fue similar en distintos análisis de sensibilidad. En cambio, dicha protección no se observó para otros fármacos que se utilizan para el tratamiento de la OP, como la calcitonina y el ranelato de estroncio.

El tratamiento con fármacos para la OP no es frecuente en los pacientes que sufren fracturas de cadera; en el presente trabajo, solo el 13.2% de los participantes fue tratado con estos agentes luego del evento esquelético. Incluso, así, el alendronato disminuyó considerablemente la mortalidad por causas CV luego de la fractura de cadera, un fenómeno que pone de manifiesto la importancia de esta intervención en términos de prevención.

En el estudio *Crisis in the Treatment of Osteoporosis* y en otros trabajos, el tratamiento para la OP se asoció con mayor riesgo de ECV; asimismo, en otro estudio, el uso de bisfosfonatos se relacionó con mayor riesgo de IAM en los pacientes con antecedentes de fracturas. Sin embargo, en dicha investigación se analizaron esencialmente hombres (> 95% de la población). De hecho, en el presente estudio se observó un aumento no significativo del riesgo de IAM entre los hombres, probablemente como consecuencia del escaso número de participantes de sexo masculino.

En un metanálisis reciente de ensayos clínicos aleatorizados, el uso de bisfosfonatos se asoció con menor riesgo de mortalidad por causas CV, pero la relación no fue significativa; las diferencias podrían obedecer, al menos en parte, a las distintas poblaciones evaluadas en cada caso.

En conclusión, el tratamiento para la OP no es frecuente en los pacientes que presentan fracturas. El uso de alendronato se asoció con la reducción del riesgo de mortalidad por causas CV, IAM y ACV. Los hallazgos, de ser confirmados en estudios futuros, avalan fuertemente el tratamiento con alendronato en los pacientes que presentan fracturas de cadera.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160224

6 - El Calcio en la Prevención de la Osteoporosis en la Posmenopausia: Pautas Clínicas de la EMAS

Cano A, Chedraui P, Lambrinouadaki I y colaboradores

Universitat de València, Valencia, España; Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador; National and Kapodistrian University of Athens, Atenas, Grecia

[Calcium in the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis: EMAS Clinical Guide]

Maturitas 107:7-12, Ene 2018

La prescripción del suplemento de calcio en la posmenopausia debe realizarse luego de comprobar la existencia de un aporte nutricional insuficiente del mineral, en las dosis recomendadas, para evitar los efectos adversos de las dosis elevadas, como la urolitiasis.

El aporte de calcio proveniente de la dieta y la realización de ejercicio físico se proponen como las estrategias terapéuticas de mayor eficacia en la disminución de la propensión a presentar osteoporosis, enfermedad que afecta a las mujeres en la etapa posmenopáusica y que presenta un aumento de su incidencia debido al mayor promedio de edad de la población. El cuidado de la salud ósea debe comenzar en las etapas anteriores a la posmenopausia mediante la implementación de hábitos de vida adecuados y el consumo de alimentos ricos en calcio. Si bien hay fármacos antiosteoporóticos que podrían utilizarse como prevención, su uso se encuentra restringido al control de la enfermedad (de acuerdo con las regulaciones de entidades estatales europeas). La

determinación de la relevancia de uso del calcio como suplemento en la alimentación con el fin de evitar la aparición de esta afección crónica es fundamental si se considera la elevada incidencia de fracturas derivadas de la fragilidad ósea ($\geq 40\%$) en las pacientes con osteoporosis (cerca del 30% de mujeres en la etapa posmenopáusica, según porcentajes registrados en Europa y Estados Unidos).

El objetivo del presente trabajo fue establecer algunas pautas respecto de las diversas estrategias que contemplan la incorporación del calcio en la dieta como medida preventiva de la aparición de osteoporosis en la posmenopausia.

Importancia del aporte nutricional del calcio en la salud ósea y la prevención de la osteoporosis

Con respecto a la incorporación de calcio en el organismo, en los períodos de desarrollo óseo (niñez y adolescencia) y de pérdida de densidad del hueso (edad avanzada) las concentraciones diarias de este micronutriente aportadas por la dieta deben alcanzar los 1300 mg (niveles recomendados por los *US National Institutes of Health* para las mujeres). El aumento de la densidad mineral ósea (DMO) se produce de manera progresiva durante la etapa adolescente, hasta alcanzar un valor máximo que se mantiene hasta la fase de la perimenopausia (alrededor de los 45 años), en la que se registra una disminución de la DMO, la cual se agudiza en la posmenopausia (duración de 6 a 10 años). Si bien la DMO se encuentra condicionada por factores genéticos, se observó que los efectos de la alimentación (consumo proteico elevado) y el ejercicio físico se potencian en lo que respecta a la conformación y resistencia ósea (estudio longitudinal que comprendió la evaluación del desarrollo óseo desde la niñez hasta la etapa media de la adolescencia de 8 años de duración). Antes de prescribir los suplementos de calcio se debe estimar la cantidad de calcio que ingiere el individuo de acuerdo con el consumo de alimentos, en particular, aquellos ricos de este micronutriente (productos lácteos y frutos secos como las nueces). Cabe recordar que el intestino puede asimilar hasta un 35% del calcio presente en los alimentos mediante el transporte activo (en el que participan los receptores de vitamina D) o la difusión simple, mecanismos que actúan en respuesta, en forma respectiva, a las concentraciones bajas o altas del micronutriente en la luz intestinal. La absorción de las cantidades de calcio requeridas por el organismo es imprescindible no solo para el adecuado funcionamiento de las cascadas de señalización en el metabolismo y procesos biológicos como la contracción muscular, al actuar como segundo mensajero, sino también en la constitución y consistencia ósea, al conformar los cristales de hidroxiapatita de la matriz de colágeno del hueso secundario. Una correcta mineralización y, por ende, una adecuada densidad ósea son factores esenciales en la prevención de la osteoporosis y de las fracturas derivadas de esta afección. Por ello, como mecanismo de control del potencial efecto nocivo de los niveles reducidos de calcio, la hormona paratiroidea promueve

la síntesis del metabolito activo de la vitamina D: el calcitriol. Para alcanzar los niveles de calcio requeridos por el organismo, la implementación de una dieta con alimentos que contengan este micronutriente constituye una estrategia adecuada que no conlleva efectos adversos y puede presentar la adhesión necesaria en las mujeres que eligen como fuente del mineral esos alimentos en lugar de la utilización de suplementos. Si bien, en ciertos casos, puede manifestarse resistencia al cambio del esquema de nutrición, una correcta implementación de la dieta permite que el organismo reciba un aporte constante de calcio, a diferencia del uso de suplementos que provocan aumentos discretos en los niveles del micronutriente. La administración de suplementos de calcio en los que el mineral se encuentra en sales (citrato de calcio o carbonato de calcio) redundan en un aumento sustancial de su concentración en el organismo, lo que se encuentra asociado con la modificación en los niveles de moléculas implicadas en el metabolismo óseo y la disminución en la liberación de la hormona paratiroidea. Los cambios producidos por los niveles elevados de calcio se mantienen por un período extenso luego del inicio de la utilización del suplemento y, en consecuencia, si bien no se cuenta con información precisa respecto de los posibles efectos nocivos de esos cambios, se recomienda la utilización de una dosis máxima de 500 mg de calcio elemental. Por otra parte, se registran efectos secundarios, en particular con el uso de carbonato de calcio, que ponen de manifiesto el compromiso del aparato digestivo (estreñimiento, distensión y cólicos abdominales). La presencia de efectos secundarios, al administrar los suplementos de calcio en terapia combinada con fármacos utilizados en el control de otros cuadros clínicos y vitamina D, deriva en una escasa adhesión en el 50% de las mujeres con osteoporosis, de acuerdo con un estudio transversal realizado en esta población. Es frecuente que se tome la decisión de prescribir suplementos de calcio sin proceder, de manera previa, a la evaluación del aporte del micronutriente proveniente de los alimentos consumidos. No obstante, al implementar la utilización de suplementos de calcio debe considerarse, de acuerdo con las observaciones efectuadas en los ensayos controlados y aleatorizados, que su uso incide en la DMO de forma reducida, sin prevenir la presentación de nuevas fracturas, al igual que la dieta frecuente del individuo (evaluación comparativa de 15 estudios con 1806 pacientes). Diversos estudios señalan la eficacia de la terapia combinada con calcio y vitamina D para evitar la incidencia de diferentes clases de fracturas, en particular, las que se producen en los huesos de la cadera, efecto que no se constata al evaluar la disminución de la altura del individuo debido a fracturas vertebrales. Existe controversia respecto de la seguridad de utilizar suplementos de calcio. De acuerdo con las observaciones efectuadas en el *Women's Health Initiative Calcium and vitamin D trial* (WHI CaD), que contempla la administración combinada del mineral y la vitamina D, el uso de concentraciones de calcio (1000 mg) que superan la dosis recomendada,

respecto del placebo, provocó un aumento del 17% en los casos de urolitiasis. Si bien se ha propuesto una asociación entre el aumento de la calcemia con una mayor calciuria y predisposición a presentar urolitiasis, en lo que respecta a la utilización de suplementos de calcio esta correlación no ha sido determinada de manera fehaciente en los estudios clínicos. Después de considerar la ausencia de resultados reproducibles en la evaluación de la relación entre la administración de suplementos de calcio y el aumento de la propensión a experimentar enfermedades cardiovasculares, y al no poder corroborar esta relación en estudios adicionales, la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) desestimó dicha asociación, al igual que la *American Society for Preventive Cardiology*.

Impacto óseo

Los estudios existentes han mostrado resultados divergentes en cuanto al papel del calcio en el desarrollo de fracturas así como de la administración de calcio más vitamina D. Los autores señalan que los beneficios (modestos) están mejor demostrados cuando se combina calcio con Vitamina D.

Riesgos renales

La hipótesis de que el aporte de calcio aumenta la calcemia y por ende la calciuria, con mayor incidencia de litiasis, no tiene una confirmación clínica y varios estudios observacionales no han logrado demostrar la relación. Sin embargo, el estudio WHI CaD mostró 17 % más de urolitiasis en los pacientes que recibieron 1 000 mg de calcio, comparado con el grupo placebo. La recomendación es realizar una adecuada hidratación para disminuir el riesgo de litiasis.

Riesgos cardiovasculares

En el estudio de calcio de Auckland se observó que los suplementos de calcio aumentaban el riesgo CV en las mujeres. Otros estudios de distintos autores no llegaron a ese resultado, por lo que en un comunicado, la *National Osteoporosis Foundation* y la *American Society for Preventive Cardiology*, indicaron que ni la ingesta de calcio en la dieta ni a través de suplementos tiene efecto en el riesgo CV ni cerebrovascular.

Conclusiones

Con el objetivo de prevenir la aparición de osteoporosis en las mujeres en la etapa posmenopáusica, se debe prescribir el uso de suplementos de calcio cuando las cantidades aportadas por la dieta no son suficientes para responder a los niveles requeridos por el organismo. Sin embargo, el calcio debe administrarse en las dosis recomendadas, de manera de evitar los efectos nocivos potenciales de las dosis elevadas y se debe comunicar a la paciente que existen estrategias alternativas, como el uso de vitamina D y la realización de ejercicios físicos, que promueven la integridad del hueso y, por ende, su mayor resistencia a la incidencia de fracturas.

7 - Ibandronato y Risedronato Oral Mensual para el Tratamiento de la Osteoporosis

Lee D, Lee J

Osteoporosis International 30(3):659-666, Mar 2019

Se estima que la prevalencia de la osteoporosis (OP) y de las fracturas por OP será cada vez más alta, en relación con el aumento de sujetos de edad avanzada en la población, con consecuencias sociales y económicas muy desfavorables.

Si bien se cuenta con diversos fármacos para el tratamiento de la OP y la prevención de las fracturas que esta provoca, los bisfosfonatos (BF) representan la terapia de primera línea. Aunque los esquemas de terapia semanal se asocian con mayores probabilidades de adhesión, solo la mitad de los enfermos tratados con BF una vez por semana persisten con el tratamiento. Por este motivo, se crearon preparados que se administran una vez por mes, un fenómeno posible debido a que estos agentes se unen con elevada afinidad al hueso.

En la actualidad, el tratamiento mensual con ibandronato y risedronato se utiliza ampliamente en pacientes con OP; sin embargo, la eficacia de estos fármacos para la prevención de las fracturas nunca ha sido comparada. En el presente estudio, los autores compararon la eficacia del ibandronato administrado por vía oral una vez por mes (I-M) respecto del risedronato administrado con el mismo esquema (R-M) en la prevención de fracturas globales y específicas por localización esquelética.

Para el presente estudio se utilizaron los datos aportados por el *Korean National Health Insurance Service* (KNHIS) para el período de 2002 a 2015, una muestra representativa de la totalidad de la población de sujetos de edad avanzada. El registro incluye información demográfica, diagnósticos, prescripciones, utilización de recursos para la salud, costos médicos y evolución clínica, entre otros datos. El KNHIS clasifica los diagnósticos según la *Korean Classification of Diseases*, similar a la *International Classification of Diseases* (ICD-10).

Se incluyeron pacientes que iniciaron tratamiento con risedronato o ibandronato al menos 12 meses después de un período sin terapia con ácido zoledrónico y de por lo menos 6 meses sin prescripción de otros BF. En Corea, la prescripción de BF solo está aprobada para los enfermos con OP.

Las cohortes fueron seguidas durante 4 años como máximo. La escasa adhesión a la terapia con BF se definió en presencia de una PDC (*proportion of days covered*) inferior al 80%, calculada a partir del número de días con prescripción y el número total de días de seguimiento.

Se tuvieron en cuenta la edad, los ingresos económicos, y el antecedente de fracturas de cadera, vértebras, muñeca, húmero, clavícula, pelvis y extremidades inferiores en el transcurso de los 5 años previos a la fecha índice, es decir, la fecha de prescripción del BF. También se consideraron las comorbilidades, los tratamientos y la utilización de recursos para la salud en los 6 meses anteriores a la fecha índice.

El criterio principal de valoración fue la aparición de fracturas después de la fecha índice; las fracturas de cadera solo se analizaron en pacientes internados, mientras que el resto de las fracturas se evaluaron en individuos internados y ambulatorios. Con la finalidad de reducir el sesgo asociado con las diferencias entre los 2 grupos se aplicaron puntajes de propensión (PP), con la inclusión de aquellos factores que pueden afectar el riesgo de fracturas como la edad en el momento de la fecha índice, el nivel socioeconómico de la familia, el antecedente de fracturas, el índice de comorbilidades de Charlson, las enfermedades intercurrentes, las medicaciones recientes, la utilización de recursos para la salud y la clasificación de la fecha índice. Las cohortes semejantes se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado y de la *t*, según el caso. Mediante modelos proporcionales de Cox se estimaron los *incidence rate ratio* (IRR). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

Un total de 36 701 mujeres comenzaron la terapia oral con I-M o R-M; 7785 fueron aptas para el presente estudio y 6908 fueron incluidas en el análisis con PP ($n = 3454$ por grupo). Las características basales fueron, en general, similares en los 2 grupos; sin embargo, se registraron diferencias importantes entre los grupos en la distribución por el antecedente de fractura de cadera ($p = 0.038$), el diagnóstico de dislipidemia ($p = 0.003$) y la utilización de corticosteroides ($p = 0.042$).

El seguimiento en el grupo con I-M fue de 384.1 días en promedio; al final de los años 1 y 4 después del inicio del seguimiento permanecieron en el estudio 34% y 2.9% de las pacientes, respectivamente. El seguimiento promedio en el grupo con R-M fue de 351.5 días; al final de los años 1 y 4 después de comenzado el seguimiento, los índices de permanencia en el estudio fueron de 29.9% y 1.7%, en ese orden.

Al considerar las fracturas en cualquier localización esquelética, el índice de incidencia de nuevas fracturas fue más bajo en el grupo con I-M que en el grupo con R-M (77.4 y 92.4 por cada 1000 personas/años [PA], respectivamente). Las diferencias también fueron significativas en las curvas de Kaplan-Meier (prueba del orden logarítmico; $p = 0.034$). En los modelos proporcionales de Cox con ajuste según múltiples variables de confusión, el grupo con I-M tuvo un índice de incidencia de fracturas 17.8% más bajo que el grupo con R-M (IRR = 0.822; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.698 a 0.968; $p = 0.019$).

Al considerar las fracturas no vertebrales, el índice de incidencia de nuevas fracturas fue más bajo en el grupo con I-M respecto del grupo con R-M (45.4 y 54.4 por cada 1000 PA, en ese orden). En los modelos de Cox multivariados se observó un índice de incidencia 20.2% más bajo en el grupo con I-M respecto del grupo con R-M (IRR = 0.798; IC 95%: 0.647 a 0.985; $p = 0.036$).

Para las fracturas vertebrales, el índice de incidencia fue numéricamente más bajo en el grupo con I-M que en el grupo con R-M (36.7 y 41.2 por cada 1000 PA, respectivamente). El modelo de Cox con ajuste multivariado reveló un índice de incidencia más bajo, aunque no significativamente, en el grupo con I-M en comparación con el grupo con R-M (IRR = 0.897; IC 95%: 0.709 a 1.135; $p = 0.366$).

Para las fracturas de cadera se dispuso de un número escaso de eventos en cada grupo (4.9 y 4.7 por cada 1000 PA en los grupos con I-M y R-M, respectivamente), por lo que no se pudo comparar la eficacia de ambos tratamientos.

En el presente estudio realizado con mujeres de Corea de 60 años o más con OP se comprobó que, después de aproximadamente un año de tratamiento, la administración de ibandronato (150 mg) una vez por mes se asoció con una incidencia más baja de fracturas en total y de fracturas no vertebrales, en comparación con el tratamiento con risedronato (150 mg) una vez por mes. Según la diferencia en el índice absoluto de incidencia entre los 2 grupos, el número necesario para tratar con ibandronato mensual, respecto del tratamiento con risedronato mensual, para prevenir una fractura fue alrededor de 67 para la totalidad de las fracturas y de 111 para las fracturas no vertebrales. De hecho, el ibandronato tiene mayor afinidad por el tejido óseo que el risedronato, un aspecto esencial cuando se consideran los esquemas de terapia con períodos prolongados entre las dosis. Además, el preparado de ibandronato que se utiliza una vez por mes consiste en el doble de dosis, respecto de la dosis para la terapia diaria, en cuanto a la exposición acumulada anual (EAA), ya que los estudios previos mostraron que cuando la EAA es idéntica, la eficacia contra las fracturas del régimen intermitente es inferior a la del esquema de administración diaria. Por el contrario, el preparado para tratamiento mensual con risedronato se asocia con la misma EAA que el régimen de dosis diarias.

Sin embargo, el risedronato es un inhibidor más fuerte de la farnesil pirofosfato sintasa, una enzima clave en la inhibición de la resorción ósea de los BF. Por lo tanto, resulta difícil predecir la protección conferida por cada uno de estos agentes sobre la base de las propiedades farmacológicas. Incluso así, con los resultados de otros estudios similares de comparación, los hallazgos de la presente investigación estarían indirectamente confirmados.

La valoración de la eficacia en una amplia muestra poblacional seguida durante un período relativamente prolongado y la generalización de los resultados representan ventajas indudables del presente estudio.

En conclusión, el tratamiento con 150 mg por mes de ibandronato por vía oral se asocia con mayor protección contra las fracturas en comparación con el uso de 150 mg de risedronato por vía oral. No obstante, se requieren más estudios a gran escala para confirmar los hallazgos y determinar las posibles diferencias entre los tratamientos para la protección de las fracturas en ciertas localizaciones específicas, sobre todo las fracturas de cadera y las vertebrales.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/160229

8 - Intervención Personalizada para la Prevención Secundaria de las Fracturas por Osteoporosis

van der Vet P, Kusen J, Beeres F y colaboradores

Archives of Osteoporosis 14(1):1-8, Mar 2019

Las fracturas por traumatismos menores (FTM) o debidas a la fragilidad causada por la osteoporosis han aumentado en todo el mundo y representan un costo elevado para los sistemas de salud; además, en muchos casos, son la primera manifestación clínica de la osteoporosis (OP). La FTM no tratada adecuadamente y a tiempo aumenta el riesgo de presentar una fractura subsecuente.

De acuerdo con los resultados de un estudio previo efectuado en el hospital más grande de Suiza, los investigadores decidieron implementar una intervención a medida del paciente, que combina cuidados quirúrgicos, reumatológicos, fisioterápicos, endocrinológicos y radiológicos. Esta intervención se denominó Osteofit y su objetivo residió en mejorar la detección y el tratamiento de los pacientes con OP. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la Osteofit para mejorar la pesquisa, iniciar el tratamiento y prevenir las FTM luego de un primer episodio.

Se diseñó un estudio de cohorte y prospectivo, que incluyó a pacientes ancianos residentes en un centro de trauma de nivel I, en Suiza. Los datos de este trabajo se compararon con la información de una cohorte similar de 2004, en el mismo centro. Los pacientes seleccionados para ingresar en el programa Osteofit debían tener una edad mayor de 50 años y haber ingresado al centro por FTM. Los profesionales de la salud incluidos en este programa informaban a los pacientes acerca del riesgo de la OP y las caídas recurrentes, recomendaban el tratamiento antiosteoporótico básico, con calcio y vitamina D, aconsejaban realizar una medición de la densidad mineral ósea (DMO), indicaban el tratamiento específico, de requerirlo, y sugerían visitar el consultorio de Osteofit, donde un fisioterapeuta evaluaba el riesgo de caída y entrenaba a los pacientes en estrategias de prevención. Luego, sobre la base de los resultados de la densitometría ósea, los reumatólogos y los endocrinólogos realizaban recomendaciones terapéuticas, que eran transmitidas al médico de

cabecera, quien iniciaba el tratamiento. Las indicaciones del fisioterapeuta también se enviaban al médico de cabecera.

El criterio principal de valoración fue la tasa de pacientes que realizó una medición de la DMO, en tanto que los criterios secundarios de valoración abarcaron las tasas de pacientes con diagnóstico de osteopenia u OP, aquellos que iniciaron el tratamiento antiosteoporótico y los sujetos con fracturas subsecuentes. El tratamiento se dividió en específico y no específico (calcio y vitamina D).

Entre 2012 y 2015, 823 pacientes cumplieron los criterios para ser incluidos en el estudio; de estos, participaron 411. La edad promedio de los pacientes fue de 72 años, el 20.2% eran hombres, el 25.3% tuvo un puntaje ASA (*American Society of Anesthesiologists*) mayor de 2 y el 45.4% tenía un índice de masa corporal de más de 25 kg/m². El 57.2% de los pacientes recibió tratamiento durante la internación, el 56% presentó una fractura del miembro superior y el 34%, del miembro inferior. Las personas que no participaron del estudio no mostraron diferencias significativas. Al terminar el primer año del seguimiento, en el 63.3% de los pacientes se había evaluado la DMO, en comparación con el 12.6% en 2004. El 82.9% de estos pacientes recibió el diagnóstico de OP u osteopenia. Del total de los pacientes ingresados, el 61.7% recibió algún tipo de tratamiento farmacológico para la OP. El calcio y la vitamina D fueron los agentes más frecuentemente indicados. El 23.1% de los pacientes recibió tratamiento farmacológico específico en comparación con 14.6% en 2004. El 93% de los sujetos con diagnóstico de OP recibió algún tipo de fármaco antiosteoporótico y el 57.1%, algún agente específico. Luego de un año de seguimiento, el 15.5% de los pacientes refirió haber presentado traumatismos menores relacionados con caídas, en tanto que el 3.9% de los participantes tuvo fracturas subsecuentes.

La prevención de las fracturas por OP consiste en detectar en forma temprana esta enfermedad que afecta especialmente a la población anciana y que conlleva un aumento en la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes. En la actualidad, los tratamientos para la OP han demostrado disminuir las fracturas nuevas como prevención secundaria.

Este estudio evaluó una cohorte tratada por una FTM que ingresó en un programa de pesquisa y tratamiento de la OP en Suiza. Aunque se observó una mejoría en acatar las recomendaciones de las normas de tratamiento, que proponen analizar la DMO en los pacientes con FTM con respecto a 2004, la proporción de pacientes en los que se llevó a cabo este estudio aún fue subóptima. El programa Osteofit logró aumentar 5 veces la tasa de pacientes en los que se evaluó la DMO; sin embargo, el presente estudio demostró que aún persiste el déficit en la pesquisa y el tratamiento de esta población. La búsqueda insuficiente de esta enfermedad

parece deberse a la probabilidad de que la búsqueda de OP acarrea como consecuencia la mayor utilización de fármacos.

Según los autores, el estudio tuvo limitaciones: en primer lugar, una tasa baja de participación (50%), aunque similar a la descrita en otros trabajos de cohorte. En segundo lugar, los participantes y las personas no incluidas tuvieron características similares; así, los autores consideraron que el riesgo de sesgo fue mínimo. En tercer lugar, la comparación entre la intervención Osteofit y el programa de 2004 debe evaluarse con cautela, dado que la forma de inclusión y el tiempo de seguimiento en ambos fue diferente. En cuarto lugar, los pacientes tienden a olvidar las caídas menores, por lo que pudo existir un componente de sesgo de recuerdo. Asimismo, debido a que se utilizaron entrevistadores diferentes, tampoco puede descartarse un sesgo de observador. Por último, los criterios de inclusión deben tenerse en cuenta a la hora de examinar los resultados, ya que la población analizada pudo haber sido más sana que en otros estudios y esto puede explicar la menor tasa de fracturas subsecuentes.

En conclusión, este estudio demostró que un programa de pesquisa y tratamiento de la OP para pacientes con FTM mejoró la tasa de evaluación de la DMO. Estas intervenciones a medida son un primer paso promisorio para el tratamiento y la prevención de las fracturas en la población anciana.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160234

9 - Fracturas Mínimas Traumáticas y Terapia con Colecalciferol

Nguyen V, ETTY-Leal M, Hua J

Hospital Pharmacy 54(2):1-7, Abr 2019

La administración de suplementos de colecalciferol, en dosis diarias de 800 a 1000 unidades internacionales (UI), permite disminuir la incidencia de fracturas y caídas en las personas de edad avanzada (> 60 años), según la *International Osteoporosis Foundation*, IOF). En los individuos con mayor predisposición a presentar fracturas, como aquellos que mantienen una dieta insuficiente o inadecuada respecto del valor nutricional, o los que presentan obesidad, osteoporosis o escasa exposición a la luz solar, se deben medir los niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) en el suero. Si se comprueba la presencia de déficit, se debe prescribir para la terapia preventiva la dosis diaria necesaria de colecalciferol. Este es un compuesto imprescindible para que se produzca una absorción adecuada de calcio y, por ende, el desarrollo y la preservación de los huesos, además de controlar la concentración de calcio en la sangre. Dado el aumento de la edad promedio de la población y la incidencia de fracturas y caídas que ocurren debido a las concentraciones bajas de 25(OH)D en los adultos mayores, el tratamiento con suplementos de vitamina D permite, según los estudios previos,

disminuir un 20% esos episodios. Los efectos positivos y la menor incidencia de caídas registradas después del uso de colecalciferol en las personas que viven en los centros de cuidado para adultos mayores redundan en un menor costo económico para los sistemas de salud. Estos resultados cobran relevancia si se considera que del 30% al 50% de los pacientes alojados en dichos centros sufren caídas cada año (porcentaje superior al registrado en las personas de edad avanzada de la población general), que se repiten en el 40% de la población afectada. Por otra parte, en Australia el déficit de colecalciferol puede presentar cuadros leves, moderados o graves en un porcentaje superior al 30% de la población. Si bien, de acuerdo con lo mencionado, se han establecido diversas terapias que utilizan el colecalciferol, su aplicación en los pacientes con osteoporosis que presentaron fracturas mínimas traumáticas es inferior a la recomendada.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la utilización de suplementos de colecalciferol en individuos que habían tenido fracturas mínimas traumáticas y recibieron el alta hospitalaria.

La población en estudio estuvo conformada por individuos ≥ 50 años que habían sido hospitalizados debido a la presencia de fracturas vertebrales o femorales mínimas traumáticas, con diagnóstico presuntivo de osteoporosis (se excluyen aquellos que presentaron fracturas derivadas de lesiones graves por impacto), los cuales recibieron el alta médica durante un período de 6 meses. Los pacientes no utilizaron fármacos antiosteoporóticos o suplementos de colecalciferol en el intervalo anterior a la internación.

Se procedió a evaluar el porcentaje de participantes en la población estudiada que recibieron tratamiento con colecalciferol durante el período de internación o después de obtener el alta médica. Se contrastaron las dosis prescritas de colecalciferol con las recomendadas por los organismos nacionales e internacionales, de manera de establecer si se ajustaban a los requerimientos de vitamina D de acuerdo con los niveles de 25(OH)D en el suero y se determinó si había alguna asociación entre el uso inicial de los suplementos y el sexo del paciente.

De los 406 individuos evaluados, 38 cumplieron con los criterios de inclusión. En 26 participantes de dicha población se obtuvo la concentración de 25(OH)D en el suero, con diversos resultados: se registraron déficits (< 25 nmol/l) y niveles subóptimos (25-54 nmol/l) o adecuados (55-108 nmol/l) de esta vitamina en 3, 18 y 5 individuos, respectivamente. En un número menor de participantes ($n = 12$) no se efectuó la determinación de vitamina D en el suero en el momento de la internación y en 11 de ellos no se indicó el tratamiento con colecalciferol al recibir el alta médica.

De acuerdo con las observaciones efectuadas, a los pacientes que presentaron concentraciones inferiores de 25(OH)D se les prescribieron dosis diarias elevadas de colecalciferol respecto de aquellos cuyas determinaciones de la vitamina D alcanzaban niveles superiores. En el momento del alta médica se prescribieron dosis diarias de 5000 UI, 3000 UI,

2000 UI y 1000 UI a 3, 4, 2 y 9 pacientes, en ese orden. Asimismo, se indicaron tratamientos posteriores a la hospitalización consistentes en dosis semanales de 50 000 UI y 5600 UI de la vitamina (en forma respectiva: $n = 2$ y $n = 1$). Casi la totalidad de los pacientes que presentaron déficit o niveles subóptimos de vitamina D recibieron la prescripción de colecalciferol en el momento del alta médica: en forma respectiva, 2 (n total = 3) y 16 individuos (n total = 18). La indicación de tratamiento con colecalciferol en el período posterior a la internación se efectuó también a los individuos con niveles normales de 25(OH)D ($n = 2$). Al evaluar la composición por sexos en la población que recibió la prescripción en el momento de alta médica, se registró una mayor proporción de hombres (59%) que de mujeres (52%), pero la diferencia entre los porcentajes fue reducida.

De acuerdo con las observaciones efectuadas, las dosis diarias de colecalciferol prescritas a los pacientes para el período posterior a la hospitalización se correlacionaron con los niveles de 25(OH)D determinados en el momento de la internación. Una mayor proporción de pacientes presentaron niveles subóptimos de 25(OH)D, lo que se asoció con un número superior de prescripciones de suplemento de colecalciferol en dosis diaria de 1000 UI. Si bien la determinación de las concentraciones de 25(OH)D en el suero en el momento de la internación fue una práctica frecuente en los pacientes con fracturas vertebrales o femorales mínimas traumáticas y diagnóstico presuntivo de osteoporosis, en el 29% de ellos no se evaluó dicha concentración durante el período de hospitalización y recibieron el alta médica sin la prescripción de suplementos de colecalciferol. No es posible desestimar la presencia de otros elementos que condicionaron la utilización de colecalciferol en el intervalo posterior a la internación, como haber comprobado la ineficacia del tratamiento con la vitamina, el criterio particular del paciente o problemas administrativos, entre otros.

La determinación de los niveles de 25(OH)D en el suero permite contar con un indicador del requerimiento de colecalciferol por el paciente, sin embargo, en este aspecto la valoración de los rasgos clínicos manifestados y la experiencia del médico son fundamentales para arribar a una prescripción adecuada de la vitamina. Un mayor porcentaje de hombres recibieron la prescripción de colecalciferol en el momento del alta médica respecto de la población femenina, situación que debe corregirse para incrementar dicha proporción, ya que las mujeres > 50 años experimentan, durante la menopausia, modificaciones significativas en los niveles hormonales, lo que redundan en un aumento de la predisposición a presentar osteoporosis.

Es necesario efectuar estudios adicionales que contemplen tamaños poblacionales mayores y evaluaciones de los pacientes internados durante períodos más extensos, de manera de incluir aquellos casos clínicos que son relevantes para el análisis, como los referidos a cuadros de fractura de muñeca mínima traumática, la cual suele estar asociada con la

osteoporosis. Asimismo, se debe contar con un registro de las mediciones de los niveles de 25(OH)D durante el período de internación, ya que esta información contribuye a la decisión respecto de la prescripción de colecalciferol para su uso en este período y después de dar el alta médica.

La determinación de los niveles de 25(OH)D en el momento de la internación de los individuos que presentaban fracturas mínimas traumáticas se correlacionó con la prescripción de suplementos de colecalciferol para su utilización luego de recibir el alta médica. En contraposición, los pacientes en los que no se evaluó la concentración de la vitamina al ser internados no recibieron la prescripción de suplementos de colecalciferol para su utilización en la etapa posterior a la internación. En consecuencia, están más expuestos a presentar nuevas fracturas en el sitio tratado, en una instancia previa, por este cuadro. Por otra parte, la indicación del uso de suplementos de colecalciferol se efectuó en porcentajes cercanos de pacientes de ambos sexos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160245

10 - Efectos del Tratamiento con Bisfosfonatos sobre la Mortalidad

Bliuc D, Tran T, Center J y colaboradores

Osteoporosis International 30(4):817-828, Abr 2019

Se estima que, a partir de los 50 años, el 40% de las mujeres y el 25% de los hombres presentarán fracturar por fragilidad vinculadas con la osteoporosis (OP). Los pacientes con antecedentes de fracturas por fragilidad tienen mayor riesgo de presentar fracturas nuevas y de morir prematuramente. Si bien se dispone de múltiples drogas eficaces para el tratamiento de la OP y la prevención de las fracturas, los índices de terapia siguen siendo bajos (por debajo del 30% y 20% en mujeres y hombres, respectivamente).

Los bisfosfonatos (BF) son las drogas de elección para el tratamiento de la OP, dado que reducen el riesgo de fracturas en un 40% a 70%. Asimismo, parecen beneficiosos en términos de la mortalidad en pacientes que ya han tenido fracturas. En un metanálisis de fármacos para la OP evaluados en 8 ensayos clínicos aleatorizados se observó una reducción del riesgo de mortalidad de aproximadamente 11%. En un estudio reciente, el tratamiento con ácido zoledrónico redujo en un 35% el riesgo de mortalidad en mujeres con osteopenia.

Sin embargo, los posibles beneficios de estos fármacos en relación con la mortalidad siguen siendo tema de debate; en parte, debido a que, por lo menos en los estudios de cohorte, dicho beneficio podría ser parcialmente atribuible al sesgo relacionado con la utilización de recursos para la salud.

Los BF se clasifican en dos amplios grupos: con nitrógeno (BF-N), por ejemplo el alendronato y el

risedronato, y sin N, como el etidronato. Los BF más nuevos (BF-N) tienen un mecanismo diferente de acción y son más eficaces que aquellos sin N, como consecuencia de la mayor reducción de la pérdida de masa ósea. Además, se ha sugerido que los BF-N ejercen efectos favorables sobre otros sistemas; por ejemplo, sobre el sistema inmunitario, la función endotelial y la inflamación sistémica, como también efectos antitumorales.

El objetivo del presente estudio fue determinar los efectos del tratamiento con BF sobre la mortalidad por cualquier causa en hombres y mujeres de 50 años o más y comparar los beneficios asociados con el uso de BF-N y BF sin N.

Se incluyeron mujeres y hombres, participantes del *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* (CaMos), una investigación prospectiva actualmente en marcha, iniciada en 1995, con el objetivo de determinar la salud esquelética en una muestra de hombres y mujeres de 25 años o más seleccionada aleatoriamente. Se evaluaron todos los sujetos de la comunidad que residían a unos 50 km de un centro de estudio. En 7689 hombres y mujeres de más de 50 años (de 9423 sujetos reclutados) se rastrearán los patrones de terapia. El uso de etidronato y alendronato fue aprobado por las autoridades regulatorias de Canadá antes del inicio del CaMos. En la mayoría de las provincias de ese país, el acceso al alendronato (y risedronato) se limita a los pacientes con antecedente de, al menos, una fractura por OP, y a los sujetos que no respondieron al tratamiento con etidronato o que presentaron intolerancia a este agente. En el presente estudio de observación, aproximadamente el 40% de los participantes utilizó distintos tipos de BF durante el seguimiento. El objetivo principal del estudio fue comparar la supervivencia de los pacientes que no recibieron BF con la de aquellos tratados únicamente con un tipo de BF (etidronato, alendronato y risedronato) durante la totalidad del seguimiento.

Al inicio, los participantes completaron un cuestionario estandarizado que permitió conocer los hábitos (tabaquismo y actividad física), las características demográficas, el nivel educativo, las comorbilidades y la utilización de fármacos. En los controles basales se efectuaron determinaciones del peso y la talla para el cálculo del índice de masa corporal (IMC) y se valoró la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral. Los datos se obtuvieron nuevamente a los 3 (solo en los sujetos de 40 a 60 años), 5 y 10 años. Mediante cuestionarios enviados por correo una vez al año se conocieron las fracturas y los fármacos utilizados; específicamente, los BF.

Entre los 2356 pacientes que recibieron BF durante el seguimiento, 985 utilizaron más de un tipo de estas drogas. El 50% de los pacientes que comenzaron la terapia con etidronato, el 33% de aquellos que recibieron inicialmente alendronato y el 14% de los pacientes tratados al principio con risedronato cambiaron el BF durante el seguimiento. Estos participantes se incluyeron únicamente en los análisis de sensibilidad, sobre la base del primer BF utilizado.

La utilización de BF fue muy inferior en los hombres (alrededor de 14%), en comparación con las mujeres (40% aproximadamente). Por lo tanto, se realizaron análisis en la totalidad de los sujetos tratados y en las mujeres de forma exclusiva. En los análisis de sensibilidad se consideró que los pacientes que solo refirieron utilizar BF una vez durante el seguimiento ($n = 251$) no cumplieron con la terapia. La incidencia de fracturas se conoció a partir de la propia referencia de los participantes; se tuvieron en cuenta la fecha, la localización, las causas y el estudio radiográfico. Se revisaron las historias clínicas y el 78% de las fracturas se verificó. Sin embargo, para el presente estudio solo se incluyeron las fracturas por fragilidad. También se tuvieron en cuenta los decesos.

Las comparaciones entre los sujetos no tratados con BF y los pacientes tratados con alendronato, risedronato y etidronato se efectuaron con pruebas de la t o de χ^2 al cuadrado, según el caso. Para los análisis principales se evaluaron los pacientes que recibieron un único tipo de BF durante el seguimiento ($n = 1371$), clasificados como aquellos que utilizaron BF-N (alendronato y risedronato), y los pacientes tratados con etidronato. Se compararon cohortes semejantes, mediante la aplicación de puntajes de propensión (PP). Mediante modelos proporcionales de Cox se calcularon los *hazard ratios* (HR); se aplicaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Para el presente estudio se analizaron 4018 mujeres y 2102 hombres, de 50 años o más, seguidos durante una mediana de 13.5 y 12.5 años, respectivamente. Durante el período de seguimiento se produjeron fracturas en el 27% de las mujeres ($n = 1081$) y en 14% de los hombres ($n = 284$); 308 mujeres y 53 hombres tuvieron una fractura posteriormente, en tanto que fallecieron 899 mujeres y 578 hombres. La duración del seguimiento, luego de la fractura, tuvo una mediana de 5.5 años y 5.1 años en las mujeres y los hombres, respectivamente.

Aproximadamente, el 65% de las mujeres y el 23% de los hombres presentaron OP (puntaje T en cuello femoral ≤ -2.5 desviaciones estándar [DE]) al inicio del estudio. El 60% de las mujeres y el 29% de los hombres con OP basal recibieron BF durante el seguimiento. El sexo masculino, la presencia de diabetes o enfermedad cardiovascular, el tabaquismo, el sedentarismo y el menor nivel educativo fueron factores asociados con no recibir terapia con BF.

En concordancia con los patrones de terapia de Canadá, el etidronato fue el BF prescrito con mayor frecuencia (en el 57% de las mujeres y el 54% de los hombres); le siguieron el alendronato (en el 32% de las mujeres y el 31% de los hombres) y el risedronato (en el 11% de las mujeres y el 15% de los varones). El risedronato estuvo disponible en 1999 y se prescribió, en promedio, unos 9 años después de los registros basales, de modo que estos pacientes tuvieron un seguimiento más breve, de 5 años, en comparación con los sujetos tratados con alendronato (8 años en promedio) y etidronato (media de 4 años).

Los pacientes que recibieron BF tuvieron DMO de cuello femoral y peso significativamente más bajos y presentaron más fracturas, respecto de los pacientes no tratados.

Un total de 635 pacientes (83% mujeres) fue tratado con BF-N y pudo compararse con los sujetos no tratados. Luego de aplicar PP no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. El riesgo de mortalidad se redujo en los pacientes tratados (HR: 0.66; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.48 a 0.91), sobre todo en las mujeres (HR: 0.58; IC 95%: 0.39 a 0.84).

En un análisis por subgrupos se analizaron por separado los pacientes tratados con alendronato o risedronato (dos BF-N). El alendronato se asoció con la reducción del riesgo de mortalidad en la totalidad de la cohorte (HR: 0.62; IC 95%: 0.42 a 0.92) y en las mujeres (HR: 0.60; IC 95%: 0.38 a 0.93). Si bien el risedronato no se relacionó con menor riesgo de mortalidad (HR: 0.97; IC 95%: 0.50 a 1.88), las mujeres tratadas con risedronato tuvieron menor riesgo de mortalidad, respecto de las no tratadas (HR: 0.52; IC 95%: 0.25 a 1.09); las diferencias no fueron significativas, como consecuencia de los números reducidos.

El análisis comparativo entre el tratamiento con etidronato y la ausencia de tratamiento se realizó con 599 pacientes tratados (83% mujeres) y un número semejante de sujetos no tratados. A diferencia de lo observado con los BF-N, el etidronato no redujo los índices de mortalidad, respecto de la ausencia de tratamiento (103 decesos/3535 personas-años [PA], equivalente a 2.91 muertes/100 PA; IC 95%: 2.40 a 3.53, en comparación con 110 decesos/3355 PA, equivalente a 3.28 muertes por cada 100 PA; IC 95%: 2.72 a 3.95 para el etidronato y el grupo comparable, sin tratamiento, respectivamente; $p = 0.33$). El uso de etidronato no se asoció con beneficios sobre la supervivencia en la totalidad de la cohorte (HR: 0.89; IC 95%: 0.66 a 1.2), ni en las mujeres (HR: 0.88; IC 95%: 0.63 a 1.25). La exclusión de los pacientes que refirieron utilizar BF solo una vez durante el seguimiento no afectó los resultados.

Las comparaciones entre BF-N (alendronato y risedronato) y etidronato solo pudieron realizarse en 340 sujetos en cada grupo, comparables por PP. Si bien luego de la aplicación de PP las características estuvieron bien equilibradas en los dos grupos, los pacientes tratados con BF-N tuvieron DMO ligeramente más alta y recibieron terapia durante menos tiempo. El riesgo de mortalidad fue significativamente inferior en los pacientes tratados con BF-N, respecto de los que recibieron etidronato (HR: 0.47; IC 95%: 0.31 a 0.70).

En el análisis de todos los BF, incluidos los pacientes que pasaron a otro tipo de BF, los resultados fueron similares a los del modelo con un único tipo de BF. La utilización de BF-N se asoció con una reducción del 30% al 50% de los índices de mortalidad, en los modelos sin ajuste (HR: 0.58; IC 95%: 0.48 a 0.72), como en los modelos con ajuste según la DMO (HR: 0.66; IC 95%: 0.52 a 0.83). El uso de etidronato no

redujo el riesgo de mortalidad en los modelos sin ajuste (HR: 0.99; IC 95%: 0.84 a 1.14), como tampoco en los modelos con ajuste por DMO (HR: 1.18; IC 95%: 0.99 a 1.40). La DMO fue un factor importante de confusión en los modelos de supervivencia con etidronato. En el análisis estratificado según la DMO, el etidronato aumentó el riesgo de mortalidad en los pacientes con OP (HR: 1.28; IC 95%: 1.06 a 1.54), pero se asoció con un beneficio no significativo sobre la supervivencia en los sujetos con DMO normal o con osteopenia (HR: 0.72; IC 95%: 0.46 a 1.15).

En los modelos con ajuste por puntajes de probabilidad inversa de tratamiento, tanto los BF-N como el etidronato se asociaron con beneficios sobre la supervivencia (HR: 0.50, IC 95%: 0.39 a 0.63 y HR: 0.69, IC 95%: 0.59 a 0.82 para los BF-N y el etidronato, respectivamente).


Un total de 659 mujeres de las 1081 que presentaron nuevas fracturas fue tratado con BF en el momento del evento o con posterioridad; 412 recibieron solo un tipo de BF. Las mujeres tratadas con BF-N (260 asignadas a alendronato o risedronato y 114 tratadas con etidronato) fueron comparadas con pacientes que nunca recibieron tratamiento para la OP durante el seguimiento. Aunque las características basales fueron similares en los dos grupos, las pacientes tratadas tuvieron un riesgo estimado más alto de fracturas a los 5 años, respecto de las mujeres que no recibieron tratamiento ($p < 0.0001$ tanto para las mujeres tratadas con BF-N como para las pacientes que utilizaron etidronato).

En las mujeres con nuevas fracturas, el uso de BF-N se asoció con mejor supervivencia (HR: 0.49; IC 95%: 0.29 a 0.8), en tanto que el uso de etidronato no la mejoró (HR: 0.82; IC 95%: 0.46 a 1.49). La relación entre los BF-N y la mortalidad fue similar, de manera independiente del momento de inicio del tratamiento (HR: 0.48 [IC 95%: 0.27 a 0.85], HR: 0.41 [IC 95%: 0.11 a 1.57] y HR: 0.53 [IC 95%: 0.10 a 2.76] para 0 a 2, 2 a 5 y más de 5 años luego de la fractura, respectivamente). El riesgo de nuevas fracturas por fragilidad fue similar para los BF, la ausencia de tratamiento (HR: 1.2; IC 95%: 0.74 a 1.94) y la terapia con etidronato (HR: 1.55; IC 95%: 0.78 a 3.11).

Los pacientes que presentan fracturas por fragilidad tienen mayor riesgo de mortalidad; la información en conjunto sugiere que el tratamiento con BF en los pacientes con antecedente de fracturas se asocia con la reducción de la mortalidad por cualquier causa, por mecanismos que todavía no se conocen por completo, pero que obedecería, al menos en parte, a la disminución del riesgo de fracturas. En el presente trabajo, los pacientes que recibieron BF-N (alendronato y risedronato) tuvieron 40% mejor supervivencia (el beneficio fue más pronunciado aún en las mujeres). En cambio, la utilización de etidronato no se acompañó de efectos favorables sobre este parámetro. Los beneficios de los BF-N podrían obedecer a la mayor supresión de la resorción ósea o a efectos no óseos.

En conclusión, los resultados del presente estudio prospectivo y poblacional indicaron que,

en comparación con la ausencia de tratamiento, la utilización de BF-N, especialmente en las mujeres, se asocia con mejor supervivencia. Por el contrario, el etidronato no ejerció efectos favorables o solo confirió una protección mínima. Los hallazgos sugieren que el tratamiento de la OP con BF-N, en pacientes con fracturas por fragilidad o sin ellas, mejora la supervivencia, además de disminuir la probabilidad de aparición de nuevas fracturas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160231

11 - Eficacia y Seguridad de la Administración Subcutánea de Teriparatida Dos Veces por Semana

Kumagai Y, Ose A, Tanaka K, Sugimoto T

Clinical Pharmacology in Drug Development 1-10, Mar 2019

El fragmento de 34 aminoácidos de la parathormona, teriparatida, se administra en dosis de 56.5 μg por semana o de 20 μg por día en pacientes con osteoporosis (OP). El esquema de una aplicación semanal está aprobado en Japón y Corea del Sur, en tanto que el régimen de inyecciones diarias se utiliza en muchos países de Europa, en los EE.UU. y en Japón.

Un estudio analizó las propiedades farmacocinéticas de la teriparatida administrada una vez por semana y refirió una prolongación significativa de la vida media de eliminación de la droga en los pacientes con insuficiencia renal grave, es decir, con un índice de filtrado glomerular de 15 a 29.9 ml/min/1.73 m². También se comprobó que la función renal afecta considerablemente la depuración corporal total de la teriparatida.

En un trabajo en pacientes tratados con teriparatida una vez por semana en dosis de 56.5 μg , durante 24 semanas, la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva de concentración y tiempo (ABC) al infinito (ABC_{inf}) fueron prácticamente iguales a los valores obtenidos después de una dosis única.

En el estudio en fase III TOWER, la aplicación semanal de 56.5 μg de teriparatida se asoció con la reducción significativa de la incidencia de fracturas en pacientes con OP; sin embargo, el tratamiento prolongado suele complicarse como consecuencia de la aparición de efectos adversos, presentes en el 93.4% de la población analizada en ese trabajo. Los efectos adversos referidos con mayor frecuencia fueron las náuseas, los vómitos, las cefaleas, el decaimiento y el malestar abdominal. En otra investigación en fase III de 24 meses de duración, los efectos adversos más comunes, en el contexto del tratamiento semanal con teriparatida, fueron los mismos; las náuseas, los vómitos y las cefaleas fueron los que con mayor frecuencia motivaron la interrupción del tratamiento.

En otro estudio en fase IIb en pacientes que recibieron teriparatida semanal, la incidencia de efectos adversos fue del 19.2% en el grupo tratado con

14.1 μg , de 18.7% en el grupo que recibió 28.2 μg y de 41.7% en el grupo asignado a 56.5 μg , de modo que la frecuencia fue similar en los dos grupos de dosis más bajas e inferior, en comparación con la aplicación de 56.5 μg . Los resultados en conjunto motivaron la recomendación del tratamiento con dosis iguales o inferiores a 28.2 μg por semana, con el objetivo de reducir la incidencia de efectos adversos y aumentar la adhesión a la terapia. Sin embargo, en el estudio en fase IIb, la administración semanal de 28.2 μg ha sido menos eficaz respecto del tratamiento con la inyección semanal de 56.5 μg , en términos de la mejoría de la densidad mineral ósea (DMO); en cambio, en otro ensayo se comprobó el mismo nivel de exposición por semana con ambos esquemas, de modo que los efectos sobre la DMO y la fortaleza ósea serían casi equivalentes. Por lo tanto, la información en conjunto sugiere que el nuevo esquema de terapia, que consiste en la aplicación de 28.2 μg de teriparatida dos veces por semana, sería igual de eficaz, pero más seguro, que aquel que incluye la administración de 56.5 μg una única vez por semana. No obstante, las posibles diferencias en la seguridad y la eficacia, asociadas con los distintos intervalos entre las dosis, un aspecto que debe tenerse en cuenta cuando los pacientes efectúan las aplicaciones en su hogar, aún no se conocen con precisión. En este escenario, los objetivos del presente estudio fueron analizar los cambios en las variables farmacocinéticas, los marcadores de recambio óseo y el perfil de seguridad del esquema de aplicación de teriparatida, en dosis de 28.2 μg dos veces por semana, durante 6 semanas, respecto del tratamiento semanal con 56.5 μg , y determinar la influencia de los esquemas con distintos intervalos entre las dosis en las mismas variables.

En agosto de 2014 se reunieron 100 pacientes posmenopáusicas sanas, de 45 años o más. Se consideró que las mujeres eran posmenopáusicas si habían tenido la última menstruación 2 años o más antes del estudio.

El estudio aleatorizado, a simple ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos abarcó tres cohortes. La cohorte 1 incluyó tres grupos: grupo de aplicación de 28.2 μg de teriparatida dos veces por semana, con intervalos entre las dosis de 3 y 4 días; grupo de aplicación semanal de 56.5 μg (control activo) y grupo placebo. En esta cohorte, las aplicaciones se efectuaron de manera simultánea en abdomen y extremidades superiores. En la cohorte 2 se analizaron intervalos entre las dosis de 2 y 5 días, en tanto que en la cohorte 3 se evaluaron los intervalos entre las dosis de 1 y 6 días. Todos los tratamientos tuvieron una duración de 6 semanas.

La cohorte 1 permitió comparar los cambios en los niveles séricos mínimos de los marcadores de recambio óseo, las variables farmacocinéticas y el perfil de seguridad entre el esquema de aplicación semanal de 56.5 μg y el tratamiento con 2 inyecciones semanales de 28.2 μg , por vía subcutánea, con intervalos entre las dosis de 3 y 4 días; las cohortes 2 y 3 permitieron comparar los cambios en las variables mencionadas,

en relación con la administración de teriparatida en distintos intervalos, respecto del grupo de la cohorte 1, tratado con 28.2 μg dos veces por semana.

Para el análisis de las propiedades farmacocinéticas se tomaron muestras de sangre antes y 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4 y 6 horas después de la aplicación de teriparatida, en los días 1 y 36. Asimismo, se determinaron los niveles de marcadores de formación ósea (propéptido aminoterminal de procolágeno de tipo 1 [P1NP] y osteocalcina [OC] intacta) antes de las aplicaciones de los días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43, y de los marcadores de resorción ósea (telopéptido aminoterminal de colágeno tipo 1 [NTX] en sangre y orina, y telopéptido carboxiterminal de colágeno tipo 1 [CTX]) antes de la aplicación de las inyecciones de los días 1, 8, 15 (solo NTX), 22 (solo NTX), 29, 36 (solo NTX) y 43. Se tuvieron en cuenta los efectos adversos (según el *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) y los cambios clínicos, electrocardiográficos y bioquímicos. Las comparaciones de los niveles de P1NP, OC, NTX en sangre, NTX en orina y CTX se realizaron con análisis de varianza, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Un total de 97 pacientes, de las 100 inicialmente reunidas, completó el estudio.

Se analizaron las concentraciones plasmáticas de acetato de teriparatida en los días 1 y 36 en pacientes tratadas con el esquema semanal con 56.5 μg o con el esquema de 2 aplicaciones de 28.2 μg cada una por semana. Los niveles plasmáticos en el día 36 fueron similares a los obtenidos en el día 1 en los tres grupos de tratamiento con 28.2 μg dos veces por semana, y en el grupo de terapia semanal con 56.5 μg . Los valores promedio de ABC_{inf} y de la $C_{\text{máx}}$ en los tres grupos de tratamiento con 2 aplicaciones semanales de 28.2 μg , en el día 1, fueron de 576.1 a 636.8 pg h/ml y de 270.1 a 305.1 pg/ml, respectivamente. Los valores promedio de ABC_{inf} y de la $C_{\text{máx}}$ en el grupo de aplicación semanal de 56.5 μg , en el día 1, fueron de 1214.5 pg h/ml y 461 pg/ml, respectivamente. En los grupos de 2 aplicaciones por semana, los valores de ABC_{inf} y de la $C_{\text{máx}}$ fueron aproximadamente de la mitad, respecto de los obtenidos con el esquema de aplicación semanal, de 56.5 μg .

Para el análisis de los niveles de los marcadores de formación y resorción óseas se analizaron los cocientes geométricos promedio (CGP) de los niveles mínimos con transformación logarítmica, respecto de los niveles basales, calculados con análisis de varianza en cada grupo de dosis. Los CGP estimados (mínimos a basales) de P1NP y OC, ambos en suero, aumentaron de manera similar en el día 29 o en el 36 en los tres grupos de 2 aplicaciones semanales de 28.2 μg y en el grupo de una única aplicación semanal de 56.5 μg ; luego, los valores se mantuvieron relativamente estables hasta el día 43. Los CGP en los tres grupos de aplicaciones dos veces por semana fueron semejantes, de manera independiente del intervalo entre las dosis, y no difirieron de los registrados en el grupo de tratamiento con 56.5 μg por semana. Por el contrario, los CGP de NTX en suero, CTX en suero y NTX en orina no se

incrementaron después de las 6 semanas de tratamiento en ninguno de los grupos.

La incidencia de efectos adversos, en la mayoría de los casos náuseas, vómitos y cefaleas, fue más baja en las pacientes tratadas con 2 aplicaciones de 28.2 µg de teriparatida dos veces por semana, en comparación con las participantes que recibieron una única inyección semanal de 56.5 µg. La incidencia de eventos adversos en las cohortes 2 y 3, con distintos intervalos entre las dosis (días 2 y 5, y días 1 y 6, respectivamente), fue similar a la de la cohorte 1 (días 3 y 4).

El compromiso de la fortaleza ósea y el aumento del riesgo de fracturas son las alteraciones características de la OP. Asimismo, los pacientes con fracturas atribuibles a la OP ven afectada su calidad de vida como consecuencia del dolor y la menor funcionalidad motora; también, la expectativa de vida se reduce.

El tratamiento semanal con teriparatida en dosis de 56.5 µg disminuye la frecuencia de fracturas y es útil para los pacientes con riesgo alto de presentar fracturas. En el presente estudio se tuvieron en cuenta los tres efectos adversos más comúnmente referidos en el contexto de la terapia semanal con teriparatida: las náuseas, los vómitos y las cefaleas; el objetivo principal fue determinar si el esquema de 2 aplicaciones semanales es mejor tolerado que el régimen que consiste en una única aplicación semanal.

En el presente estudio, las variables farmacocinéticas del tratamiento con 56.5 µg por semana fueron similares a las referidas en ensayos previos. Los valores de ABC_{inf} y de $C_{máx}$ fueron prácticamente los mismos que los obtenidos en sujetos con función renal normal o con compromiso renal leve. Además, los valores de estas variables fueron de aproximadamente la mitad en los grupos de aplicación de 28.2 µg de teriparatida dos veces por semana, en comparación con el tratamiento con 56.5 µg una vez por semana. Los intervalos entre las dosis no afectaron el ABC_{inf} ni la $C_{máx}$ de modo que los valores de ABC del esquema de 2 aplicaciones semanales de 28.2 µg fue igual al obtenido con la aplicación de 56.5 µg por semana, de manera independiente del intervalo entre las dosis. Tampoco se observó acumulación del fármaco en las mujeres tratadas dos veces por semana, con cualquiera de los intervalos entre las dosis.

Las modificaciones en los niveles de los marcadores de recambio óseo fueron semejantes en las pacientes tratadas dos veces por semana y aquellas que recibieron terapia una vez por semana; por ende, el aumento de los marcadores de formación ósea fue similar con ambos esquemas de terapia, y los marcadores de resorción ósea disminuyeron de manera semejante en los grupos con mayor frecuencia de administración. Asimismo, los cambios observados en los grupos de 2 aplicaciones semanales tendieron a ser los mismos que se registraron con el esquema de una inyección

semanal, de manera independiente de los intervalos entre las dosis.

La incidencia de efectos adversos fue más baja en las mujeres tratadas con 2 aplicaciones por semana, motivo por el cual se asume que este esquema sería mejor tolerado que aquel que consiste en una única aplicación semanal de 56.5 µg. En este contexto, es razonable asumir que el régimen de aplicación dos veces por semana sería mejor tolerado. Aunque la eficacia de ambos esquemas parece similar, en el presente estudio no se tuvieron en cuenta los cambios en la DMO.

Los resultados del presente estudio sugirieron que la aplicación de 28.2 µg de teriparatida dos veces por semana es igual de eficaz, pero mejor tolerada, que la administración de 56.5 µg una única vez por semana. La mejor tolerancia parece traducirse en índices más altos de adhesión y continuidad del tratamiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/160221

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	¿Qué cuadros se asocian con la observación de una fractura vertebral morfológica?	A) La disminución de la densidad mineral ósea espinal. B) La disminución de la densidad mineral ósea femoral. C) La aparición de fracturas vertebrales osteoporóticas. D) La aparición de fracturas osteoporóticas no vertebrales. E) Todas las opciones son correctas.
2	¿Cuáles afirmaciones acerca de la hipocalcemia postiroidectomía son verdaderas?	A) Puede ser transitoria. B) Puede ser permanente. C) Puede ser leve. D) Puede ser grave. E) Todas son correctas.
3	¿Qué grupo de fármacos antiosteoporóticos causa mayor acción residual luego de ser suspendido?	A) Los bisfosfonatos. B) Los análogos de la hormona paratiroidea. C) Los moduladores de los receptores estrogénicos. D) El denosumab. E) Ninguno de los anteriores.
4	¿Cuál de los siguientes métodos sería particularmente útil para predecir el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres y hombres de edad avanzada?	A) La fortaleza ósea en la tomografía computarizada (TC) cuantitativa con análisis por elementos finitos. B) La densidad mineral ósea (DMO) por área estimada en la TC. C) La densitometría de columna lumbar. D) La densitometría de columna cervical. E) La densitometría de cuello femoral.
5	¿Cuáles son los efectos del tratamiento con alendronato en los pacientes que han tenido una fractura de cadera?	A) Reducción del riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares. B) Reducción del riesgo de infarto agudo de miocardio. C) Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular. D) A, B y C son correctas. E) Aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares y del riesgo de infarto agudo de miocardio.
6	¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto del uso del suplemento de calcio en la posmenopausia es correcta?	A) Es una estrategia preventiva de la aparición de osteoporosis en la etapa posmenopáusica. B) Debe prescribirse ante un aporte nutricional insuficiente. C) Las dosis superiores a las recomendadas provocan efectos adversos. D) Estrategias distintas del uso de suplementos contribuyen a la salud ósea. E) Todas las respuestas son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas las opciones son correctas.	Las fracturas vertebrales morfológicas se asocian con la disminución de la densidad mineral ósea espinal y femoral, la aparición de fracturas vertebrales osteoporóticas y las fracturas osteoporóticas no vertebrales.	E
2	Todas son correctas.	La hipocalcemia postiroidectomía puede ser transitoria y normalizarse espontáneamente después de recuperada la función paratiroidea, o ser permanente, persistir más de un año y requerir terapia de por vida o trasplante de paratiroidea. Los síntomas de la hipocalcemia leve son las parastesias periorales o acrales, los hormigueos y la tetania carpopedal, mientras que la hipocalcemia grave puede ser potencialmente mortal, con hemoquepasmo y arritmias.	E
3	Los bisfosfonatos.	Constituyen la primera línea de tratamiento para la osteoporosis. Inhiben el remodelado óseo, causan aumento de la masa ósea y reducen el riesgo de fracturas. Son los únicos fármacos que pueden interrumpirse.	A
4	La fortaleza ósea en la tomografía computarizada (TC) cuantitativa con análisis por elementos finitos.	La fortaleza ósea en L3, a partir de las estimaciones del análisis por elementos finitos en la TC cuantitativa, predice muy bien el riesgo de aparición de fracturas vertebrales en mujeres y hombres de edad avanzada.	A
5	A, B y C son correctas.	En un amplio estudio de observación, el uso de alendronato luego de una fractura de cadera se asoció con la reducción del riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular.	D
6	Todas las respuestas son correctas.	El uso del suplemento de calcio en la posmenopausia es una estrategia preventiva de la aparición de osteoporosis. Su prescripción debe realizarse luego de comprobar la existencia de un aporte nutricional insuficiente del mineral, en las dosis recomendadas, para evitar los efectos adversos de las dosis elevadas como la urolitiasis. Asimismo, el uso de vitamina D y la realización de ejercicios físicos contribuyen a la salud ósea.	E

ADROMUX[®]

ACIDO IBANDRONICO 150 mg

El Ibandronato de Gador

TAMBIEN
x3 comprimidos
recubiertos



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



PRESENTACIONES:

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



Para más información
sobre ADROMUX[®],
visite www.gador.com.ar

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

Gadofe[®]rol

VITAMINA D₃
Colecalciferol 100.000 UI



Más allá del sol

- Mejora la absorción de calcio y fósforo favoreciendo la mineralización ósea¹
- Aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas¹
- Previene la osteomalacia y el raquitismo¹
- Favorece la cantidad y calidad ósea¹
- Apto para diabéticos²
- Libre de gluten²



Presentación:

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



Para más información sobre GADOFEROL[®], visite www.gador.com.ar

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