

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- Proteoma diferencial de células madre mesenquimales de pacientes con artrosis**
Benjamín Fernández-Gutiérrez, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - El Romosozumab Reduce la Incidencia de Nuevas Fracturas Vertebrales en todos los Grados de Gravedad entre las Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis**
Geusens P, Feldman R, Libanati C y col.
Bone 154(116209):1-8, Ene 2022 7
- 2 - Prevalencia de Deficiencia de Vitamina D en Pacientes Sometidos a Artroplastia Total de Rodilla: Análisis con Puntaje de Propensión**
Jeon Y, Cho S, Park K
Archives of Osteoporosis 17(1):1-8, Mar 2022 8
- 3 - Eficacia del Denosumab para la Prevención de Fracturas en Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis del Mundo Real: Un Estudio de Cohorte Retrospectivo**
Lai E, Lin T, Yang Y y col.
Osteoporosis International 33(5):1155-1164, May 2022 10
- 4 - Nuevas Fracturas en Mujeres Posmenopáusicas luego de Fracturas no Traumáticas o Traumáticas**
Crandall C, Larson J, Cauley J y col.
JAMA Internal Medicine 181(8):1055-1063, Ago 2021 12
- 5 - Riesgo de Fractura a través de un Amplio Rango de Niveles de Actividad Física, desde Individuos Sedentarios hasta Atletas de Élite**
Stattin K, Höjjer J, Byberg L y col.
Bone 153(116128):1-10, Dic 2021 15

- 6 - Ensayo Controlado Aleatorizado de Teriparatida Diaria, Teriparatida Semanal a Dosis Altas o Bisfosfonato en Pacientes con Osteoporosis Posmenopáusica: El Estudio TERABIT**
Chiba K, Okazaki O, Osaki M y col.
Bone 160(116416):1-11, Abr 2022 17

Novidades seleccionadas

- 7 - Incidencia de Nuevas Fracturas por Fragilidad después de una Fractura Femoral Atípica**
Bégin M, Audet M, Biver E y col.
Journal of Bone and Mineral Research 37(1):87-94, Ene 2022 19
- 8 - Osteopenia y Osteoporosis en Pacientes Jóvenes con Fractura de Cadera**
Strøm Rønquist S, Viberg B, Rogmark C y col.
Osteoporosis International 33:1037-1055, Ene 2022 21
- 9 - Cáncer de Próstata: La Terapia de Privación Androgénica y el Riesgo de Fracturas**
Suarez-Almazo M, Pundole X, Giordano S y col.
JAMA Network Open 5(4):1-16, Abr 2022 22
- 10 - Corticoides Tópicos Potentes y muy Potentes, Osteoporosis y Fracturas Graves por Osteoporosis**
Egeberg A, Schwarz P, Thyssen J y col.
JAMA Dermatology 157(3):275-282, Ene 2021 24
- 11 - Efecto del Colecalciferol después del Trasplante Renal**
Tsujita M, Doi Y, Hamano T y col.
Journal of Bone and Mineral Research 37(2):303-311, Feb 2022 25
- 12 - Efectos del Estilo de Vida y la Metformina sobre la Densidad Ósea a Largo Plazo**
Schwartz A, Pan Q, Florez H y col.
Osteoporosis International 32(11):2279-2287, Nov 2021 26
- Contacto directo 29
- Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 30



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. Largaía, Oscar Levalle,
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier
Lottersberger, Olindo Martino¹, Jorge
Máspero, Marcelo Melero, 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:
www.siicsalud.com

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



Información adicional en
www.siicsalud.com



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 - Proteoma diferencial de células madre mesenquimales de pacientes con artrosis

Differential proteome of mesenchymal stem cells from patients with arthrosis

Benjamín Fernández-Gutiérrez

Médico, Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/100745

Enviar correspondencia a: B. Fernández-Gutiérrez, Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, C/o Professor Martín Lagos s/n, 28040, Madrid, España
bfernandez.hsc@salud.madrid.org.es



+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

In this article we describe the differential proteins of bone marrow mesenchymal stem cells from patients with osteoarthritis. These proteins are mainly related to the cytoskeleton and energy production, probably in connection with the increased chemotactic response of these cells in the context of osteoarthritis.

Keywords: proteomics, mesenchymal stem cells, osteoarthritis, protein, cytoskeleton

Resumen

En este artículo describimos las proteínas diferenciales de las células madre mesenquimales de médula ósea de pacientes con artrosis. Estas proteínas están mayormente relacionadas con el citoesqueleto y la obtención de energía en probable conexión con la respuesta quimiotáctica incrementada de estas células en el contexto de la artrosis.

Palabras clave: proteómica, células madre mesenquimales, osteoartritis, proteína, citoesqueleto

Introducción

Las células madre mesenquimales (CMM) son células multipotentes cuyo reservorio primario es la médula ósea (MO). Estas células, en situaciones de daño tisular masivo, se movilizan y migran al sitio de daño tisular para ayudar en el proceso global de reparación del tejido.

La artrosis (Ar) es una enfermedad que provoca un daño extenso a nivel del hueso y el cartílago articular. Aunque la Ar ha sido tradicionalmente considerada una enfermedad primaria del cartílago asociada con degradación focal del cartílago articular, está acompañada con cambios bien definidos en el hueso periarticular y subcondral, incluyendo esclerosis y formación de osteofitos y quistes. Estudios recientes han demostrado un incremento en el recambio (*turnover*) del hueso subcondral acompañado por cambios específicos de la arquitectura trabecular del hueso subcondral en las articulaciones artrósicas.

El conjunto de proteínas que, en un momento determinado, son operativas en una célula definen su funcionalidad y dan pistas sobre los mecanismos fisiopatológicos que han conducido a la célula a producir

esas proteínas. Por ello, hemos analizado el proteoma diferencial, el conjunto de proteínas distintas que operan en una célula, de CMM de MO en pacientes con Ar.

Métodos

Aislamos las CMM de pacientes con artrosis y de pacientes controles y preparamos sus extractos proteicos. Fueron seleccionados 6 pacientes con Ar y 6 sujetos controles.

El método de análisis elegido fue la aproximación DIGE (*differential in gel electrophoresis*), que permite la comparación entre las proteínas de al menos dos condiciones distintas mediante el uso de electroforesis 2D y tinción con fluoróforos.

Las proteínas expresadas diferencialmente fueron identificadas mediante espectrometría de masas usando la tecnología MALDI-TOF/TOF (*matrix assisted laser deionization ionization-time of flight/time of flight*).

La respuesta quimiotáctica de las CMM de Ar y controles se analizó mediante la utilización de pocillos de doble cámara, separadas por membranas de policarbonato.

Resultados

La mayor parte de las proteínas que cambiaron al menos 1.5 veces ($p < 0.05$) pertenecían a las siguientes tres categorías: enzimas metabólicas (14 proteínas, 36%), citoesqueleto/movilidad (12 proteínas, 32%) y transportadores (3 proteínas, 8%). En las CMM de Ar, un alto porcentaje de enzimas metabólicas ($n = 8$, 57%) estaban reguladas al alza y la mayor parte de las proteínas relacionadas con el citoesqueleto/movilidad ($n = 9$, 75%) estaban reguladas a la baja.

El movimiento celular, siguiendo una señal como puede ser un quimioatrayente, está coordinado espacial y temporalmente por una serie de proteínas que producen cambios mecánicos en la estructura del citoesqueleto y cambios en los centros de producción de energía.

Una serie de proteínas diferenciales fueron especialmente interesantes para justificar estos hallazgos:

La actina, la proteína clave del citoesqueleto, estaba diferencialmente expresada en la Ar.

La estamina y la dextrina estaban reguladas al alza en pacientes con Ar; estas dos proteínas son reguladores clave de la dinámica de los microtúbulos y la polimerización de la actina.

La moesina estaba regulada a la baja en pacientes con Ar; esta proteína pertenece a la familia de proteínas ERM que funcionan como conectores entre las membranas plasmáticas y los citoesqueletos basados en actina. A su vez, la proteína caldesmon, regulada a la baja en la Ar, es una proteína de unión a actina que inhibe la función de gelsolina y el complejo de proteínas Arp2/3; estas dos últimas proteínas son esenciales en la producción de podosomas, estructuras muy dinámicas basadas en actina ubicadas frecuentemente en células móviles e invasivas.

En el contexto de las CMM de Ar, nuestras proteínas diferenciales podrían tener una relación potencial con la quimiotaxis, por lo que se estudió la capacidad qui-

miotáctica de estas células. Se eligió el PDGF-BB como factor quimiotáctico debido a su mayor potencia, dado que podía discriminar mejor entre los pacientes y los controles. Se demostró un aumento significativo en la respuesta migratoria de CMM de Ar al PDGF-BB (índice quimiotáctico IC: 5.13 ± 1.19 vs. 3.35 ± 0.42 , $p = 0.043$).

Conclusiones

En este estudio hemos descrito el proteoma diferencial de CMM de MO de pacientes con Ar, junto con un incremento en la respuesta quimiotáctica de estas células en el contexto de la Ar.

Existen muchas evidencias que apoyan la teoría de que las CMM pueden residir en diversos tejidos, particularmente cuando están dañados o inflamados, lo que implica la migración a través de las capas celulares endoteliales. Sin embargo, los mecanismos que regulan la migración de las CMM no están aún aclarados.

Diversos experimentos han demostrado que tanto la inyección directa como la inyección sistémica de CMM desencadenan el asentamiento de estas células en diversos tejidos, como el tejido cardíaco infartado o el tejido neural. De forma interesante, la inyección directa de CMM ha sido útil en el contexto de la Ar en un modelo caprino.

Además, algunos datos apoyan la idea de la recirculación de CMM entre la MO y los tejidos dañados. Todos estos hechos apuntan a la capacidad migratoria de las CMM, probablemente en el contexto de quimioatrayentes, como un evento clave para la reparación del tejido por las CMM.

Todas estas evidencias, unidas a nuestros resultados, pueden indicar una activación de la respuesta de las CMM de MO de Ar a señales quimiotácticas enviadas por el hueso subcondral alterado en un intento de reparar el tejido dañado.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Cómo citar este artículo

Fernández-Gutiérrez B. Proteoma diferencial de células madre mesenquimales de pacientes con artrosis. *Trabajos Distinguidos* 20(5):4-6, May 2022.

How to cite this article

Fernández-Gutiérrez B. Differential proteome of mesenchymal stem cells from patients with arthrosis. *Trabajos Distinguidos* 20(5):4-6, May 2022.

Autoevaluación del artículo

El conjunto de proteínas que, en un momento determinado, son operativas en una célula definen su funcionalidad y dan pistas sobre los mecanismos fisiopatológicos que han conducido a la célula a producir esas proteínas.

¿Cuál de las siguientes proteínas se encontraron a la baja en pacientes con artrosis?

A) Estamina; B) Dextrina; C) Gelsolina; D) Moesina; E) Actina.

Corrobre su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/100745

Conexiones temáticas

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



Bibliografía sugerida

- Aebersold R, Mann M. Mass spectrometry-based proteomics. *Nature* 422:198-207, 2003.
- Alban A, David SO, Bjorkestén L, Andersson C, Sloge E, Lewis S, Currie I. A novel experimental design for comparative two-dimensional gel analysis: two-dimensional difference gel electrophoresis incorporating a pooled internal standard. *Proteomics* 3:36-44, 2003.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 29:1039-1049, 1986.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315-324, 1988.
- Barbash IM, Chouraqui P, Baron J, Feinberg MS, Etzion S, Tessone A, Miller L, Guetta E, Zipori D, Kedem LH, Klöner RA, Leor J. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation* 108:863-868, 2003.
- Burr DB. The importance of subchondral bone in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 10:256-262, 1998.
- Caplan AL. Mesenchymal stem cells: cell-based reconstructive therapy in orthopedics. *Tissue Eng* 11:1198-1211, 2005.
- Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 25:2739-2749, 2007.
- Estornes Y, Gay F, Gevrey JC, Navoizat S, Nejari M, Scoazec JY, Chayvialle JA, Saurin JC, Abello J. Differential involvement of destrin and cofilin-1 in the control of invasive properties of Lsccol1 human colon cancer cells. *Int J Cancer* 121:2162-2171, 2007.
- Fiedler J, Etzel N, Brenner RE. To go or not to go: Migration of human mesenchymal progenitor cells stimulated by isoforms of PDGF. *J Cell Biochem* 93:990-998, 2004.
- Fiedler J, Roderer G, Gunther KP, Brenner RE. BMP-2, BMP-4, and PDGF-bb stimulate chemotactic migration of primary human mesenchymal progenitor cells. *J Cell Biochem* 87:305-312, 2002.
- Godwin SL, Soltoff SP. Extracellular calcium and platelet-derived growth factor promote receptor mediated chemotaxis in osteoblasts through different signaling pathways. *J Biol Chem* 272:11307-11312, 1997.
- Gorg A, Obermaier C, Boguth G, Harder A, Scheibe B, Wildgruber R, et al. The current state of two-dimensional electrophoresis with immobilized pH gradients. *Electrophoresis* 21:1037-1053, 2001.
- Grove JE, Bruscia E, Krause DS. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem Cells* 22:487-500, 2004.
- Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ, Olson L. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:2199-2204, 2002.
- Hughes SC, Fehon RG. Understanding ERM proteins--the awesome power of genetics finally brought to bear. *Curr Opin Cell Biol* 19:51-56, 2007.
- Ivaska J, Pallari HM, Nevo J, Eriksson JE. Novel functions of vimentin in cell adhesion, migration, and signaling. *Exp Cell Res* 313:2050-2062, 2007.
- Knowles MR, Cervino S, Skynner HA, Hunt SP, de Felipe C, Salim K, Meneses-Lorente G, McAllister G, Guest PC. Multiplex proteomic analysis by two-dimensional differential in-gel electrophoresis. *Proteomics* 3:1162-1171, 2003.
- Lane NE, Nevitt MC. Osteoarthritis, bone mass, and fractures: how are they related? *Arthritis Rheum* 46:1-4, 2002.
- Lee HK, Lee BH, Park SA, Kim CW. The proteomic analysis of an adipocyte differentiated from human mesenchymal stem cells using two-dimensional gel electrophoresis. *Proteomics* 6:1223-1229, 2006.
- Li H, Fu X, Ouyang Y, Cai C, Wang J, Sun T. Adult bone-marrow-derived mesenchymal stem cells contribute to wound healing of skin appendages. *Cell Tissue Res* 326:725-736, 2006.
- Liu A, Stadelmann C, Moscarello M, Bruck W, Sobel A, Mastroradi FG, Casaccia-Bonnel P. Expression of stathmin, a developmentally controlled cytoskeleton-regulating molecule, in demyelinating disorders. *J Neurosci* 25:737-747, 2005.
- Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry FP. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 48:3464-3474, 2003.
- Oettmeier R, Abendroth K. Osteoarthritis and bone: osteologic types of osteoarthritis of the hip. *Skeletal Radiol* 18:165-174, 1989.
- Perkins DN, Pappin DJ, Creasy DM, Cottrell JS. Probability-based protein identification by searching sequence databases using mass spectrometry data. *Electrophoresis* 20:3551-3567, 1999.
- Rollin R, Alvarez-Lafuente R, Marco F, Jover JA, Hernandez-Garcia C, Rodriguez-Navas C, et al. Human parvovirus B19, varicella zoster virus, and human herpesvirus-6 in mesenchymal stem cells of patients with osteoarthritis: analysis with quantitative real-time polymerase chain reaction. *Osteoarthritis Cartilage* 15:475-478, 2007.
- Sanchez-Madrid F, del Pozo MA. Leukocyte polarization in cell migration and immune interactions. *EMBO J* 18:501-511, 1999.
- Shevchenko A, Tomas H, Vorm O, Havlis J, Olsen JV, Mann M. In-gel digestion for mass spectrometric characterization of proteins and proteomes. *Nat Protoc* 1:2856-2860, 2006.
- Suckau D, Resemann A, Schuerenberg M, Hufnagel P, Franzen J, Holle A. A novel MALDI LIFT-TOF/TOF mass spectrometer for proteomics. *Anal Bioanal Chem* 376:952-965, 2003.
- Suetsugu S, Takenawa T. Regulation of cortical actin networks in cell migration. *Int Rev Cytol* 229:245-286, 2003.
- Sun HJ, Bah, YY, Choi YR, Shim JH, Han SH, Lee, JW. A proteomic analysis during serial subculture and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cell. *J Orthop Res* 24:2059-2071, 2006.
- Unlu M, Morgan ME, Minden JS. Difference gel electrophoresis: a single gel method for detecting changes in protein extracts. *Electrophoresis* 18:2071-2077, 1997.
- Wagner W, Feldmann RE, Seckinger A, Maurer MH, Wein F, Blake J, et al. The heterogeneity of human mesenchymal stem cell preparations--evidence from simultaneous analysis of proteomes and transcriptomes. *Exp Hematol* 34:536-548, 2006.
- Yoshio T, Morita T, Kimura Y, Tsujii M, Hayashi N, Sobue K. Caldesmon suppresses cancer cell invasion by regulating podosome/invadopodium formation. *FEBS Lett* 581:3777-3782, 2007.

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 20 (2022) 7-18

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 - El Romosozumab Reduce la Incidencia de Nuevas Fracturas Vertebrales en todos los Grados de Gravedad entre las Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis

Geusens P, Feldman R, Libanati C y colaboradores

Maastricht University Medical Center, Maastricht, Países Bajos; Senior Clinical Trials, Inc, Laguna Hills, EE.UU.

[Romosozumab Reduces Incidence of New Vertebral Fractures across Severity Grades among Postmenopausal Women with Osteoporosis]

Bone 154(116209):1-8, Ene 2022

Para las mujeres posmenopáusicas con muy alto riesgo de fractura, el tratamiento con romosozumab durante 1 año, seguido de un agente antirresortivo, proporciona reducciones sostenidas en todos los grados de gravedad de las fracturas vertebrales, en particular los grados moderados y graves, en pacientes con fracturas vertebrales o sin ellas al inicio.

La osteoporosis se asocia con un mayor riesgo de fracturas y mayor morbilidad y mortalidad y, entre ellas, las fracturas vertebrales (FV) son una de las fracturas osteoporóticas posmenopáusicas más comunes. En el caso de los pacientes con osteoporosis, la aparición de FV es indicativa de una mala calidad y resistencia de los huesos. Constituyen la característica distintiva de un paciente con osteoporosis clínica, y cuanto mayor sea la gravedad de la FV, mayor es el riesgo y la morbilidad. La prevalencia y la gravedad de las FV, en combinación con una baja densidad mineral ósea, son factores clave de predicción y riesgo de fracturas futuras en pacientes con osteoporosis. Además, incluso las FV asintomáticas pueden ser predictores de alto riesgo de futuras fracturas osteoporóticas. La presencia de al menos una FV aumenta sustancialmente el riesgo de una futura fractura adicional, tanto en el plazo de un año como hasta los dos años. Sin embargo, a pesar de su frecuencia, solo un tercio de las FV reciben atención médica.

Los agentes antirresortivos se utilizaron como opción de tratamiento de primera línea para pacientes con osteoporosis, independientemente de la gravedad de la enfermedad. Las pruebas recientes de los ensayos comparativos con los bisfosfonatos demostraron que los agentes formadores de hueso reducen más el riesgo de fractura. En consecuencia, las nuevas directrices recomiendan el tratamiento inicial con un agente formador de hueso para los pacientes con riesgo inminente o muy alto de fractura.

En este estudio, los autores se propusieron evaluar el efecto del tratamiento con romosozumab en la incidencia de nuevas FV según los grados de gravedad de Genant (leve, moderado y grave). Se comparó

el efecto del romosozumab frente a placebo y del romosozumab frente al alendronato a lo largo de 12 meses, y luego la transición a un posterior tratamiento antirresortivo hasta los 24 meses.

Métodos

Estos análisis *post hoc* se basaron en los datos de los ensayos clínicos de fase III, aleatorizados, internacionales y a doble ciego *Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis* (FRAME) y *Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk* (ARCH). El estudio FRAME incluyó pacientes que recibieron romosozumab frente a placebo hasta los 12 meses, seguido de denosumab hasta los 24 meses. El ensayo ARCH comprendió a pacientes que recibieron romosozumab hasta los 12 meses, seguido de alendronato hasta los 24 meses, frente a alendronato solo hasta los 24 meses. Todas las pacientes incluidas en los estudios clínicos FRAME y ARCH eran mujeres posmenopáusicas ambulatorias de entre 55 y 90 años. El efecto del tratamiento con romosozumab se presentó para todas las pacientes incluidas y para aquellas con FV prevalentes y graves al inicio.

En estos análisis *post hoc*, los datos se refirieron al porcentaje de pacientes con una nueva FV a los 12 y 24 meses. Las nuevas FV se evaluaron en las visitas programadas y se definieron como aquellas que se produjeron durante el estudio, en una vértebra normal al inicio. Los efectos del tratamiento a los 12 meses y a los 24 meses se analizaron por separado y se presentaron con los *odds ratios* (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

En los estudios clínicos FRAME y ARCH se aleatorizaron a un total de 11 273 pacientes; en el FRAME, se incorporaron 7180 pacientes para recibir romosozumab (n = 3589) o placebo (n = 3591), y en el ARCH, 4093 pacientes para recibir romosozumab (n = 2046) o alendronato (n = 2047). La mayoría de las pacientes incluidas en los estudios FRAME y ARCH no habían recibido un tratamiento previo para la osteoporosis.

En general, el porcentaje de pacientes con una nueva FV (leve, moderada o grave) se redujo significativamente a los 12 meses con romosozumab frente a placebo (0.47% frente a 1.79%; OR: 0.25 [IC 95%: 0.14 a 0.45]; p < 0.001) y frente a alendronato (3.26% frente a 5%; OR: 0.63 [IC 95%:

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

0.44 a 0.89]; $p = 0.009$). Se observaron reducciones de las nuevas FV con romosozumab en todos los grados de gravedad de las FV.

La incidencia de nuevas FV moderadas o graves se redujo a los 12 meses en los pacientes tratados con romosozumab frente a placebo (FRAME; 0.25% frente a 1.42%, respectivamente; OR: 0.17 [IC 95%: 0.08 a 0.36]; $p < 0.001$) o alendronato (ARCH; 2.78% frente a 4%, respectivamente; OR: 0.67 [IC 95%: 0.46 a 0.99]; $p = 0.042$). Además, el efecto del tratamiento con romosozumab sobre la incidencia de nuevas FV moderadas y graves fue independiente de la prevalencia o la gravedad de las FV al inicio del tratamiento. A lo largo de los 12 meses, se observaron reducciones constantes de las nuevas FV moderadas o graves, independientemente de las FV prevalentes (FRAME; $p = 0.18$) o graves (ARCH; $p = 0.52$) al inicio del tratamiento.

Las reducciones en la incidencia de nuevas FV moderadas y graves se mantuvieron hasta los 24 meses, tras la transición de romosozumab a denosumab (0.62% frente a 2.56%; OR: 0.23 [IC 95%: 0.14 a 0.38]; $p < 0.001$) o alendronato (4.07% frente a 8.03%; OR: 0.48 [IC 95%: 0.36 a 0.64]; $p < 0.001$), independientemente de la prevalencia o gravedad de las FV al inicio. No se observaron interacciones significativas entre la incidencia de nuevas FV moderadas o graves y la presencia de FV prevalentes (FRAME; $p = 0.81$) o graves (ARCH; $p = 0.99$) al inicio.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los datos presentados permiten caracterizar aún más la eficacia del romosozumab, previamente comunicada, para la reducción del riesgo de FV. Estos hallazgos apoyan que, para las mujeres posmenopáusicas con muy alto riesgo de fracturas, el tratamiento con romosozumab durante 1 año, seguido de un agente antirresortivo, proporciona reducciones sostenidas en todos los grados de gravedad de las FV, en particular los grados moderados y graves, en pacientes con FV o sin ellas al inicio.

A lo largo de 12 meses, se observaron menos FV con romosozumab frente a placebo o alendronato en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, en cuanto a las FV moderadas y graves. El efecto beneficioso del romosozumab continuó después de la transición a un agente antirresortivo, y las reducciones en la incidencia de nuevas FV se mantuvieron durante 24 meses de tratamiento, después de la transición de romosozumab a denosumab o alendronato a los 12 meses, en comparación con las pacientes que habían recibido placebo seguido de denosumab o alendronato durante todo el tiempo.

Si bien es sabido que la presencia de FV aumenta el riesgo de fractura posterior, pocos estudios evaluaron la eficacia de los tratamientos para reducir el riesgo de FV posteriores. Además, pocos estudios tuvieron en cuenta la gravedad de las fracturas al inicio. Según conocimiento de los autores, no hay investigaciones que hayan evaluado los efectos del tratamiento en función de los grados de gravedad (leve, moderado o

grave) de las nuevas FV. El presente análisis demostró la eficacia del romosozumab para la reducción del riesgo de fracturas en todos los grados de gravedad de FV nuevas en las pacientes con FV prevalentes al inicio, y en los grados de FV moderadas y graves nuevas en aquellas con FV graves al inicio del estudio. Los resultados presentados aquí con romosozumab apoyan aún más el uso de agentes formadores de hueso como estrategia de tratamiento de primera línea para los pacientes con alto riesgo de experimentar una FV, por ejemplo, aquellos con FV prevalentes, independientemente de la gravedad.

A pesar de su naturaleza *post hoc*, este estudio tiene múltiples puntos fuertes, como la comparación del romosozumab con placebo y con un comparador activo, el alendronato. Además, este trabajo tiene en cuenta la gravedad y no solo la prevalencia de las FV al inicio. Sin embargo, una limitación de este estudio es que los análisis presentados aquí no incorporaron otros indicadores de alto riesgo de fracturas, como la frecuencia de las FV.

En conclusión, el tratamiento con romosozumab, administrado durante un período de 12 meses, se asoció con una reducción pronunciada de los grados de FV, en particular de los grados de fractura moderada y grave, frente a placebo y alendronato. Este efecto se mantuvo tras la transición a cualquiera de los agentes antirresortivos, alendronato o denosumab. Además, el efecto del romosozumab fue independiente de la prevalencia o la gravedad de las FV al inicio. Según los autores, los datos obtenidos permitirán a los médicos tomar decisiones de tratamiento informadas para las mujeres posmenopáusicas con FV osteoporóticas prevalentes o sin ellas que tienen un alto riesgo de fracturas.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170057

2 - Prevalencia de Deficiencia de Vitamina D en Pacientes Sometidos a Artroplastia Total de Rodilla: Análisis con Puntaje de Propensión

Jeon Y, Cho S, Park K

University of Ulsan College of Medicine, Dong-gu; Dongcheondongkang Hospital, Ulsan, Corea del Sur

[The Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Propensity Score Matching Analysis]

Archives of Osteoporosis 17(1):1-8, Mar 2022

Los pacientes con artrosis de rodilla sometidos a artroplastia total de rodilla tienen niveles séricos más bajos de 25(OH)D y prevalencia más alta de deficiencia de vitamina D, en comparación con controles sanos.

La vitamina D es fundamental para la salud del sistema musculoesquelético, por ejemplo para la salud de los cartílagos, la fuerza muscular y la prevención de caídas en sujetos de edad avanzada. En pacientes sometidos a diversas cirugías ortopédicas, el estado de

la vitamina D determina la evolución posoperatoria; por ejemplo, en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla (ATR), la deficiencia de vitamina D (DVD) confiere pronóstico desfavorable. En diversas poblaciones de pacientes, entre ellos enfermos sometidos a artroplastias totales de diferentes articulaciones, se comprobaron índices altos de DVD. En un estudio, más del 60% de 1083 pacientes de más de 70 años internados en departamentos de cirugía ortopédica presentaron DVD. En otro trabajo se analizaron los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25[OH] D) en pacientes con artrosis de cadera o de rodilla, que serían sometidos a artroplastias totales; el 81.7% presentó DVD. En una investigación se comunicaron índices elevados de prevalencia de DVD en sujetos de edad avanzada sometidos a ATR; en otro estudio, la frecuencia de DVD fue del 26.9%.

En una investigación realizada en el contexto del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), con datos recogidos entre 2001 y 2004, la concentración promedio de 25(OH)D fue de 24 ng/ml, en tanto que la prevalencia de DVD fue del 77%.

En un ensayo con los datos del cuarto NHANES de Corea realizado en 2008, se encontró DVD en el 47.3% de los hombres y en el 64.5% de las mujeres. Hasta ahora, sin embargo, en ningún estudio se compararon los niveles séricos de 25(OH)D y la prevalencia de DVD en pacientes sometidos a ATR, respecto de controles.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio con análisis emparejado de pacientes sometidos a ATR y controles sanos fue comparar la concentración de 25(OH)D y la prevalencia de DVD. Específicamente se analizó la hipótesis de que existirían diferencias significativas en los niveles séricos de 25(OH)D o en la prevalencia de DVD entre los grupos, en los análisis emparejados.

Pacientes y métodos

El estudio retrospectivo se llevó a cabo en un único centro y tuvo un diseño emparejado de casos y controles. Todos los participantes vivían en una ciudad localizada a 35.6° de latitud y eran de etnia asiática.

Se revisaron las historias clínicas y se identificaron 898 pacientes sometidos a ATR primaria. Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas, entre enero de 2012 y diciembre de 2020. Los pacientes sometidos a ATR tenían artrosis de rodilla moderada o avanzada (grados III-IV de Kellgren-Lawrence).

Se excluyeron los individuos con enfermedades metabólicas, como hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget, como también los pacientes con niveles séricos de 25(OH)D de menos de 3 mg/ml o de más de 70 mg/ml. Los análisis finales se realizaron con 824 pacientes; en el grupo control se incluyeron sujetos de 55 años como mínimo, sin antecedente de ATR, y que fueron sometidos a un control regular de salud en la institución (n = 2794). Se efectuó un análisis emparejado por puntaje de propensión (APP), con la finalidad de que los dos grupos fueran completamente comparables. Se estimaron las diferencias promedio estandarizadas en función de diversas variables de

exposición, entre ellas el momento en el cual se tomaron las muestras de sangre para la determinación de los niveles de 25(OH)D (primavera, verano, otoño e invierno). Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t* y de chi al cuadrado, según el caso. También se aplicó prueba de chi al cuadrado para verificar la diferencia en el cociente de categorías de vitamina D entre los grupos; se aplicaron modelos de regresión para el ajuste por edad entre los grupos. En los APP, los riesgos de cada variable de valoración se compararon con regresión logística y ecuaciones de estimación generalizada. Se analizaron grupos comparables en edad, sexo, peso, índice de masa corporal (IMC), resultados de laboratorio (niveles séricos de fosfatasa alcalina, calcio y fósforo, asociados con la concentración de vitamina D) y momento en el que se tomaron las muestras de sangre. Los pacientes se clasificaron en tres grupos según el estado de la vitamina D: DVD, con niveles séricos < 20 ng/ml; insuficiencia de vitamina D, con niveles séricos de entre 20 y 29 ng/ml, y suficiencia de vitamina D, con niveles séricos de entre 30 y 150 ng/ml. Los niveles de vitamina D fueron comparables por categoría en los dos grupos. Los pacientes también se clasificaron en función del IMC; aquellos con IMC ≥ 30.0 kg/m² se consideraron con obesidad.

Resultados

Antes de la aplicación de puntajes de propensión se observaron diferencias significativas entre los grupos en la edad, el sexo, el IMC y la concentración de fosfatasa alcalina y fósforo. La edad promedio de los 3618 pacientes fue de 63.7 años (entre 55 y 90 años); el 52.7% (n = 1908) eran mujeres. El peso promedio fue de 63.5 kg (entre 32.3 y 103.4 kg), en tanto que el IMC promedio fue de 24.6 kg/m² (entre 14.5 y 45.3) kg/m².

Un total de 1222 pacientes se incluyeron en los APP (2:1), sin diferencias significativas en ninguna de las variables, con excepción de la edad. La edad promedio de 1222 pacientes fue de 67.3 años (entre 55 y 90 años); 939 pacientes (76.8%) eran mujeres y 283 (23.1%) eran hombres. El peso promedio fue de 61.6 kg (entre 34.8 y 102.0), en tanto que el IMC promedio fue de 25.3 kg/m², entre 14.9 y 40.2 kg/m².

Estado de la vitamina D

Los niveles de 25(OH)D de los pacientes presentaron distribución normal, con valores promedio de 19.1 ng/ml (entre 3 y 66.6) ng/ml. La concentración promedio de 25(OH)D fue significativamente más baja en los pacientes con artrosis (15.3 ng/ml), en comparación con el grupo control (19.9 ng/ml, $p < 0.001$).

Al considerar un umbral de 20 ng/ml, la prevalencia de DVD fue del 75.0% en el grupo de artrosis y del 59.4% en el grupo control. La prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue del 18.4% en el grupo de enfermos, en comparación con el 24.5% en el grupo control, mientras que se registraron niveles normales de vitamina D en el 6.8% de los pacientes con artrosis y en el 15.9% de los sujetos del grupo control ($p < 0.001$). Se confirmó que los niveles séricos promedio de 25(OH)D en el grupo de pacientes con artrosis fueron más bajos

que los del grupo control, incluso después de considerar la edad (*odds ratio* [OR] ajustado de 0.949; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.936 a 0.962; $p < 0.001$).

DVD en relación con el sexo

El porcentaje de pacientes con DVD en el grupo de artrosis fue significativamente más alto, en comparación con el del grupo control, en ambos sexos (mujeres, $p < 0.01$; hombres, $p < 0.01$).

En las comparaciones de hombres y mujeres en el mismo grupo, no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en el grupo de artrosis ($p = 0.06$); en cambio, en el grupo control, el porcentaje de DVD fue significativamente más alto entre las mujeres (63.6%) que en los varones (47.6%).

DVD en relación con la obesidad

No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de DVD en el grupo de artrosis (75.8%) y en el grupo control (67.2%), en pacientes con obesidad ($p = 0.39$). Sin embargo, en individuos sin obesidad, el 74.7% (349 de 467) de los pacientes con artrosis tenía DVD, en comparación con el 58.7% (387 de 659) en el grupo control, de modo que se establecieron diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.01$).

DVD en relación con la estación del año en la que se tomaron las muestras

Se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la prevalencia de DVD, según la extracción se realizara en verano, otoño o invierno, aunque las diferencias más importantes se constataron en verano (24.1%, $p < 0.001$), seguidas por las de invierno (15.4%, $p < 0.001$) y otoño (13.3%, $p = 0.03$).

Las diferencias estacionales en la prevalencia de DVD en el grupo de pacientes con artrosis fueron significativas solo en invierno (81.2%) y otoño (70.1%; $p = 0.04$). En el grupo control se observaron diferencias significativas entre verano y primavera ($p < 0.001$) y entre invierno y otoño ($p < 0.001$).

Conclusión

En el presente estudio se compararon los niveles séricos de 25(OH)D y la prevalencia de DVD en pacientes con artrosis de rodilla, sometidos a ATR, y controles ($n = 824$ y $n = 2794$, respectivamente). Sin embargo, en los APP se incluyeron 501 casos y 721 pacientes, respectivamente. La DVD se definió en presencia de niveles séricos de menos de 20 ng/ml.

Los resultados indican que los pacientes sometidos a ATR tienen niveles séricos más bajos de 25(OH)D y prevalencia más alta de DVD, en comparación con controles sanos. No se observaron diferencias en los índices de prevalencia de DVD por sexo u obesidad, pero la prevalencia de DVD fue de más del 70% en todas las estaciones del año. Por lo tanto, en pacientes que serán sometidos a ATR, la DVD merece especial

atención, de manera independiente del sexo, la presencia de obesidad y la estación del año en la que se toman las muestras de sangre.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170059

3 - Eficacia del Denosumab para la Prevención de Fracturas en Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis del Mundo Real: Un Estudio de Cohorte Retrospectivo

Lai E, Lin T, Yang Y y colaboradores

University Road, Tainan, Taiwán (Republica Nacionalista China)

[Effectiveness of Denosumab for Fracture Prevention in Real-world Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Retrospective Cohort Study]

Osteoporosis International 33(5):1155-1164, May 2022

El denosumab reduce de manera clínica y significativa el riesgo de fractura de cadera en mujeres posmenopáusicas del mundo real.

La osteoporosis afecta a numerosas personas y en particular a mujeres posmenopáusicas. Las fracturas osteoporóticas aumentan la morbilidad y mortalidad de la población de edad avanzada. Se ha observado que la carga de la osteoporosis está aumentando en todo el mundo. A menudo, los ensayos clínicos no incluyen una población heterogénea y diversa, ni todos los subgrupos posibles. Además, una medida tan importante en la práctica clínica como la adhesión terapéutica difiere considerablemente en los ensayos clínicos, en comparación con entornos del mundo real. Los resultados de investigación del mundo real proporcionan información adicional sumamente valiosa para la práctica clínica diaria.

El objetivo del presente estudio fue analizar la eficacia del denosumab para la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis del mundo real.

Métodos

El presente estudio de cohorte retrospectivo se realizó en Taiwán y Hong Kong. Se comparó el riesgo de fractura entre dos cohortes de pacientes mujeres posmenopáusicas (≥ 55 años de edad) del mundo real, en función del estado de recepción de la segunda dosis de denosumab: una cohorte de tratamiento (pacientes que recibieron 60 mg de denosumab por vía subcutánea cada 6 meses) frente a una cohorte sin tratamiento (pacientes que no recibieron la segunda dosis de denosumab en la fecha de administración prevista). Los datos fueron extraídos de las bases de datos administrativas de atención médica de ambos países involucrados. Para los datos de Taiwán, el período de estudio incluía ≥ 1 año antes de la aprobación regulatoria del denosumab en 2011 hasta diciembre de 2016, y para los datos de Hong Kong incluía ≥ 1 año antes de la aprobación regulatoria del

denosumab en 2012, hasta agosto de 2018. La fecha índice de ingreso a cada cohorte comenzó a los 225 días después de la dosis inicial. El criterio de valoración primario fue la fractura de cadera. Los criterios de valoración secundarios incluyeron fractura vertebral clínica y fractura no vertebral (cadera, húmero, muñeca y antebrazo distal). Todas las fracturas se identificaron a partir de reclamaciones de pacientes hospitalizadas. Para aumentar la probabilidad de que las fracturas se debieran a la osteoporosis, las fracturas concurrentes con un accidente automovilístico en la misma fecha no se tomaron en cuenta. Las características demográficas y el historial de comorbilidades, uso de medicamentos y comportamiento de búsqueda de atención médica se valoraron y usaron para inferir el riesgo de fractura. La densidad mineral ósea (DMO) y el índice de masa corporal (IMC) se midieron en un subconjunto de pacientes de las que se tenía información disponible en los registros médicos electrónicos. La prevalencia del consumo de alcohol y tabaco, ambos reconocidos como factores de riesgo de fractura osteoporótica, entre los adultos mayores es baja (< 5%) en Taiwán. El puntaje de propensión se usó para emparejar las cohortes de tratamiento y sin tratamiento, en una proporción de 1:1. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para trazar las curvas de supervivencia y se estimó la reducción del riesgo relativo mediante el ajuste del modelo de riesgos proporcionales de Cox para las covariables iniciales. El análisis de subgrupos incluyó el análisis primario por grupo de edad, uso de bisfosfonatos en el año anterior al ingreso al estudio y antecedentes de fracturas en el año anterior al ingreso al estudio. Se inspeccionó el equilibrio de la DMO y el IMC entre las cohortes dentro del subconjunto con información disponible para cuantificar su potencial como fuente de confusión residual.

Resultados

La población de Taiwán incluyó a 38 906 pacientes mujeres que iniciaron la terapia con denosumab. La media de edad fue de 77 años, y en el año previo al inicio del denosumab, el 17% presentaba una fractura de cadera y el 35% había recibido tratamiento con bisfosfonatos. La cohorte de tratamiento incluyó a 25 059 mujeres que recibieron entre 2 y 10 dosis de denosumab (mediana: 4 dosis) durante el período de estudio. La media de la duración del seguimiento de los resultados de fractura en esta cohorte mientras recibía terapia fue de 16 ± 11 meses (total de 34 013 persona-años de observación). La cohorte sin tratamiento incluyó a 13 847 mujeres que recibieron una dosis de denosumab y, posteriormente, suspendieron la terapia.

La media de la duración del seguimiento de los resultados de fractura en esta cohorte mientras no recibía tratamiento fue de 19 ± 12 meses (total de 22 153 persona-años de observación). La mayoría de los factores de riesgo de fractura se equilibraron entre las cohortes de estudio.

La mayor edad, las comorbilidades y el uso de otros medicamentos se asociaron con la suspensión de la terapia con denosumab. Se logró emparejar un total de 13 419 pacientes de cada cohorte por puntaje de propensión. En la población de Taiwán se registraron 554 fracturas de cadera que ocurrieron en 183 pacientes en la cohorte de tratamiento y 371 mujeres en la cohorte sin tratamiento. La tasa de incidencia bruta fue de 0.9 por 100 persona-años en la cohorte de tratamiento, y de 1.7 por 100 persona-años en la cohorte sin tratamiento. El análisis demostró que el denosumab redujo el riesgo de fracturas de cadera (*hazard ratio* [HR] ajustado: 0.62; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.52 a 0.75). Se observaron reducciones similares del riesgo de fractura de cadera en todos los grupos de edad, con uso previo de bisfosfonatos y con antecedentes de fracturas.

Además, se observaron reducciones similares del riesgo de fracturas vertebrales clínicas y fracturas no vertebrales. En pacientes con datos disponibles, las medidas de DMO e IMC estaban bien equilibradas entre las dos cohortes del estudio al inicio. La distribución equilibrada de la DMO y el IMC en este subconjunto de la población del estudio al inicio sugirió que era menos probable que fueran factores de confusión significativos. El análisis indicó que el consumo de alcohol y tabaco no influyeron de manera significativa en los resultados.

La población de Hong Kong incluyó a 2835 pacientes que iniciaron la terapia con denosumab. La media de edad fue de 78 años, y en los 3 años previos al inicio del denosumab el 14% presentó una fractura de cadera y el 37% recibió tratamiento con bisfosfonatos. La cohorte de tratamiento incluyó a 2379 mujeres que recibieron entre 2 y 13 dosis de denosumab (mediana: 4 dosis) durante el período de estudio, y la cohorte sin tratamiento incluyó a 456 mujeres. La mayor edad, las comorbilidades y el uso de otros medicamentos fueron más frecuentes en el grupo sin tratamiento. Después del emparejamiento por puntaje de propensión, hubo un total de 33 fracturas de cadera en la población de Hong Kong, de las cuales 26 ocurrieron en la cohorte de tratamiento y 7 en la cohorte sin tratamiento. Las tasas de incidencia observadas de fractura de cadera fueron de 0.98 y 1.71 casos por 100 persona-años en las cohortes de tratamiento y sin tratamiento, respectivamente. Las reducciones de riesgo de fractura de fueron en la misma dirección que el análisis de Taiwán, aunque con un IC 95% mucho más amplio para el HR que incluía 1.0.

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que el denosumab disminuye de forma eficaz el riesgo de fractura de cadera, fractura vertebral clínica y fractura no vertebral en las mujeres posmenopáusicas. En la población del estudio en Taiwán, las pacientes de la cohorte tratada con denosumab experimentaron reducciones de casi el 40% del riesgo relativo de fractura de cadera, fractura vertebral clínica y

fracturas no vertebrales. Los resultados del análisis en la población más pequeña de Hong Kong fueron congruentes con los resultados en Taiwán. Además, en ambos los resultados obtenidos fueron similares a los observados en otros ensayos clínicos. El análisis de las curvas de Kaplan-Meier sugirió que los beneficios de la reducción del riesgo de fractura con denosumab fueron pronunciados en las pacientes que continuaron con el tratamiento. Esto destaca la importancia de la adhesión terapéutica para la osteoporosis. Esta se asocia con mejores resultados, incluida la reducción en el riesgo de fractura de cadera. La separación en la incidencia acumulada de fracturas de cadera entre las cohortes de tratamiento y sin tratamiento se notó por primera vez después de aproximadamente 12 a 15 meses de terapia.

El presente sería el primer estudio a gran escala sobre la eficacia del denosumab en mujeres posmenopáusicas en entornos clínicos reales con seguimiento a largo plazo. Si bien los ensayos aleatorizados son el método de referencia para establecer la eficacia y la seguridad de los medicamentos, se necesitan pruebas del mundo real para caracterizar de manera completa los resultados del tratamiento. Al igual que todos los estudios observacionales, el presente trabajo no pudo descartar por completo el impacto potencial de los factores de confusión no medidos. Las aparentes similitudes observadas en el riesgo acumulado de fractura en las curvas de Kaplan-Meier, en los 6 meses iniciales de interrupción en la cohorte sin tratamiento y los meses correspondientes en la cohorte de tratamiento, sugieren que no hay un aumento detectable del riesgo de fractura después de la interrupción del tratamiento con una dosis de denosumab

Conclusiones

La terapia con denosumab reduce de forma clínica y significativa el riesgo de fractura de cadera en las mujeres posmenopáusicas del mundo real. La reducción del riesgo fue similar en todos los sujetos con una amplia gama de características iniciales y categorías de riesgo de fractura, y fue congruente con lo que se observó en un estudio aleatorizado y controlado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170062

4 - Nuevas Fracturas en Mujeres Posmenopáusicas luego de Fracturas no Traumáticas o Traumáticas

Crandall C, Larson J, Cauley J y colaboradores

University of California, Los Ángeles; Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle; University of Pittsburgh, Pittsburgh, EE.UU.

[Risk of Subsequent Fractures in Postmenopausal Women after Nontraumatic vs Traumatic Fractures]

JAMA Internal Medicine 181(8):1055-1063, Ago 2021

El rastreo de la osteoporosis está indicado en todas las mujeres posmenopáusicas con antecedente de cualquier tipo de fractura, ya que un estudio prospectivo con más de 65 000 mujeres posmenopáusicas mostró que el riesgo de nuevas fracturas fue similar luego de una fractura inicial traumática o no traumática.

Se estima que 1 de cada 2 mujeres posmenopáusicas presenta fracturas, asociadas con pérdida de la independencia, dolor crónico y discapacidad, deterioro de la calidad de vida y riesgo aumentado de mortalidad. Las fracturas no traumáticas o por fragilidad predicen fuertemente la aparición de nuevas fracturas. En cambio, todavía no se conoce con precisión si el antecedente de fracturas traumáticas también se asocia con riesgo aumentado de futuras fracturas, especialmente en mujeres posmenopáusicas más jóvenes, de entre 50 y 64 años. Cabe destacar que en las guías de práctica clínica para la osteoporosis no se mencionan las fracturas traumáticas.

Las guías vigentes recomiendan considerar el tratamiento farmacológico para las mujeres posmenopáusicas y los hombres de 50 años o más con antecedente de fracturas por fragilidad o de ciertos tipos de fracturas por fragilidad, como fracturas vertebrales o de cadera. En cambio, no mencionan pautas específicas para pacientes con antecedente de fracturas traumáticas. Hasta la fecha no se dispone de estudios prospectivos de comparación del riesgo posterior de fracturas en mujeres con antecedente de fracturas traumáticas, respecto de fracturas no traumáticas. Sin embargo, esta información es sumamente importante en términos de la valoración del riesgo de nuevas fracturas y la implementación de estrategias de prevención. El objetivo del presente estudio fue comparar el riesgo de nuevas fracturas en mujeres posmenopáusicas con antecedente de algún tipo de fractura (traumática, respecto de no traumática)

Pacientes y métodos

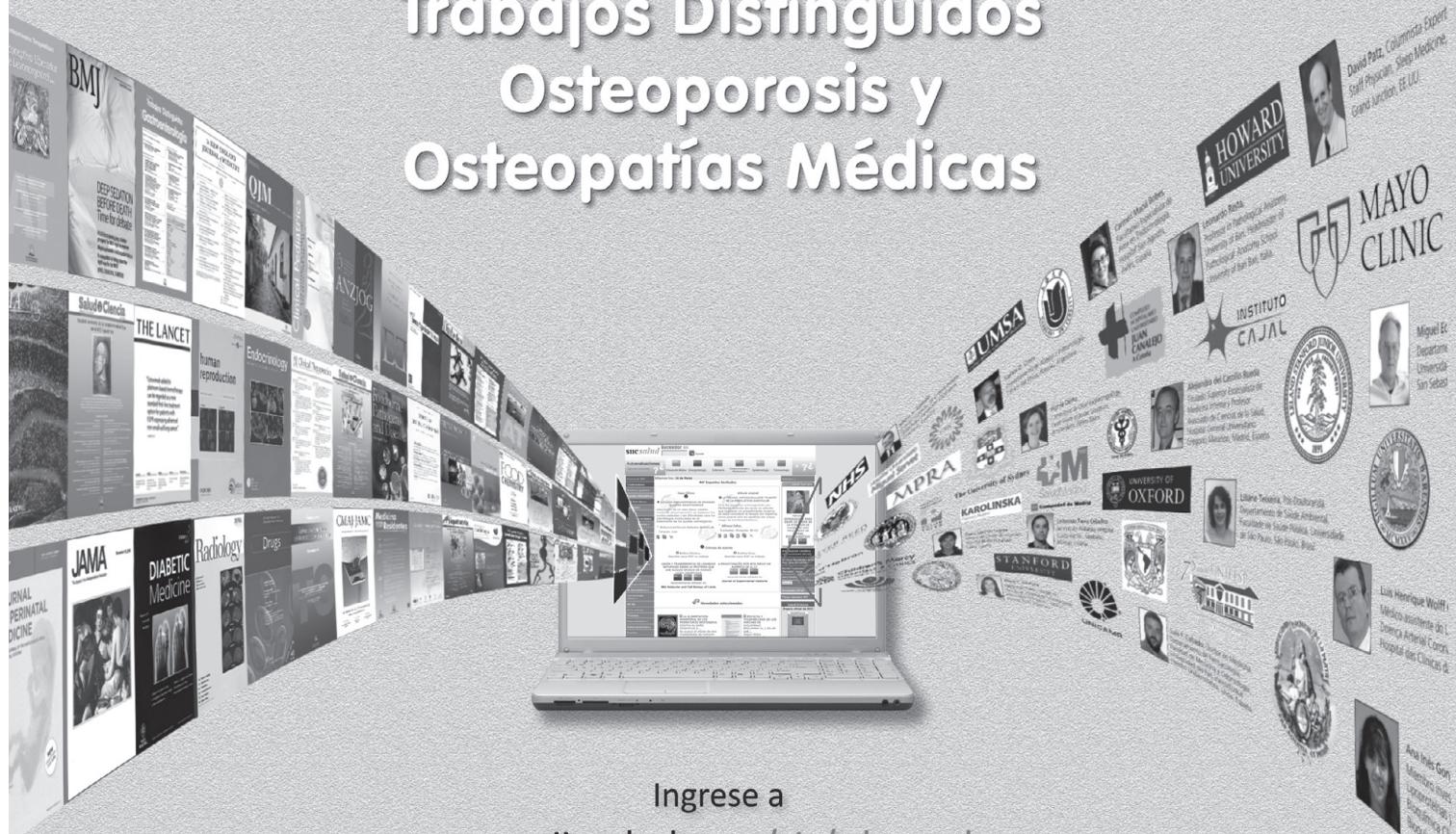
Para el *Women's Health Initiative (WHI) Study* se reclutaron, entre 1993 y 1998, 161 808 mujeres posmenopáusicas de entre 50 y 79 años en 40 centros de los Estados Unidos. En el *WHI Observational Study (WHI-OS)* se evaluaron los factores de riesgo, la morbilidad y la mortalidad de estas pacientes, aunque con la exclusión de aquellas con enfermedad grave cardíaca, pulmonar, renal o hepática.

En los *WHI Clinical Trials (WHI-CT)* se evaluaron los efectos de 3 intervenciones: terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica, calcio más vitamina D

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

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a
www.siicsalud.com/cis/td-tm.php

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

y modificaciones en la dieta (con bajo contenido de grasas).

Para el presente estudio se utilizaron los datos recogidos durante el estudio principal, entre septiembre de 1994 y diciembre de 1998 (desde la visita basal hasta la novena visita).

Al inicio se tuvieron en cuenta el peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC). La muestra para el análisis abarcó pacientes con fracturas confirmadas y pacientes del *WHI Bone Density Substudy* y de los WHI-CT.

En el *WHI Bone Density Substudy*, las participantes de 3 de los 40 centros fueron invitadas a realizar valoración de la densidad mineral ósea (DMO). En conjunto, el *WHI Bone Density Substudy* y los WHI-CT aportaron información para 75 335 participantes del WHI durante el estudio principal, mientras que para el presente análisis fueron aptas 66 874 mujeres.

Se identificaron las pacientes que presentaron fracturas de cadera, de la parte superior de la pierna (no de la cadera), de pelvis, de rodilla, de la parte inferior de la pierna o del tobillo, del pie, del coxis, de la columna (o vertebrales), de la parte inferior del brazo o de la muñeca, de la mano (no de los dedos), del codo, de la parte superior del brazo o del hombro y otras. La información proporcionada por las pacientes se confirmó en las historias clínicas y, en algunas de ellas, con estudio radiográfico.

Para los análisis, las fracturas incidentes se clasificaron en categorías por región corporal: extremidades inferiores (tobillo, cadera, rodilla, pelvis, fémur, tibia, platillo tibial), extremidades superiores (del carpo, codo, húmero, radio, cúbito) o columna (columna lumbar o columna torácica).

Las fracturas clínicas fueron las fracturas de las extremidades superiores, las extremidades inferiores o las fracturas vertebrales clínicas. Se obtuvo información acerca del evento que ocasionó la fractura; las fracturas traumáticas fueron aquellas que ocurrieron por accidentes automovilísticos, caídas de escaleras o de alturas o en el contexto de actividades deportivas. Las restantes fracturas se consideraron no traumáticas.

Se tuvieron en cuenta la edad, la etnia, el nivel educativo, los ingresos económicos, el hábito de fumar, el aporte de calcio y vitamina D, el consumo de alcohol, la frecuencia de caídas en el año anterior, los antecedentes clínicos (diabetes y fracturas) y la utilización de fármacos. La ingesta de calcio y vitamina D se valoró con cuestionarios de frecuencia alimentaria. Las participantes completaron el RAND 36 de funcionalidad física. La actividad física se cuantificó como equivalentes metabólicos en horas por semana.

Se compararon las características basales de las mujeres con antecedente o sin antecedente de fracturas. Se estimaron los índices de fracturas iniciales y de nuevas fracturas por grupo de edad.

Resultados

La duración promedio del seguimiento entre la fractura inicial y la nueva fractura fue de 8.1 años; la mediana del seguimiento fue de 8.2 años. Entre las 66 874 participantes, 7142 mujeres (10.7%) tuvieron

una fractura durante el período de estudio (13.9 por cada 1000 persona-años). El 10.1% de estas 7142 pacientes (n = 721) presentaron una segunda fractura luego del primer evento esquelético.

Al inicio, la edad promedio de las mujeres fue de 63.1 años en el grupo que no presentó fracturas durante el seguimiento, y de 65.3 años entre las pacientes que presentaron fracturas durante el seguimiento.

En comparación con las mujeres sin fracturas, un mayor porcentaje de pacientes con fracturas eran de raza blanca, habían sufrido 1 o más caídas en el último año y no habían utilizado terapia hormonal en el año previo al reclutamiento en el WHI.

En comparación con las mujeres con antecedente de fracturas traumáticas o fracturas sin trauma conocido, más pacientes con antecedente de fracturas traumáticas tuvieron IMC de 30 kg/m² o más y no habían recibido terapia con estrógenos. Los índices absolutos sin ajuste de nuevas fracturas fueron similares después de una primera fractura traumática o no traumática.

Luego de una primera fractura de cualquier tipo, los índices de fracturas posteriores fueron más altos entre las mujeres de edad avanzada. Globalmente, el *hazard ratio* (HR) de nuevas fracturas, luego de un primer evento esquelético, fue de 1.70 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.57 a 1.84). Luego de considerar las variables de confusión, la asociación entre las fracturas iniciales y las fracturas posteriores se mantuvo estadísticamente significativa (HR ajustado de 1.49; IC 95%: 1.38 a 1.61; p < 0.001).

En los modelos finales con ajuste, en mujeres con fracturas iniciales traumáticas, la asociación entre las primeras fracturas y las fracturas posteriores fue estadísticamente significativa, pero de menor magnitud (HR ajustado de 1.25; IC 95%: 1.06 a 1.48).

Entre las mujeres con antecedente de fractura no traumática, el riesgo de nuevas fracturas fue comparable al del grupo en general (HR ajustado de 1.52; IC 95%: 1.37 a 1.68).

El riesgo de nuevas fracturas en mujeres con primeras fracturas por mecanismos desconocidos también fue comparable al del grupo en general (HR ajustado de 1.67; IC 95%: 1.44 a 1.93). El HR ajustado para nuevas fracturas después de primeras fracturas traumáticas respecto de primeras fracturas no traumáticas fue de 0.82 (IC 95%: 0.68 a 1.00; p = 0.05).

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que el riesgo de nuevas fracturas en mujeres posmenopáusicas con antecedente de fracturas es elevado. Aunque las fracturas no traumáticas constituyen un fuerte factor de riesgo de nuevas fracturas, las guías vigentes no establecen pautas específicas para las pacientes con fracturas traumáticas. En el presente estudio se determinó si el riesgo de nuevas fracturas varía en relación con el tipo inicial de fractura no traumática respecto de la traumática.

El estudio prospectivo de observación se realizó con los datos del WHI, cuyo reclutamiento tuvo lugar entre septiembre de 1994 y diciembre de 1998. Los datos

se analizaron entre septiembre de 2020 y marzo de 2021. Entre las 66 874 participantes para el presente análisis, 7142 mujeres (10.7%) sufrieron una primera fractura durante el período de estudio. El HR ajustado de nuevas fracturas fue de 1.49 (IC 95%: 1.38 a 1.61); la asociación se observó entre pacientes con primeras fracturas traumáticas (HR ajustado de 1.25; IC 95%: 1.06 a 1.48), y más aún en pacientes con primeras fracturas no traumáticas (HR ajustado de 1.52; IC 95%: 1.37 a 1.68). Los intervalos de confianza para las asociaciones entre primeras fracturas y nuevas fracturas se superpusieron para las fracturas traumáticas y las no traumáticas.

Conclusión

Los resultados del presente estudio revelan riesgo aumentado de nuevas fracturas, luego de una primera fractura de cualquier tipo (traumática o no traumática), en mujeres posmenopáusicas. Los hallazgos tienen relevancia clínica decisiva, ya que sugieren que el rastreo de la osteoporosis está indicado en pacientes con antecedente de fracturas, de manera independiente de que estas ocurrieran a bajo trauma o a trauma alto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170072

5 - Riesgo de Fractura a través de un Amplio Rango de Niveles de Actividad Física, desde Individuos Sedentarios hasta Atletas de Élite

Stattin K, Höjjer J, Byberg L y colaboradores

Uppsala University, Uppsala, Suecia

[Fracture Risk Across a Wide Range of Physical Activity Levels, from Sedentary Individuals to Elite Athletes]

Bone 153(116128):1-10, Dic 2021

La actividad física está relacionada con el riesgo de fracturas. El presente estudio dilucida la asociación entre el espectro completo de niveles de actividad física y el riesgo de fracturas en distintos sitios.

Diversos estudios han investigado la relación entre la realización de actividad física (AF) y el riesgo de fracturas. Se ha observado que la AF disminuye el riesgo de fracturas por fragilidad al reducir el riesgo de caídas y mejorar la densidad mineral ósea, por lo que ha demostrado disminuir el riesgo en conjunto de todas las fracturas y, específicamente, las de húmero y de cadera. Sin embargo, un elevado nivel de AF se ha asociado con mayor riesgo de fracturas de muñeca y del antebrazo distal. Empero, los estudios observacionales y metanálisis realizados al respecto por lo general han abarcado niveles escuetos de AF, habitualmente de leves a moderados, y un reducido espectro en cuanto a sitios de fractura.

Explorar el patrón de dosis-respuesta entre distintos niveles de AF y diversos tipos de fracturas en una población definida e identificar el punto de inflexión entre el nivel de actividad física beneficioso y aquel

que podría aumentar el riesgo de fracturas, permitiría comprender mejor el papel del ejercicio en la prevención de estas lesiones.

El objetivo del presente estudio fue investigar la forma de la relación dosis-respuesta entre el rango completo de AF y la incidencia de fracturas totales, de antebrazo, de húmero proximal, de cadera y de columna.

Pacientes y métodos

Se combinaron participantes de tres cohortes: *Swedish Mammography Cohort* (SMC), *Cohort of Swedish Men* (COSM), las cuales son representativas de la población sueca, y la base de datos de los participantes de la carrera de esquí de fondo Vasaloppet. Esta última requiere un entrenamiento intenso; incluye carreras de distinta distancia, algunas competitivas y otras con tramos inclusivos. El seguimiento considerado abarcó desde 1998 hasta 2010.

La AF en SMC y COSM se indagó por medio de cuestionarios; en la cohorte Vasaloppet, a partir de su desempeño en la carrera. La información se cruzó con los datos del Registro Nacional de Pacientes, en el que figuran los distintos tipos de fracturas sufridas por los residentes suecos, atendidas en el ámbito hospitalario o ambulatorio.

Se elaboró una variable latente continua de AF que reflejaba el espectro completo desde la inactividad hasta el nivel de deportistas de élite. Esta variable fue estandarizada para tener una media de 0 y una desviación estándar de 1. Las asociaciones entre AF y fracturas se valoraron con regresión de riesgos proporcionales de Cox, tomándose la AF media como referencia. Se analizaron covariables y factores de confusión. Se realizó, además, un análisis sensitivo.

Resultados

La población de estudio incluyó 63 980 individuos. La media de edad fue de 57 años (rango: 49 a 68). El 52.6% de la población tenía un nivel de AF por debajo de la media.

Durante un seguimiento máximo de 13 años y 760 357 personas/año en riesgo, se observaron 8506 fracturas de cualquier tipo, 2164 localizadas en el antebrazo distal, 779 en el húmero proximal, 346 fracturas espinales y 908 de cadera.

El patrón de riesgo fue dependiente de los grados de AF y del tipo de fractura. Aquellos individuos con un nivel de AF cercano a la media tuvieron el menor riesgo; quienes se hallaban una desviación estándar (DE) por debajo de la media tenían un riesgo mayor (*hazard ratio* [HR]: 1.05; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.01 a 1.08), al igual que aquellos ubicados 1.5 DE por encima de la media (HR: 1.11; IC 95%: 1.05 a 1.16) en cuanto al conjunto de todas las fracturas. En aquellos con un nivel de AF superior a 2.9 DE, el riesgo fue aun mayor (HR: 1.26; IC 95%: 1.13 a 1.41).

Menores niveles de AF se asociaron con menores tasas de fracturas en el antebrazo distal, con un HR de 0.92 (IC 95%: 0.85 a 0.99) para aquellos con 1 DE por debajo de la media, mientras que quienes realizaban

mayor AF no mostraron diferencias en relación con la media (HR cercano a 1). Por otra parte, el nivel de AF no se relacionó con las fracturas del húmero proximal.

Existe una probable asociación en forma de U entre la AF y las fracturas espinales, dado que se demuestran mayores tasas de estas fracturas en individuos con niveles de AF por debajo o por sobre la media, aunque con amplios intervalos de confianza (AF 1 DE por debajo de la media HR: 1.16; IC 95%: 0.98 a 1.36, y AF 1.5 DE por encima de la media HR: 1.14; IC 95%: 0.90 a 1.45).

Menores niveles de AF se vincularon con mayores tasas de fractura de cadera cuando la primera estaba 1 DE por debajo de la media (HR: 1.24; IC 95%: 1.13 a 1.37), pero no hubo relación alguna entre las tasas de este tipo de fracturas y un grado de AF mayor (AF 1.5 DE sobre la media HR: 1.01; IC 95%: 0.86 a 1.18).

Las asociaciones encontradas fueron similares luego de estratificar por edad basal; sin embargo, en individuos mayores de 60 años al inicio del seguimiento, los niveles de AF tanto mayores como menores se relacionaron con una disminución en las tasas de fracturas del antebrazo distal. El análisis sensitivo no mostró variaciones significativas.

Discusión

En este estudio que analizó la AF en un amplio rango de niveles, desde sin actividad hasta atletas de élite, con una media de 20 a 40 minutos de caminata o bicicleta diaria o 2 a 3 horas de ejercicio semanal, la relación dosis-respuesta entre AF y fracturas fue no lineal y dependió del sitio de fractura.

Al crear una variable de AF latente común a partir de un modelo de ecuación estructural generalizado que se utilizó en tres cohortes diversas, se pudo realizar la comparación a través de un amplio rango de AF, cuyo nivel de exposición media correspondió a los máximos niveles de estudios previos.

La relación entre AF y el conjunto de todas las fracturas fue en forma de U, con las menores tasas de fractura en aquellos individuos cuyo nivel de AF se encontraba cerca de la media. Las personas con menores niveles de AF tenían bajas tasas de fracturas de antebrazo distal, pero mayores tasas de fracturas de cadera, en comparación con los individuos en la media de AF o sobre ella. Se observaron valores umbrales sobre los cuales la AF no se asoció significativamente con el riesgo de fractura y, de hecho, no fue mejor.

Si bien el daño puede producirse durante la AF, realizar cierto tipo de ejercicios de manera regular reduce el riesgo global de caídas y de fracturas, dado que aumenta la densidad mineral ósea. Como cada localización de fracturas tiene su etiología, se entiende que la AF actúe de manera diferente en distintos sitios. Las personas inactivas tienen menos probabilidades de frenar una caída con la mano extendida y, por lo tanto, poseen menos riesgo de fracturas de muñeca o de antebrazo distal que aquellos con mayor AF, aunque también presentan mayor riesgo de fracturas de cadera o de húmero proximal.

La edad podría modificar la asociación entre AF

y fractura, que en el presente estudio se observa al analizar la fractura de antebrazo distal, ya que tanto el mecanismo de fractura como el sitio difieren entre individuos jóvenes y mayores.

Las fortalezas de este estudio son la gran cantidad de participantes incluidos, el elevado número de fracturas identificadas, el amplio rango de exposición y la mínima pérdida de seguimiento. Además, logró la comparación entre individuos de un amplio rango de niveles de AF a partir de una medición en común de esta variable y al incluir desde personas sin actividad hasta deportistas de élite, por lo cual la media de AF fue más elevada que en otros estudios basados solo en la población general.

Investigaciones previas que evaluaron diferentes partes del amplio espectro de AF coinciden con la observación de una asociación en forma de U entre AF y fracturas sin diferenciar el tipo, dado que un nivel moderado de AF se asoció con menor riesgo de estas fracturas, en comparación con aquellos con niveles menores o mayores de AF. El estudio actual permitió diferenciar los tipos de fracturas para un mejor análisis. Las observaciones encontradas coinciden con los datos que estudios previos han podido recabar en el nivel parcial de AF que analizaron. Una excepción a esto es la relación con las fracturas de húmero proximal, pero por lo general la población analizada en el estudio actual incluyó personas más jóvenes y más activas que en trabajos previos sobre el tema.

Como limitaciones de la investigación, se destaca que: la AF no se midió de manera directa sino que se estimó a partir de un enfoque de variable latente, que la AF indagada en los cuestionarios fue autoinformada, que determinados factores de confusión no pudieron ser analizados, y que la superposición entre algunos individuos de las distintas poblaciones involucradas puede haber derivado en sobrestimaciones o subestimaciones del efecto. Sin embargo, el análisis sensitivo realizado indicó que las estimaciones de la variable de AF y sus asociaciones con los resultados fueron robustas.

Conclusiones

En este estudio de una población con niveles de AF desde nulos hasta atletas de élite, la relación dosis-respuesta entre AF y fracturas no fue lineal y dependió del sitio fracturario.

La AF sobre la media (que corresponde a 20 a 40 minutos de caminata o bicicleta diaria o entre 2 y 3 horas de ejercicio semanal) parece ser beneficiosa para reducir el riesgo de fracturas de cadera, pero no para las fracturas de antebrazo distal. Mayores niveles de AF aumentarían el riesgo de fracturas menores.

Futuros estudios podrían replicar los resultados y los valores umbrales, de modo de poder realizar recomendaciones de salud pública en cuanto a la prevención de fracturas a partir de la AF.

6 - Ensayo Controlado Aleatorizado de Teriparatida Diaria, Teriparatida Semanal a Dosis Altas o Bisfosfonato en Pacientes con Osteoporosis Posmenopáusicas: El Estudio TERABIT

Chiba K, Okazaki O, Osaki M y colaboradores

Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japón

[Randomized Controlled Trial of Daily Teriparatide, Weekly High-dose Teriparatide, or Bisphosphonate in Patients with Postmenopausal Osteoporosis: The TERABIT Study]

Bone 160(116416):1-11, Abr 2022

La teriparatida utilizada en forma diaria (20 µg) (PTH-D) y la teriparatida en una dosis semanal de 56.5 µg (PTH-S) aumentaron comparativamente el grosor óseo cortical en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La PTH-D tuvo un efecto sustancial en el hueso trabecular, mientras que la PTH-S tuvo un efecto moderado sobre el hueso trabecular.

En los pacientes con osteoporosis grave (OP), el tratamiento actual recomendado es el fármaco anabólico teriparatida, utilizado en forma diaria (20 µg) (PTH-D). Según el concepto de "tratamiento dirigido por objetivos" propuesto en 2017, la recomendación es que el tratamiento inicial ofrezca al menos un 50% de posibilidades de alcanzar un puntaje T > -2.5 en un plazo de 3 a 5 años desde el inicio de la terapia. Debido a su naturaleza de fármaco que promueve el recambio óseo, la PTH-D aumenta no solo la formación de hueso, sino también la resorción ósea. Se cree que este mecanismo subyace a la disminución del grado de mineralización y al aumento de la porosidad cortical, aunque los detalles aún no se han dilucidado completamente. Se demostró que ampliar el intervalo entre las administraciones de teriparatida permite la formación de hueso sin aumentar la resorción ósea y en Japón se elaboró una formulación con una dosis semanal de 56.5 µg, que está disponible para su uso desde 2011.

La tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (TCCP-AR) es la modalidad de TC que proporciona las imágenes de mayor resolución de los huesos periféricos del cuerpo humano vivo, lo que permite el análisis longitudinal de los cambios en la densidad mineral ósea (DMO) volumétrica (DMOv) y la microarquitectura ósea en pacientes con OP. Según los autores, no se cuenta con estudios previos que hayan evaluado el efecto sobre la microarquitectura ósea de esta dosis semanal de teriparatida (56.5 µg) (PTH-S) con esta técnica.

El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de la PTH-D y de la PTH-S sobre la DMO por área (DMOa), los marcadores de recambio óseo (MRO), la DMOv, la microarquitectura ósea y la resistencia ósea en pacientes posmenopáusicas con antecedentes de fracturas por fragilidad, en comparación con los efectos de los bisfosfonatos (BF) orales como grupo control.

Materiales y métodos

El diseño del estudio fue multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado, diseñado para investigar los

efectos durante 18 meses de tratamiento con PTH-D, PTH-S o BF orales en pacientes posmenopáusicas con OP y antecedentes de fracturas por fragilidad (estudio TERABIT). Los criterios de inclusión fueron: edad de 60 a 89 años, sexo femenino y antecedentes de una de las siguientes fracturas por fragilidad: fractura del cuerpo vertebral, fractura proximal del fémur, fractura distal del radio, fractura proximal del húmero, fractura costal, fractura de la pelvis o fractura de la parte inferior de la pierna.

Los participantes del estudio se dividieron al azar a uno de los tres grupos de tratamiento. Los fármacos de tratamiento fueron teriparatida 20 µg diarios en autoinyección, teriparatida 56.5 µg semanal en inyección subcutánea y un BF oral semanal (alendronato 35 mg o risedronato 17.5 mg). Los tres grupos recibieron 1 µg diario de alfacalcidol oral, una formulación de vitamina D activada. La duración del tratamiento fue de 18 meses.

Se realizó una absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y una ecografía cuantitativa al inicio y después de 6 y 18 meses de tratamiento. La DXA se utilizó para medir la DMOa y el puntaje T de la columna lumbar (L1-4), fémures proximales (total bilateral).

El marcador de resorción ósea fosfatasa ácida tartrato-resistente-5b (TRACP-5b) y el marcador de formación ósea procolágeno-N-propéptido total de tipo I (P1NP total) se midieron como MRO al inicio y después de 6 y 18 meses de tratamiento. Las pruebas bioquímicas incluyeron el calcio corregido, la hormona paratiroidea intacta (PTH intacta), la 25-hidroxivitamina D y el ácido úrico, así como la pentosidina, que está asociada a la degradación del colágeno óseo.

Se realizó una TCCP-AR al inicio y después de 6 meses y 18 meses de tratamiento. La microarquitectura ósea se analizó tras el registro tridimensional (3D) de los conjuntos de datos basales y después de 6 y 18 meses de tratamiento.

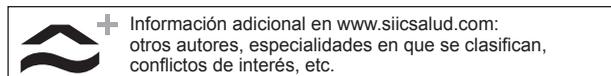
El criterio principal de valoración fue el cambio (%) del grosor cortical después de 18 meses de tratamiento en comparación con el nivel inicial.

Resultados

En el estudio participaron 131 pacientes; 46 fueron asignadas a PTH-D, 45 a PTH-S y 40 a BF. En el grupo de PTH-D, la tasa de abandono fue del 37%, en el de PTH-S del 47% y en el de BF, del 5%.

La población de análisis comprendió un total de 103 pacientes, 33 en el grupo de PTH-D, 32 en el grupo PTH-S y 38 en el grupo BF. De de las 38 pacientes del grupo BF, a 20 se les prescribió alendronato (35 mg/semana y a 18 risedronato (17.5 mg/semana).

La edad promedio de la población analizada fue de 72.1 años. El 59.8% tenía antecedentes de fractura vertebral, el 31.4% de fractura distal de radio y el



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

11.8% de fractura proximal de fémur. La mediana del tiempo transcurrido desde la fractura hasta el enrolamiento en el estudio fue de 2.7 meses (82 días) y el 69% (71/103) se incorporó en los 6 meses siguientes a la fractura.

En el grupo de PTH-D, los niveles de TRACP-5b no se modificaron después de 6 y 18 meses y mantuvieron el nivel alto basal (542 mU/dl), mientras que el P1NP aumentó significativamente después de 6 y 18 meses. En el grupo de PTH-S, el TRACP-5b disminuyó significativamente después de 6 y 18 meses, situándose dentro del rango de referencia, mientras que el P1NP no cambió después de 6 y 18 meses y mantuvo el valor elevado del inicio (66.1 µg/l). En el grupo de BF, tanto el TRACP-5b como el P1NP disminuyeron significativamente después de 6 y 18 meses.

La DXA mostró que la PTH-D, la PTH-S y los BF aumentaron la DMOa de la columna lumbar (+12%, +8.5% y +6.8%, respectivamente) y la DMOa de la cadera total (+3%, +2.1% y +3%, respectivamente), pero la PTH-D y la PTH-S disminuyeron la DMOa del tercio distal del radio en mayor cuantía que los BF (-4.1%, -3%, -1.4%, respectivamente) después de 18 meses.

En la TCCP-AR, la PTH-D aumentó la DMOv trabecular en el radio distal y la tibia después de 18 meses (+6.4%, +3.7%) en comparación con el grupo de BF, disminuyó la densidad mineral tisular volumétrica cortical (DMTvct) (-1.8%, -0.9%) en comparación con los otros grupos, aumentó el grosor cortical (+1.3%, +3.9%) y aumento de la carga de fallo (+4.7%, +4.4%). La PTH-S aumentó la DMOv trabecular (+5.3%, +1.9%), mantuvo la DMTvct (-0.7%, +0.2%) en comparación con la PTH-D, aumentó el grosor cortical (+0.6%, +3.6%) y aumentó la carga de fallo (+4.9%, +4.5%). Los BF aumentaron la DMOv trabecular solamente en el radio (+2%, +0.2%), mantuvieron la DMTvct (-0.6%, +0.3%), aumentaron el grosor cortical (+0.5%, +3.4%), y aumentaron la carga de fallo (+3.9%, +2.8%).

Discusión

Cometan los autores que en este estudio se investigaron los diferentes efectos de la PTH-D, la PTH-S y los BF en pacientes con osteoporosis posmenopáusicas.

Los MRO indicaron que la PTH-D mantuvo elevada la resorción ósea basal mientras aumentó la formación ósea, y la PTH-S mantuvo elevada la formación ósea basal mientras disminuyó la resorción ósea.

La DXA mostró que la PTH-D, la PTH-S y los BF aumentaron la DMOa de la columna lumbar y el fémur proximal, mientras que la PTH-D y la PTH-S disminuyeron la DMO del tercio distal del radio.

En la TCCP-AR, la PTH-D aumentó significativamente la DMOv trabecular y la conectividad del hueso trabecular en comparación con los BF. Si bien disminuyó la DMTvct en comparación con la PTH-S y los BF, aumentó el grosor cortical y la resistencia ósea estimada. La PTH-S aumentó moderadamente la

DMOv trabecular y la conectividad del hueso trabecular. Aunque se trata de un preparado de teriparatida, la PTH-S mantuvo la DMTvct a un nivel equivalente al de los BF y aumentó el grosor cortical, con el incremento de la resistencia ósea estimada en la misma medida que la PTH-D.

Conclusión

En los estudios previamente publicados, la DMOvct disminuyó, en concordancia con los resultados de la presente investigación. Sin embargo, con respecto a otros parámetros, los resultados de los estudios anteriormente publicados fueron incongruentes.

En conclusión, la PTH-D y la PTH-S aumentaron comparativamente el grosor cortical, el criterio principal de valoración. La PTH-D tuvo un efecto sustancial en el hueso trabecular. Aunque la PTH-D redujo la DMTvct, aumentó el grosor cortical y la resistencia ósea total. La PTH-S tuvo un efecto moderado sobre el hueso trabecular, mantuvo la DMTvct y aumentó el grosor cortical y la resistencia ósea total en la misma medida que la PTH-D.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170058

7 - Incidencia de Nuevas Fracturas por Fragilidad después de una Fractura Femoral Atípica

Bégin M, Audet M, Biver E y colaboradores

Journal of Bone and Mineral Research 37(1):87-94, Ene 2022

Las fracturas femorales atípicas (FFA) están asociadas con trastornos óseos metabólicos y con tratamiento a largo plazo con agentes antirresortivos (AR). Se ha observado que a mayor duración de las terapias AR, mayor es la incidencia de FFA. Sin embargo, el beneficio de los fármacos AR en la prevención de fracturas osteoporóticas supera en gran medida el riesgo de FFA. El tratamiento con AR se suele interrumpir después de una FFA. En el abordaje de los pacientes con FFA se debe considerar tanto la posibilidad de una segunda FFA como la necesidad de prevenir futuras fracturas por fragilidad. Se desconoce el riesgo de fracturas después de una FFA y si esta es un predictor de riesgo de fractura inminente.

El propósito del presente estudio fue comparar la incidencia de nuevas fracturas por fragilidad después de una FFA, con la de una fractura osteoporótica reciente.

El presente estudio de seguimiento observacional fue realizado en Hospitales Universitarios de Ginebra, Suiza, entre agosto de 2000 y marzo de 2020. Los casos de FFA se identificaron en función de la evaluación radiográfica de todas las fracturas femorales incidentes. Se incluyeron todos los pacientes de 18 años o más con una FFA según los criterios de la *American Society of Bone and Mineral Research Task Force* de 2013, incluidos también casos raros de fracturas femorales periprotésicas atípicas. La FFA se clasificó como completa o incompleta, subtrocantérea o diafisaria, y se examinaron las radiografías para identificar la FFA contralateral incompleta al inicio del estudio. Cada caso de FFA fue emparejado por edad y sexo con 3 pacientes (controles) que habían presentado una fractura osteoporótica grave periférica (FOGp), en su mayoría fracturas de cadera. Se registraron las características demográficas y clínicas iniciales de los pacientes, incluida la edad, el sexo, el índice de masa corporal, los antecedentes de fracturas por traumatismos leves, las características del tratamiento con AR y las comorbilidades en el momento de la fractura índice. La densidad mineral ósea de la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total se valoró mediante absorciometría de rayos X de energía dual en el momento más cercano a la FFA o la FOGp, para casos y controles, respectivamente. Los datos sobre fracturas vertebrales y periféricas subsiguientes por traumatismos leves, así como sobre nuevas FFA y mortalidad, se obtuvieron retrospectivamente de los registros médicos electrónicos, hasta marzo de 2020. Todas las fracturas incidentes fueron confirmadas por radiografías o informes médicos. Las fracturas por traumatismo leve se definieron como aquellas que ocurrieron sin ninguna

caída/impacto o por una caída desde una altura de pie o menos. Se calculó la incidencia de fracturas por traumatismo leve, osteoporóticas importantes e inminentes (dentro de los 2 años) después de la fractura índice. Además, se registraron y analizaron específicamente las nuevas FFA contralaterales. Se aplicaron modelos de riesgos proporcionales de Cox univariados adicionales para investigar los predictores de fracturas entre las características iniciales, en cada grupo.

Un total de 55 pacientes con FFA seguidos durante 6.2 ± 3.7 años fueron emparejados con 165 controles con una FOGp, seguidos durante 4.3 ± 2.6 años. El grupo de FFA incluyó 51 (93%) FFA completas. El 78% de las FFA ocurrieron en la diáfisis femoral. Los pacientes con FFA eran en su mayoría mujeres (94%), y la media de edad era de 75 años. El 89% de los pacientes estaba tratado o había sido tratado con fármacos AR en el momento de la FFA, y la media de la duración del tratamiento con AR fue de 7.5 ± 4.6 años. Las terapias con agentes AR se administraron principalmente para la osteoporosis y la prevención de fracturas por fragilidad.

Las fracturas índice en el grupo control emparejado (grupo FOGp) fueron, en su mayoría, fracturas de cadera ($n = 140$, 85%). En comparación con el grupo control, los pacientes del grupo de FFA tenían fracturas más prevalentes (67% frente a 33%; $p < 0.001$, excluida la fractura índice) y tomaban con mayor frecuencia fármacos AR antes (89% frente a 12%; $p < 0.001$) y después (38% frente a 16%; $p < 0.001$) de la fractura índice. Además, el grupo de FFA tuvo un índice de comorbilidad de Charlson más bajo ajustado por edad ($p = 0.013$) y una duración de seguimiento más prolongada ($p < 0.001$). El peso y el índice de masa corporal fueron comparables entre los grupos, pero la altura fue ligeramente inferior en el grupo de FFA. La osteoporosis se detectó en el 46% y el 47% de los pacientes en los grupos de FFA y FOGp, respectivamente.

En el grupo de FFA se observó FFA contralateral en 19 pacientes (35%). Las características de los sujetos con FFA contralateral concomitante no fueron diferentes de las de aquellos sin FFA contralateral. Los pacientes que presentaron una FFA posterior contralateral durante el seguimiento tenían un índice de masa corporal más bajo ($p = 0.026$). La continuación de los fármacos AR después de una FFA se asoció con FFA contralateral posterior en el 27% de los sujetos (frente al 4% de los que suspendieron los medicamentos AR, $p = 0.031$).

Durante el seguimiento se produjeron un total de 66 fracturas incidentes en 31 pacientes del grupo de FFA (56%) y 74 fracturas incidentes en 61 pacientes del grupo de FOGp (37%). La incidencia de nuevas

fracturas por traumatismos leves fue de 142 (intervalo de confianza del 95 [IC 95%]: 100 a 202) por 1000 pacientes-año en el grupo de FFA, y de 109 (IC 95%: 85 a 140) por 1000 pacientes-año en el grupo de FOGp. Los cocientes de tasas de incidencia (CTI) de fracturas posteriores después de la FFA, en relación con la FOGp, fueron 1.30 (IC 95%: 0.82 a 2.04; $p = 0.117$) para todas las fracturas por traumatismos leves incidentes, y 1.28 (IC 95%: 0.74 a 2.15; $p = 0.171$) para la fracturas osteoporóticas graves incidentes. El riesgo de fractura inminente también fue similar entre los dos grupos (CTI: 1.11, IC 95%: 0.54 a 2.15, $p = 0.364$ para todas las fracturas por trauma leve incidentes, y CTI: 0.86, IC 95%: 0.36 a 1.86, $p = 0.359$ para FOGp incidente). Se obtuvieron resultados similares en los análisis de subgrupos considerando solo las FFA emparejadas con controles con fracturas de cadera, o considerando solo las FFA con exposición previa a medicamentos.

El *hazard ratio* (HR) para todas las fracturas por traumatismo leve después de una FFA, en relación con la FOGp, fue de 1.22 (IC 95%: 0.79 a 1.90, $p = 0.369$). El análisis multivariado que incluyó la altura, el puntaje de comorbilidad de Charlson, la fractura antes de la fractura índice y el uso de fármacos AR después de la fractura índice, como posibles factores de confusión, indicó que el HR ajustado para la fractura posterior fue de 1.15 (IC 95%: 0.71 a 1.89, $p = 0.568$). La incidencia de nuevas fracturas por traumatismo leve fue de 109 (IC 95%: 60 a 197) por 1000 pacientes-año en el grupo de FFA sin osteoporosis, y 186 (IC 95%: 108 a 320) por 1000 pacientes-año en el grupo de FFA con osteoporosis (CTI: 1.70; IC 95%: 0.70 a 4.19, $p = 0.100$).

Ocurrieron eventos de fracturas múltiples en 12 (22%) pacientes en el grupo de FFA y 9 (5%) individuos en el grupo de FOGp. El riesgo de presentar múltiples fracturas por participante aumentó significativamente entre los pacientes con FFA, en comparación con aquellos con FOGp (HR: 1.48; IC 95%: 1.00 a 2.19, $p = 0.049$). El único y más fuerte predictor de nuevas fracturas fue la osteoporosis en el momento de la FFA índice. El sexo, la fractura anterior a la índice, el uso de terapias AR antes de la fractura índice y la interrupción de los medicamentos AR durante el seguimiento no se asociaron con fracturas posteriores en sujetos con FFA.

La mortalidad fue significativamente menor en el grupo de FFA (15 por 1000 pacientes-año), en comparación con el grupo de FOGp (50 por 1000 pacientes-año), con un CTI de 0.29 (IC 95%: 0.09 a 0.75; $p = 0.002$). Al tener en cuenta el riesgo de mortalidad en las estimaciones del riesgo de fractura, el riesgo de nuevas fracturas por traumatismo leve tendió a ser mayor en el grupo de FFA, en comparación con el grupo de FOGp (sub-HR: 1.42, IC 95%: 0.95 a 2.12, $p = 0.087$ para todas las fracturas por traumatismos leves incidentes; y 1.40, IC 95%: 0.88 a 2.23, $p = 0.152$ para FOGp incidentes).

En el presente estudio se observó que la incidencia de nuevas fracturas por fragilidad después de una FFA es al menos tan alta como después de una FOGp. En el grupo de FFA hubo mayor proporción de sujetos con tratamiento previo y posterior con fármacos

AR, en comparación con el grupo de FOGp. Ambos grupos tenían un riesgo muy alto de fracturas, con una proporción similar de individuos con osteoporosis al inicio del seguimiento. La incidencia de fracturas secundarias fue particularmente alta en los dos grupos de estudio, en comparación con la población general. El riesgo de fractura inminente también fue alto y no fue diferente entre los grupos de FFA y de FOGp.

El único y más fuerte factor predictivo de fractura posterior en pacientes con FFA fue el estado osteoporótico, valorado mediante absorciometría de rayos X de energía dual. En conjunto, estos datos indican que los pacientes con FFA tienen un riesgo especialmente alto de fracturas posteriores, en particular los osteoporóticos, lo que respalda el concepto de fragilidad ósea persistente en estos pacientes, a pesar de las terapias previas con fármacos AR a largo plazo.

Dos tercios de las nuevas fracturas fueron fracturas osteoporóticas importantes (fracturas vertebrales, de cadera, de húmero o de antebrazo). La mortalidad fue más alta en el grupo de FOGp, en comparación con el grupo de FFA. Esto concuerda con los estudios que indican que la FFA no está asociada con mayor mortalidad.

En un análisis de sensibilidad que comparó el riesgo de nuevas fracturas entre los grupos de FFA y de FOGp, e integrando la mortalidad competitiva, se observó una tendencia no significativa de aumento del 40 % en el riesgo de fracturas en el grupo de FFA, en comparación con el grupo FOGp. Además, el riesgo de fracturas múltiples fue significativamente mayor en el grupo de FFA que en el grupo de FOGp. Esta información respalda la necesidad de considerar la prevención de fracturas posteriores en pacientes con FFA. Las FFA contralaterales posteriores se asociaron con la continuación de los fármacos AR después de la FFA índice. Esto concuerda con el mayor riesgo de FFA relacionado con la duración del uso de bisfosfonatos y una mayor adhesión al tratamiento con agentes AR. Después de la FFA sería importante la discontinuación de los fármacos AR, en particular la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos. Sin embargo, esta medida no sería suficiente para prevenir las fracturas posteriores a la FFA, por lo que se requiere un enfoque integral e individualizado. Después de la curación de las FFA bilaterales tratadas quirúrgicamente, los medicamentos AR pueden continuarse en pacientes con alto riesgo de fracturas por fragilidad posteriores. Además, los agentes anabólicos podrían ser de interés potencial, especialmente en sujetos con osteoporosis.

En conclusión, los pacientes que presentaron una FFA tienen un riesgo muy alto de fracturas posteriores, igual o mayor, si se considera el riesgo de fracturas múltiples, que el riesgo de fractura observado después de una FOGp.

Además, el riesgo de una FFA posterior aumenta en individuos con una FFA índice que no interrumpen las terapias con AR.

8 - Osteopenia y Osteoporosis en Pacientes Jóvenes con Fractura de Cadera

Ström Rönnquist S, Viberg B, Rogmark C y colaboradores

Osteoporosis International 33:1037-1055, Ene 2022

Actualmente existe escasa bibliografía sobre la fractura de cadera en pacientes jóvenes, si bien constituyen una décima parte de la población total con esta afección; se supone que las personas más jóvenes sufren fracturas de cadera debido a traumatismos de alta energía o por trastornos por consumo de alcohol o sustancias. No obstante, investigaciones realizadas recientemente sugieren que estos pacientes pueden presentar tanto osteopenia como osteoporosis, independientemente del mecanismo del traumatismo.

Este estudio, de cohortes, prospectivo y multicéntrico, se diseñó para evaluar la densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en el momento de la fractura de cadera en adultos menores de 60 años. Además, se describe la demografía y la epidemiología de las fracturas de cadera, en este grupo, así como el estilo de vida, las comorbilidades y la salud general.

Este estudio se realizó entre 2015 y 2018 en el sur de Escandinavia, Dinamarca y Suecia. Se incluyeron 218 pacientes de entre 18 y 59 años con una fractura aguda de cadera y tratamiento en un plazo de 4 semanas en cualquiera de los centros participantes. Solo se excluyeron las fracturas patológicas.

Los datos sobre los participantes del estudio se recuperaron por la revisión de las historias clínicas, con especial atención en las enfermedades y los tratamientos farmacológicos en los 5 años previos a la fractura. Además, se realizaron entrevistas en el posoperatorio, con un cuestionario sobre el estilo de vida y la salud, y se tomaron muestras de sangre, tanto en el preoperatorio como en el posoperatorio. Al mismo tiempo, se evaluó el nivel de actividad física con el cuestionario de la *Swedish Board of Health and Welfare physical activity* (BHW-PA), en el que una puntuación mayor de 11 indica el cumplimiento de la actividad recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por otro lado, se evaluó el consumo de alcohol y drogas con el *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) y el *Drug Use Disorders Identification Test* (DUDIT). El mecanismo de la lesión se clasificó como traumatismo de baja energía (una caída desde la propia altura o desde sentado), o de no baja energía, si el traumatismo fue de mayor energía. El tipo de fractura se clasificó como intracapsular o extracapsular según las radiografías. En cada centro se realizaron exploraciones por DXA. La osteopenia y la osteoporosis fueron definidas según lo establecido por la OMS en función del puntaje T (normal ≥ -1 , osteopenia -2.5 a -1 , osteoporosis ≤ -2.5). El diagnóstico se basó en el resultado más bajo en los puntajes T de la columna lumbar, el cuello femoral o la cadera total.

De todos los pacientes con fracturas de cadera tratados durante el período de inclusión, el 6% eran menores de 60 años (91 mujeres y 127 hombres). El

83% de las lesiones se produjo en pacientes de entre 45 y 59 años. Dos tercios de los participantes sufrieron la fractura debido a un traumatismo de baja energía, con más frecuencia mujeres (78%) que hombres (61%) ($p = 0.007$). Las fracturas intracapsulares fueron ligeramente más frecuentes. En cuanto a la actividad física, menos de la mitad de los pacientes alcanzaron un nivel de actividad física recomendado. El 42% de los pacientes eran fumadores y el 16% eran ex tabaquistas. Según los resultados del AUDIT, 19 mujeres (25%) y 37 hombres (31%) declararon un consumo peligroso o perjudicial de alcohol. Por otro lado, conforme con el DUDIT, 4 mujeres (5%) y 11 hombres (10%) informaron signos de problemas relacionados con las drogas.

En el análisis de los antecedentes se encontraron 313 enfermedades en 144 pacientes (66%); las mujeres presentaban una mayor proporción que los hombres tanto de enfermedades potencialmente asociadas con la fractura de cadera como de otras afecciones ($p = 0.025$). Las enfermedades neurológicas, la diabetes, los trastornos psiquiátricos, la osteoporosis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica fueron las más frecuentes (59%). La mitad de los participantes tenía antecedentes de fractura y el 5% declaró que había sido de cadera. En total, el 17% de la cohorte informó de antecedentes familiares de fracturas por fragilidad. En línea con lo anterior, 135 pacientes (62%) habían utilizado alguna medicación y 70 pacientes (32%) tenían un total de 130 tratamientos farmacológicos de medicación potencialmente asociada con mayor riesgo de fractura. Los tratamientos más comunes fueron los inhibidores de la bomba de protones, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los opiáceos, que juntos representaron el 40% de los tratamientos potencialmente vinculados con la fractura de cadera. En cuanto a los estudios bioquímicos, en más de la cuarta parte de las muestras posoperatorias se encontraron niveles por debajo de los de referencia para el calcio (29%), la albúmina (45%), la vitamina D (52%), la testosterona (60%) en los hombres y el estradiol (85%) en las mujeres. De las muestras de sangre preoperatorias, los leucocitos y la proteína C-reactiva (PCR) estaban por encima de los valores de referencia en el 75% y el 30%, y la hemoglobina estaba por debajo de los niveles de referencia en el 37% de las muestras.

Se incluyeron en el análisis los resultados de la exploración por DXA de un total de 184 pacientes de entre 28 y 59 años; la mediana de edad era de 53 (rango intercuartílico [RIC] 47-57) años, y el 85% de los pacientes analizados se sometieron a exploraciones por DXA en el plazo de 1 mes. Los puntajes T en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral eran normales en el 12% de los sujetos, osteopénicos en el 57% y osteoporóticos en el 31% de los pacientes. La distribución fue similar, entre mujeres y hombres o entre mecanismos de traumatismo de baja energía



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

de no baja energía, pero con una tendencia de resultados de DXA marginalmente mejores en los pacientes con mecanismo de traumatismo de mayor energía. En los grupos de edad más jóvenes, ninguno de los individuos tenía resultados de DXA normales; la mayor proporción de resultados normales se encontró en el grupo de edad de 45-49 años (27%). Los puntajes T medios en el cuello del fémur y la cadera total en todos los grupos de edad fueron bajos, tanto en mujeres como en hombres, ya que todos estos puntajes en este estudio se clasificaron como osteopenia (<-1 a >-2.5) en todos los grupos de edad. Los puntajes T medios para los hombres fueron más bajos con el aumento de la edad. Por el contrario, los puntajes T medios de las mujeres fueron mayores a más edad, tanto en el cuello femoral como en la cadera total. El tabaquismo, el menor índice de masa corporal (IMC), los antecedentes familiares de fractura por fragilidad y el bajo nivel de vitamina D fueron más frecuentes tanto en las mujeres como en los hombres con resultados bajos de DXA. Las enfermedades previas, las fracturas previas y un mayor número de comorbilidades fueron más frecuentes en las mujeres con DXA baja; en el caso de los hombres, fueron más frecuentes una puntuación AUDIT más alta y la fractura de cadera debida a un traumatismo de baja energía.

En contraste con las fracturas de cadera en los sujetos de edad avanzada, cuanto más jóvenes son los pacientes, mayor es la proporción de hombres; en consecuencia, el 58% de la cohorte eran hombres. La explicación es probablemente una combinación de múltiples razones que hacen que los hombres jóvenes tengan mayor riesgo de fracturas que las mujeres jóvenes; en este estudio, los hombres presentaban mayor consumo de tabaco, de alcohol y de drogas, y más fracturas debido a un mecanismo de traumatismo de mayor energía. Sin embargo, la mayoría de las lesiones fueron por un traumatismo de baja energía, en contraste con la idea preconcebida de que las fracturas de cadera en pacientes jóvenes están causadas principalmente por un traumatismo de alta energía.

El tabaquismo fue de 2.5 a 3.8 veces más frecuente en la cohorte del estudio que en la población general. En cuanto al uso nocivo del alcohol y los problemas relacionados con las drogas, estos fueron mucho más comunes que en la población general. En el cuestionario DUDIT, el 8% de la cohorte presentó un resultado que indicaba un problema relacionado con las drogas, lo que es casi 3 veces superior a lo comunicado anteriormente en la población sueca. Aun así, la mayoría de los pacientes con fracturas no tenían trastornos por consumo de alcohol o sustancias.

En cuanto a las comorbilidades, se dividieron en: ninguna, una o varias comorbilidades. El tercio de los pacientes con múltiples comorbilidades soportaba el

78% de la carga total de la enfermedad. En el 48% de los pacientes se detectaron enfermedades previas potencialmente asociadas con la fractura de cadera. En relación con los tratamientos farmacológicos, los inhibidores de la bomba de protones y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina fueron consumidos por el 9% y el 8% de los pacientes, respectivamente, mientras que los corticosteroides fueron utilizados por el 5%.

El análisis de la DMO en el momento de la fractura de cadera mostró una alta prevalencia de osteopenia y osteoporosis, dado que solo 1 de cada 8 participantes tenía un resultado de DXA normal. Los pacientes con una fractura de cadera debida a un mecanismo de traumatismo de mayor energía tenían resultados de DXA ligeramente mejores, pero aun así solo 1 de cada 6 tenía un puntaje T normal. Sorprendentemente, no se encontraron resultados normales en pacientes menores de 40 años. Estos resultados indican que debe sospecharse que la calidad ósea es anormal en los pacientes jóvenes y de mediana edad con fracturas de cadera. En relación con esto, los valores patológicos de calcio, vitamina D y albúmina fueron usuales y puede reflejar una predisposición a la mala salud ósea y a la fragilidad general.

En esta investigación se analizó una cohorte heterogénea de personas con fracturas de cadera, menores de 60 años, con una amplia gama de factores demográficos y de estilo de vida, así como con fracturas previas y comorbilidades. Según los hallazgos del estudio, existe un alto grado de fragilidad con factores de riesgo de osteoporosis y fracturas en pacientes jóvenes. Además, dado que solo uno de cada ocho participantes tenía resultado de DXA normal, la prevalencia de osteopenia y osteoporosis, en comparación con la población general, es alta.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/170063

9 - Cáncer de Próstata: La Terapia de Privación Androgénica y el Riesgo de Fracturas

Suarez-Almazo M, Pundole X, Giordano S y colaboradores

JAMA Network Open 5(4):1-16, Abr 2022

El cáncer de próstata representa el 26% de todos los nuevos cánceres en los hombres. La terapia de privación androgénica (TPA) puede tener un impacto negativo en la salud ósea, dando lugar a una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y a fracturas. Se ha observado una alta prevalencia de osteoporosis (35.4%) en pacientes que reciben este tratamiento, particularmente en aquellos que reciben el tratamiento a largo plazo, ya que la prevalencia aumenta hasta el 80.6% luego de 10 años.

El objetivo de esta investigación fue realizar un estudio amplio con información de las bases de datos de *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) y del *Texas Cancer Registry* (TCR) vinculados con

Medicare para evaluar el cribado de la osteoporosis mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y las tasas de fractura en los hombres de 66 años o más con cáncer de próstata localizado o regional que iniciaron TPA.

Se identificaron a las personas de 66 años o más con diagnóstico de cáncer de próstata confirmado entre 2005 y 2015. Los criterios de inclusión fueron: cáncer de próstata clasificado localizado o regional; orquiectomía o TPA entre 30 días antes del diagnóstico y 1 año después del diagnóstico; ausencia de cobertura por parte de una organización de mantenimiento de la salud durante al menos 12 meses antes y 12 meses después de la primera solicitud de TPA; y supervivencia al menos 1 año después del inicio de la TPA. Los criterios de exclusión fueron: cáncer metastásico y fractura en la misma localización anatómica dentro de los 12 meses anteriores y 12 meses posteriores a la primera solicitud de TPA. Además, en el análisis se incluyeron variables demográficas y variables relacionadas con el tumor.

Los criterios de valoración primarios fueron las frecuencias de cribado por DXA y de fracturas (cualquier fractura y fractura osteoporótica grave), y la supervivencia global (SG). Se examinó la frecuencia del cribado por DXA desde 12 meses antes hasta 6 meses después de la solicitud inicial de TPA. También se identificó el uso de agentes modificadores del hueso (es decir, bisfosfonatos, denosumab y teriparatida). La SG se estimó desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte, o el último control de seguimiento. Asimismo, se estimaron las tasas de cribado por DXA y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%), asumiendo una distribución binomial, y se construyó un modelo de regresión logística multivariada para el cribado por DXA. La significación estadística se fijó en $p < 0.05$.

Se identificaron 54 953 pacientes, la mediana de edad fue de 74 años (rango: 66-99) y la mediana de tiempo desde el diagnóstico de cáncer hasta la recepción inicial de TPA fue de 34 días (RIC: 19-61 días). La mayoría de los pacientes informó una enfermedad localizada (89.7%) y de alto grado (70.6%). En cuanto al tipo de TPA, la leuprolida, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas, fue el fármaco más utilizado (45.0%); 21 512 hombres (39.2%) recibieron 2 o más tipos de TPA dentro del primer año después del diagnóstico. A solo 53 pacientes (0.1%) se les realizó una orquiectomía. Del grupo en estudio, 4362 participantes recibieron un cribado por DXA. Entre 2005 y 2015, la tasa de cribado por DXA aumentó del 6.8% al 8.4% ($p = 0.03$).

En el modelo multivariado, los pacientes afroamericanos no hispanos tenían un 20% menos de probabilidades de recibir el cribado por DXA que los pacientes blancos no hispanos. La condición de soltero, la participación total o parcial del estado, vivir en una zona urbana pequeña o en un área con un nivel educativo más bajo, y la recepción de antiandrogénicos no esteroideos también se asociaron con tasas de cribado por DXA más bajas. Las mayores

tasas de DXA se relacionaron con el año más reciente de inicio de la TPA, la edad de 76 años o más, la presencia de enfermedad regional o enfermedad de alto grado, las comorbilidades, la recepción de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas abarelix o degarelix, o bien múltiples tipos de TPA, fractura previa y presencia de osteoporosis antes de iniciar la TPA. La realización de un estudio de DXA previo se asoció con una disminución del 9.1% en el riesgo de fracturas graves. En cambio, un riesgo más alto tanto de cualquier fractura como de una fractura grave, se vinculó con un año más temprano de inicio del tratamiento, edad avanzada, raza y etnia blanca no hispana, cáncer regional y de alto grado, y comorbilidades, entre otros. El uso de agentes modificadores del hueso fue mayor entre quienes recibieron una prueba de DXA frente a los que no la recibieron. Entre los pacientes que recibieron un agente modificador del hueso, la mayoría recibió bisfosfonato solo (761 sujetos), seguido de denosumab con y sin otro fármaco (94 individuos).

En cuanto a la SG, se estimó que a los 5 años fue del 78% entre quienes no presentaron una fractura, del 77% entre los que tuvieron una fractura en cualquier lugar, y el 74% entre los que presentaron una fractura importante ($p < 0.001$ para ambas comparaciones).

Este estudio de cohortes encontró tasas bajas (7.9%) de cribado por DXA en los pacientes mayores con cáncer de próstata localizado o regional que iniciaron TPA, con un aumento del 6.8% en 2005 al 8.4% en 2015. Los factores asociados con la recepción del cribado por DXA incluían la edad avanzada, los antecedentes de osteoporosis o fracturas, un cáncer más avanzado o de alto riesgo y un mayor número de comorbilidades. A pesar de que todos tenían acceso a un seguro que cubría el uso del cribado por DXA, se identificaron disparidades demográficas y socioeconómicas, con tasas de cribado por DXA más bajas entre los hombres que eran afroamericanos no hispanos o solteros y que vivían en zonas con niveles educativos más bajos y niveles de pobreza más altos.

Las personas con cáncer de próstata que inician una TPA tienen un alto riesgo de tener mala salud ósea. Las tasas de fractura en este estudio fueron altas, con valores que oscilan entre el 17.5% de fracturas en cualquier sitio y el 7.7% de fracturas graves. Los factores asociados con el tiempo hasta la primera fractura fueron la edad avanzada, el estadio regional o el alto grado del cáncer, las comorbilidades y la recepción de 2 o más tipos de TPA. El uso del cribado por DXA fue más frecuente en los pacientes con diagnóstico de osteoporosis o fracturas en los 12 meses anteriores al inicio de la TPA. En el análisis se detectó un riesgo menor y estadísticamente significativo, del 9.1%, de presentar fracturas graves en los pacientes que se sometieron a una DXA previa, en comparación con los que no.

Dado que ya existen terapias para prevenir la pérdida ósea, el uso de la detección por DXA es importante

para el abordaje adecuado de la salud ósea. Pocos hombres (3.1%) recibieron agentes modificadores óseos, y solo los que se sometieron a la detección mediante DXA tenían más probabilidades de recibirlos (18.8%).

En este estudio, el uso de pruebas de detección mediante DXA en pacientes mayores con cáncer de próstata localizado o regional que iniciaron TPA, permaneció bajo y se asoció con disparidades raciales, socioeconómicas y geográficas. El uso del cribado por DXA poco antes o después del inicio de la TPA se asoció con una reducción de las fracturas graves. Dado el impacto nocivo de las fracturas para la morbilidad y la mortalidad, se necesitan implementar estrategias para mejorar el tratamiento actual de la salud ósea en las personas con cáncer de próstata. La intervención temprana con agentes modificadores óseos podría reducir potencialmente la carga de la enfermedad asociada con las fracturas, en los individuos mayores que son supervivientes de cáncer de próstata.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/170064

10 - Corticoides Tópicos Potentes y muy Potentes, Osteoporosis y Fracturas Graves por Osteoporosis

Egeberg A y colaboradores

JAMA Dermatology 157(3):275-282, Ene 2021

Los corticoides afectan desfavorablemente el remodelado óseo; el uso sistémico y por vía inhalatoria de estos fármacos se asocia con riesgo aumentado de osteoporosis (OP) y de fracturas por OP, cuando se los administra de manera sostenida o en dosis altas. El uso extremo de corticoides tópicos, asociado con la formación de estrías, también puede generar efectos sistémicos, entre ellos supresión adrenal, síndrome de Cushing y crisis adrenal cuando el tratamiento se interrumpe de manera prematura.

Según las guías de práctica clínica, el uso prolongado de corticoides tópicos potentes está indicado en pacientes con psoriasis, dermatitis atópica y otras enfermedades cutáneas inflamatorias; el riesgo es particularmente pronunciado en los enfermos con afecciones cutáneas extensas que requieren la aplicación de corticoides en amplias superficies corporales. Sin embargo, hasta la fecha no se sabe con precisión si la utilización prolongada de corticoides tópicos se asocia también con riesgo de OP y de fracturas graves por OP.

Cabe destacar, sin embargo, que debido al uso habitual de corticoides tópicos, incluso el aumento leve del riesgo de fracturas y de fracturas graves por OP podría tener consecuencias importantes desde la perspectiva de salud pública. Además, debido a que algunos pacientes utilizan cantidades importantes de corticoides tópicos por año, los efectos óseos de la exposición acumulada a corticoides, potentes y muy

potentes, debe conocerse con precisión. El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación entre la utilización de corticoides potentes y muy potentes y el riesgo de OP y de fracturas por OP en pacientes adultos.

Los pacientes expuestos a corticoides tópicos potentes o muy potentes pueden tener un índice aumentado de osteoporosis y de fracturas graves por osteoporosis; se observó una relación entre la dosis y la respuesta para el uso acumulado. Por lo tanto, es importante considerar alternativas terapéuticas de ahorro de corticoides para reducir el riesgo de osteoporosis.

El estudio retrospectivo de cohorte nacional abarcó 723 251 pacientes adultos de Dinamarca tratados con corticoides tópicos potentes o muy potentes, entre el 1° de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2017; los datos se obtuvieron de los registros médicos daneses. La información relacionada con la prescripción de estos fármacos se convirtió en dosis equivalentes a furoato de mometasona (1 mg/g); los datos se analizaron entre el 1° de junio y el 31 de agosto de 2019. La variable de exposición fueron los pacientes que recibieron cantidades acumuladas de corticoides tópicos, equivalentes a 500 g de mometasona como mínimo; el grupo con prescripción de 200 a 499 g se consideró el de referencia. El criterio principal de valoración fue el diagnóstico de OP o de fracturas graves por OP. Se estimaron los *hazard ratios* (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) con ajuste según la edad, el sexo, el estado socioeconómico, la utilización de fármacos y las comorbilidades, en modelos proporcionales de Cox.

Se analizaron 723 251 adultos expuestos al equivalente de 200 g como mínimo de mometasona (52.8% de mujeres); la edad promedio de los enfermos fue de 52.8 años. Se encontraron asociaciones de dosis y respuesta entre el uso aumentado de corticoides potentes y muy potentes, el riesgo de OP y el riesgo de fracturas graves por OP. Por ejemplo, el HR para las fracturas graves por OP fue de 1.01 (IC 95%: 0.99 a 1.03) para el uso de 500 a 999 g, de 1.05 (IC 95%: 1.02 a 1.08) para la utilización de 1000 a 1999 g, de 1.10 (IC 95%: 1.07 a 1.13) para el tratamiento con 2000 a 9999 g y de 1.27 (IC 95%: 1.19 a 1.35) para el uso de 10 000 g como mínimo.

La duplicación de la dosis acumulada de corticoides tópicos se asoció con 3% de aumento del riesgo relativo de OP y de fracturas graves por OP (HR de 1.03; IC 95%: 95%: 1.02 a 1.04, en ambos casos).

El riesgo poblacional atribuible global fue de 4.3% (IC 95%: 2.7% a 5.8%) para la OP y de 2.7% (IC 95%: 1.7% a 3.8%) para las fracturas graves por OP. La exposición más baja necesaria para 1 caso adicional de daño (454 persona-años) se observó para las fracturas por OP, con la exposición a 10 000 g como mínimo.

Los resultados del presente estudio confirman que la exposición a cantidades acumuladas altas de corticoides tópicos potentes y muy potentes se asocia con riesgo aumentado de OP y de fracturas por OP.

Es importante considerar alternativas terapéuticas de ahorro de corticoides para reducir el riesgo de OP y de fracturas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165746

11 - Efecto del Colecalciferol después del Trasplante Renal

Tsujita M, Doi Y, Hamano T y colaboradores

Journal of Bone and Mineral Research 37(2):303-311, Feb 2022

Los pacientes sometidos a trasplante renal suelen presentar deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo y disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Esto se asocia con mayor riesgo de fractura. Se ha observado que el aporte suplementario con colecalciferol restaura los valores de vitamina D y disminuye los niveles de hormona paratiroidea (PTH) en sujetos con función renal preservada y enfermedad renal crónica previa a la diálisis, pero no en pacientes en diálisis. Tampoco se ha comprobado fehacientemente el efecto de este tratamiento sobre la salud ósea en sujetos sometidos a trasplante renal. Además, existe controversia con respecto a la eficacia del aporte suplementario con vitamina D en la DMO en receptores de trasplante renal con deficiencia de vitamina D.

El objetivo del presente estudio fue analizar el efecto del aporte suplementario con colecalciferol sobre los parámetros de DMO, incluidos los niveles de PTH y DMO, en pacientes sometidos a trasplante renal que presentan deficiencia de vitamina D.

Se realizó un análisis de criterio secundario de valoración preespecificado de un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado en pacientes de entre 20 y 80 años sometidos a trasplante renal incidente y tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml/min/1.73 m². Los participantes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir 4000 unidades internacionales (UI) de colecalciferol o placebo diariamente, de uno a 12 meses después del trasplante renal. La aleatorización fue estratificada por edad (< 50 o ≥ 50 años) y sexo. Ninguno de los pacientes recibió formas activas de vitamina D, ni agentes antirresortivos o anabólicos para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis durante todo el período de estudio. Se recogieron muestras de sangre y orina al inicio del estudio, 6 y 12 meses después del trasplante. Las mediciones de DMO se realizaron mediante absorciometría de rayos X de energía dual antes del trasplante y 12 meses después de este. Los criterios secundarios de valoración preespecificados que analizaron los autores del presente estudio fueron los cambios porcentuales en los niveles de PTH total, fosfatasa ácida resistente al tartrato-5b (TRACP-5b, por su sigla en inglés) y fosfatasa alcalina ósea (FAO) desde el inicio hasta

12 meses después del trasplante, y los cambios porcentuales en la DMO en la columna lumbar y el tercio distal del radio desde antes y hasta 12 meses después del trasplante.

El valor de la TFGe se calculó sobre la base de la ecuación creatinina-cistatina C de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology*. La osteoporosis y la osteopenia se definieron como puntajes T ≤ -2.5 y entre -1 y -2.4, respectivamente. El tratamiento con corticoides se inició con 500 mg de metilprednisolona por vía intravenosa el día del trasplante, seguido de 60 mg de prednisolona por vía oral, con disminución progresiva a 5 mg diarios a los 3 meses del trasplante. Posteriormente, la dosis de prednisolona se mantuvo en 5 mg diarios.

Los efectos del colecalciferol frente al placebo en los niveles de PTH total, TRACP-5b, FAO y DMO se estimaron mediante análisis de covarianza. Además, se realizaron análisis de mediación para evaluar el alcance de los efectos del tratamiento en la DMO de la columna lumbar.

Un total de 187 participantes (92 en el grupo de colecalciferol y 95 en el grupo placebo) que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio se incluyeron en el presente análisis. Las características iniciales fueron similares en los dos grupos de tratamiento, excepto por niveles más altos de PTH total en el grupo de colecalciferol. La mediana de edad de los participantes fue de 52 años, y aproximadamente el 70% eran varones. La mediana de los niveles de TFGe y 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) fue de 46 ml/min/1.73 m² y 10 ng/ml, respectivamente. El 96% de los pacientes tenía niveles deficientes de 25(OH)D en suero (< 20 ng/ml). El 44% de los participantes tenía osteopenia u osteoporosis antes del trasplante. Al final del estudio, los niveles séricos de 25(OH)D demostraron cambios mínimos en el grupo placebo (3 ng/ml; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2 a 5), pero aumentos sustanciales en el grupo de colecalciferol (28 ng/ml; IC 95%: 27 a 30), lo que resultó en una diferencia significativa entre grupos de 25 ng/ml (IC 95%: 22 a 28). El 77% de los pacientes tratados con colecalciferol demostró niveles de 25(OH)D > 30 ng/ml a los 12 meses del trasplante, pero ninguno en el grupo placebo.

El colecalciferol redujo significativamente los niveles de PTH total, en comparación con el placebo. La media del cambio porcentual en el nivel de PTH total fue -28% (IC 95%: -34 a -22) en el grupo placebo y -39% (IC 95%: -44 a -33) en el grupo de colecalciferol, con una diferencia significativa entre los grupos (-15%; IC 95%: -25 a -3, p = 0.02). Se observaron mayores efectos del tratamiento con colecalciferol en los participantes con mayor TFGe, menor nivel de calcio y menor nivel de 25(OH)D (todos p < 0.05). Los cambios en las concentraciones

séricas de TRACP-5b, FAO, calcio y fosfato fueron similares entre los grupos.

El promedio del cambio porcentual en la DMO de la columna lumbar fue de -0.2% (IC 95%: -1.4 a 0.9) en el grupo de colecalciferol y de -1.9 % (IC 95%: -3.0 a -0.8) en el grupo placebo, con una diferencia significativa entre los grupos (1.7%; IC 95%: 0.1 a 3.3, $p = 0.04$). El ajuste de las dosis acumuladas de corticosteroides a los 12 meses del trasplante no alteró sustancialmente los resultados primarios. El efecto beneficioso del colecalciferol sobre la DMO de la columna lumbar fue mayor en pacientes con una DMO inicial más baja en la columna lumbar ($p < 0.05$). Los análisis estratificados de acuerdo con la presencia de osteoporosis/osteopenia en la columna lumbar indicó que el colecalciferol aumentó significativamente la DMO de la columna lumbar en pacientes con osteoporosis/osteopenia, pero no en aquellos con DMO normal (diferencias entre grupos 3.5% [IC 95%: 0.9 a 6.1, $p = 0.01$] y 0.7% [IC 95%: -1.4 a 2.7, $p = 0.53$], respectivamente). El cambio porcentual en la DMO en el tercio distal del radio no difirió según la asignación del tratamiento (diferencia entre grupos -0.4%; IC 95%: -1.7 a 0.9, $p = 0.54$).

Los cambios en los niveles de PTH desde el inicio hasta los 12 meses después del trasplante se asociaron con cambios en la DMO de la columna lumbar ($p < 0.01$), y el efecto indirecto mediado por cambios en los niveles de PTH total fue del 39% ($p = 0.02$).

En lo referido a los efectos adversos, las incidencias de hipercalcemia, muerte por cualquier causa y fractura fueron similares entre los grupos. Se informaron tres fracturas, dos en el grupo de colecalciferol y una en el grupo placebo.

Las guías actuales recomiendan corregir los niveles bajos de 25(OH)D en los pacientes sometidos a trasplante renal, pero no se ha propuesto un protocolo específico. En el presente estudio se observó que el colecalciferol redujo significativamente los niveles de PTH total y atenuó la pérdida ósea en la columna lumbar, en comparación con el placebo, después del trasplante renal. Los efectos del tratamiento con colecalciferol sobre el nivel total de PTH fueron mayores entre los participantes con TFGe alta, nivel bajo de calcio y nivel bajo de 25(OH)D. Los efectos del colecalciferol sobre la DMO de la columna lumbar fueron más pronunciados en pacientes con osteopenia/osteoporosis.

Se ha informado que, en sujetos con alteración renal, el efecto del aporte suplementario con vitamina D sobre la secreción de PTH disminuye, debido a una pérdida progresiva de los receptores de la vitamina D en la glándula paratiroides. El trasplante renal eficaz lograría restaurar expresión de receptores de vitamina D y, si a esto se le suma el aporte suplementario con colecalciferol, daría como resultado la reducción de la PTH. El efecto de la vitamina D para suprimir los niveles de PTH puede ser menor en la hipercalcemia porque el nivel alto de calcio sérico suprime la secreción de esta hormona. Se cree que la persistencia

de insuficiencia renal podría dificultar la restauración de los receptores de vitamina D en la hiperplasia paratiroidea entre los receptores de trasplante renal y, por lo tanto, disminuir el efecto del tratamiento con colecalciferol sobre la salud ósea. El aporte suplementario con colecalciferol puede ser una estrategia prometedora para reducir los niveles de PTH en los receptores de trasplante renal, sin aumentar los niveles de calcio sérico.

Los autores del presente estudio hacen notar que el tratamiento con colecalciferol canceló por completo la pérdida de DMO observada en el grupo placebo bajo tratamiento con dosis bajas de glucocorticoides (una dosis de mantenimiento de 5 mg de prednisolona). El aporte suplementario con colecalciferol, en dosis de 4000 UI diarias, sería un enfoque seguro, eficaz y económico para prevenir la pérdida ósea entre los receptores de trasplante renal. El cambio en los niveles de PTH total explicó el 40% de los efectos del tratamiento sobre la DMO de la columna lumbar. Una posible explicación para el efecto óseo positivo del colecalciferol podría ser el tratamiento de anomalías de mineralización no detectadas.

El aporte suplementario con colecalciferol se asocia con mayor disminución de los niveles de PTH total y estabilización de la DMO en el columna lumbar en receptores de trasplante renal incidente, en comparación con placebo. Ante la falta de un protocolo específico, los autores del presente estudio indican que el aporte suplementario con 4000 UI de colecalciferol por día podría ser un régimen prometedor para los receptores de trasplante renal con deficiencia de vitamina D.

Se requieren estudios adicionales para evaluar los efectos protectores del colecalciferol no solo en los marcadores indirectos, sino también en los resultados clínicos, incluida la paratiroidectomía y las fracturas.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170061

12 - Efectos del Estilo de Vida y la Metformina sobre la Densidad Ósea a Largo Plazo

Schwartz A, Pan Q, Florez H y colaboradores

Osteoporosis International 32(11):2279-2287, Nov 2021

En el *Diabetes Prevention Program* (DPP), la asignación de los participantes a cambios saludables en los hábitos de vida (CSV) o al tratamiento con metformina se asoció con reducción del riesgo de progresión de la enfermedad. Los dos tipos de intervenciones redujeron el peso, aunque los efectos fueron más pronunciados en los pacientes asignados a CSV, destinados a lograr una reducción del 7% del peso corporal y a aumentar el nivel de actividad física. Entre los enfermos que recibieron tratamiento con metformina se observaron reducciones moderadas del peso corporal, tal como ocurre en pacientes con diabetes.

La pérdida de peso se asocia con pérdida de masa ósea en sujetos de edad avanzada. En el estudio *Look AHEAD*, realizado con pacientes con diabetes tipo 2, los sujetos asignados a CSV destinados a reducir el peso y aumentar la actividad física, tuvieron pérdida ósea más importante, respecto de la registrada en controles, al año y a los 4 años que siguieron a la asignación a los grupos.

Estudios preclínicos sugirieron que el tratamiento con metformina ejercería efectos óseos positivos, los cuales podrían contrarrestar los efectos negativos asociados con la pérdida de peso.

La densidad mineral ósea (DMO) reducida es un factor de riesgo de fracturas, un aspecto de especial preocupación en sujetos de edad avanzada. Sin embargo, los efectos clínicos netos a largo plazo de los CSV y del tratamiento con metformina sobre la DMO, en pacientes con riesgo alto de presentar diabetes, no se conocen. Estas intervenciones se indican cada vez más, de allí la importancia de conocer con precisión sus efectos a largo plazo sobre la DMO, especialmente en individuos de edad avanzada.

En el presente estudio se utilizaron datos del *DPP Outcome Study* (DPPOS) con la finalidad de determinar si los CSV o el tratamiento con metformina, respecto de placebo, se asocian con diferencias en la DMO, en el transcurso de 16 años de seguimiento.

Para el DPP se reclutaron 3234 participantes con riesgo alto de presentar diabetes, quienes fueron asignados de manera aleatoria a CSV, tratamiento con metformina o placebo; 2775 (85.8%) sujetos permanecieron en el DPPOS. Los CSV se establecieron con la finalidad de lograr y mantener una pérdida del 7% del peso corporal, en tanto que para la actividad física, el objetivo fue realizar ejercicios de intensidad moderada a intensa (caminata), 150 minutos por semana como mínimo. Durante el DPP, los CSV se monitorizaron de manera individualizada, mientras que en el transcurso del DPPOS se ofrecieron clases grupales con material educativo cada 3 meses, con el propósito de fortalecer los objetivos para la reducción de peso y la actividad física.

Durante el DPPOS, los pacientes asignados a tratamiento con metformina recibieron la dosis máxima tolerada. Al año 12 del DPPOS, 2213 (79.7%) de 2775 participantes incluidos originalmente continuaban en el programa. En 16 de los 25 centros clínicos participantes en el estudio, 1513 sujetos recibieron la oportunidad de formar parte del estudio de valoración de la DMO, con absorciometría de rayos X de energía dual de cadera y columna.

Un total de 1384 de estos participantes (91.5%) completaron la valoración de DMO, y 1367 lo hicieron de manera satisfactoria entre julio de 2013 y marzo de 2014. Se calcularon los puntajes T de DMO a partir de los valores para mujeres jóvenes caucásicas, como grupo de referencia. La osteoporosis se definió en presencia de puntajes T de DMO en cuello femoral ≤ -2.5 , en tanto que la osteopenia se estableció con puntajes T $-2.5 < -1$.

La actividad física se determinó con el *Modifiable Activity Questionnaire* (MAQ); los resultados se expresaron en unidades metabólicas (MET) por hora y por semana. La actividad física se clasificó según aplicara o no fuerza contra la gravedad (*weight-bearing* [peso]). El criterio principal de valoración en el DPP y en el DPPOS fue la aparición de diabetes (según la glucemia en ayunas valorada cada 6 meses o la hiperglucemia en la prueba de tolerancia oral a la glucosa, valorada anualmente).

Los análisis estadísticos se realizaron en la población con intención de tratamiento, con los datos de la DMO obtenidos aproximadamente a los 16 años del reclutamiento y la asignación a los grupos. Debido a que las diferencias en la pérdida de peso entre los grupos de tratamiento se mantuvieron en los hombres, no así en las mujeres en el DPPOS, y debido a que la osteoporosis es más común en las mujeres, los resultados se presentan para cada sexo por separado. Se comparó la prevalencia de osteopenia y osteoporosis entre los tres grupos, por medio de pruebas de chi al cuadrado de Pearson. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas ANOVA; se aplicaron modelos de regresión lineal con ajuste según la edad, la etnia, el peso basal y la actividad física con peso en el DPP. Se analizaron por separado tres grupos predefinidos por edad (40 a 54 años, 55 a 69 años y 70 años o más).

La edad promedio de los participantes, a los 12 años del reclutamiento, fue de 66.5 años; desde el inicio del DPP transcurrieron 15.6 años en promedio. El peso y la actividad física con peso fueron similares al inicio del DPP en hombres y en mujeres. La mayoría de los participantes (59%) presentaron diabetes en el transcurso del seguimiento.

Los participantes del DPPOS que completaron el estudio de densitometría fueron, por lo general, de raza blanca, tuvieron peso más alto al inicio del DPP (hombres) y realizaban menos actividad física con peso al inicio del DPP (mujeres), en comparación con los sujetos que completaron el control a los 12 años de seguimiento en el DPPOS, pero sin estudio de DMO.

Los participantes asignados a CSV tuvieron una pérdida importante de peso corporal en el primer año del DPP, mientras que los sujetos asignados a tratamiento con metformina presentaron reducciones moderadas del peso corporal.

A los 12 años de seguimiento del DPPOS (16 años después de la valoración basal) en hombres, el grupo de CSV aún tenía mayor reducción neta del peso corporal respecto de los valores de inicio, en comparación con los sujetos del grupo placebo ($p = 0.0003$); sin embargo, la pérdida neta de peso fue similar en los grupos de tratamiento con metformina y placebo ($p = 0.158$).

A los 12 años de seguimiento en el DPPOS en mujeres, la pérdida neta de peso respecto de los valores basales en el DPP no difirió de manera significativa entre los grupos ($p = 0.891$).

Los participantes asignados a CSV aumentaron la actividad física durante el DPP, y más específicamente

la actividad física con peso. A los 12 años en el DPPOS, la actividad física con peso para la reducción del peso había disminuido respecto de la registrada al inicio del DPP, en los grupos de metformina y placebo, pero no en el grupo de CSV, en ambos sexos. Sin embargo, las diferencias entre los grupos solo fueron estadísticamente significativas en las mujeres ($p = 0.036$).

En las comparaciones sin ajuste para los hombres, la DMO a los 12 años en el DPPOS fue más baja en el grupo de CSV, pero las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas.

En mujeres, la DMO fue similar en los 3 grupos. La prevalencia de osteoporosis fue baja en hombres (0.9%) y en mujeres (2.4%), sin diferencias significativas entre los grupos.

En los modelos de regresión lineal con ajuste por edad, etnia, peso basal y actividad física basal con peso, los CSV no se asociaron con diferencias estadísticamente significativas en la DMO, en comparación con placebo, en las tres localizaciones esqueléticas analizadas, ni en hombres ni en mujeres.

En sujetos de ambos sexos, el tratamiento con metformina respecto de la administración de placebo se asoció con DMO más alta, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. Las pruebas para la interacción con el sexo no revelaron interacciones sustanciales para la DMO de cadera total ($p = 0.320$), cuello femoral ($p = 0.570$), o columna lumbar ($p = 0.408$).

En los modelos en los cuales se combinaron los participantes de los dos sexos, la DMO de cuello femoral fue más alta en el grupo de metformina, en comparación con el grupo placebo; la diferencia fue estadísticamente significativa ($+0.027 \text{ g/cm}^2$, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.007 a 0.047; $p = 0.009$).

En los hombres, el efecto se modificó en relación con la edad, en el grupo de tratamiento con metformina respecto de placebo, para la DMO de cadera total (p para la interacción = 0.040), y para la DMO de cuello femoral (p para la interacción = 0.046).

La terapia con metformina pareció ejercer efectos positivos más importantes sobre la DMO en sujetos de entre 40 y 54 años. Entre los hombres, la edad también modificó la asociación entre los CSV y la DMO de cadera total (p para la interacción = 0.0496), y la DMO de cuello femoral (p para la interacción = 0.0304). Los CSV se vincularon con DMO más alta en cadera total y cuello femoral en pacientes más jóvenes (40 a 54 años), y con DMO más baja en el grupo de más edad (70 años o más), respecto del grupo placebo.

En las mujeres, ninguna interacción con la edad fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$ en todos los casos).

En el DPP, la asignación a CSV o a tratamiento con metformina se asoció con pérdida de peso y con reducción del riesgo de progresión a diabetes, en pacientes de alto riesgo.

En el estudio DPPOS, con una cohorte con riesgo alto de presentar diabetes, la asignación a CSV o a tratamiento con metformina se asoció con pérdida de peso y no se acompañó de efectos negativos a largo plazo sobre la DMO, respecto de la asignación a placebo.

La pérdida de peso se relaciona con reducción de la DMO, pero los efectos a largo plazo de los CSV y del tratamiento con metformina sobre la DMO no se conocen con exactitud. Por lo tanto, el objetivo del DPPOS fue determinar los efectos a largo plazo (luego de alrededor de 16 años de seguimiento) de los CSV y del tratamiento con metformina, respecto de placebo, sobre la DMO de cadera y columna.

A los 12 años de seguimiento en el DPPOS, la edad promedio de los participantes fue de 66.5 años; la DMO en cuello lumbar fue similar en los grupos de CSV y placebo en los hombres y en las mujeres. La DMO de cuello femoral fue más alta en el grupo de tratamiento con metformina, en comparación con placebo, pero las diferencias no fueron significativas ni en hombres ni en mujeres.

La prevalencia de osteoporosis fue baja y similar en los tres grupos de varones y mujeres (0.9% y 2.4%, respectivamente).

Los CSV y la administración de metformina fueron eficaces para reducir el riesgo de progresión a diabetes; ambas intervenciones se asociaron con pérdida de peso corporal, durante el DPP.

Si bien la pérdida de peso intencional o no intencional se vincula con aumento de la pérdida de masa ósea, en el transcurso de los 16 años de seguimiento del DPPOS no se encontraron indicios que sugieran que alguna de estas intervenciones se asocie con DMO reducida en hombres o mujeres, respecto del grupo control. Incluso más, el tratamiento con metformina tendió a incrementar la DMO, a pesar de la pérdida más importante de peso en este grupo.

En conclusión, los resultados del presente estudio con una cohorte con alto riesgo de diabetes, seguida durante aproximadamente 16 años en el contexto del DPPOS, indican que los CSV y el tratamiento con metformina no se asocian con efectos negativos sobre la DMO a largo plazo. No obstante, los posibles efectos favorables del tratamiento con metformina sobre la DMO deberán ser confirmados en estudios futuros. Los hallazgos en conjunto sugieren que los CSV o el tratamiento con metformina, en el contexto de la prevención de la diabetes, son seguros en términos de la salud ósea.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/169327

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 20 (2022) 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	Según las nuevas directrices, ¿cuál es el tratamiento inicial recomendado en pacientes con riesgo inminente o muy alto de fractura?	A) Agentes antirresortivos. B) Agentes formadores de hueso. C) A y B son correctas. D) Ninguna es correcta. E) A seguido de B.
2	Señale el enunciado correcto para pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla (ATR):	A) La deficiencia de vitamina D es muy prevalente, de manera independiente del sexo. B) La deficiencia de vitamina D es muy prevalente, de manera independiente de la obesidad. C) Ambos enunciados son correctos. D) La deficiencia de vitamina D solo se observa en mujeres de más de 80 años. E) Ningún enunciado es correcto.
3	¿Qué efecto tiene terapia con denosumab en las mujeres posmenopáusicas del mundo real?	A) Reduce de forma clínica y significativa el riesgo de fractura de cadera. B) Reduce de forma no significativa el riesgo de fractura de cadera. C) No reduce el riesgo de fractura de cadera. D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta. E) No se ha estudiado aún este efecto del denosumab.
4	¿Cuáles son las pacientes en quienes está indicado el rastreo de la osteoporosis?	A) En pacientes con antecedente de fracturas traumáticas. B) En pacientes con antecedente de fracturas no traumáticas. C) En ambos casos. D) En ningún caso. E) Solo en mujeres con antecedente de fractura de cadera.
5	Seleccione la opción correcta en cuanto a la relación entre actividad física y riesgo de fracturas en general:	A) Bajos niveles de actividad física siempre previenen de sufrir todo tipo de fracturas al evitar impactos. B) La actividad física intensa reduce todo tipo de fracturas. C) La relación entre actividad física y fracturas es lineal; cuanto más actividad física regular menos probabilidades de sufrir fracturas. D) La relación entre actividad física y fracturas es no lineal y depende tanto del nivel de actividad física como del sitio de fractura. E) Todas las opciones son correctas.
6	Señale el enunciado correcto para pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla (ATR):	A) La teriparatida en forma diaria. B) La teriparatida en forma semanal C) Los bisfosfonatos. D) A y C son correctas. E) B y C son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Agentes formadores de hueso.	Las nuevas directrices recomiendan el tratamiento inicial con un agente formador de hueso para los pacientes con riesgo inminente o muy alto de fractura.	B
2	Ambos enunciados son correctos.	En pacientes que serán sometidos a ATR, la deficiencia de vitamina D merece especial atención, de manera independiente del sexo, la presencia de obesidad y la estación año en la que se toman las muestras de sangre.	C
3	Reduce de forma clínica y significativa el riesgo de fractura de cadera.	Según una investigación realizada en Taiwán y Hong Kong, la terapia con denosumab reduce de forma clínica y significativa el riesgo de fractura de cadera en las mujeres posmenopáusicas del mundo real.	A
4	En ambos casos.	En mujeres posmenopáusicas con fracturas traumáticas o no traumáticas, el riesgo de nuevas fracturas es similar.	C
5	La relación entre actividad física y fracturas es no lineal y depende tanto del nivel de actividad física como del sitio de fractura.	La relación entre actividad física y el conjunto de todas las fracturas no es lineal, sino en forma de U: es decir que el menor riesgo se concentra en aquellos que realizan actividad física en un nivel cercano a la media (20 a 40 minutos de caminata o bicicleta diaria o entre 2 y 3 horas de ejercicio semanal). Además, depende del sitio de fractura: las personas con menores niveles de AF tienen bajas tasas de fracturas de antebrazo distal pero mayores tasas de fracturas de cadera en comparación con los individuos en la media de actividad física o sobre ella. Existen valores umbrales sobre los cuales la AF no se asoció significativamente a menor riesgo de fractura sino que, contrariamente, empeora.	D
6	Ambos enunciados son correctos.	En pacientes que serán sometidos a ATR, la deficiencia de vitamina D merece especial atención, de manera independiente del sexo, la presencia de obesidad y la estación año en la que se toman las muestras de sangre.	C