

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- Fisiopatología de las osteopatías fragilizantes
José Luis Ferretti, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Relación entre la Prevalencia y el Riesgo de Osteoporosis y Fractura Osteoporótica con la Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico: Revisión Sistemática y Metanálisis
Pan B, Cai J, Li Q y col.
Osteoporosis International
33(11):2275-2286, Nov 2022 7

2 - Nuevas Formulaciones de Bisfosfonatos Orales en el Tratamiento de la Osteoporosis
Fuggle N, Al-Daghri N, Cooper C y col.
Aging Clinical and Experimental Research 34(11):2625-2634, Nov 2022 8

3 - Eficacia y Seguridad de los Tratamientos para Prevenir Fracturas en Pacientes con Masa Ósea Baja o con Osteoporosis Primaria. Revisión Sistemática con Actualización Continua y Metanálisis en Red del American College of Physicians
Ayers C, Kansagara D, Harrod C y col.
Annals of Internal Medicine 176(2):182-195, Feb 2023 10

4 - Necesidad de Distinguir Umbrales Diagnósticos y Umbrales de Intervención en el Tratamiento de la Osteoporosis
Kanis J, McCloskey E, Reginster J y col.
Osteoporosis International 34(1):1-9, Ene 2023 15

5 - Tratamiento de la Osteoporosis en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica
Gupta A
British Journal of Hospital Medicine
75(2):83-89, Feb 2014 16

Novidades seleccionadas

6 - Fracturas Sacras por Fragilidad
Andresen J, Radmer S, Schober H y col.
BMC Musculoskeletal Disorders
23(1):1-16, Dic 2022 20

7 - Efectos de los Bisfosfonatos en la Osteoporosis Secundaria en Niños
Galindo Zavala R, Bou-Torrent R, López-Corbeto M y col.
Anales de Pediatría 97(3):190-198, Sep 2022 21

8 - Eficacia a Largo Plazo del Tratamiento con Teriparatida en la Osteoporosis Grave
Kontogeorgos G, Krantz E, Landin-Wilhelmsen K y col.
BMC Musculoskeletal Disorders
23(1):1-10, Nov 2022 23

9 - Evaluación de la Densidad Ósea y la Masa Muscular Esquelética después de la Gastrectomía en Manga mediante Tomografía Computarizada
Kai K, Fujiwara T, Nakashima Y y col.
Bone Reports 18(101661):1-6, Feb 2023 25

10 - Osteoporosis Inducida por Corticoides: Efectos del Pasaje de Bisfosfonatos a Terapia Semanal con Teriparatida
Nanki T, Kawazoe M, Kono H y col.
Journal of Clinical Medicine 12(1):1-14, Dic 2022 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. Largaia, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martino', 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 - Fisiopatología de las osteopatías fragilizantes *Pathophysiology of debilitating osteopathies*

José Luis Ferretti

Investigador Principal CONICET; Director, Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

Abstract

Modeling as a process to gain bone mass, which occurs in osteoblasts, decreases with age. Remodeling contributes to mineral homeostasis and is the only resource to replace the material and to repair microfractures, and it does not decline with age. Osteoporosis is caused by remodeling in disuse mode, since this is the only mechanism that allows losing bone mass. The authors expose in depth the pathophysiology of osteopathies in this work.

Keywords: osteopathy, bone, osteocyte, deformation, osteopenia

Resumen

La modelación como proceso para ganar masa ósea, y que se sucede en los osteoblastos, disminuye con la edad. Por su parte, la remodelación coadyuva a la homeostasis mineral y es el único recurso para recambiar el material y para reparar microfracturas, y no declina con la edad. La osteoporosis tiene como causa una remodelación en modo desuso, ya que este es el único mecanismo que permite perder masa ósea. En este trabajo, los autores exponen en profundidad la fisiopatogenia de las osteopatías.

Palabras clave: osteopatía, óseo, osteocito, deformación, osteopenia

El tejido óseo es una estructura calcificada nativamente biomecánica, orientada al logro de una rigidez típica, que oscila alrededor de 2 milésimos de deformación en cualquier dirección por las cargas máximas habituales, para todas las regiones de la totalidad de los huesos de los vertebrados. Esta característica esquelética se hizo posible porque las únicas células intrínsecas de la estructura ósea resistiva (los osteocitos) están especializadas para detectar las deformaciones producidas por el uso mecánico y responder direccionando la liberación de mediadores paracrinos, los cuales estimulan o inhiben la formación o la destrucción de hueso por las células extrínsecas al tejido duro (osteoblastos y osteoclastos) en determinadas circunstancias.

Remodelación

Un aumento de la tasa de deformación máxima habitual induce a los osteoblastos inactivos (aplanados) que recubren totalmente el material calcificado cercano (*lining cells*) a activarse y agregar material calcificado. Este proceso, denominado "modelación", es responsable de la adquisición de la forma y el tamaño de los huesos; es el único recurso que permite ganar masa ósea, y lamentablemente declina con la edad. De manera opuesta, una reducción de la tasa de deformación máxima por el uso provoca el corrimiento de las *lining cells*, que

descubre el material calcificado e induce su destrucción osteoclástica. Mediadores liberados del tejido destruido podrán o no determinar la secuencia de un acoplamiento formativo osteoblástico. Cuando este acoplamiento tiene lugar, el proceso se llama "remodelación". La remodelación coadyuva a un 30% de la homeostasis mineral; es el único recurso para recambiar el material y para reparar microfracturas, y no declina con la edad. Puede operar según dos modalidades: reponiendo el material removido en forma total ("modo conservativo") o parcial ("modo desuso"). La remodelación en modo desuso es el único mecanismo que permite perder masa ósea, y es la causa de todas las osteoporosis conocidas. La modelación y la remodelación, al actuar en conjunto en cada región esquelética, pueden producir balances positivos (fisiológicos en la juventud) o negativos (fisiológicos luego de la adultez) de masa mineral y de eficiencia mecánica ósea.

Los balances de masa mineral y de eficiencia mecánica ósea son independientes, porque esta última no está determinada solo por la cantidad, sino también por la calidad (rigidez intrínseca) y la distribución espacial del material duro. Estas características esqueléticas responden a un sistema regulador (el "mecanostato óseo" de Frost), basado en el sensado de las deformaciones óseas por los osteocitos, y en la respuesta de estas células mo-

dulando de manera direccional el trabajo de osteoblastos y osteoclastos por medio de mediadores químicos locales.

De esta forma, el mecanostato tiende a mantener constante la rigidez típica en todas las regiones esqueléticas, adecuándola a las direcciones habituales de las cargas máximas impuestas por el uso y determinando que, dentro de límites bastante amplios, "los huesos son lo que la musculatura regional quiere".

El mecanostato bastaría por sí solo para conseguir esos resultados; sin embargo, su rendimiento está supeditado a los requerimientos de los sistemas reguladores de la homeostasis mineral del medio interno, que son filogenéticamente anteriores a la "salida del agua" de las especies y vitales para cualquier organismo pluricelular, incluso para la función de las mismas células óseas. Estos sistemas estimulan o inhiben de forma no direccional la modelación y la remodelación en todas partes, con total indiferencia de las necesidades mecánicas regionales esqueléticas.

Esta circunstancia subordina la eficiencia del mecanostato a los avatares del control de las señales de error de esos sistemas (concentraciones sanguíneas de metabolitos y hormonas madre), que nada tienen que ver con la masa ni con la eficiencia mecánica ósea.

El mecanostato óseo

Los sistemas endocrino-metabólicos, aun cuando su equilibrio resulte primordial para el normal funcionamiento de las células óseas, se comportan como perturbadores (nunca reguladores) de la integridad funcional esquelética, en sentido cibernético. En efecto, en vez de contribuir a mantener estable el punto de referencia (*set-point*) del mecanostato (la deformabilidad típica), tienden a modificarlo permanentemente, desorientando su trabajo de control.

En pocas palabras, "los huesos tienden a ser lo que la musculatura regional quiere... siempre que las hormonas lo permitan". Contrariamente a lo que pudiera suponerse de manera intuitiva, ninguna hormona regula ninguna propiedad esquelética. No existe vector alguno de retroalimentación que, yendo desde el esqueleto hasta las glándulas endocrinas, les informe a estas de los resultados estructurales de su acción perturbadora, ni del estado actual de la masa o la eficiencia mecánica ósea. Obviamente, no se puede regular lo que no se conoce. En consecuencia, no existe ningún factor humoral que facilite, dificulte, provoque o impida, con sentido regulador, las ganancias de masa y calidad estructural derivadas del ejercicio, ni las pérdidas producidas por inactividad, inmovilización o ingravidez (que pueden llegar al 60% de la masa mineral en 6 a 8 meses). Así, los mecanismos etiopatogénicos de todas las osteopatías fragilizantes (incluyendo la osteoporosis) se pueden restringir a las dos únicas maneras posibles de alterar el trabajo de control del mecanostato: (1) reducir su *input* (descarga, por déficit local de uso mecánico), o (2) desplazar su *set-point* (desorientación, por perturbación sistémica no compensada).

En el primer caso, se producirá osteopenia (no osteoporosis) por desuso, que afectará principalmente al hueso cortical y al esqueleto periférico, tornando a los huesos relativamente frágiles frente a un trauma o para esfuerzos normales en un sujeto sano, pero adecuados al trabajo habitual del portador. El tratamiento de esta condición fisiológica deberá limitarse a recargar

mecánicamente el sistema. En el segundo, tendrá lugar una fragilidad ósea sintomática (de la enfermedad que originó el desequilibrio), que afectará más al esqueleto axial, reduciendo la resistencia de los huesos a los esfuerzos habituales del portador. El tratamiento de esta enfermedad es la eliminación del factor que desplazó el *set-point* del mecanostato (disendocrinia, desnutrición, decaimiento de receptores, entre otros). Combinaciones de ambas etiologías pueden producir casos intermedios múltiples, como la fragilidad ósea senil. El término "osteoporosis", definido solo de manera cuantitativa por un puntaje T densitométrico inferior al límite osteopéxico/osteoporótico de -2.5, o por la aparición de fractura, queda excluido de este esquema por su evidente incongruencia. No puede aceptarse que la osteoporosis sea simplemente una osteopenia intensa, o que ningún paciente con osteopenia fracturado (con puntaje T entre -1.0 y -2.5) presente osteoporosis, como surge de esa concepción.

La densitometría ósea es el mejor recurso conocido para medir la masa mineral esquelética, pero no aporta información sobre los verdaderos determinantes de la calidad mecánica ósea, que son la calidad (rigidez) y la distribución espacial (macroarquitectura o geometría) del material calcificado. Las correlaciones repetidamente demostradas entre masa ósea densitométrica y riesgo de fractura son espurias, porque la masa ósea está subrogada a esos determinantes esenciales. Negar el límite osteopéxico/osteoporótico de -2.5, o por la aparición de fractura, queda excluido de este esquema por su evidente incongruencia.

De poco o nada sirve engrosar estructuras trabeculares desconectadas, o ubicadas en sitios mecánicamente poco relevantes (como el interior del cuello femoral o del radio) o agregar material del lado intracortical diafisario (que contribuye poco a mejorar el momento de inercia de la sección ósea), así como colocar en el lugar adecuado un material nuevo de baja calidad mecánica. Tampoco ayudaría inhibir el recambio remodelador fisiológico del material óseo mecánicamente inadecuado, dificultando a cambio la homeostasis mineral y la reparación de microfracturas del material mecánicamente eficiente. Estos peligros solo pueden evitarse reconociendo que el esqueleto no es una masa regulada de manera endocrina por efectos hormonales sobre blastos y clastos, con un cierto correlato biomecánico, que nace, crece, llega a un máximo y luego decae hasta reducir críticamente su resistencia a fracturarse.

Al contrario, cada región ósea es una estructura constituida por un material anisotrópico (de comportamiento supeditado a la dirección de las deformaciones inducidas por las cargas habituales), espacialmente orientado para lograr una cierta rigidez típica por un sistema regulador esencialmente mecánico (el mecanostato) a punto de partida osteocítico, potencialmente autosuficiente, pero perturbado de manera constante por acciones sistémicas sobre sus efectores (blastos y clastos) que pueden llegar a reducir su rigidez (resistencia a la deformación) y aumentar de forma peligrosa su tasa de microfracturas por encima de su capacidad para repararlas. Las determinaciones densitométricas de masa

resultan ideales para el diagnóstico de osteopenia, pero no de osteoporosis, si es que a esta se le adscribe el correlato biomecánico implícito en el concepto de “riesgo aumentado de fractura”.

Herramientas diagnósticas

Para diagnosticar osteoporosis así concebida, deberemos complementar esos datos con análisis estructurales no invasivos de la calidad mecánica y la distribución espacial del material calcificado, en la región que se desea estudiar (no en otra), y de acuerdo con la dirección de las cargas causantes de las deformaciones que inducirían su fractu-

ra (no con otra, o con ninguna dirección). Parte de esto se estima posible aplicando combinaciones de métodos tomográficos y ultrasonométricos, actualmente en desarrollo. Distinguiremos así osteopenias puras y aumentos de fragilidad tanto osteopénicos como no osteopénicos. Los aumentos de fragilidad osteopénicos comprenderían (entre otras entidades clínicas) lo que actualmente pretendemos entender como osteoporosis, afección a la que correspondería definir como “osteopenia de causa metabólica que conlleva riesgo fracturario aumentado a las tasas de carga habituales para el sujeto”, sin otra alusión fisiopatológica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siicsalud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Cómo citar este artículo

Ferretti JL. Fisiopatología de las osteopatías fragilizantes. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 21(2):4-6, May 2023.

How to cite this article

Ferretti JL. Pathophysiology of debilitating osteopathies. Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 21(2):4-6, May 2023.

Autoevaluación del artículo

La modelación como proceso para ganar masa ósea, y que se sucede en los osteoblastos, disminuye con la edad. Por su parte, la remodelación coadyuva a la homeostasis mineral y es el único recurso para recambiar el material y para reparar microfracturas, y no declina con la edad. La osteoporosis tiene como causa una remodelación en modo desuso, ya que este es el único mecanismo que permite perder masa ósea.

Los mecanismos etiopatogénicos de todas las osteopatías fragilizantes (incluida la osteoporosis) se pueden restringir a:

A, Reducir la descarga por déficit local de uso mecánico; B, Desplazar el *set-point* (desorientación, por perturbación sistémica no compensada); C, Ninguna es cierta; D, A y B son ciertas; E, Aumentar la descarga por déficit local de uso mecánico.

Corrobore su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/20686

Conexiones temáticas

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



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 SICC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Relación entre la Prevalencia y el Riesgo de Osteoporosis y Fractura Osteoporótica con la Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico: Revisión Sistemática y Metanálisis

Pan B, Cai J, Li Q y colaboradores

Lanzhou University, Lanzhou, China

[Relationship between Prevalence and Risk of Osteoporosis or Osteoporotic Fracture with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis]

Osteoporosis International 33(11):2275-2286, Nov 2022

El metanálisis actual demostró que la enfermedad del hígado graso no alcohólico se asoció con osteoporosis y con riesgo de fractura osteoporótica en ambos sexos, antes de ajustar por factores de confusión. Sin embargo, después de realizar el ajuste, esta relación solo estuvo presente en la población de hombres.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) se define como la esteatosis de más del 5% de las células hepáticas en ausencia de otras causas de enfermedad hepática (por ejemplo, drogas, hepatitis vírica y consumo excesivo de alcohol). Abarca desde la esteatosis hepática simple (EHS) hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la EHNA con fibrosis y la cirrosis. La EHGNA es la enfermedad hepática crónica más frecuente en el mundo y su prevalencia en la población general varía entre el 6.3% y el 45%, de los cuales entre el 10% y el 30% se debe a EHNA. La EHNA, cuando evoluciona a cirrosis, puede progresar a carcinoma hepatocelular (CHC). Se cree que la EHNA desempeña un papel importante en la cirrosis criptogénica, que representa casi el 5% al 30% de los casos de cirrosis. Entre el 4% y el 22% de los casos de CHC se atribuyen a la EHGNA en los países occidentales y el 1% en Asia. Sin embargo, la prevalencia real de CHC asociado con EHGNA puede superar estas estimaciones.

La osteoporosis es una enfermedad ósea metabólica caracterizada por la reducción de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, lo que provoca disminución de la resistencia ósea o aumento del riesgo de fracturas por fragilidad. La formación de tejido óseo requiere la acción sinérgica de varias células óseas, incluidos los osteoclastos para la resorción ósea y los osteoblastos para la formación ósea. Una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres mayores de 50 años presentan fracturas osteoporóticas. La prevalencia de osteoporosis es significativamente mayor en los pacientes con enfermedad hepática que entre quienes no la presentan. A su vez, la osteoporosis influye negativamente en la morbilidad y mortalidad de las enfermedades hepáticas.

El factor de crecimiento similar a la insulina es una hormona de crecimiento derivada de los hepatocitos que tiene efectos anabólicos sobre el crecimiento óseo al inhibir la apoptosis de los osteoblastos y potenciar la génesis de los osteoclastos. En pacientes con enfermedad hepática avanzada, la disfunción de los hepatocitos y la reducción de los receptores de la hormona del crecimiento contribuyen a la aparición de osteoporosis. El exceso de lípidos intrahepáticos puede alterar la sensibilidad a la insulina en la EHGNA y la resistencia a la insulina provoca la liberación de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias y moléculas que afectan al hueso, lo que a su vez conduce a la desmineralización ósea y la osteoporosis. Además, la EHGNA afecta a diversos coordinadores moleculares de la salud ósea, como la sobreproducción de factor de necrosis tumoral alfa, las deficiencias de vitamina D y las proteínas de puente óseo.

La relación entre la EHGNA y la osteoporosis o las fracturas osteoporóticas es controvertida. El objetivo de este estudio fue investigar la relación entre la prevalencia y los riesgos de osteoporosis o fracturas osteoporóticas y la EHGNA mediante un metanálisis.

Métodos

Se realizaron búsquedas en cinco bases de datos, incluidas PubMed, *Web of Science*, *Embase*, *Scopus* y *Cochrane Library*, desde el inicio de estas bases de datos hasta diciembre de 2021. Se recuperaron de ellas los estudios de cohorte, los análisis transversales o los estudios de casos y controles que evaluaron la relación entre osteoporosis o fracturas osteoporóticas y EHGNA. Los trabajos incluidos debían contar con los indicadores pertinentes, como *odds ratio* (OR), riesgo relativo (RR) o *hazard ratio* (HR), con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%), los antecedentes de fracturas osteoporóticas y la prevalencia de osteoporosis en pacientes con EHGNA y sin ella. Se extrajeron los datos relevantes de los estudios incluidos y se realizó un metanálisis. La calidad de los ensayos se evaluó mediante la escala *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS). El sesgo de publicación de la bibliografía se detectó mediante las pruebas de Begg y de Egger.

Resultados

Se incluyeron en total siete estudios. La calidad de los trabajos incluidos se evaluó mediante la escala NOS. Las puntuaciones en dicha escala variaron entre 6 y 8 en los estudios de casos y controles y transversales, y entre 8 y 9 en los de cohorte, lo que indica que la calidad de los trabajos incluidos es superior. En el metanálisis de la relación entre la prevalencia de osteoporosis y fracturas osteoporóticas y la EHGNA, la prueba de Begg

($p = 0.373$) y la prueba de Egger ($p = 0.267$) indicaron que no hubo sesgo de publicación entre esos estudios. Tampoco se observó un sesgo de publicación en el metanálisis de la relación entre el riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas y la EHGNA (prueba de Begg $p = 0.283$ y prueba de Egger $p = 0.166$).

La prevalencia de osteoporosis y fracturas osteoporóticas fue mayor en el grupo con EHGNA que en el grupo sin ella (OR = 1.17, IC 95%: 1.04 a 1.31), mientras que la prevalencia de osteoporosis fue mayor en el grupo con EHGNA que en el grupo sin ella (OR = 1.46, IC 95%: 1.21 a 1.77 y OR = 1.48, IC 95%: 1.31 a 1.68, respectivamente en hombres y mujeres). El riesgo de osteoporosis o fracturas osteoporóticas fue mayor en el grupo con EHGNA que en el grupo sin ella (OR = 1.33, IC 95%: 1.24 a 1.44). El riesgo de osteoporosis o fracturas osteoporóticas fue mayor en los grupos con EHGNA, tanto del sexo masculino como femenino, que en el grupo sin ella (OR = 1.29, IC 95%: 1.14 a 1.47 y OR = 1.36, IC 95%: 1.25 a 1.48, respectivamente). Tras el ajuste por diversos parámetros, el riesgo de osteoporosis o fractura osteoporótica fue mayor en el grupo de hombres con EHGNA que en el grupo sin ella (OR = 2.10; IC 95%: 1.36 a 3.25), mientras que no se encontraron diferencias significativas entre las mujeres (OR = 1.13; IC 95%: 0.86 a 1.48).

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su metanálisis demostraron que la prevalencia y el riesgo de osteoporosis o fracturas osteoporóticas se asociaron significativamente con los pacientes con EHGNA de sexo masculino o femenino, lo que concuerda con los resultados de estudios previos. El metanálisis actual demostró que la EHGNA se asoció con la osteoporosis y el riesgo de fractura osteoporótica en ambos sexos antes de ajustar por factores de confusión. Sin embargo, después de ajustar por factores de confusión, esta correlación solo estuvo presente en la población de hombres, y actualmente las conclusiones sobre la relación entre la EHGNA y el riesgo de osteoporosis y fractura osteoporótica en diferentes sexos son incongruentes. Las diferencias en la estructura y la fuerza del hueso, la deposición de grasa, los niveles de hormonas sexuales y el riesgo de caídas entre hombres y mujeres pueden explicar la asociación incongruente entre fracturas osteoporóticas y EHGNA.

La EHGNA puede afectar a la osteoporosis o a las fracturas osteoporóticas de diversas maneras, entre las que se incluyen los cambios en los niveles de los factores metabólicos transformadores del hueso, el estado inflamatorio crónico del hígado, el sexo, los niveles de vitamina D, el grado de fibrosis hepática y las alteraciones del metabolismo lipídico. Los mecanismos entre la EHGNA y la osteoporosis o las fracturas osteoporóticas son complejos y también pueden estar

relacionados con los niveles de osteoprotegerina, la actividad física, la fetoproteína A y la resistencia hepática a la insulina. Se necesitan más estudios bien diseñados, estratificados, controlados y aleatorizados para aclarar los mecanismos subyacentes a la EHGNA y la osteoporosis.

Los autores señalan que el presente metanálisis tiene diversas limitaciones. Entre ellas, solo dos de los siete trabajos incluidos fueron estudios de cohortes retrospectivos, mientras que los restantes fueron en su mayoría ensayos transversales; por lo tanto, no fue posible establecer una relación causal entre la EHGNA y la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas.

En conclusión, la prevalencia y el riesgo de osteoporosis o fracturas osteoporóticas se asociaron significativamente con la EHGNA, tanto en hombres como en mujeres. Por lo tanto, los pacientes con EHGNA deben someterse a controles periódicos de la densidad mineral ósea y los indicadores de metabolismo óseo para prevenir la osteoporosis o las fracturas osteoporóticas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172380

2 - Nuevas Formulaciones de Bisfosfonatos Orales en el Tratamiento de la Osteoporosis

Fuggle N, Al-Daghri N, Cooper C y colaboradores

University of Southampton, Southampton, Reino Unido; King Saud University, Riyadh, Arabia Saudi

[Novel Formulations of Oral Bisphosphonates in the Treatment of Osteoporosis]

Aging Clinical and Experimental Research 34(11):2625-2634, Nov 2022

Se han desarrollado nuevas formulaciones de bisfosfonatos orales que se consideran más seguras y tolerables que las formulaciones anteriores; en consecuencia, pueden superar las limitaciones relacionadas con la falta de adhesión terapéutica. Además, presentan ventajas económicas.

La osteoporosis se asocia con mayor riesgo de fracturas por fragilidad. Los bisfosfonatos orales son un pilar del tratamiento de la osteoporosis y se utilizan hace décadas para prevenir la resorción ósea y las fracturas por fragilidad, pero los efectos adversos asociados comprometen la adhesión terapéutica y, en consecuencia, la eficacia. Para superar estas limitaciones, se han desarrollado nuevas formulaciones de bisfosfonatos, como el risedronato gastrorresistente y el alendronato efervescente.

El objetivo de este informe, llevado a cabo por un grupo de expertos de la *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*, fue analizar el lugar que tienen los bisfosfonatos orales en las guías de práctica clínica actuales, el perfil de riesgo-beneficio y las consecuencias de la falta de adhesión terapéutica, y

explorar el impacto clínico y económico de las nuevas formulaciones de bisfosfonatos orales.

Guías de práctica clínica actuales

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan el uso de bisfosfonatos orales como terapia de primera línea en pacientes con osteoporosis confirmada y alto riesgo de fractura o antecedentes de fractura por fragilidad de la columna vertebral o la cadera, después de la terapia de formación ósea, para evitar que se pierdan los beneficios alcanzados y para reducir el riesgo inmediato de fractura asociado con la interrupción del tratamiento con denosumab. En caso de intolerancia o contraindicación se pueden usar formulaciones intravenosas o denosumab. Se recomienda revisar el tratamiento con bisfosfonatos orales cada 3 a 5 años. Al momento de considerar el tratamiento con estos agentes se debe valorar el riesgo-beneficio para cada paciente.

Riesgo-beneficio

Se ha demostrado que los bisfosfonatos orales reducen de forma significativa el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con osteoporosis. En lo referido a la seguridad, el uso de estos agentes se asocia con efectos adversos leves, principalmente síntomas gastrointestinales. Sin embargo, también se los ha vinculado con trastornos raros y graves como osteonecrosis de la mandíbula, fracturas femorales atípicas y efectos cardiovasculares. La osteonecrosis de la mandíbula tiene una tasa de incidencia baja, de 1 a 90 cada 100 000 pacientes-año, puede ocurrir en respuesta a una terapia antirresortiva potente, y se vincula con mala higiene bucal, tabaquismo, diabetes, uso de glucocorticoides o quimioterapia concomitantes, y procedimientos dentales invasivos. El riesgo de fracturas femorales atípicas asociado con el uso de bisfosfonatos orales es bajo y aumenta con la duración del tratamiento. Se ha demostrado que el beneficio de la terapia antirresortiva con bisfosfonatos para prevenir fracturas por fragilidad supera el riesgo de fracturas atípicas. Los efectos cardiovasculares de los bisfosfonatos son tema de debate y algunos estudios sugieren que presentan efectos cardioprotectores. No obstante, esto no es concluyente y en algunos metanálisis no se han demostrado asociaciones protectoras o adversas significativas entre los bisfosfonatos y la muerte cardiovascular, los resultados cardiovasculares adversos, el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular.

Consecuencias de la falta de adhesión terapéutica

La falta de adhesión terapéutica incluye no iniciar el tratamiento, errores en la dosificación (implementación de la terapia) e interrumpir el tratamiento (continuidad de la terapia). La tasa de iniciación del tratamiento contra la osteoporosis dentro de un año de la fractura de cadera es baja y se estima en menos del 10%. La dosificación de los bisfosfonatos de liberación inmediata es compleja y conlleva numerosas recomendaciones e instrucciones estrictas que afectan la adhesión

terapéutica, la absorción y la seguridad. Se estima que la mitad de los pacientes que toman bisfosfonatos orales no siguen las pautas indicadas. La interrupción de la terapia para la osteoporosis es frecuente y tiene una tasa elevada, del 85% a los 3 años. Algunos metanálisis indican que la tasa de continuidad del tratamiento con bisfosfonatos a los 12 meses es de entre el 25% y el 75%, y los determinantes de esto fueron la residencia geográfica, el estado civil, el tabaquismo, la educación, los ingresos, la hospitalización, el tipo de medicamento y la frecuencia de dosificación. Además, se ha informado que las formulaciones que requieren una dosificación menos frecuente se asocian con tasas más altas de adhesión terapéutica. La falta de cumplimiento terapéutico afecta la eficacia de estos agentes sobre del riesgo de fracturas y representa una carga financiera para el sistema de salud. Es importante destacar el papel que tiene la comunicación de los médicos en la adhesión terapéutica, y que esta se puede controlar con marcadores de recambio óseo.

La falta de adhesión terapéutica es multifactorial e incluye factores sociales, económicos, del sistema de salud, específicos de la enfermedad, específicos de la terapia y relacionados con el paciente.

Las intervenciones multidimensionales y de múltiples componentes centradas en la educación del paciente parecen ser las más beneficiosas para mejorar la adhesión terapéutica. Es importante caracterizar el problema y entender las razones de esto para poder abordar la falta de cumplimiento del tratamiento.

Nuevas formulaciones

El alendronato efervescente es una nueva formulación en la que producto activo se disuelve en una solución con pH 4.8 a 5.4. Esto determina que tenga mayor tolerabilidad y provoque menos irritación gastroesofágica y síntomas gastrointestinales que las formulaciones anteriores. Además, se asocia con tasas más altas de adhesión terapéutica. Un estudio prospectivo, observacional y posterior a la autorización que examinó el efecto del alendronato efervescente durante un período de 12 meses en mujeres posmenopáusicas, indicó que la incidencia acumulada de todos los eventos adversos gastrointestinales fue del 12.7%, con un 9.6% específicamente relacionado con el alendronato efervescente. Los síntomas gastrointestinales específicos más frecuentes fueron náuseas, seguidas de dolor abdominal y gastritis; no se informó estenosis, ulceración, perforación o hemorragia gástrica. La tasa de errores en la dosificación fue del 30%. Además, el 80% de los participantes continuaron con el alendronato efervescente durante todo el seguimiento. Estos resultados están en línea con los de un estudio del mundo real que confirma las ventajas del alendronato efervescente sobre el alendronato convencional en lo referido a seguridad, tolerabilidad y continuidad del tratamiento. La principal limitante con respecto al uso generalizado del alendronato efervescente es que, en la actualidad, no está disponible en todo el mundo.

El risedronato gastrorresistente está recubierto por un producto que lo protege de los ácidos del esófago y

el estómago. Esto evita la necesidad de ayuno, facilita la dosificación y mejora la absorción del fármaco. En consecuencia, es más "fácil de tomar" que las formulaciones de liberación inmediata. Un estudio informó que la eficacia y los resultados de seguridad del risedronato gastrorresistente tomado antes y después del desayuno, son similares a los del risedronato de liberación inmediata durante el tratamiento de 12 meses. A los 24 meses, las tasas de finalización de la medicación fueron similares, pero las tasas del dolor abdominal fueron mayores en el grupo de risedronato gastrorresistente antes del desayuno que en el grupo de risedronato gastrorresistente después del desayuno y que el de risedronato de liberación inmediata. En comparación con otros bisfosfonatos orales, el risedronato gastrorresistente se asocia con menor riesgo de cualquier fractura y fractura vertebral. No obstante, las tasas de interrupción del tratamiento a los 2 años son similares. Un estudio que comparó el risedronato gastrorresistente con el risedronato y el alendronato de liberación inmediata, informó que la formulación gastrorresistente se asoció con menor tasa de fracturas en mujeres con osteoporosis. Esto sugiere que el risedronato gastrorresistente es más eficaz para prevenir fracturas que las formulaciones de liberación inmediata, utilizadas con mayor frecuencia.

Beneficios económicos de las nuevas formulaciones

El alendronato efervescente y el risedronato gastrorresistente tienen el potencial de mejorar la adhesión terapéutica, esto se asocia con mejores resultados clínicos y menores costos vinculados con las fracturas. Si bien estas formulaciones son más costosas que las formulaciones estándar, diversas investigaciones han demostrado que permiten reducir los gastos. Un análisis económico efectuado en Italia mostró que el alendronato efervescente fue rentable en comparación con el alendronato, el denosumab, el zoledronato y ningún tratamiento para mujeres posmenopáusicas mayores de 60 años. Otro estudio informó que el risedronato gastrorresistente fue rentable, en comparación con el alendronato, el risedronato genérico y ningún tratamiento, en una población francesa de mujeres posmenopáusicas. La rentabilidad se asoció a la edad y el mayor riesgo de fractura. Se ha señalado que el tratamiento con risedronato gastrorresistente permite reducir los gastos referidos a la atención hospitalaria, pero se asocia con mayores costos de farmacia que otros bisfosfonatos orales. Los costos de bolsillo se consideran una causa para la interrupción del tratamiento con risedronato gastrorresistente. En general, los estudios económicos destacan los beneficios potenciales para la salud de las nuevas formulaciones de bisfosfonatos.

Conclusiones

El alendronato efervescente y el risedronato gastrorresistente son nuevas formulaciones de bisfosfonatos orales que tienen como objetivo mejorar la adhesión terapéutica. Estos tienen un régimen de

dosificación menos complejo y presentan menos efectos adversos gastrointestinales que las formulaciones de liberación inmediata. Además, demuestran ventajas clínicas y económicas. Se justifican estudios adicionales para confirmar estos resultados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172803

3 - Eficacia y Seguridad de los Tratamientos para Prevenir Fracturas en Pacientes con Masa Ósea Baja o con Osteoporosis Primaria. Revisión Sistemática con Actualización Continua y Metanálisis en Red del American College of Physicians

Ayers C, Kansagara D, Harrod C y colaboradores

VA Portland Health Care System; Oregon Health & Science University, Portland, EE.UU.

[Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People with Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians]

Annals of Internal Medicine 176(2):182-195, Feb 2023

Los bisfosfonatos y el denosumab reducen significativamente el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, el tratamiento con bisfosfonatos durante más de 36 meses podría incrementar el riesgo de osteonecrosis mandibular y de fracturas femorales atípicas.

La masa ósea reducida, con debilidad ósea y riesgo aumentado de fracturas, es la principal característica de la osteoporosis; la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) permite identificar reducción de la masa ósea y osteoporosis. Según la Organización Mundial de la Salud, la masa ósea reducida se define en presencia de un puntaje T de DMO entre 1 y 2.5 desviaciones estándar (DE) por debajo de los valores promedio en mujeres jóvenes y sanas, en tanto que la osteoporosis se establece en pacientes con 2.5 o menos DE por debajo del promedio. Algunas guías amplían la definición de osteoporosis, ya que incluyen el antecedente de fracturas por fragilidad o asociadas con traumatismos leves, en ausencia de los valores umbrales para el puntaje T. Si se considera la definición estándar, alrededor del 20% de las mujeres de los Estados Unidos de más de 50 años tenían osteoporosis en 2018.

La prevalencia de poblaciones de edad avanzada seguramente se incrementará en el futuro cercano; en este escenario, el objetivo de la presente revisión sistemática con actualización constante y metanálisis en red fue conocer mejor la eficacia y la seguridad de las distintas opciones farmacológicas para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

Métodos

Esta revisión se realizó a solicitud del American College of Physicians, con la finalidad de actualizar las guías de práctica clínica para el tratamiento de la osteoporosis. Los artículos publicados entre 2014 y febrero de 2022 se identificaron mediante búsquedas

bibliográficas en *Ovid Medline All*, *Ovid Evidence Based Medicine (EBM) Reviews*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* y *ClinicalTrials.gov*. A partir de una revisión previa se identificaron las investigaciones publicadas antes de 2014. Se incluyeron estudios clínicos controlados y aleatorizados publicados en inglés, realizados con mujeres u hombres con masa ósea reducida u osteoporosis no atribuible a causas específicas, en los cuales se comparó una intervención farmacológica, respecto de otra o de placebo. Las intervenciones analizadas fueron los bisfosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato y zoledronato), la parathormona (abaloparatida y teriparatida), los inhibidores del ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (denosumab), los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE; raloxifeno y bazedoxifeno) y los inhibidores de la esclerostina (romosozumab).

Los estudios debían aportar información acerca de la eficacia (prevención de fracturas), en el contexto del tratamiento durante 12 meses o más. Se consideraron los efectos adversos en general y en particular, como la osteonecrosis mandibular, las fracturas femorales atípicas y la fibrilación auricular, los efectos adversos graves y los efectos adversos que motivaron la interrupción del tratamiento (EAIP). Los estudios de casos y controles y los ensayos de cohorte fueron aptos cuando incluyeron más de mil pacientes. También se consideraron estudios en los cuales se refirió la calidad de vida y la funcionalidad, y revisiones sistemáticas de la rentabilidad y las preferencias de los pacientes.

El criterio principal de valoración fue la reducción de la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales (clínicas o radiológicas), clínicas no vertebrales y cualquier fractura clínica, es decir el parámetro integrado por las fracturas clínicas vertebrales y no vertebrales. El riesgo de sesgo se determinó con el método Cochrane y con la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.

Cuando se dispuso de datos suficientes se realizó síntesis cuantitativa con metanálisis emparejado (todas las variables de los estudios clínicos controlados y aleatorizados, y los daños específicos a partir de los estudios de observación) y metanálisis en red (solo con estudios clínicos controlados y aleatorizados). Se estimaron los *risk ratio* (RR) y las diferencias de riesgo como mediciones del efecto. Las restantes variables de evolución se sintetizaron de manera narrativa. Para el metanálisis emparejado se aplicaron modelos de efectos aleatorios, con consideración del tratamiento y de la duración del estudio (12 a < 36 meses o \geq 36 meses); la heterogeneidad estadística se determinó con la prueba de chi al cuadrado de Cochran y el estadístico I^2 .

Se analizaron por separado diferentes poblaciones de pacientes: mujeres posmenopáusicas, hombres con osteoporosis y pacientes con masa ósea reducida. Para el metanálisis en red se compararon las estimaciones directas e indirectas; solo se utilizaron los datos para mujeres posmenopáusicas. Se aplicaron modelos de efectos aleatorios, y se prestó especial atención a las

comparaciones entre placebo y bisfosfonatos, como clase de fármacos, y a las comparaciones directas.

La certeza de la evidencia (CE) se determinó con el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.

Resultados

Se identificaron 5143 artículos, 136 de los cuales fueron aptos para la revisión (34 estudios clínicos controlados y aleatorizados en 100 publicaciones y 36 estudios de observación). En la mayoría de las investigaciones se incluyeron mujeres posmenopáusicas que reunieron los criterios para osteoporosis, es decir puntajes T bajos de DMO o antecedente de fracturas por fragilidad.

Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis Eficacia contra las fracturas de cadera.

En comparación con placebo, los bisfosfonatos disminuyeron el riesgo de fracturas de cadera a los 24 meses (RR: 0.65; IC 95%: 0.43 a 0.97; CE moderada) y entre los 36 y 48 meses (RR: 0.64; IC 95%: 0.50 a 0.82; CE alta).

El tratamiento con denosumab durante 36 meses también disminuyó el riesgo de fracturas de cadera (RR: 0.61; IC 95%: 0.37 a 0.98; CE moderada), un efecto que no se observó con teriparatida durante 24 meses o con MSRE durante 36 meses (CE baja).

En mujeres con riesgo muy alto de fracturas como consecuencia de la edad y del antecedente de fracturas, el uso secuencial de romosozumab y luego alendronato fue más eficaz que el tratamiento exclusivo con alendronato para reducir el riesgo de fracturas de cadera a los 24 meses (RR: 0.62; IC 95%: 0.42 a 0.91; CE moderada).

Eficacia contra las fracturas clínicas vertebrales.

Certeza de evidencia de moderada a alta sugirió que el tratamiento durante 12 a 36 meses con bisfosfonatos y durante 36 meses con denosumab reduce significativamente el riesgo de fracturas clínicas vertebrales en un 54% a 68%, respecto de placebo. La teriparatida se asoció con reducción del riesgo del 76% a los 17 meses, pero la CE fue baja. El uso de romosozumab también redujo el riesgo de fracturas clínicas vertebrales en un 82% a los 12 meses, aunque la diferencia absoluta fue de 0.3%.

El único tratamiento más eficaz que los bisfosfonatos para disminuir el riesgo de fracturas clínicas vertebrales fue el esquema secuencial de romosozumab seguido de alendronato durante 24 meses (CE moderada).

Eficacia contra cualquier fractura clínica. Entre 12 y menos de 36 meses, todos los tratamientos, con excepción del denosumab, se asociaron con reducciones del riesgo de fracturas clínicas respecto de placebo (CE baja a alta). Los bisfosfonatos (CE alta) y el denosumab (CE moderada) redujeron el riesgo de fracturas clínicas durante 36 meses o más; el bazedoxifeno y el raloxifeno no ejercieron este efecto (CE baja a moderada).

En mujeres con riesgo muy alto de fracturas, el tratamiento secuencial con romosozumab seguido de alendronato fue más eficaz que el uso exclusivo de alendronato para la reducción del riesgo de fracturas

clínicas (RR: 0.74; IC 95%: 0.63 a 0.89; CE moderada). La teriparatida fue más eficaz que el risedronato durante 24 meses (RR: 0.64; IC 95%: 0.43 a 0.95; CE baja); CE moderada indicó que el tratamiento con abaloparatida (18 meses; RR: 0.35; IC 95%: 0.15 a 0.81) y con raloxifeno (12 meses; RR: 0.17; IC 95%: 0.03 a 0.81) fue más eficaz que los bisfosfonatos, aunque en los estudios de 36 meses el raloxifeno fue igual de eficaz.

En un estudio de 18 meses de comparación directa, la abaloparatida redujo más el riesgo de fracturas clínicas, respecto de la teriparatida (RR: 0.43; IC 95%: 0.21 a 0.90; CE moderada).

Eficacia contra las fracturas vertebrales radiológicas. Certeza de evidencia moderada a alta indicó que los bisfosfonatos reducen el riesgo de fracturas vertebrales radiológicas entre 12 y 48 meses (RR: 0.44; IC 95%: 0.36 a 0.53). El tratamiento con abaloparatida, teriparatida, denosumab y romosozumab redujo el riesgo entre 12 y más de 36 meses (CE moderada a alta); el mismo efecto se observó para los MSRE y para el denosumab a los 36 meses (CE moderada).

Certeza de evidencia moderada indicó que la teriparatida y el tratamiento secuencial con romosozumab seguido de alendronato son más eficaces que los bisfosfonatos para reducir el riesgo de fracturas clínicas vertebrales a los 24 meses.

Efectos adversos graves y EAIP

Treinta estudios clínicos controlados y aleatorizados aportaron información para los efectos adversos graves y los EAIP. De manera independiente de la duración del estudio, ninguna de las intervenciones analizadas aumentó significativamente el riesgo de efectos adversos graves, en comparación con placebo o controles activos (CE insuficiente a alta). Sin embargo, el tratamiento con abaloparatida y teriparatida de cualquier duración, y el uso de raloxifeno durante 36 meses o más aumentó significativamente el riesgo de EAIP, en comparación con placebo (CE baja a alta). En relación con los bisfosfonatos se encontró riesgo significativamente aumentado de EAIP con abaloparatida a los 18 meses (también más alto que el observado con teriparatida en el mismo estudio), y con teriparatida y bazedoxifeno a los 36 meses. En los estudios con abaloparatida y teriparatida, los EAIP referidos con mayor frecuencia fueron náuseas, mareos, cefaleas, vómitos, palpitaciones y calambres de las piernas, mientras que los efectos más comunes en asociación con el uso de MSRE fueron los eventos de tromboembolismo venoso.

Fracturas femorales atípicas o fracturas subtrocantéricas. Se analizaron 23 estudios en 29 publicaciones; diez ensayos eran controlados y aleatorizados, y 13, estudios de observación.

Entre los 15 trabajos en los cuales se compararon los efectos de los bisfosfonatos, respecto de placebo o

ninguna exposición, CE baja sugirió riesgo aumentado de fracturas femorales atípicas, especialmente después de 3 a 5 años de tratamiento, aunque esta complicación fue infrecuente en la mayoría de los trabajos. La mayor información derivó de estudios de observación; sin embargo, la heterogeneidad clínica y estadística complicó la interpretación de los hallazgos de esos trabajos. En cuatro estudios se analizaron los efectos de la duración del tratamiento con bisfosfonatos; en tres de ellos (todos realizados en California) se observó que el riesgo de fracturas femorales atípicas fue más pronunciado después de tres años de administración de bisfosfonatos, con aumento del riesgo en relación con el tiempo de tratamiento. En un estudio, las mujeres asiáticas, respecto de las pacientes blancas no hispanas, tuvieron riesgo aumentado de fracturas femorales atípicas (595 en comparación con 109 por cada 100 000 personas-año). En el cuarto trabajo, realizado en Canadá, se observó una diferencia estadísticamente significativa para las fracturas femorales atípicas solo después de cinco o más años de tratamiento con bisfosfonatos. Otros cuatro estudios observacionales mostraron entre 26 y 55 veces más riesgo de fracturas femorales atípicas en asociación con el uso de bisfosfonatos, aunque en estas investigaciones solo se incluyeron mujeres con osteoporosis y solo se consideraron unos pocos factores de confusión.

Osteonecrosis mandibular. Globalmente se analizaron 22 investigaciones en 33 publicaciones en las cuales se analizó el riesgo de esta complicación: 11 ensayos clínicos controlados y aleatorizados y 11 observacionales.

Entre los 14 trabajos en los cuales se compararon los bisfosfonatos respecto de placebo o ninguna exposición, CE baja sugirió riesgo aumentado de osteonecrosis mandibular en relación con el uso de bisfosfonatos, especialmente durante dos a tres años; no obstante, globalmente este efecto adverso se refirió de maneja infrecuente (incidencia sin ajuste de entre 0.01% y 0.3% en los pacientes expuestos a bisfosfonatos).

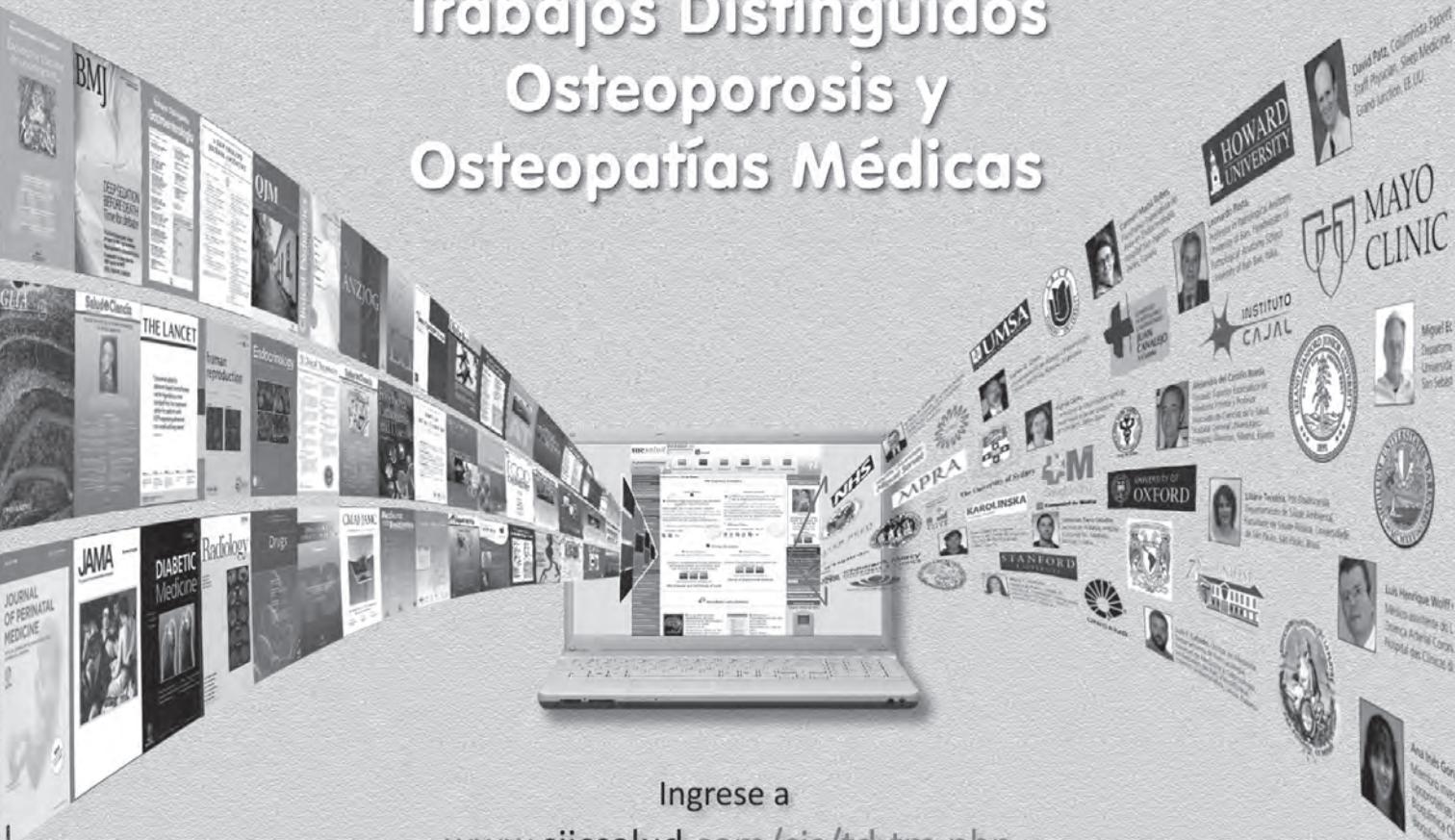
En el metanálisis ajustado de cinco estudios observacionales que aportaron datos suficientes se encontró un riesgo más de 3 veces más alto de osteonecrosis mandibular con los bisfosfonatos, en comparación con la no exposición (RR con ajuste de 3.37; IC 95%: 1.91 a 5.24). Un estudio adicional realizado en Corea del Sur reveló riesgo igualmente incrementado (*odds ratio* [OR] con ajuste de 3.26; IC 95%: 1.23 a 8.62) luego del uso de bisfosfonatos durante dos años o más, en comparación con el tratamiento durante menos de un año, aunque sin diferencias para la exposición durante uno a dos años.

Fibrilación auricular. Se analizaron 17 estudios en 24 publicaciones; en general no se observaron diferencias significativas entre el tratamiento y el grupo placebo o los controles activos, en términos del riesgo de fibrilación auricular (CE insuficiente a baja).

Otros efectos adversos. Los bisfosfonatos se asociaron, en su mayoría, con síntomas inespecíficos, con hipertermia y mialgias, especialmente después del inicio del tratamiento. En el estudio *Health Outcomes*

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

and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial (HORIZON-PFT) y en la fase de extensión, los participantes que recibieron zoledronato, respecto de placebo, presentaron niveles de creatinina por encima de 44.2 $\mu\text{mol/l}$ en índices significativamente más altos, aunque los números absolutos fueron bajos.

Los MSRE se asociaron con mayor frecuencia con eventos atribuibles a vasodilatación, como sofocos. Diversos estudios refirieron acumulaciones líquidas en la cavidad endometrial en pacientes tratadas con MSRE, pero no se refirieron diferencias significativas para los índices de carcinoma endometrial. Dos estudios informaron riesgo aumentado de trombosis venosa profunda entre las pacientes tratadas con MSRE, respecto de placebo, aunque estos eventos fueron, en general, infrecuentes. La abaloparatida y la teriparatida se asociaron con efectos adversos gastrointestinales (sobre todo náuseas), en comparación con placebo; en dos estudios se refirió mayor frecuencia de hipercalcemia en relación con estos fármacos, respecto de placebo y con el uso de bisfosfonatos, aunque en general la complicación fue infrecuente.

Según directrices de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, en el prospecto del alendronato se debe advertir acerca del riesgo aumentado de eventos cardiovasculares (HR: 1.87; IC 95%: 1.11 a 3.14), aunque este efecto no se observó en un estudio controlado con placebo (HR: 1.03; IC 95%: 0.62 a 1.72).

Participantes con masa ósea baja

Solo se encontraron dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados para esta población; CE baja sugirió que los bisfosfonatos reducen el riesgo de diversas fracturas, fundamentalmente sobre la base de un estudio de 72 meses con mujeres de 65 años o más. En este trabajo, el tratamiento con zoledronato se asoció con riesgo reducido de fracturas clínicas (HR: 0.73; IC 95%: 0.60 a 0.90; RR ajustado, 6.8%), fracturas no vertebrales (HR: 0.66; IC 95%: 0.51 a 0.85) y fracturas vertebrales (HR: 0.45; IC 95%: 0.27 a 0.73). En el otro estudio se compararon los efectos del alendronato respecto de placebo en hombres y mujeres de edad avanzada; el ensayo presentó riesgo alto de sesgo y no contribuyó de manera considerable a los resultados encontrados.

Hombres con osteoporosis

Se analizaron diez estudios, todos con bisfosfonatos: seis ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, y cuatro trabajos de observación en tres publicaciones; CE baja a moderada sugirió que los bisfosfonatos reducen el riesgo de fracturas vertebrales radiológicas en un 61% a los 24 meses (tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados; RR: 0.39; IC 95%: 0.22 a 0.83) y en un 58% a los 36 meses (un ensayo clínico controlado y aleatorizado; RR: 0.42; IC 95%:

0.19 a 0.97). En ningún estudio se analizó el riesgo de fracturas de cadera; los bisfosfonatos no redujeron de manera significativa ninguna otra variable de valoración esquelética (CE insuficiente a moderada).

En general, para los efectos adversos graves, los EAIP, la osteonecrosis mandibular y la fibrilación auricular no se encontraron diferencias significativas entre el uso de bisfosfonatos y placebo o ninguna exposición. Sin embargo, en tres estudios de observación que analizaron el riesgo de fracturas femorales atípicas, los hallazgos fueron mixtos. En un trabajo con datos de la *Veterans Health Administration*, el uso de bisfosfonatos durante 1 a 4 años o durante más de 4 años redujo el riesgo de fracturas femorales atípicas en 51% y 60%, respectivamente (HR ajustado: 0.49; IC 95%: 0.28 a 0.86, y HR ajustado: 0.40; IC 95%: 0.16 a 0.97, en igual orden), mientras que el uso durante menos de un año aumentó el riesgo (HR ajustado: 1.70; IC 95%: 1.08 a 2.68). Los otros dos ensayos, realizados en Suecia, refirieron riesgo aumentado de la complicación en pacientes tratados con bisfosfonatos (aumento del riesgo entre 19 y 54 veces); sin embargo, las estimaciones fueron muy imprecisas. El tratamiento con zoledronato pareció incrementar las probabilidades de hipertermia, mialgias y artralgia. En un estudio clínico controlado y aleatorizado, el tratamiento con alendronato disminuyó significativamente la probabilidad de hipercalciuria (4.4%, en comparación con 15.1%; $p = 0.04$).

Duración y secuencia de tratamiento

En tres estudios de extensión de dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados que compararon bisfosfonatos y placebo se aportó evidencia directa para los efectos de la continuidad o la interrupción de la terapia después de 3 a 5 años. El tratamiento sostenido con alendronato de 5 a 10 años redujo el riesgo de fracturas clínicas vertebrales (RR: 0.45; IC 95%: 0.24 a 0.85), pero no de fracturas vertebrales radiográficas u otras fracturas clínicas.

El tratamiento sostenido con zoledronato de 3 a 6 años redujo el riesgo de fracturas vertebrales radiológicas (OR de 0.51; IC 95%: 0.26 a 0.95), pero no de otras fracturas. La reducción del riesgo de fracturas vertebrales fue más pronunciada en mujeres con riesgo alto de fracturas por DMO baja o por antecedente de fractura. La continuidad del tratamiento con zoledronato de 6 a 9 años no se asoció con reducciones adicionales del riesgo de fracturas.

Para la terapia secuencial se encontró muy poca evidencia. El estudio *Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk of Fracture* (ARCH) mostró que el romosozumab (12 meses) seguido de alendronato (12 meses) fue superior en eficacia al alendronato durante 24 meses, en términos de la reducción del riesgo de cualquier fractura.

En un estudio se comparó la terapia con teriparatida, administrada durante 72 semanas, seguida de alendronato durante 48 semanas, respecto de 120 semanas de tratamiento con alendronato. Los resultados aún no han sido publicados.

Efectos del tratamiento según las características de los participantes

Los efectos relativos del tratamiento no difieren según el riesgo de fracturas, pero las definiciones de riesgo y los criterios de inclusión variaron considerablemente entre los estudios. El tratamiento para la osteoporosis fue igualmente eficaz en pacientes de 75 años o más. La evidencia disponible también sugiere que el uso de zoledronato, alendronato y denosumab es eficaz en pacientes con enfermedad renal crónica leve a moderada.

Conclusión

Los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis, realizada por el *American College of Physicians*, indican que los bisfosfonatos, el denosumab, la abaloparatida, la teriparatida y el romosozumab, seguidos por el alendronato, reducen el riesgo de fracturas clínicas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La abaloparatida y la teriparatida se asocian con frecuencia aumentada de EAIP, en tanto que la utilización más prolongada de bisfosfonatos podría incrementar el riesgo de fracturas femorales atípicas y de osteonecrosis mandibular, aunque ambas complicaciones son infrecuentes. Se requieren más estudios comparativos de eficacia, de terapia secuencial, con seguimiento más prolongado, con mayor cantidad de hombres, con más pacientes con masa ósea reducida y con personas no caucásicas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172796

4 - Necesidad de Distinguir Umbrales Diagnósticos y Umbrales de Intervención en el Tratamiento de la Osteoporosis

Kanis J, McCloskey E, Reginster J y colaboradores

University of Sheffield Medical School, Sheffield, Reino Unido; WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging, Lieja, Bélgica

[The Need to Distinguish Intervention Thresholds and Diagnostic Thresholds in the Management of Osteoporosis]

Osteoporosis International 34(1):1-9, Ene 2023

La densidad mineral ósea para evaluar el riesgo de fracturas es menos sensible que los algoritmos de evaluación de riesgo, como el índice FRAX, que incorporan otros indicadores, entre ellos edad, peso, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol y fracturas previas.

El vacío terapéutico existente para los pacientes con riesgo aumentado de fracturas por fragilidad ósea ha sido bien caracterizado y es persistente. Las razones son muchas, pero los autores indican que un factor principal es el desconocimiento de médicos, profesionales y pacientes.

En algunos casos, el hallazgo de un puntaje $T > -2.5$ desviaciones estándar (DE), que indica una densidad mineral ósea (DMO) no osteoporótica, puede excluir

del tratamiento a pacientes con otros factores de riesgo, pero la gran mayoría de los subtratamientos son resultado de la falta de evaluación integral del riesgo de fracturas. Algunos expertos han sugerido la conveniencia de reevaluar la definición de osteoporosis.

Este artículo informa las conclusiones de un grupo de trabajo constituido por expertos de la *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) y de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF), que revisó la definición de osteoporosis.

Definición y criterios diagnósticos de osteoporosis

Un consenso internacional de 1993 definió osteoporosis como "una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por disminución de la masa ósea y por deterioro del tejido óseo, con incremento de la fragilidad ósea y de la tendencia a fracturas". Posteriormente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) añadió la medición de la DMO a los criterios diagnósticos. Así, la osteoporosis se definió como una $DMO \geq 2.5$ DE por debajo del valor promedio de DMO en mujeres sanas (puntaje $T \leq -2.5$ DE). Esta referencia es también válida para hombres mayores de 50 años.

La osteoporosis es un ejemplo clásico de un factor de riesgo de distribución continua (DMO), con un incremento gradual en el riesgo de un resultado a largo plazo (fractura). Cualquier valor discriminatorio es arbitrario, pero la alta prevalencia de osteoporosis en la población general hace que el umbral del puntaje T sea apropiado para evaluar la morbimortalidad.

En 2014 se propuso que el diagnóstico de osteoporosis fuera ampliado para incluir mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con fracturas de cadera, con otras fracturas ante traumatismos leves, y con alto riesgo de fracturas por el índice *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX). El objetivo de la propuesta era enfocar la prevención y el tratamiento en las personas con alto riesgo de fracturas, en vista del fracaso de muchos profesionales y de los sistemas de salud en identificar el alto riesgo de fractura en estos pacientes.

Limitaciones de la DMO como umbral de intervención

Los umbrales de DMO han sido útiles para el desarrollo de agentes antiosteoporóticos, pero no lo han sido tanto como criterio de intervención. Para los autores, esto se debe a varios motivos: (i) la mayoría de las fracturas ocurren en individuos sin osteoporosis definida por criterios de DMO (solo el 50% de las fracturas de cadera tiene diagnóstico de osteoporosis); (ii) la DMO del cuello femoral tiene una significación pronóstica distinta a diferentes edades; en los adultos de edad avanzada, un puntaje $T -2.5$ DE conlleva un riesgo menor que en individuos de menor edad, dada la limitación de movilidad de la persona y la presencia de comorbilidad, que aumenta la probabilidad de muerte antes de que se produzca una fractura; (iii) la incidencia de fracturas varía ampliamente entre los países, más allá de lo esperable por las variaciones de la DMO.

La consecuencia de estos datos es que los umbrales diagnósticos de DMO (puntaje $T \leq -2.5$ DE) no son equivalentes a los umbrales de intervención. Una complicación adicional es que muchos sistemas de salud limitan los reembolsos de costos a aquellos pacientes con criterio de osteoporosis por DMO.

Los autores atribuyen estas limitaciones de la DMO a que esta variable no captura en su totalidad la probabilidad de fracturas osteoporóticas. Se han desarrollado otros indicadores de riesgo para ser adicionados a la DMO y aumentar así el poder predictivo. La herramienta más utilizada es el índice FRAX.

Utilización de las fracturas previas y del índice FRAX como umbral de intervención

En muchos países, los umbrales de intervención para la osteoporosis se han basados no solamente en el puntaje T de la DMO, sino en la presencia de fracturas por fragilidad previas. En contraste con la DMO, una fractura previa representa un riesgo aumentado en todas las edades.

La incorporación a la práctica clínica de algoritmos de evaluación de probabilidad de fracturas basados en múltiples factores de riesgo (además de la DMO) ha mejorado la prevención. El índice FRAX, actualmente en uso en 78 países, es la herramienta más utilizada. Varias guías clínicas han recomendado que se utilice un umbral fijo de probabilidad como indicador de intervención. La *National Bone Health Alliance* (NBHA) recomienda que las mujeres posmenopáusicas y los hombres mayores de 50 años reciban el diagnóstico de osteoporosis si tienen una probabilidad FRAX a 10 años de fractura de cadera $\geq 3\%$, o una probabilidad a 10 años de una fractura osteoporótica grave $\geq 20\%$ en individuos con osteopenia. Estos algoritmos de probabilidad de fracturas pueden ser utilizados en lugares con baja disponibilidad para medir la DMO. Los umbrales pueden ser modificados en cada país de acuerdo con la epidemiología local de las fracturas osteoporóticas.

Conclusiones

La baja tasa de tratamiento en pacientes que han sufrido una fractura por fragilidad parece indicar la necesidad de cambiar los criterios diagnósticos de osteoporosis, aunque no existe evidencia sólida que indique que esta práctica por sí sola pueda mejorar los resultados.

Hasta ahora, se ha utilizado la definición operativa de osteoporosis basada en la DMO, y ha sido útil para la implementación de alternativas terapéuticas. El problema se plantea con algunos pacientes con fracturas por fragilidad que no cumplen estrictamente los criterios fijados por el valor de DMO, y que pueden presentar retrasos en las intervenciones preventivas y terapéuticas destinadas a reducir el riesgo de fracturas futuras.

La DMO sola para evaluar el riesgo de fracturas es menos sensible que los algoritmos de evaluación de riesgo, como el índice FRAX, que incorpora otros indicadores de riesgo, tales como edad, peso, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol y fracturas previas.

Los autores concluyen que los criterios actuales de diagnóstico de osteoporosis, basados en la DMO, deben mantenerse mientras se reúne evidencia que pueda establecer una distinción entre umbral diagnóstico y umbral de intervención.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/172801

5 - Tratamiento de la Osteoporosis en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

Gupta A

Glangwilli Hospital, Carmarthen, Reino Unido

[*Management of Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Disease*]

British Journal of Hospital Medicine 75(2):83-89, Feb 2014

La enfermedad renal crónica y la osteoporosis se presentan conjuntamente en muchos casos, por estar relacionadas con la edad. En estas condiciones, el abordaje de la osteoporosis representa un desafío, dado que muchas estrategias diagnósticas y terapéuticas deben adaptarse o no han sido aún bien estudiadas.

La osteoporosis y la enfermedad renal crónica (ERC) son cuadros habituales en edades avanzadas, y frecuentemente coexisten. Cuanta más edad tenga la persona, mayor es el grado de osteoporosis y también la probabilidad de ERC. Ambas enfermedades, por mecanismos fisiopatológicos subyacentes diferentes, conducen a un aumento de la fragilidad ósea y a mayor riesgo de fracturas.

El presente artículo realiza una revisión sobre los desafíos en el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con ERC.

Revisión bibliográfica

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994 definió la osteoporosis como un cuadro de fragilidad del esqueleto caracterizado por reducción de la masa ósea y deterioro microestructural, que resulta en fracturas por fragilidad. Implica un valor en la densidad mineral ósea de 2.5 desviaciones estándar (DE) o más debajo del valor medio para mujeres adultas jóvenes (puntaje $T \leq -2.5$ DE). Se considera osteopenia cuando el valor de puntaje T se encuentra entre -1 y -2.5 DE. Se califica como osteoporosis grave o establecida cuando se presenta junto a una o más fracturas por fragilidad. Este cuadro resulta del desequilibrio entre los factores que promueven la producción ósea y aquellos que generan resorción, lo que conduce a un aumento neto de la pérdida de hueso. El contenido mineral del hueso es normal.

Por otra parte, la ERC se define como el daño renal con una tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 ml/min/1.73 m² durante tres meses o más, independientemente de la causa del deterioro renal. La TFG se clasifica en cinco estadios (1: TFG > 90 ml/min/1.73 m² = daño renal con TFG normal o elevada; 2: TFG entre 60 y 69 ml/min/1.73 m² = daño renal con reducción leve

de la TFG; 3: TFG entre 30 y 59 ml/min/1.73 m² = TFG con reducción moderada; 4: TFG entre 15 y 29 ml/min/1.73 m² = TFG con reducción grave; 5: TFG < 15 ml/min/1.73 m² = insuficiencia renal; 5D: TFG < 15 ml/min/1.73 m² = insuficiencia renal con diálisis). Según una investigación (año 2007), cerca del 39% de las personas mayores de 60 años tenían alguna forma de ERC, en su mayoría en estadio 3.

La ERC se asocia con anomalías en el metabolismo del calcio, del fosfato, de la parathormona (PTH) y de la vitamina D, situaciones todas que afectan la salud ósea. Para englobar al amplio rango de enfermedades vinculadas con la ERC desde una perspectiva enfocada en su papel sobre el metabolismo óseo, el grupo de trabajo del *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), en el año 2009 acuñó el término "ERC con trastorno mineral y óseo".

La vitamina D es esencial para la salud musculoesquelética, dado que promueve la absorción de calcio desde el intestino y tiene un papel importante en la función muscular. Aunque existe controversia sobre los criterios para definir deficiencia así como sobre los niveles óptimos para prevención y tratamiento, en el Reino Unido el nivel sérico recomendado de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) es > 50 nmol/l, considerándose insuficiencia los valores entre 30 y 50 nmol/l, y deficiencia, aquellos por debajo de 30 nmol/l.

La ERC es un factor de riesgo establecido para deficiencia de vitamina D. De hecho, la disminución de los niveles de vitamina D junto con el aumento de los niveles de PTH son las primeras alteraciones en el metabolismo halladas en dicha enfermedad, mientras que los niveles séricos de calcio y de fosfato tienden a permanecer en rangos normales hasta etapas más avanzadas. Dado que los riñones son el principal sitio de producción de vitamina D activada (calcitriol; 1,25-dihidroxivitamina D), la mayoría de los pacientes con ERC presentan niveles muy bajos de esta hormona y su disminución es lineal en relación con la TFG.

Los pacientes con ERC sufren fracturas por diversos mecanismos, a saber: hiperparatiroidismo grave, osteoporosis, osteomalacia, enfermedad ósea adinámica y síndrome postrasplante. El riesgo de fractura vertebral y de cadera aumenta con la gravedad de la ERC, especialmente en estadios avanzados, de manera inversa a la TFG y más aún si el paciente se encuentra en diálisis. A la fragilidad ósea se asocia la sarcopenia, que contribuye con la probabilidad de caídas y fracturas. Además, los individuos con ERC presentan otros factores de riesgo para osteoporosis no relacionados con la edad, como el empleo de ciertos medicamentos (glucocorticoides), el hipogonadismo, la hiperprolactinemia, la nutrición inadecuada, el déficit de vitamina D y la inactividad. Por lo tanto, es fundamental para decidir el tratamiento apropiado determinar si las fracturas en estos pacientes son causadas por osteoporosis o por otra forma de enfermedad ósea renal.

La *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), diseñada y validada para estimar la probabilidad a diez años de

sufrir fractura de cadera u otra fractura osteoporótica grave, especialmente utilizada en atención primaria, evalúa diez factores de riesgo clínicos y la densidad mineral ósea del cuello del fémur determinada por densitometría ósea (DXA) cuando está disponible. Sin embargo, dado que no se incluyen en ella ajustes por alteraciones en la función renal y que no ha sido hasta el momento adecuadamente estudiada en pacientes con ERC, no es aplicable en estos individuos.

Asimismo, si bien la DXA es la técnica de referencia (*gold standard*) recomendada por la OMS para medir la densidad mineral ósea, diagnosticar osteoporosis y predecir el riesgo de fractura en la población general, no es suficiente en pacientes con ERC dado que, en este caso, la resistencia de los huesos se halla afectada por otros procesos diversos que no pueden ser capturados en una imagen bidimensional.

Por estos motivos, el grupo KDIGO (2009), basado en recomendaciones de expertos y en estudios poblacionales, sugiere que en los sujetos con TFG > 30 ml/min/1.73 m² se empleen los criterios habituales para diagnóstico de osteoporosis (puntaje T o fractura por fragilidad), mientras que en aquellos con TFG < 30 ml/min/1.73 m² con fracturas por fragilidad ósea o densidad mineral ósea disminuida el diagnóstico de osteoporosis solo puede realizarse luego de excluir otros trastornos óseos y minerales de la ERC.

Estudios diagnósticos e investigación

El calcio sérico puede medirse como calcio libre total (ionizado) o como calcio corregido según el nivel de albúmina. El valor normal de calcio sérico corregido es entre 2.1 y 2.6 mmol/l; niveles mayores se consideran hipercalcemia. En la mayoría de los pacientes con ERC, el calcio y el fosfato se mantienen normales hasta que la TFG desciende hasta 25 o 40 ml/min/1.73 m². La hipercalcemia puede indicar enfermedad ósea adinámica en pacientes con ERC grave, pero también otros cuadros como hiperparatiroidismo o mieloma múltiple.

La deficiencia de vitamina D es habitual en pacientes con ERC y se asocia con aumento de los niveles de PTH que, a su vez, empeora las manifestaciones del hiperparatiroidismo secundario. Los niveles séricos de calcitriol se reducen significativamente en la ERC terminal.

El nivel de PTH es el marcador más sensible para detectar trastorno metabólico óseo y mineral en la ERC temprana. Se observan niveles elevados en pacientes con TFG < 60 ml/min/1.73 m². La estimulación de la PTH en esta enfermedad aumenta por la disminución de la concentración de calcio y de vitamina D y por el aumento del fosfato. Al inicio existe una etapa de aumento de síntesis de PTH que es reversible con la corrección de la hiperfosfatemia y de la deficiencia vitamínica antedichas, mientras que en estadios avanzados se produce hiperplasia que se torna irreversible y que puede requerir hiperparatiroidectomía.



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

Por lo tanto, actuar tempranamente es fundamental.

Los marcadores tradicionales de recambio óseo como el telopéptido C (resorción ósea) o el propéptido I de colágeno sérico (formación ósea) son eliminados por el riñón. Pueden servir de guía para detectar enfermedad ósea adinámica, pero su manejo corresponde al especialista.

La fosfatasa alcalina específica de hueso (FALEH) representa la actividad biosintética de los osteoblastos, constituyéndose en un marcador de metabolismo óseo. Al no eliminarse por riñón, su concentración no se afecta por la función renal. Esta FALEH aumenta en la enfermedad de Paget y en la osteomalacia; las terapias antirresortivas la disminuyen. Las guías KDIGO sugieren medir PTH y FALEH por su elevado valor predictivo positivo para enfermedad ósea de recambio elevado (96.8%) y de recambio bajo (80%), aunque es una prueba de escasa disponibilidad y no debe solicitarse de rutina para rastreo de osteoporosis.

La ecografía renal informa acerca del tamaño renal y de su ecogenicidad y permite detectar hidronefrosis.

La tomografía computarizada cuantitativa realiza mediciones volumétricas tridimensionales, a diferencia de la DXA. Permite establecer la geometría cortical y trabecular en el fémur, la columna y el radio. Puede medir aumentos tempranos en la densidad ósea vertebral trabecular luego del tratamiento paratiroideo y detecta el deterioro en la densidad mineral ósea trabecular y cortical en pacientes con ERC avanzada.

La resonancia magnética de alta resolución provee una representación tridimensional de la microarquitectura ósea cortical y trabecular en sitios periféricos (radio, tibia, calcáneo).

La tomografía computarizada periférica cuantitativa de alta resolución es una técnica nueva que genera una representación tridimensional de la microarquitectura trabecular y cortical del radio distal y de la tibia. Permite la visualización directa del hueso con más rapidez y menor radiación que la resonancia magnética. Esta microarquitectura está deteriorada en los pacientes con ERC y más aún en aquellos en hemodiálisis.

Estos tres últimos estudios diagnósticos son herramientas de investigación.

En cuanto a la biopsia ósea, el único método confiable para distinguir entre enfermedad ósea con alto recambio o con bajo recambio es el estudio histomorfométrico, pero al ser invasivo solo se realiza con fines de investigación. La biopsia ósea de cresta ilíaca puede utilizarse en situaciones específicas. La mayoría de los pacientes con ERC manifiestan evidencias histológicas de enfermedad ósea.

Tratamiento

Recomendaciones del estilo de vida

Todos los pacientes con riesgo de fracturas elevado deben ser aconsejados acerca de hábitos del estilo de vida como realizar ejercicio regular, evitar el consumo de alcohol y tabaco y la prevención de caídas. Los pacientes con ERC grave (estadios 4 y 5) tienen sarcopenia y disminución de la masa muscular, por lo que su riesgo de caídas es mayor; por lo tanto, es

importante hacer hincapié en mejorar el tono muscular, la fuerza y el equilibrio en la ERC. El consumo suficiente de proteínas es necesario para evitar la pérdida de energía y de proteínas.

Fosfato

En pacientes con PTH elevada (estadio 3) o con fosfato sérico aumentado (estadio 4 o 5) debe indicarse la restricción dietaria de fosfato (800 a 1000 mg/día). Los niveles séricos de fosfato deben mantenerse entre 2.7 y 4.6 mg/dl. Existe controversia en cuanto al empleo de ligadores de fosfato basados en calcio o no basados en calcio, pero salvo casos excepcionales (p. ej.: hipercalcemia) se prefieren como primera línea los basados en calcio por su menor costo, aunque presentan como limitación el riesgo de calcificación vascular. Deben evitarse los ligadores basados en aluminio. Todos estos tratamientos deben estar a cargo del especialista.

Calcio y vitamina D

Una dieta óptima para evitar fracturas debe incluir un consumo adecuado de calorías, calcio y vitamina D. La suplementación combinada ha demostrado reducir modestamente el riesgo de fracturas de cadera y otras fracturas no vertebrales, mientras que la vitamina D aislada es ineficaz.

La hipovitaminosis D debe corregirse para suprimir el hiperparatiroidismo. La suplementación mínima es de 400 a 800 UI/día para alcanzar valores séricos de 25(OH)D mayores de 25 a 30 mg/ml, pero debe aumentarse en caso de no lograrse estos niveles.

El calcitriol mejora la salud ósea y puede disminuir la mortalidad, independientemente de los niveles de PTH. Las guías KDIGO recomiendan prescribirlo en pacientes con ERC en estadios 3 y 4 si el nivel de PTH es elevado y el de 25(OH)D supera los 30 mg/ml, con monitoreo del calcio, el fosfato y la PTH séricos.

En pacientes con TFG > 30 ml/min/1.73 m² sin evidencia bioquímica de trastorno óseo y mineral de la ERC, el aporte de calcio debe ser similar al de las personas sin ERC (1200 a 1500 mg/día). En individuos con TFG < 30 ml/min/1.73 m², el exceso de calcio puede asociarse con calcificación arterial y enfermedad cardiovascular, por lo que debe realizarse un monitoreo estrecho. En pacientes con ERC terminal se recomienda mantener los niveles de calcio en el valor normal más bajo (2.10 a 2.37 mmol/l) con mayor restricción en pacientes diabéticos, dada su mayor probabilidad de calcificaciones vasculares.

Tratamiento farmacológico

Es fundamental distinguir entre normalidades óseas metabólicas renales y aquellas causadas por osteoporosis así como corregir las alteraciones metabólicas para tratar adecuadamente a los pacientes con fracturas por fragilidad.

El tratamiento de la osteoporosis busca estabilizar o incrementar la masa ósea y reducir el riesgo de fracturas por fragilidad, mientras que el abordaje de los trastornos óseos minerales de la ERC intenta normalizar

la PTH, el calcio, el fosfato y la vitamina D para mantener el metabolismo normal y el recambio óseo.

Los bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato) son un tratamiento establecido para la osteoporosis en la posmenopausia, que está aprobado en hombres y en mujeres y que ha demostrado disminuir las fracturas vertebrales y no vertebrales. Estos fármacos se unen fuertemente y se acumulan en el hueso para liberarse gradualmente a la circulación, con una vida media mayor de diez años. El deterioro renal puede conducir a su acumulación y su uso prolongado puede potenciar la enfermedad ósea adinámica, que aumenta el riesgo de fracturas atípicas, por lo que esta condición debe descartarse antes de administrarlos en pacientes con ERC avanzada o en diálisis.

Los bisfosfonatos intravenosos de primera generación se han asociado en el pasado con insuficiencia renal aguda, y los ensayos clínicos de osteoporosis han excluido las personas con ERC, por lo que la evidencia es limitada. Algunos estudios sugieren que en la ERC moderada el alendronato y el risedronato aumentan la densidad mineral ósea y previenen las fracturas vertebrales. El zoledronato ha causado insuficiencia renal, por lo que está contraindicado en pacientes con una depuración de creatinina < 35 ml/min. En ERC grave (estadio 4 o 5), la información sobre el uso de bisfosfonatos es inadecuada, por lo que no se recomienda cuando la TFG es < 30 ml/min/1.73 m². En estos estadios, el abordaje corresponde al especialista.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que no se elimina por riñón. Su administración subcutánea demostró reducir las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas. Se ha probado en pacientes con TFG entre 15 y 30 ml/min/1.73 m² con eficacia y sin efectos adversos. Aquellos con una TFG < 30 ml/min/1.73 m² tienen mayor riesgo de hipocalcemia luego de la inyección con este fármaco, por lo que debe realizarse control estrecho de la calcemia y los niveles de vitamina D antes y después del procedimiento. En el Reino Unido está aprobado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas cuando los bisfosfonatos han fracasado o no fueron tolerados.

La teriparatida es una hormona paratiroidea recombinante con propiedades anabólicas sobre el hueso. Su administración subcutánea diaria reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas. Ha mostrado eficacia y seguridad en pacientes con TFG < 30 ml/min/1.73 m², aunque la muestra del estudio era pequeña y se excluyeron los participantes con PTH elevada. Es una medicación costosa y en el Reino Unido se restringe a la osteoporosis muy grave bajo control del especialista.

El raloxifeno es menos potente que los bisfosfonatos y solo reduce las fracturas vertebrales. Aunque protege contra el cáncer de mama, aumenta tres veces el riesgo de tromboembolismo venoso. Debe emplearse con precaución en la ERC moderada a grave porque su

eficacia y seguridad no están bien establecidas, aun en este grupo. Solo está autorizado en mujeres.

La calcitonina inhibe el fósforo renal y aumenta la absorción renal de calcio, con lo que ayuda a disminuir los niveles de PTH. Mejora la densidad mineral ósea y presenta acción analgésica para el dolor óseo, además de disminuir el riesgo de fracturas vertebrales. Se puede emplear en la ERC. La evidencia que lo sustenta es menos robusta en comparación con otros fármacos, por lo que su uso clínico es limitado. Su administración intranasal podría aumentar el riesgo de cáncer. Se recomienda su uso solo por tiempo limitado y con la dosis efectiva mínima.

Conclusiones

Al aumentar la edad se incrementa la incidencia de osteoporosis así como de ERC. El tratamiento farmacológico de la osteoporosis en general no difiere entre los pacientes con ERC en estadios 1 a 3 y la población general, pero en aquellos con ERC avanzada es necesario tener precauciones, ya que la evidencia disponible tiene escaso sustento.

Se requieren más investigaciones que consideren la heterogeneidad de la enfermedad ósea en los pacientes con ERC, estudios que realicen biopsias óseas y que se enfoquen en tratamientos que tengan el potencial de aumentar la formación ósea y de disminuir el riesgo de fracturas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172389

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

6 - Fracturas Sacras por Fragilidad

Andresen J, Radmer S, Schober H y colaboradores

BMC Musculoskeletal Disorders 23(1):1-16, Dic 2022

Las fracturas sacras por fragilidad (FSF), llamadas también fracturas por insuficiencia o fracturas osteoporóticas, se producen cada vez con mayor frecuencia en pacientes con mala calidad ósea, con artritis reumatoidea o con debilitamiento óseo posradioterapia de pelvis, y en aquellos en tratamiento con corticoides. Las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis muestran el perfil de riesgo más alto, con una incidencia anual de fracturas de alrededor del 5%. El aumento de la población de mayores de 80 años implica que las FSF se incrementarán de manera pronunciada en los próximos años.

El sacro es a menudo el primer sitio de manifestación de una fractura pelviana (seguido por la rama pubiana, la región de la sínfisis, el acetábulo y la cresta ilíaca), aunque entre el 56% y el 90% de las FSF son halladas como consecuencia de una fractura del anillo pelviano anterior. La FSF se produce después de un traumatismo de baja energía (o incluso sin mediar traumatismo) en un hueso estructuralmente debilitado por osteoporosis. El principal signo clínico es el dolor grave e incapacitante en la región inferior de la espalda, en las nalgas y en la región inguinal, así como dolor local a la presión en la zona de la fractura. Los pacientes muchas veces quedan incapacitados para ponerse de pie y para caminar, especialmente si la fractura es bilateral. No suele haber compromiso neurológico.

El objetivo de este estudio fue comparar la factibilidad y los resultados clínicos de los tratamientos conservadores, intervencionistas y quirúrgicos de las FSF.

Entre 2014 y 2019 fueron incluidos en el estudio pacientes con FSF confirmada, seguidos por dos años después del tratamiento. Se excluyeron los individuos con fracturas tumorales, fracturas patológicas y fracturas producidas por traumatismos de alta energía.

El diagnóstico de FSF fue hecho mediante radiología convencional, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM); para la categorización se utilizaron las clasificaciones de Rommens-Hofmann y de Denis. Para el diagnóstico de osteoporosis se empleó la TC cuantitativa de la columna vertebral lumbar, para determinar la densidad mineral ósea (DMO). El dolor fue cuantificado en una escala analógica visual en diferentes puntos temporales después del diagnóstico. Se registraron la autoconfianza (HBI, índice de Hamburg-Bartel), la morbimortalidad y la satisfacción general del paciente.

Las opciones terapéuticas individuales fueron consensuadas en una reunión interdisciplinaria, con los datos clínicos del paciente. Los tratamientos se categorizaron en "conservadores", "intervencionistas" y "quirúrgicos", y se indicaron tomando en cuenta la morfología de la fractura, el dolor, la comorbilidad y las

preferencias del paciente. El tratamiento conservador consistió en reposo en cama, analgésicos y movilización progresiva con andadores o muletas. Los tratamientos intervencionistas incluyeron sacroplastia con balón guiada por TC, sacroplastia por radiofrecuencia, vertebrosacroplastia y sacroplastia por cementación. Los tratamientos quirúrgicos consistieron en diferentes tipos de osteosíntesis (fijación interna mínimamente invasiva, fijación con tornillos, fijación con placas). La hipovitaminosis D fue corregida inmediatamente y fueron indicados agentes antiosteoporóticos según las recomendaciones internacionales.

Las variables se informaron como medias \pm desviación estándar, y como frecuencias y porcentajes. La prueba de Mann-Whitney para comparar los tratamientos individuales se utilizó para muestras no pareadas; la prueba de Wilcoxon de suma de rangos para muestras pareadas se empleó para determinar cambios en el tiempo. Se usó la prueba de la *t* de Student para comparar las medias de los grupos, y la prueba de ANOVA para comparar los resultados entre grupos individuales. El tamaño del efecto se calculó con la prueba de Cohen. La significación estadística se fijó en $p < 0.05$.

Se incluyeron 292 pacientes (mujeres: 276; hombres: 16) con FSF confirmada. La edad media de las mujeres fue 81.2 años (rango: 58 a 99) y la de los hombres, 78.1 años (rango: 76-85). Las fracturas identificadas (clasificación de Rommens-Hofmann) fueron tipo IIa, IIb y IIc (85.7%, 250/292), tipo IIIc (4.8%, 14/292) y tipo IVb y IVc (9.5%, 28/292). El 31.2% de los pacientes presentaba FSF unilateral, y el 68.8%, FSF bilateral (total: 493 FSF). En la clasificación de Denis, de las 493 FSF, el 42.4% eran tipo 1; el 4.2%, tipo 2; el 43.3%, tipo 1-2, y el 10.1%, tipo 1-2-3 (no se registraron FSF tipo 3).

No hubo muertes durante la internación. La tasa de mortalidad a los 12 meses fue 21.7% para los pacientes con tratamiento conservador (24.3% en individuos con inmovilización por dolor), 8.4% para el tratamiento intervencionista y 13.6% para el tratamiento quirúrgico (diferencias significativas). La satisfacción subjetiva de los pacientes para con los tratamientos a los 12 meses y a los 24 meses fue mayor con la sacroplastia, seguida por la osteosíntesis y por las medidas conservadoras. Todos los participantes tenían hipovitaminosis D y osteoporosis manifiesta. En términos de alivio del dolor y movilización, los mejores resultados se obtuvieron con la osteosíntesis.

En total, 150 pacientes fueron incluidos en el tratamiento conservador (grupo 1: puntaje de dolor ≤ 5 , $n = 50$; grupo 2: puntaje de dolor > 5 , $n = 100$). La movilidad estuvo significativamente retrasada en los pacientes con puntaje de dolor > 5 . El puntaje HBI promedio del grupo con tratamiento conservador fue 55 ± 15 al inicio (grupo 1: 65 ± 10 ; grupo 2: 48 ± 14 , $p < 0.001$). Después de 24 meses, el puntaje aumentó a 76 ± 13 , con diferencias significativas entre los grupos 1 y 2 en todos los puntos temporales.

En el transcurso del estudio, 36 pacientes (24%) fueron derivados para tratamiento intervencionista ($n = 10$) o para osteosíntesis ($n = 26$), debido a incremento de la fractura, a dolor intenso persistente o a inmovilización prolongada.

Un total de 119 pacientes tuvieron tratamiento intervencionista (109 sujetos asignados desde el inicio; 10 habían sido derivados del grupo con tratamiento conservador). Estos individuos recibieron vertebroscroplastia ($n = 20$), sacroplastia con balón ($n = 25$), sacroplastia con radiofrecuencia ($n = 25$) o sacroplastia por cementación ($n = 49$). Después del procedimiento se observó reducción significativa y sostenida del dolor en todos los grupos, sin diferencias entre ellos. El puntaje HBI fue 37 ± 6 al inicio y 83 ± 6 a los 24 meses.

Cincuenta y nueve pacientes (33 de asignación original, 26 derivados del grupo de tratamiento conservador) recibieron tratamiento quirúrgico de la FSF. Las intervenciones consistieron en fijación iliosacra con tornillo ($n = 38$), tornillo transacro ($n = 8$), barra transacra ($n = 3$), placa percutánea ($n = 1$), estabilización lumbopelviana ($n = 8$) y fijación interna con tornillo transilíaco ($n = 1$). El dolor se redujo significativamente después de la cirugía, aunque el dolor originado de fracturas complejas requirió más tiempo.

El puntaje HBI fue 35 ± 4 al inicio y 84 ± 6 a los 24 meses, sin diferencias significativas entre los grupos.

Los autores indican que este es el primer estudio en comparar los resultados de tres opciones terapéuticas para las FSF. Los factores de riesgo detectados en esta población fueron la edad avanzada, el sexo femenino, la hipovitaminosis D y la osteoporosis. Los valores de DMO estuvieron en todos los pacientes por debajo del valor de corte para osteoporosis (80 mg/ml), y los valores mínimos se registraron en aquellos con FSF complejas.

Las fracturas más frecuentes fueron la Denis 1, la Denis 1-2 y la tipo II, lo que es similar a lo informado en otros estudios; las fracturas sacras bilaterales predominaron sobre las unilaterales. El alto grado de dolor en las fracturas sacras bilaterales y su mayor inmovilización se deben a la mayor inestabilidad de la zona de fractura. La rápida reducción del dolor en los pacientes con tratamiento intervencionista está relacionada con la estabilización y reducción de los micromovimientos de la zona fracturada.

La osteosíntesis quirúrgica es efectiva para reducir el dolor en el posoperatorio. La osteopenia pronunciada puede ser compensada con intensificación con cemento, que reduce el aflojamiento de los sistemas de fijación utilizados.

La recuperación temprana de la movilidad es un objetivo central de las intervenciones terapéuticas para las FSF, ya que las complicaciones de la inmovilización (flebotrombosis, tromboembolismo pulmonar, neumonía, urosepsis, etcétera) son máximas en los pacientes con poca movilidad y pueden aumentar la mortalidad, como observaron los autores de este estudio en el grupo que recibió tratamiento conservador. Los resultados son coincidentes con los comunicados por otras investigaciones, con mayor

tasa de mortalidad en las FSF tratadas en forma conservadora, frente al tratamiento quirúrgico.

En conclusión, las FSF requieren un rápido diagnóstico y la evaluación de las modalidades terapéuticas por un equipo multidisciplinario. Los pacientes con FSF con baja intensidad del dolor pueden ser tratados en forma conservadora, mientras que aquellos con dolor intenso o con fracturas inestables se benefician con tratamientos de intervención o de osteosíntesis quirúrgica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172379

7 - Efectos de los Bisfosfonatos en la Osteoporosis Secundaria en Niños

Galindo Zavala R, Bou-Torrent R, López-Corbeto M y colaboradores

Anales de Pediatría 97(3):190-198, Sep 2022

La expectativa de vida de niños con enfermedades crónicas ha aumentado de manera considerable y, paralelamente, se incrementó el número de pacientes con osteoporosis secundaria. El uso de fármacos con efectos óseos negativos también contribuye a este fenómeno. La osteoporosis secundaria se caracteriza por la disminución de la masa ósea y los cambios en la microarquitectura del hueso, asociados con riesgo aumentado de fracturas por fragilidad. El abordaje de niños con osteoporosis secundaria debe ser multidisciplinario, con la participación de especialistas en rehabilitación, nutricionistas y endocrinólogos, entre otros profesionales. La corrección de los factores de riesgo y el aporte de calcio y vitamina D son aspectos fundamentales, cuando la incorporación con la dieta es inadecuada. Estas intervenciones pueden ser eficaces en los casos leves, pero a menudo son insuficientes. Debido a los resultados alentadores que se observaron en pacientes con osteogénesis imperfecta y a la eficacia en adultos con osteoporosis, los bisfosfonatos se utilizan cada vez con mayor frecuencia para el tratamiento de la osteoporosis secundaria juvenil (OPSJ).

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que se acumulan en el hueso. Los bisfosfonatos se concentran selectivamente en el esqueleto, esencialmente en los lugares con remodelado óseo aumentado; en condiciones normales reducen la resorción ósea, aumentan la densidad mineral ósea (DMO) y mantienen o mejoran las propiedades estructurales y materiales del hueso. Los bisfosfonatos son fármacos hidrófilos que se absorben poco por el tracto gastrointestinal. El objetivo de esta investigación fue analizar la eficacia y la seguridad de los bisfosfonatos para el tratamiento de la OPSJ.

El estudio retrospectivo, multicéntrico y longitudinal se realizó con pacientes de menos de 18 años con diagnóstico de OPSJ, según los criterios de 2019 de la *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD); los pacientes debían estar tratados con bisfosfonatos y debían haber realizado al menos dos valoraciones de la

DMO de columna lumbar, como mínimo, por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). Las DXA debían haberse realizado antes del tratamiento con bisfosfonatos y alrededor de un año después de su inicio. Se tuvieron en cuenta las características demográficas, antropométricas y clínicas y la evolución del tratamiento. La DMO se determinó por medio de los puntajes Z de columna lumbar (z-DMO), con ajuste por talla, cuando esta fue igual o inferior a la del tercer percentil, según la fórmula de Zemel y colaboradores. La eficacia del tratamiento se determinó en función de los cambios en el z-DMO de columna lumbar, al año y a los dos años de comenzado el tratamiento, y de la reducción del número de fracturas por año; para las comparaciones se usaron pruebas de la *t*.

Se calculó la incidencia de fracturas antes del inicio del tratamiento con bisfosfonatos como número de fracturas de huesos largos y fracturas vertebrales, en relación con el número de años que transcurrieron desde la primera fractura hasta el comienzo del tratamiento. Igualmente, se calculó la incidencia de fracturas después del inicio del tratamiento con bisfosfonatos como el número de fracturas de huesos largos y de fracturas vertebrales presentes desde el inicio del tratamiento con agentes que inhiben la resorción ósea, y el número de años que transcurrieron entre el inicio de la terapia y la inclusión en el estudio. Se registraron los efectos adversos. Se realizó análisis descriptivo y análisis bivariado con la finalidad de identificar los factores asociados con la eficacia y la seguridad del uso de bisfosfonatos. Los cambios en el z-DMO y en la incidencia de fracturas no tuvieron una distribución normal, de modo que para las comparaciones de los datos cualitativos y cuantitativos se utilizaron pruebas de la *U* de Mann-Whitney y coeficientes rho de Spearman, respectivamente. Los valores menores de 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

Para el estudio se analizaron 32 pacientes asistidos en seis hospitales de España; la OPSJ fue atribuible, en la mayoría de los casos, a enfermedad neurológica o hematológica. En cada paciente, la dosis de bisfosfonatos se estableció sobre la base de las recomendaciones para el tratamiento de la OPSJ.

Se observaron aumentos significativos del z-DMO de columna lumbar al año (-2.46, en comparación con -1.54; $p < 0.001$) y a los dos años (-2.46 respecto de -1.19; $p = 0.001$) luego del inicio del tratamiento, pero las diferencias entre los valores de z-DMO de columna lumbar al año y a los dos años no fueron significativas.

El número de fracturas por año también se redujo significativamente después del inicio del tratamiento (mediana de 1 [rango intercuartílico, RIC: 1 a 2, en comparación con mediana de 0, RIC: 0 a 0.61; $p < 0.001$). La reducción promedio de las fracturas fue de 63.75%. El cambio en el z-DMO de columna lumbar al año de tratamiento fue más pronunciado en los pacientes que podían caminar (1.88, en comparación con 0.55; $p = 0.07$) y se correlacionó, de manera positiva, con el percentil del índice de masa corporal

(IMC) en el momento de comenzado el tratamiento ($\rho = 0.564$; $p < 0.001$).

La reducción del número de fracturas por año fue más importante en los pacientes con incidencia basal más baja de fracturas ($\rho = -0.47$; $p = 0.006$) y en los pacientes con puntaje Z más alto en el momento del inicio del tratamiento ($\rho = 0.525$; $p = 0.07$).

Siete pacientes (22%) presentaron diez efectos adversos leves, entre ellos enfermedad similar a la influenza ($n = 6$) e hipocalcemia asintomática ($n = 4$), todos ellos en sujetos tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa. No se encontraron asociaciones significativas entre los efectos adversos, el sexo, la edad, la enfermedad subyacente, la vía de administración de los agentes que inhiben la resorción ósea u otras variables consideradas en el estudio. Dos pacientes fallecieron durante la investigación por complicaciones de la enfermedad de base.

Se dispone de unas pocas investigaciones en las cuales se analizó la eficacia y la seguridad de los bisfosfonatos en la OPSJ, motivo por el cual el objetivo del presente estudio fue evaluar estos aspectos. Se confirma que el tratamiento con bisfosfonatos es eficaz y seguro en pacientes con estas características.

A pesar del uso frecuente de bisfosfonatos para el tratamiento de la OPSJ y de las recomendaciones para la utilización de estos fármacos en distintas guías de práctica clínica, solo unos pocos estudios evaluaron los efectos de estos fármacos en estos pacientes. En la mayoría de ellos se analizó la utilidad del tratamiento en el contexto de enfermedades específicas primarias, mientras que la valoración de la incidencia de fracturas se incluyó de manera infrecuente. Además, en la mayoría de los estudios se tomaron en cuenta muestras reducidas de pacientes. Los resultados de trabajos previos no han sido categóricos; por ejemplo, en una revisión Cochrane se concluyó que la evidencia era insuficiente para recomendar el uso de estos fármacos en individuos con OPSJ. Trabajos más recientes, en cambio, mostraron aumentos de la DMO valorada con DXA en diferentes grupos de pacientes pediátricos, en coincidencia con los hallazgos obtenidos en el presente estudio realizado en seis hospitales de España. De hecho, en esta ocasión se comprobó un aumento significativo del z-DMO de columna lumbar, sostenido a los dos años. Los resultados de otros ensayos, en cambio, no fueron favorables; por ejemplo, en una investigación no se refirieron diferencias en la incidencia de fracturas en pacientes con osteoporosis primaria, osteoporosis secundaria u osteoporosis asociada con el uso de corticoides, tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa. Se destaca, sin embargo, que hasta el 20% de los sujetos evaluados en ese estudio no reunían los criterios de la ISCD para osteoporosis y que el 12% no había presentado fracturas antes del reclutamiento para el ensayo. En otro trabajo, en cambio, se refirió una reducción significativa de la incidencia de fracturas en niños con parálisis cerebral y osteoporosis secundaria. Los resultados en adultos no siempre son extrapolables a las poblaciones pediátricas; el estadio puberal y las enfermedades subyacentes deben ser tenidos en cuenta

cuando se determinan los efectos del tratamiento con bisfosfonatos en niños. Los efectos adversos serían más frecuentes en el contexto del uso de bisfosfonatos por vía intravenosa, un aspecto de relevancia aun mayor para las poblaciones pediátricas, ya que no existirían diferencias importantes en la eficacia con los preparados para uso oral o por vía intravenosa. Debido al diseño retrospectivo de la investigación no se dispuso de información acerca del aporte de calcio en la dieta o de la actividad física. Además, el seguimiento no tuvo duración suficiente para conocer la eficacia y la seguridad de los bisfosfonatos a largo plazo. A pesar de estas limitaciones, los resultados permiten concluir que estos fármacos constituyen un abordaje apropiado para el tratamiento de la OPSJ.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/172793

8 - Eficacia a Largo Plazo del Tratamiento con Teriparatida en la Osteoporosis Grave

Kontogeorgos G, Krantz E, Landin-Wilhelmsen K y colaboradores

BMC Musculoskeletal Disorders 23(1):1-10, Nov 2022

Las fracturas son una causa importante de morbilidad y mortalidad; a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la osteoporosis sigue siendo una causa común de fracturas, a menudo la primera manifestación clínica de la fragilidad ósea.

La teriparatida ha sido aprobada por la *European Medicines Agency* en 2003 como el primer agente anabólico con eficacia comprobada para el tratamiento de la osteoporosis. La teriparatida reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales por compresión hasta en un 65% y aumenta la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar hasta en un 9%. El fármaco se administra por vía subcutánea una vez por día. Los efectos de la teriparatida sobre la DMO serían similares a los que se logran con el uso de hormona de crecimiento, otro agente anabólico.

Luego de completado el tratamiento contra la osteoporosis con inhibidores de la resorción ósea se recomienda la administración de teriparatida para preservar el hueso formado recientemente. Aunque algunos aspectos relacionados con la seguridad limitaron el uso de la teriparatida, se destaca que los casos de osteosarcoma observados en roedores aparecieron en animales que recibieron dosis muy altas del fármaco; en cambio, no se han referido casos de osteosarcoma en seres humanos tratados con teriparatida.

Las fracturas esqueléticas se asocian con compromiso sustancial de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por su sigla en inglés); el tratamiento con teriparatida se asoció con mejoras rápidas de la HRQoL. En el presente estudio con seguimiento a 10 años se analizaron los efectos de la administración de teriparatida durante 18 meses en promedio (entre 14

y 24 meses); los resultados se comparan con los que se lograron con la administración de inyecciones de placebo durante 18 meses, en el contexto de un ensayo clínico previo, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, con seguimiento a 10 años. Las fracturas y la HRQoL se analizaron en forma basal y 10 años más tarde. Una muestra de la misma ciudad de Suecia fue seguida en paralelo, como grupo de referencia.

El estudio prospectivo y abierto de teriparatida en pacientes con osteoporosis comenzó en 2004. Los resultados con teriparatida se compararon con los del grupo placebo de un estudio previo aleatorizado, a doble ciego, controlado y prospectivo con hormona de crecimiento, indicada en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Para el estudio de seguimiento se seleccionaron de manera aleatoria participantes del proyecto *World Health Organization Monitoring of Cardiovascular* (WHO MONICA) en Gotemburgo, como población de referencia.

Entre 2004 y 2013 se analizaron 40 mujeres de 69 años en promedio con osteoporosis confirmada y al menos una fractura vertebral por compresión. Antes de la administración de teriparatida, el 57% había recibido tratamiento con bisfosfonatos, el 20% había utilizado terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y el 25% utilizó tratamiento con corticoides, en el 8% de los casos terapia de sustitución con hidrocortisona, por insuficiencia hipofisaria. Las pacientes que recibieron teriparatida se incluyeron en el estudio SweFOS, posteriormente renombrado ScanFOS y ExFOS. La teriparatida se administró por vía subcutánea en dosis de 20 µg por día, hasta por dos años. La duración recomendada del tratamiento se modificó de 18 a 24 meses en 2016. Asimismo, se administraron suplementos con 1000 mg de calcio y 800 UI de colecalciferol por día. El mismo endocrinólogo de la *Sahlgrenska University Hospital Endocrine Outpatient Clinic* fue responsable del tratamiento y del seguimiento de las enfermas durante los 10 años, con controles anuales. Según necesidad, las pacientes pudieron recibir bisfosfonatos luego del tratamiento con teriparatida.

Como primer grupo control se analizaron mujeres con osteoporosis posmenopáusica, que habían recibido placebo durante 18 meses (n = 25), en el contexto de un estudio previo con hormona de crecimiento. En ese en aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, las participantes recibieron hormona de crecimiento por vía subcutánea en dosis de 1 UI por día (n = 28), 2.5 UI/día (n = 27) o volúmenes similares de placebo (n = 25). Todas las pacientes recibieron 750 mg de calcio y 400 UI de colecalciferol por día. La terapia de reemplazo hormonal fue un criterio de inclusión, según las guías vigentes en el momento de comenzado el estudio. Según los resultados de la absorciometría de rayos X de energía dual, todas las participantes tenían osteoporosis y, en el grupo placebo, el 14% tenía antecedente de fracturas vertebrales.

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

En 1995, 2400 hombres y mujeres de entre 25 y 64 años fueron seleccionados de manera aleatoria a partir del censo de la ciudad de Gotemburgo e invitados a participar en un estudio internacional, el WHO MONICA, destinado a comparar los factores de riesgo y la incidencia de enfermedades cardiovasculares en 38 poblaciones diferentes de todo el mundo. En Gotemburgo, el investigador principal agregó una evaluación endocrina con determinaciones bioquímicas hormonales y mediciones de la DMO en el cuarto sujeto de sexo masculino de entre 25 y 64 años, en la cuarta mujer de entre 25 y 44 años, y en todas las mujeres de entre 45 y 64 años ($n = 662$), como grupo control para el análisis de enfermedades endocrinas y fracturas. Un total de 608 de 662 participantes permanecían con vida en 2007, y 414 (68%) completaron una nueva evaluación (77% de sexo femenino). Entre los 414 participantes se seleccionó un subgrupo de 233 mujeres, comparables en edad a las pacientes que recibieron teriparatida. El 75% de ellas ($n = 177$) aún vivían en 2020.

Se tuvieron en cuenta las mediciones antropométricas, entre ellas el índice de masa corporal (IMC), y la circunferencia de la cintura y de la cadera. La DMO se determinó con DXA. Las fracturas verificadas radiológicamente se monitorizaron al inicio y en cada control anual, durante 10 años, en pacientes con osteoporosis. Se determinaron los niveles de marcadores de recambio óseo. La calidad de vida se analizó con la *EuroQol-5 Dimensions Visual Analogue Scale*. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t*, de Fisher o de Mann-Whitney, según el caso. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Veinte de las 40 mujeres (69 años en promedio al inicio del estudio) completaron los 10 años de seguimiento en el estudio de teriparatida; 14 pacientes (35%) fallecieron durante la observación.

Todas las mujeres en el estudio de teriparatida tenían, al menos, una fractura vertebral por compresión al inicio del estudio, según los criterios de inclusión. La frecuencia de fracturas declinó durante el seguimiento con teriparatida, de 100% a 35% ($p < 0.0001$), alcanzado índices similares a los de la muestra de la población. Se detectaron fracturas en el 25% de los participantes del WHO MONICA al inicio y en el 28% a los 10 años de seguimiento, sin diferencias significativas.

Trece de 20 mujeres (65%) que completaron el seguimiento después del tratamiento con teriparatida no presentaron ninguna otra fractura, mientras que 7 de ellas (35%) tuvieron una o más fracturas, entre 1.5 y 10 años después de comenzado el tratamiento con teriparatida: cuatro fracturas vertebrales por compresión, tres de antebrazo, dos de brazo, una de cadera y una fractura de costilla. Cinco participantes presentaron fractura de cadera antes de la inclusión; durante el seguimiento, un paciente tuvo una

fractura de costilla a los nueve años de comenzado el tratamiento y uno tuvo una nueva fractura de cadera, 1 año y 8 meses después del inicio del tratamiento. Entre las 11 pacientes que fallecieron después de comenzado el tratamiento, cinco tuvieron fracturas de cadera, además de fractura de costilla y de brazo.

Todas las pacientes del grupo control del estudio con hormona de crecimiento fueron sometidas a radiografía de columna al inicio y a los 18 y 36 meses; para la estimación de la altura del cuerpo vertebral se utilizó el puntaje de Genant. No se observaron nuevas fracturas vertebrales por compresión ni cambios significativos en las fracturas periféricas en el grupo placebo del estudio, durante el seguimiento.

El tratamiento con teriparatida se asoció con aumento significativo de la DMO de cuello femoral ($p = 0.03$ respecto de los valores basales) y de columna lumbar ($p < 0.001$) al año y medio, pero la DMO disminuyó con posterioridad, y no se observaron diferencias significativas entre los valores obtenidos al final y los valores de inicio. La DMO de columna lumbar aumentó también en los pacientes que recibieron placebo ($p < 0.001$ respecto de los valores basales) después de 1.5 años; este efecto, en cambio, no se observó en el cuello femoral ($p = 0.13$). Se registró un número comparable de mujeres tratadas con otros agentes específicos para la osteoporosis, después del uso de teriparatida o placebo.

La calidad de vida fue más desfavorable en las pacientes con osteoporosis antes del tratamiento con teriparatida (mediana de 51 mm), en comparación con la población del WHO MONICA (mediana de 80 mm; $p < 0.0001$). Los puntajes en la EQ5D-VAS no mejoraron luego de la administración de teriparatida ($p = 0.78$) o a los 10 años de seguimiento, después de comenzado el tratamiento con teriparatida ($p = 0.69$).

Cinco pacientes manifestaron efectos adversos poco después de comenzado el tratamiento con teriparatida y no completaron el estudio. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor en las extremidades, mareos y fatiga. Una paciente falleció por infarto agudo de miocardio antes de terminar el tratamiento. Luego de la administración de teriparatida, 15 pacientes recibieron tratamiento con bisfosfonatos y uno recibió denosumab, según la DMO o el antecedente de fracturas. En total, el 80% de los participantes recibieron agentes específicos para la osteoporosis, luego del tratamiento con teriparatida. La necesidad de indicación de nuevos tratamientos se valoró en cada control anual; en términos comparativos, el 4.5% de la población del WHO MONICA comenzó el tratamiento con agentes contra la osteoporosis durante el seguimiento.

En el presente estudio se comunican los resultados a 10 años de un estudio de seguimiento, después de un ensayo abierto y prospectivo con teriparatida, en dosis de 20 μg por día por vía subcutánea, durante 18 meses en promedio, en 40 mujeres de 69 años en promedio, con osteoporosis y fracturas vertebrales por compresión. Se demuestra que el uso de teriparatida reduce la prevalencia de fracturas a niveles similares a los que

se registran en la población general, a los 10 años de seguimiento (de 100% a 35%).

Aunque las pacientes con osteoporosis refirieron calidad de vida reducida, el tratamiento con teriparatida no mejoró ningún dominio del cuestionario de calidad de vida.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/172795

9 - Evaluación de la Densidad Ósea y la Masa Muscular Esquelética después de la Gastrectomía en Manga mediante Tomografía Computarizada

Kai K, Fujiwara T, Nakashima Y y colaboradores

Bone Reports 18(101661):1-6, Feb 2023

En numerosos países del mundo, como Japón, las cirugías bariátricas y metabólicas se realizan cada vez con mayor frecuencia, como consecuencia de la prevalencia creciente de obesidad. Las cirugías bariátricas, como la gastrectomía en manga (GM) y la cirugía de derivación gástrica en Y de Roux son procedimientos comúnmente realizados en pacientes con obesidad moderada a grave. Estas intervenciones, sin embargo, se asocian con cambios en el metabolismo óseo, y es posible que la derivación gástrica en Y de Roux se asocie con reducción más importante de la densidad ósea, en comparación con la GM. Asimismo, la derivación gástrica puede ocasionar malabsorción, deficiencia de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario, mientras que la GM ejercería menos efectos sobre los marcadores del metabolismo óseo, como los niveles séricos de calcio y de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D). Sin embargo, debido a que en algunos estudios con pacientes sometidos a GM se indicaron suplementos con calcio y vitamina D en el posoperatorio, los efectos precisos de este tipo de cirugía bariátrica sobre el metabolismo óseo no se conocen con exactitud.

La GM podría afectar la densidad mineral ósea (DMO); algunos grupos refirieron una disminución de la DMO en columna lumbar, fémur proximal y cuello femoral, como también pérdida de la masa muscular, mientras que en otras investigaciones no se observaron cambios en la DMO de columna lumbar, en pacientes sometidos a GM.

La DMO se correlaciona con el riesgo de fracturas; en pacientes con obesidad grave sometidos a GM, la DMO por lo general se determina por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, densitometría). Sin embargo, luego de la pérdida importante de peso, la DXA puede mostrar cambios que no reflejan precisamente la DMO, de modo que la DXA podría no ser el mejor método para conocer los cambios de la DMO luego de las cirugías bariátricas. En la tomografía computarizada (TC) se realizan ajustes automáticos del tiempo de exposición, según el tamaño corporal. Los resultados se expresan

en unidades Hounsfield (UH). Debido a que existe una fuerte correlación entre la DXA y las UH en las TC abdominales, se considera que la TC es un procedimiento adecuado para conocer con precisión los cambios de la DMO luego de las cirugías bariátricas. Hasta la fecha, sin embargo, no se dispone de datos al respecto para pacientes con obesidad grave, sometidos a GM. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue determinar los efectos de la GM sobre la DMO, la densidad muscular del psoas y el área transversal del psoas mediante el análisis retrospectivo de datos de las TC, en pacientes con obesidad grave.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes consecutivos, sometidos a GM en el *Kyushu University Hospital* entre el 1 de marzo de 2012 y el 31 de mayo de 2019. Se tuvieron en cuenta los parámetros demográficos (edad en el momento de la cirugía, sexo, peso corporal, índice de masa corporal [IMC]), comorbilidades y resultados en el estudio de sangre antes y después de la cirugía bariátrica, entre ellos niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), calcio y fósforo. Se analizaron las TC abdominales realizadas antes y después de la GM.

Todos los pacientes fueron sometidos a restricciones calóricas; no se indicaron suplementos de calcio y vitamina D de manera sistemática, pero se recomendaron suplementos en los pacientes con niveles séricos reducidos de calcio. Durante la internación, los participantes fueron sometidos a rehabilitación posoperatoria individualizada.

Entre marzo de 2012 y mayo de 2019 se analizaron 164 pacientes con obesidad grave, sometidos a cirugías metabólicas y bariátricas, realizadas según los criterios de los *National Institutes of Health* (NIH), es decir $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$, o $> 35 \text{ kg/m}^2$ en los pacientes con comorbilidades. Se realizó TC al año de la cirugía en 93 pacientes; para el presente estudio solo se consideraron los enfermos sometidos a GM, de modo que se excluyeron los ocho sujetos en quienes se realizó derivación gástrica en Y de Roux. Para un total de 86 pacientes se dispuso de TC abdominales, antes y después de la cirugía. Ningún enfermo recibía tratamiento para la osteoporosis.

Para la valoración de la DMO se utilizaron las UH, obtenidas de las TC realizadas antes y después de la GM. Se realizó TC cuantitativa en todos los pacientes. Se calculó el valor promedio de UH en una región elíptica de interés, confinada al espacio medular del cuerpo vertebral. Las regiones de interés se determinaron a nivel de L2-L4; se obtuvo el promedio de UH para el cuerpo vertebral en L2, L3 y L4. Las TC se realizaron antes de la GM y en promedio 1.2 años después de la cirugía. Para la cuantificación de la masa de músculo esquelético se calculó el índice de masa muscular del psoas (IMMP), en cm^2/m^2 .

Las variables continuas se compararon con pruebas de la *t* o de la *U* de Mann-Whitney, según el caso; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Fueron analizados 86 pacientes consecutivos sometidos a GM. La edad promedio en el momento

de la cirugía fue de 46.3 años (rango de entre 18 y 76) años. El 41% de los pacientes ($n = 35$) eran hombres y el 59% ($n = 51$) eran mujeres; los IMC promedio fueron de 44.1 (entre 34.8 y 59.3) y de 41.6 (entre 35.1 y 61.9) kg/m^2 , respectivamente. El 85%, 74% y 77% de los participantes presentaban diabetes, hipertensión arterial e hiperlipidemia, respectivamente.

El peso corporal promedio se redujo de manera significativa en hombres (131. kg, en comparación con 98.1 kg, $p < 0.01$) y en mujeres (102.4 kg, respecto de 74.0 kg, $p < 0.01$); asimismo, el IMC disminuyó significativamente en hombres (43.6 kg/m^2 , en comparación con 33.0 kg/m^2 antes de la cirugía; $p < 0.01$) y en mujeres (41.6 kg/m^2 , respecto de 30.1 kg/m^2 , $p < 0.01$).

Se ha señalado que la cirugía bariátrica, en pacientes con obesidad y diabetes, sería más eficaz que la terapia médica intensiva, indicada de manera exclusiva. En un estudio, en los pacientes con diabetes, el mayor contenido de grasa se asoció con niveles más altos de HbA_{1c} , y la composición corporal ejerció efectos favorables sobre la concentración de HbA_{1c} . Por lo tanto, en este estudio se determinaron los niveles prequirúrgicos de HbA_{1c} ; se observó que la concentración promedio de HbA_{1c} mejoró significativamente tanto en hombres (7.1 respecto de 5.7, $p < 0.01$) como en mujeres (7.0, respecto de 5.8, $p < 0.01$). Los niveles séricos de calcio y fósforo permanecieron sin cambios, antes y después de la cirugía.

No se observaron diferencias significativas en los promedios de los valores de UH preoperatorios y posquirúrgicos en el cuerpo vertebral de L2 a L4 (hombres, $p = 0.43$; mujeres, $p = 0.33$). Sin embargo, en el análisis de la masa muscular, el IMMP promedio para hombres disminuyó de manera significativa de 7.4 (entre 4.4 y 12.3) cm^2/m^2 a 6.4 (entre 2.1 y 11.0) cm^2/m^2 ($p < 0.01$). Para las mujeres, el IMMP promedio también se redujo de manera significativa de 4.6 (entre 2 y 8.3) cm^2/m^2 a 3.7 (entre 1.4 y 7.7) cm^2/m^2 ($p < 0.01$).

En la valoración de la calidad muscular del psoas, los promedios de los valores de UH a nivel de L3, antes y después de la GM en hombres y mujeres, no mostraron diferencias significativas (hombres: 59.5 a 54, $p = 0.07$; mujeres: 54.2 a 52, $p = 0.32$).

La GM es el procedimiento quirúrgico que se realiza con mayor frecuencia para reducir el peso corporal y para el tratamiento de las complicaciones metabólicas asociadas, en pacientes con obesidad moderada a grave. Sin embargo, la GM se acompaña de efectos sobre el sistema musculoesquelético. Para el presente estudio se consideraron los datos de la TC cuantitativa, para conocer los efectos de la GM sobre la masa ósea y la masa muscular.

En el análisis con los datos tomográficos, las UH de columna lumbar y de músculo psoas no

disminuyeron de manera significativa, luego de la cirugía, en comparación con los valores obtenidos en el preoperatorio. Sin embargo, el IMMP disminuyó considerablemente. Los hallazgos también indican que la GM mejora de forma muy pronunciada las mediciones antropométricas, sin ocasionar cambios en los niveles séricos de calcio y fósforo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/172799

10 - Osteoporosis Inducida por Corticoides: Efectos del Pasaje de Bisfosfonatos a Terapia Semanal con Teriparatida

Nanki T, Kawazoe M, Kono H y colaboradores

Journal of Clinical Medicine 12(1):1-14, Dic 2022

La prevalencia estimada de tratamiento con corticoides por vía oral, asociados con efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y antiproliferativos, está entre el 0.5% y el 17% de la población adulta, con valores más altos en personas de más de 70 años. Los niveles incluso levemente aumentados de corticoides en sangre se asocian con efectos muy deletéreos sobre el hueso, con riesgo incrementado de fracturas y de pérdida de hueso trabecular.

La osteoporosis inducida por corticoides (OPC) es la principal forma de osteoporosis secundaria entre adultos jóvenes, y la causa iatrogénica más frecuente de osteoporosis. La OPC se caracteriza por la pérdida rápida de masa ósea, desde los primeros meses hasta el año, como consecuencia del aumento de la resorción ósea; luego, la progresión es lenta y obedece al compromiso de la formación de hueso. Los pacientes que reciben corticoides por vía sistémica en el contexto de tratamientos inmunosupresores para enfermedades oncológicas o reumáticas y enfermedad inflamatoria intestinal, al igual que los sujetos con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica que utilizan por períodos prolongados corticoides por vía inhalatoria presentan con frecuencia OPC.

La parathormona (PTH) y su análogo, la teriparatida (PTH recombinante humana), mejoran la microarquitectura esquelética, con aumento de la formación de hueso y con reparación de los defectos de la arquitectura ósea. En un estudio con pacientes con OPC se confirmó la eficacia de la PTH para la prevención de fracturas vertebrales, no así de fracturas no vertebrales. Si bien los bisfosfonatos constituyen la terapia de primera línea en pacientes con OPC, la teriparatida diaria constituye la opción terapéutica de segunda línea; sin embargo, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de teriparatida en pacientes con OPC establecida que requieren tratamiento prolongado con corticoides.

Si bien la terapia concomitante con bisfosfonatos y teriparatida debería evitarse debido a que los

primeros reducen la actividad anabólica de la teriparatida, la terapia secuencial podría generar efectos esqueléticos favorables; no obstante, se dispone de poca información en este sentido. Más aún, solo unos pocos estudios analizaron la eficacia del tratamiento semanal con teriparatida en pacientes con OPC tratados previamente con bisfosfonatos. El uso semanal de teriparatida se asocia con algunas ventajas particulares, respecto del tratamiento diario. Por ejemplo, la mayor porosidad cortical solo se observa con la teriparatida diaria, pero no semanal, de dosis equivalentes del fármaco, y las inyecciones semanales de teriparatida se acompañan de cambios sostenidos de los marcadores de recambio óseo.

El objetivo del presente estudio fue conocer los efectos del pasaje del tratamiento con bisfosfonatos a teriparatida semanal durante 72 semanas, en pacientes que presentan pérdida de la DMO en el contexto del tratamiento con bisfosfonatos.

El estudio aleatorizado, abierto y de grupos paralelos se realizó en 23 centros de Japón. El reclutamiento comenzó en agosto de 2016 y finalizó en agosto de 2018; los controles de seguimiento se realizaron a las 24, 48, 72, 108 y 144 semanas después de la valoración basal. Se analizaron pacientes con enfermedades reumáticas que habían recibido prednisolona en dosis ≥ 5 mg/día durante seis meses como mínimo, y bisfosfonatos durante el mismo período, con un puntaje T de DMO en columna lumbar o fémur proximal ≤ -2.0 , o ≤ -1.0 con antecedente de fracturas por fragilidad en el contexto del uso de corticoides.

Los participantes fueron aleatoriamente asignados (1:1) a tratamiento con bisfosfonatos (grupo B) o a tratamiento semanal con teriparatida (grupo T); en la asignación a los grupos se tuvo en cuenta la edad (≥ 65 años, respecto de < 65 años), el sexo, la dosis de corticoides al inicio del estudio (≥ 15 mg/día o < 15 mg/día en equivalentes de prednisolona) y el puntaje T de la DMO (≥ -2.5 respecto de < -2.5). Los pacientes del grupo B continuaron el tratamiento con el mismo bisfosfonato que usaban, mientras que en el grupo T se incluyeron participantes que interrumpieron el uso de bisfosfonatos y que comenzaron el tratamiento con teriparatida por vía subcutánea en dosis de 56.5 μ g una vez por semana; la terapia se interrumpió después de 72 semanas, momento en el cual se retomó el uso de bisfosfonatos hasta la semana 144. El tratamiento con corticoides se mantuvo; la dosis se ajustó según la evolución clínica de los pacientes. Se indicaron suplementos de calcio y vitamina D.

El criterio principal de valoración de eficacia fue la DMO de columna lumbar y de fémur proximal en la semana 72, valorada con absorciometría de rayos X de energía dual. Los criterios secundarios de valoración fueron la DMO de columna lumbar (L1 a L4) y de fémur proximal (cuello, trocánter y total) en la semana 144, y el valor promedio de adultos jóvenes (*young adult mean* [YAM]), es decir la DMO de mujeres sanas de entre 20 y 44 años

(100%). Se determinaron los niveles séricos de fosfatasa ácida resistente a tartrato (*tartrate-resistant acid phosphatase 5b* [TRACP 5b]) y osteocalcina, así como la concentración urinaria de telopeptido aminoterminal de colágeno tipo 1 (Ntx).

Los análisis estadísticos se realizaron en la población por protocolo (PPP), es decir en los pacientes con determinación de la eficacia en al menos dos de cuatro momentos durante el seguimiento, y en la población con intención de tratamiento (PIT), es decir con la exclusión de los pacientes que interrumpieron el protocolo antes de la semana 72 de tratamiento, que fallecieron o que fueron derivados a otra institución.

Las diferencias entre los grupos se analizaron con pruebas de Fisher (variables categóricas) o de la U de Mann-Whitney (variables continuas). Se realizaron análisis de variables múltiples con modelos lineales mixtos, sobre la base de los datos de la PIT, para determinar las posibles asociaciones entre el porcentaje promedio de cambio de la DMO de L1 a L4 y de fémur proximal y las variables analizadas. Para los datos faltantes se aplicó el método de arrastre de la última observación. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Se registraron 44 pacientes, pero uno del grupo T abandonó el protocolo antes de comenzar el tratamiento, de modo que la población para el análisis de seguridad abarcó 43 pacientes (22 en el grupo B y 21 en el grupo T). Las características basales fueron semejantes en los integrantes de los dos grupos. Los enfermos tenían entre 36 y 87 años, con una edad promedio de 68.2 años; se evaluaron 8 hombres y 35 mujeres, 31 de ellas posmenopáusicas. En el momento del reclutamiento, la dosis de corticoides fue similar en los dos grupos (grupo B, 5.9 mg/día; grupo T, 7.1 mg/día). La duración promedio del tratamiento con corticoides fue de 90.0 meses, en tanto que para los bisfosfonatos fue de 51.3 meses.

En el momento del reclutamiento, la DMO de columna lumbar fue de 0.828 g/cm² (YAM, 81%) en el grupo B y de 0.826 g/cm² (YAM, 81.143%) en el grupo T; la DMO de fémur proximal (total) fue de 0.689 g/cm² (YAM, 78.182%) en el grupo B, y de 0.661 g/cm² (YAM, 75.095%) en el grupo T.

Si bien el cambio promedio de la DMO de columna lumbar, no así de fémur proximal, fue numéricamente mayor después del tratamiento con teriparatida, respecto del tratamiento continuo con bisfosfonatos, la diferencia no fue estadísticamente significativa en el transcurso del estudio.

El porcentaje promedio de cambio de la DMO en columna lumbar (L1-L4) después de 72 semanas de tratamiento, respecto de los valores basales en la PPP, fue de 0.5% en el grupo B, y de 4.1% en el grupo T ($p = 0.209$). Aunque la DMO tendió a ser más alta en el grupo T, respecto del grupo B, la diferencia no fue estadísticamente significativa. No

se observaron diferencias aparentes entre los grupos en el porcentaje promedio de cambio en la DMO de fémur proximal (0.6% en el grupo B, en comparación con 0.5% en el grupo T; $p = 0.572$) en la semana 72.

El porcentaje promedio de cambio de la DMO de columna lumbar en la semana 72, luego de iniciado el tratamiento, fue significativamente más alto en el grupo T respecto del grupo B ($p = 0.014$ en comparación con los valores basales), en la PIT. En el fémur proximal (trocánter), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, la DMO fue numéricamente mayor en el grupo T. Más aún, el porcentaje promedio de cambio en la DMO a las 144 semanas fue significativamente más elevado en el grupo T, en comparación con el grupo B ($p = 0.038$, respecto de los valores basales).

Los niveles de osteocalcina aumentaron significativamente en el grupo T, respecto del grupo B, en las semanas 24 y 72. En cambio, no se observaron cambios significativos en los niveles séricos de TRACP-5b o la concentración urinaria de NTx en ninguno de los grupos.

Por último, se analizó la eficacia del tratamiento en la PIT con modelos lineales mixtos. Aunque los cambios en la DMO y el YAM para columna lumbar y fémur proximal fueron más importantes en el grupo T que en el grupo B, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El porcentaje promedio de cambio en la DMO de fémur proximal (trocánter; coeficiente de regresión = 0.035; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.007 a 0.063; $p = 0.02$) y en los valores YAM (coeficiente de regresión = 0.046; IC 95%: 0.008 a 0.084; $p = 0.0230$) en el grupo T fueron significativamente más altos que en grupo B.

Se observaron efectos adversos en el 74% de los pacientes (133 eventos; 75 en el grupo B y 58 en el grupo T). El número total de efectos adversos graves hasta la semana 44 fue de 21 (15 en el grupo B y 6 en el grupo T). El número total de eventos relacionados con cada fármaco fue de 38 (2 en el grupo B, y 36 en el grupo T) en 11 pacientes (2 en el grupo B, y 11 en el grupo T). Los efectos adversos tendieron a ser más frecuentes en el grupo de teriparatida; los efectos adversos vinculados con este agente fueron náuseas, cefaleas, mareos, fiebre y fatiga.

El porcentaje acumulado de nuevas fracturas, en las 72 semanas de seguimiento, fue de 15.4% (6 de 33): 18.2% en el grupo B y 11.8% en el grupo T, con aumento a un total de 20.5%: 22.7% y 17.6%, en el mismo orden, en la semana 144. Se registró una incidencia más alta de nuevas fracturas en el grupo B, respecto del grupo T, en las semanas 72 y 144; aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, la incidencia fue numéricamente mayor en el grupo T.

En la práctica diaria, un porcentaje considerable de pacientes con OPC presenta DMO reducida a pesar de la terapia con bisfosfonatos. En el presente estudio realizado en el entorno asistencial con pacientes con OPC, el cambio promedio de la DMO fue numéricamente más importante en el grupo T, respecto del grupo B, pero las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas. La incidencia de nuevas fracturas fue más alta en el grupo B, a las 72 semanas y también a las 144 semanas. El cambio promedio de la DMO de trocánter fue significativamente más importante en el grupo T, respecto del grupo B. Por lo tanto, los hallazgos de esta investigación demuestran que el cambio de bisfosfonatos a terapia semanal con teriparatida se asocia con aumento de la DMO en columna lumbar y en cadera y con reducción del riesgo de nuevas fracturas, en comparación con la continuidad del tratamiento con bisfosfonatos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/172806

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 21 (2023) 29

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma Aclaración

Las solicitudes de archivos, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Fisiopatología de las osteopatías fragilizantes	● J. L. Ferretti, Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina; e-mail: jlferretti@arnet.com.ar
1	Relación entre la Prevalencia y el Riesgo...	● Dr. J. Liu. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou, China
2	Nuevas Formulaciones de Bisfosfonatos Orales ...	● Dr. C. Cooper. MRC Lifecourse Epidemiology Centre, University of Southampton, Southampton, Reino Unido
3	Eficacia y Seguridad de los Tratamientos...	● Dr. D. Kansagara, VA Portland Health Care System Center to Improve Veteran Involvement in Care (CIVIC), Portland, Oregon, EE.UU.
4	Necesidad de Distinguir Umbrales Diagnósticos...	● Dr. J. A. Kanis. University of Sheffield Medical School, Sheffield, Reino Unido; WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging, Lieja, Bélgica
5	Tratamiento de la Osteoporosis en Pacientes...	● Dr. A. Gupta. Consultant Physician in Medicine and Elderly Care, Glangwili Hospital, Carmarthen, Reino Unido
6	Fracturas Sacras por Fragilidad	● Dr. J. R. Andresen. Medical School, Sigmund Freud University, Viena, Austria
7	Efectos de los Bisfosfonatos en la Osteoporosis...	● Dra. R. Galindo Zavala. Unidad de Pediatría, Sección Reumatología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil de Málaga, Málaga, España
8	Eficacia a Largo Plazo del Tratamiento...	● Dr. G. Kontogeorgos. Department of Medicine, Section for Geriatrics and Emergency Medicine, Sahlgrenska University Hospital/Östra, Gotenburgo, Suecia
9	Evaluación de la Densidad Ósea y la Masa...	● Dr. T. Fujiwara. Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu, Japón
10	Osteoporosis Inducida por Corticoides: Efectos...	● Dr. T. Nanki. Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Tokio, Japón

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas 21 (2023) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles afirmaciones con respecto a la enfermedad del hígado graso no alcohólico son verdaderas?	A) Se define como la esteatosis de más del 5% de las células hepáticas en ausencia de otras causas de enfermedad hepática. B) Abarca desde la esteatosis hepática simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la EHNA con fibrosis y la cirrosis. C) La EHNA, cuando evoluciona a cirrosis, puede progresar a carcinoma hepatocelular. D) Se cree que la EHNA desempeña un papel importante en la cirrosis criptogénica. E) Todas son correctas.
2	¿En qué caso se recomienda el uso de bisfosfonatos orales?	A) Terapia de primera línea en pacientes con osteoporosis confirmada y alto riesgo de fracturas o antecedentes de fractura por fragilidad de la columna vertebral o la cadera. B) Después de la terapia de formación ósea para evitar que se pierdan los beneficios alcanzados. C) Para reducir el riesgo inmediato de fracturas asociado con la interrupción de la terapia con denosumab. D) Todas las respuestas anteriores son correctas. E) Ninguna es correcta.
3	Señale el enunciado correcto para los tratamientos contra la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas:	A) Los bisfosfonatos y el denosumab reducen significativamente el riesgo de fracturas de cadera. B) Los bisfosfonatos y el denosumab reducen significativamente el riesgo de otras fracturas clínicas. C) Los bisfosfonatos y el denosumab reducen significativamente el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas. D) Algunas terapias secuenciales serían más eficaces que los bisfosfonatos, en pacientes particulares. E) Todos los enunciados son correctos.
4	¿Cuál de las siguientes aseveraciones con respecto a la osteoporosis es falsa?	A) Una densidad mineral ósea (DMO) menor o igual a -2.5 desviaciones estándar (DE) por debajo del valor de referencia es diagnóstico de osteoporosis. B) El valor de referencia es la DMO de mujeres sanas premenopáusicas. C) La referencia no es válida para hombres. D) Todas son falsas. E) Ninguna es falsa.
5	¿Cuál es el marcador más sensible para determinar trastorno óseo y mineral en la enfermedad renal crónica temprana?	A) El puntaje FRAX. B) El valor sérico de calcio. C) El valor sérico de fosfato. D) La fosfatasa alcalina específica de hueso. E) El nivel sérico de parathormona (PTH).

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas son correctas.	Todas las afirmaciones son correctas.	E
2	Todas las respuestas anteriores son correctas.	Las guías de práctica clínica actuales recomiendan el uso de bisfosfonatos orales como terapia de primera línea en pacientes con osteoporosis confirmada y alto riesgo de fracturas o antecedentes de fractura por fragilidad de la columna vertebral o la cadera, después del tratamiento de formación ósea para evitar que se pierdan los beneficios alcanzados, y para reducir el riesgo inmediato de fracturas asociado con la interrupción de la terapia con denosumab.	D
3	Todos los enunciados son correctos.	En una revisión sistemática con metanálisis en red del <i>American College of Physicians</i> , estos fueron algunos de los hallazgos encontrados:	E
4	La referencia no es válida para hombres.	La OMS definió la osteoporosis como una DMO menor o igual a 2.5 DE por debajo del valor promedio de DMO en mujeres sanas premenopáusicas. Esta referencia es también válida para hombres mayores de 50 años.	C
5	El nivel sérico de PTH.	El nivel de PTH sérica es el marcador más sensible para detectar trastorno metabólico óseo y mineral en la enfermedad renal crónica temprana. Se observan niveles elevados en pacientes con tasa de filtrado glomerular $> 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. El aumento de los niveles de PTH, junto al descenso de los valores de vitamina D, son las primeras alteraciones en el metabolismo halladas en dicha enfermedad, mientras que los niveles séricos de calcio y de fosfato tienden a permanecer en rangos normales hasta etapas más avanzadas.	E