

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 17, Nº 3 - septiembre / diciembre 2021

Indizada en SCImago, EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases



A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)

ISSN 1669-8975 (Print);
ISSN 1669-8983 (Online)
Revista Cuatrimestral
Rosario, Santa Fe, Argentina
www.osteologia.org.ar

Proteja los huesos de sus pacientes *con* Prolia®



Prolia® está indicado para:

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas
y en hombres con riesgo elevado de fracturas ¹

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión
hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo
elevado de fracturas ¹

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con el
tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides
en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas ¹



**Material dirigido exclusivamente a profesionales de la Salud,
está prohibida su reproducción y/o distribución**

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L. Italia 415, 2º Piso
B1638 BMC, Vicente López, Buenos Aires, Argentina | www.amgen.com.ar

La información de prescribir aprobada se encuentra disponible en vademécum
ANMAT o en el siguiente código QR:

Referencia: 1. Disposición ANMAT N° DI-2020-3282-APN-ANMAT#MS





Oravil®

VITAMINA D3



LÍNEA ORAVIL: LA MÁS AMPLIA VARIEDAD ACORDE A SU NECESIDAD

Oravil®

VITAMINA D3



Presentación:
Envases
conteniendo
1 frasco ampolla
bebible por 2 ml.

Oravil® CB

VITAMINA D3 • CÁPSULAS BLANDAS
100.000 UI



Presentación:
Envases
conteniendo
1 y 2 cápsulas
blandas.

Oravil®

GOTAS
VITAMINA D3



Presentación:
Envases
conteniendo
1 frasco gotero
por 6 ml.

Osteofortil®
Teriparatida

Reconstruimos mucho más
que los huesos.

AGENTE OSTEOFORMADOR APROBADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE FRACTURA.

**TERIPARATIDA,
ÚNICO AGENTE
OSTEOANABÓLICO**



Osteofortil®
Teriparatida

Osteofortil® estimula preferentemente la actividad osteoblástica sobre la osteoclástica generando la formación nueva de hueso.

Gran eficacia en la reducción de fracturas osteoporóticas vertebrales y no vertebrales.

Osteofortil® reduce significativamente el riesgo de fracturas.¹

84%

Reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales.²

53%

Reducción de riesgo de fractura no vertebral.²

94%

Reducción del riesgo de múltiples fracturas vertebrales.²

62%

Reducción del riesgo de fracturas no vertebrales en las principales localizaciones.²

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 30 jeringas prellenadas con 20 mcg de teriparatida cada una. **INDICACIONES:** Mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa. Mujeres posmenopáusicas y varones con osteoporosis severa. Pacientes que reciben terapia con corticoides en forma crónica. Mujeres mayores de 65 años con Tscore <-2.5 y fractura vertebral previa.

Bio
es Vida®

Programa de Servicio al Paciente

☎ 0800-666-2527

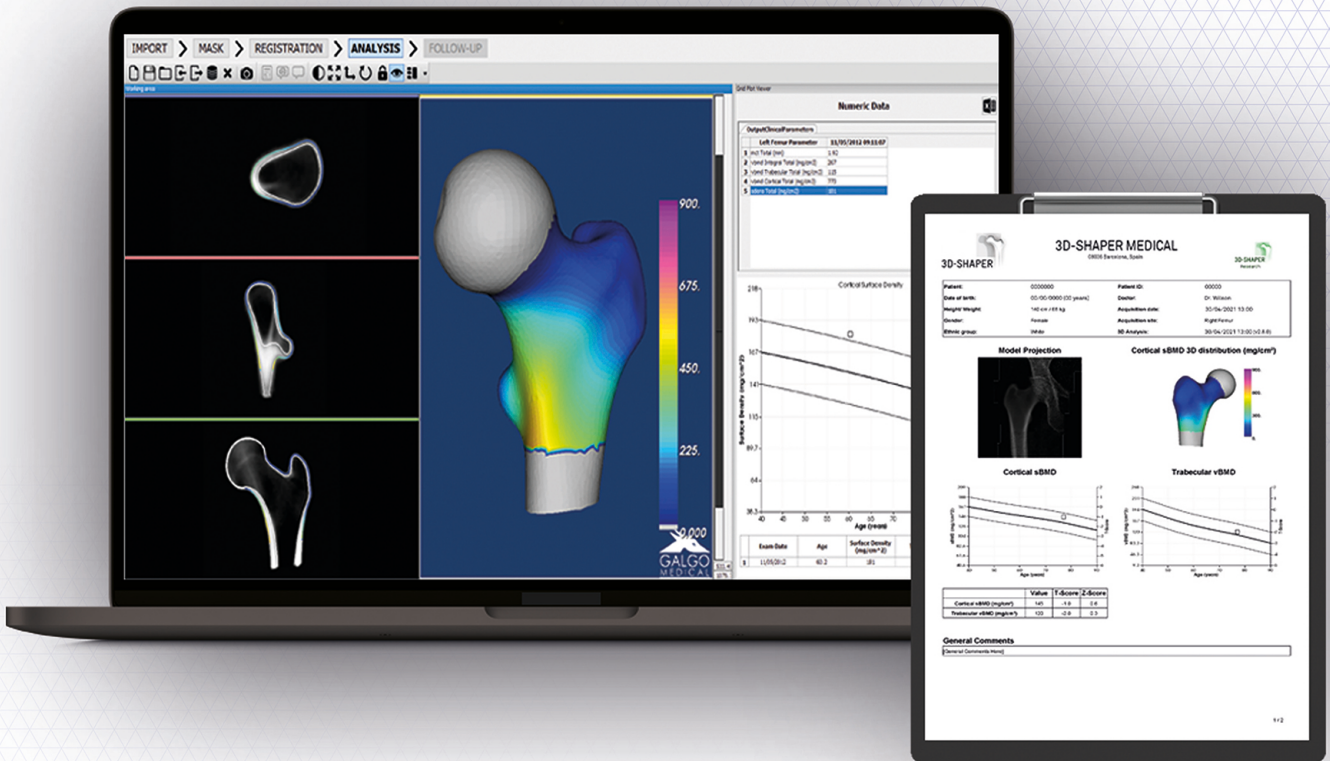
📞 (011) 3893-3040

www.bioesvida.com.ar

3D-SHAPER



Analiza el hueso trabecular y cortical a partir de la DEXA



VISUALICE

la forma y la densidad femoral en 3D



MIDA

la densidad trabecular y cortical



MONITORICE

la respuesta al tratamiento



REALCE

sus estudios clínicos con análisis de datos avanzados



OBTENGA

nuevos resultados a partir de datos retrospectivos



TRIP D3

VITAMINA D3
(COLECALCIFEROL) 100.000 UI

**Craveri tiene el agrado de invitarlos a ver
2 videos de altísimo nivel Académico:**

**Simposio de Craveri en el Congreso de Medicina Interna, de la SAM:
"VITAMINA D - TRES MIRADAS"**

PRIMER BLOQUE

Dra. Alicia Bagur

TEMA:

**Usos clásicos
de la vitamina D**

SEGUNDO BLOQUE

Dra. Lorena Brance

TEMA:

**Últimas publicaciones
de Vitamina D y Diabetes**

TERCER BLOQUE

Dr. Walter Manucha

TEMA:

**¿Qué sabemos de la relación
entre COVID-19 y Vitamina D?**

Mirala a través del canal de Craveri en YouTube:
<https://www.youtube.com/user/CraveriSAIC>
Simposio Vitamina D - 3 Miradas
o Escaneando el siguiente código QR.



INFOGRAFÍA: Vitamina D y sistema inmune

**Descripción: La Dra. Diana González nos explica, mediante esquemas gráficos,
cuál es el potencial aporte en la prevención y terapéutica del COVID-19.**

Mirala a través del canal de Craveri en YouTube:
<https://www.youtube.com/user/CraveriSAIC>
Infografía Vitamina D - Dra. Diana González
o Escaneando el siguiente código QR.





LUNAR[®]

enCORE

Nueva Versión 18



3D-SHAPER

3 en 1
TBS **iNsight**[®]
Easy access to bone microarchitecture



0810-333-6978

WhatsApp: +54 9 11-4164-4482

Web: www.osteomedical.com.ar

Mail: ventas@osteomedical.com.ar

 **osteomedical**
Densitometría Ósea

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral



Fotografía de una clase en la antigua Facultad de Medicina cuando todavía estaba en la calle Córdoba, donde actualmente se encuentra la Facultad de Ciencias Económicas. En ella se ven solo cuatro mujeres entre la gran mayoría de alumnos varones. La fecha de la fotografía se estima entre 1905 y 1910 y fue cedida gentilmente por el doctor César Gotta.

VOL. 17, Nº 3

septiembre / diciembre 2021

ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)

www.osteologia.org.ar

Rosario, Santa Fe, Argentina

Indizada en SCImago, EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 17, Nº 3

septiembre / diciembre 2021

ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)

www.osteologia.org.ar

Rosario, Santa Fe, Argentina

Aparición: cuatrimestral

Editores responsables:

Virginia Massheimer: Cátedra Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, Bahía Blanca (B8000ICN), Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Fernando Saravi: Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Servicio de Densitometría, Fundación Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza. Instituto Balseiro, Comisión Nacional de Energía Atómica, Universidad Nacional de Cuyo, San Carlos de Bariloche, Río Negro. Argentina.

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

DOMICILIO LEGAL: 9 de julio 1324, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina

www.aaomm.org.ar / info@aaomm.org.ar

Perfil de la revista

Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Actualizaciones en Osteología acepta para su publicación trabajos redactados en español o en inglés, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la osteología y el metabolismo mineral que puedan considerarse de utilidad e interés para nuestra comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos de uniformidad para el envío demanuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

Los artículos publicados en Actualizaciones en Osteología son indizados en EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal), LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud), base de datos corporativa del Sistema BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) y SIIC Data Bases (Sociedad Iberoamericana de Información Científica).

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto (Open Access). Todo el contenido es de acceso libre y gratuito. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, siempre que no se pretenda su utilización para uso comercial. Para el correcto ejercicio de este derecho por parte de los usuarios, es condición necesaria que los derechos de propiedad intelectual sean reconocidos. Para ello, cualquier reproducción de los contenidos de cualquier artículo de la revista debe ser debidamente referenciada, indicando la autoría y la fuente bibliográfica. Por otra parte, para la reproducción escrita del material de la revista se deberá solicitar la autorización pertinente. El contenido y las opiniones expresadas en los trabajos publicados en la revista son de entera responsabilidad del(los) autor(es).

Scope

Actualizaciones en Osteología is the official scientific journal of the Argentinean Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM). Actualizaciones en Osteología publishes manuscripts written in Spanish or English describing clinical and experimental aspects within osteology and mineral metabolism. The articles should be original, meet the uniform requirements for manuscript submission and be comprised in one of the sections of the journal (Original Articles, Review Articles, Short Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor). Articles are peer-reviewed by national and international experts in the field.

The articles published in Actualizaciones en Osteología are indexed in EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Regional Information System for Scientific Journals Online of Latin America, the Caribbean, Spain and Portugal), LILACS (Latin American Literature in Health Sciences), BIREME (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) and SIIC data Bases (Iberoamerican Society Scientific Information).

Actualizaciones en Osteología is an Open Access journal. All its content is available free of charge. Users can read, download, copy, distribute, print, search or link the complete article texts from this journal without requiring permission from the editor or author, as long as it is not for commercial use. Users should recognize the intellectual property rights. For this, any reproduction of the contents of any article published in the journal should be properly referenced, indicating the authors and bibliographic source.

On the other hand, authorization should be requested for written reproduction of the journal material. The content and opinions expressed in the manuscripts published by the journal are the sole responsibility of the author(s).

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

EDITORES RESPONSABLES

Virginia Massheimer

Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR, CONICET-UNS). Universidad Nacional del Sur. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Bahía Blanca. Argentina.

Fernando Saraví

Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Servicio de Densitometría, Fundación Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza. Instituto Balseiro, Comisión Nacional de Energía Atómica, Universidad Nacional de Cuyo, San Carlos de Bariloche, Río Negro. Argentina.

EDITORAS ASOCIADAS

Silvina Mastaglia

Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEN). CONICET-UBA, Buenos Aires. Argentina.

Gabriela Picotto

Bioquímica y Biología Molecular, INICSA (CONICET-UNC), Córdoba. Argentina.

Lilian I. Plotkin

Department of Anatomy & Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis. USA.

María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

EDITOR ASOCIADO SENIOR

Julio Ariel Sánchez

Director Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina. Ex-director Actualizaciones en Osteología 2005-2012.

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Patricia Mandalunis

Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología, UBA. Buenos Aires. Argentina.

COORDINACIÓN EDITORIAL

Mariana Rapoport

asistente-editorial@osteologia.org.ar

CORRECCIÓN DE TEXTOS

Prof. María Isabel Siracusa

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires. Argentina.

Ricardo A. Battaglini

Harvard School of Dental Medicine. Mineralized Tissue Biology Department. The Forsyth Institute. USA.

Teresita Bellido

Dept. of Anatomy & Cell Biology. Division of Endocrinology, Dept. of Internal Medicine Indiana University School of Medicine. Indianapolis. USA.

Lucas R. M. Brun

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Rosario. Argentina.

David Burr

Professor of Anatomy and Cell Biology. Indiana University School of Medicine. USA.

Marilia Buzalaf

Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru-SP. Brazil.

Jorge B. Cannata Andía

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. España.

Haraldo Claus Hermberg

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Gustavo Duque

Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine & Director, Musculoskeletal Ageing Research Program. Sydney Medical School Nepean, University of Sydney. Australia.

Adriana Dusso

Laboratorio de Nefrología Experimental. IRB Lleida (Instituto de Investigaciones Biomédicas de Lleida). Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Lleida. España.

Pedro Esbrit

Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) - Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

José Luis Ferretti

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEM-FoC). Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.



Ana María Galich

Sección Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Diana González

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

María Luisa Gonzalez Casaus

Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral. Hospital Central de Defensa de Madrid. España.

Arancha R. Gortázar

Instituto de Medicina Molecular Aplicada. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.

Nuria Guañabens

Servicio de Reumatología del Hospital Clinic de Barcelona. España.

Suzanne Jan de Beur

Johns Hopkins University School of Medicine. Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. Johns Hopkins Bayview Medical Center. USA.

Patricia Jaurez Camacho

Unidad Biomédica. Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California. México.

Carlos Mautalen

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

Michael McClung

Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

José Luis Millán

Sanford-Burnham Medical Research Institute. La Jolla, CA, USA.

Armando Negri

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

Beatriz Oliveri

MAUTALEN, Salud e Investigación. Laboratorio Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

Luisa Carmen Plantalech

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Hans L Porias Cuéllar

Nuevo Sanatorio Durango. México.

Rodolfo Puche †

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.

Alfredo Rigalli

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Rosario, Argentina.

Emilio Roldán

Departamento de Investigaciones Musculo esqueléticas, Instituto de Neurobiología (IDNEU). Dirección Científica, Gador SA. Buenos Aires, Argentina.

Ana Russo de Boland

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

Helena Salerni

División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

Eduardo Slatopolsky

Renal Division. Department of Internal Medicine. Washington University School of Medicine. St. Louis, Missouri, USA.

Nori Tolosa de Talamoni

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

José R. Zanchetta

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina.

Susana Zeni

Investigadora principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

**AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2020-2021**

Presidente

Dr. Lucas Brun

Vicepresidente

Dra. Gabriela Picotto

Secretaria

Dra. Lorena Brance

Tesorera

Dra. Paula Rey

Vocales

Dra. María Belen Zanchetta

Dra. Graciela Mabel Brito

Dra. Diana González

Dra. María Diehl

Dra. Elisa Cambiazzo

Dr. Adrián Campelo

Dra. María Cielo Maher

Dr. Jorge Jacobo

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 17, Nº 3, septiembre / diciembre 2021

ÍNDICE

EDITORIAL / Editorial

Bifosfonatos y mortalidad

Bisphosphonates and mortality

Ariel Sánchez

66

IN MEMORIAM / In Memoriam

Dr. Rodolfo C. T. Puche: Señor, maestro, investigador y docente

Dr. Rodolfo C. T. Puche: gentleman, master, researcher and teacher

Alfredo Rigalli

69

REVISIÓN / Review

VIH y salud ósea

HIV and bone health

Melina Gisele Ramirez Labonia, María Celeste Balonga, Evangelina Giacoia

71

ACTUALIZACIONES / Review

Osteoporosis de la posmenopausia: ante el desafío de elegir la estrategia terapéutica

Postmenopausal osteoporosis: facing the challenge of choosing a therapeutic strategy

Silvina Rosana Mastaglia, Diana González

85

REPORTE DE CASOS / Case Report

Osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos en pacientes oncológicos con metástasis óseas: resolución de dos casos

Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with bone metastases: resolution of two cases

Pablo Gastón Lewin, María Soledad Monod Núñez

95

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Authors guidelines

105



EDITORIAL / *Editorial*

BIFOSFONATOS Y MORTALIDAD

Ariel Sánchez*

Centro de Endocrinología, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Los bifosfonatos son ampliamente usados para el tratamiento de la osteoporosis. Dado que esta es una enfermedad crónica, se ha acumulado experiencia que señala algunos riesgos del uso prolongado de los bifosfonatos (necrosis mandibular, fracturas atípicas). Precisamente por ello se aconseja no prolongar su indicación por períodos mayores de 5 años.^{1, 2}

Algunos estudios epidemiológicos sugieren otro efecto, pero este beneficioso: estas drogas disminuirían la mortalidad. En realidad, no solo los bifosfonatos tendrían esa virtud, sino también otros medicamentos antiosteoporóticos, como el estroncio y el denosumab, según un metanálisis.³ Este estudio sugiere, además, que la prolongación de la expectativa de vida sería mayor justamente en la población más añosa y con mayor fragilidad.

Es clásico el reporte de Lyles y cols. sobre la menor mortalidad en pacientes fracturados de cadera y tratados con zoledronato intravenoso anual en comparación con un grupo control.⁴

Dos estudios recientes aportan más datos en tal sentido. Uno es de cohorte y encontró mayor mortalidad en pacientes con osteoporosis que rehusaron ser tratados con bifosfonatos.⁵ El otro es una encuesta nacional de salud realizada en Taiwán: luego de sufrir fractura de cadera, los pacientes tratados hasta por 3 años con un bifosfonato tenían menor mortalidad, y el efecto era de mayor magnitud cuanto más duraba la exposición al medicamento.⁶

Un estudio chino publicado en 2016 reportó menor tasa de refractura de cadera y menor mortalidad en pacientes con ese tipo de fractura tratados con bifosfonatos.⁷

Un análisis de mediación usando los datos del estudio canadiense sobre osteoporosis (CaMOS) halló una relación entre la mejoría de la densidad mineral ósea y la mayor supervivencia en pacientes tratados crónicamente con bifosfonatos.⁸ Un reporte posterior del mismo grupo aclaró que el efecto positivo se produce con los aminobifosfonatos pero no con bifosfonatos no nitrogenados.⁹

Un estudio italiano con datos de unidades sanitarias locales encontró que la adherencia al tratamiento con bifosfonatos en sujetos fracturados no solo disminuía significativamente la tasa de refractura sino también disminuía la mortalidad.¹⁰

* E-mail: asanchez@circulomedicorosario.org

Otro estudio chino que realizó el seguimiento de pacientes con insuficiencia coronaria o cerebrovascular confirmó la disminución de mortalidad en los que tomaban bifosfonatos, aunque en ese grupo hubo mayor incidencia de fibrilación auricular.¹¹

Finalmente, un reciente estudio japonés, que analizó la eficacia del tratamiento con bifosfonatos en pacientes que habían sufrido fracturas vertebrales, también concluyó que esos medicamentos no solo son eficaces para tratar la enfermedad de base, sino además disminuyen la mortalidad.¹²

Las razones del impacto positivo de los bifosfonatos podrían ser multifactoriales, incluyendo el efecto antirresortivo de estos fármacos, las acciones inmunomoduladoras (particularmente sobre la respuesta inflamatoria) y su impacto sobre la fibrosis y la apoptosis.¹³

Sin embargo, deben mencionarse acá dos metanálisis que no confirman la disminución de mortalidad debida al uso de bifosfonatos: uno sugiere posibles errores metodológicos en algunos de los estudios¹⁴ y el otro atribuye a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas la posible confusión en las conclusiones alcanzadas.¹⁵

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de intereses.

Recibido: marzo 2022

Aceptado: abril 2022

Referencias

1. Sánchez A. Bifosfonatos: ¿por cuánto tiempo? *Actual Osteol* 2006;2:86-8.
2. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 2013;73:55-74.
3. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1174-81.
4. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
5. Valero C, Olmos JM, Llorca J, et al. Osteoporotic patients treated with bisphosphonates do not show the increased mortality observed in those untreated. *J Bone Miner Metab* 2021; 39:876-82.
6. Tai TW, Li CC, Huang CF, Chan WP, Wu CH. Treatment of osteoporosis after hip fracture is associated with lower all-cause mortality: A nationwide population study. *Bone* 2022; 154:116216.
7. Peng J, Liu Y, Chen L, et al. Bisphosphonates can prevent recurrent hip fracture and reduce the mortality in osteoporotic patients with hip fracture: A meta-analysis. *Pak J Med Sci* 2016;32:499-504.
8. Bliuc D, Tran T, van Geel T, et al. Reduced bone loss is associated with reduced mortality risk in subjects exposed to nitrogen bisphosphonates:



- A mediation analysis. *J Bone Miner Res* 2019;34:2001-11.
9. Bliuc D, Tran T, van Geel T, et al. Mortality risk reduction differs according to bisphosphonate class: A 15-year observational study. *Osteoporos Int* 2019;30:817-28.
 10. Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, et al. Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: Impact on re-fracture and mortality risk. *Endocrine* 2019; 64:367-77.
 11. Wu S-T, Chen JF, Tsai CJ. The impact of bisphosphonates on mortality and cardiovascular risk among osteoporosis patients after cardiovascular disease. *J Formos Med Assoc* 2021; 120:1957-66.
 12. Iida H, Sakai Y, Seki T, et al. Bisphosphonate treatment is associated with decreased mortality rates in patients after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2022;33(5):1147-54. doi: 10.1007/s00198-021-06264-z.
 13. Center JR, Lyles KW, Bliuc D. Bisphosphonates and lifespan. *Bone* 2020;141:115566.
 14. Bergman J, Nordström A, Hommel A, Kivipelto M, Nordström P. Bisphosphonates and mortality: confounding in observational studies? *Osteoporos Int* 2019;30:1973-82.
 15. Cummings SR, Lui L-Y, Eastell R, et al. Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179: 1491-500.
-

IN MEMORIAM / *In memoriam*

DR. RODOLFO C. T. PUCHE: SEÑOR, MAESTRO, INVESTIGADOR Y DOCENTE



¿Cómo comenzar unas palabras sobre el Dr. Puche? Nada fácil. Seguramente él diría lo que decía siempre cuando yo acudía en busca de su ayuda, comentándole que algo no me daba resultado o me traía dificultad: “Si fuera fácil, ya lo hubiera hecho otro”.

No es fácil comenzar, pero podría escribir libros sobre mi experiencia, recuerdos y aprendizaje a su lado. Resaltaré su personalidad con algunas frases y actitudes.

A pocos días de ingresar a trabajar en el Laboratorio de Biología Ósea se realizaría la segunda reunión anual de AAOMM, en la ciudad de San Nicolás. Lo recuerdo cerrando sobres para enviar a invitados y cargando grandes bloques de telgopor que servirían para la colocación de pósters. Siempre puso el cuerpo y el alma por la Asociación. Su participación fue decayendo con el tiempo, pero muchos recordarán sus discusiones acaloradas con otros miembros fundadores de la Asociación. Una reunión casi no era reunión si ellos no estaban. Por alguna razón fue dejando de lado su pasión por la AAOMM: quizá nuevas ocupaciones que le absorbieron gran parte del tiempo o el cambio en sus temas de interés o simplemente el paso de los años, que lo puede todo. Tal vez muchos miembros nuevos de AAOMM no lo hayan conocido. Como dice Atahualpa Yupanqui: “Como la vida tiene su ley y su sinrazón, le fue llegando el olvido y el olvido lo tapó”.

Gracias al Dr. Puche tengo hoy una bastante buena formación en otras áreas como la electrónica, la mecánica, la electricidad y hasta la construcción. Cuando el Dr. Puche descubrió mi predisposición a solucionar problemas más allá de mi disciplina, al presentarse una dificultad, por ejemplo un instrumento que no funcionaba, me llamaba y ya tenía un destornillador en la mano. Algunos de los instrumentos no volvieron a funcionar, pero muchos otros sí. Si no volvía a hacerlo o lo rompíamos aún más, simplemente decía: “Total, ya no funcionaba”. Para estas situaciones tenía también otra frase: “No faltan encontronazos cuando un pobre se divierte”.

Gracias a él me fui tornando más curioso y confiado en mis resultados. Muchas veces hallé valores muy diferentes, o incluso inversos, de lo que había en la bibliografía o de lo que esperábamos. Cuando iba con la noticia, nunca me dijo que estaba equivocado ni creó dudas sobre la medición. Sus palabras fueron siempre: “A ver, traé esos datos”.

Gracias a él aprendí a ser tolerante con los ahora mis discípulos. A pocos días de haber ingresado en el laboratorio, rompí dos objetos costosos. Entre la macana que había hecho, la poca relación que teníamos, su tamaño corporal y su voz grave, el temor a decirselo ya se había



transformado en terror. Finalmente tomé la decisión y le comenté. Sus palabras fueron: “El que no trabaja, nunca rompe nada”. Frase que no es de él, pero que bien le hace a un principiante asustado.

Gracias a él aprendí la importancia de medir y tener resultados. Siempre recordaré su frase: “La muerte del investigador es la falta de datos propios”.

Gracias a él aprendí a gestionar. Estuve a su lado en la creación del Doctorado en Ciencias Biomédicas, proceso en el que nadie discutirá su papel clave para que se implementara esta carrera. Compartí con él dos acreditaciones de la carrera y casi 20 años en la gestión. Director de esa carrera, fue su última actividad en la Universidad. Cuando le llegó la jubilación, una simple nota de las autoridades de turno le indicó que había finalizado su nombramiento. Por supuesto, no escribí yo esa nota. Si fuese por mí, haría un busto y lo ubicaría en lugar de otros bustos que nada tienen que hacer en su facultad donde dejó miles de horas de trabajo constructivo.

Gracias a él aprendí a tener paciencia y confiar en el trabajo. Algunas veces notó mi frustración por el estudio del flúor y sus efectos, tema que a pocos les interesaba. Varias veces escuché sus palabras: “Es invaluable el resultado del trabajo y el estudio sostenido sobre un tema. No abandones el flúor; un día te reconocerán”. Logramos juntos varias cosas importantes y reconocimiento en el área.

Cuando terminábamos una jornada de trabajo, generalmente me llevaba en su auto hasta mi casa y hemos pasado largos ratos dentro del auto discutiendo datos, resultados y objetivos. Muchas veces, yo intentaba acortar la charla, porque tenía otras actividades o simplemente ya estaba cansado. ¡Cuánto daría ahora por solo unos minutos de esas charlas!

Siempre fui estudioso, pero la pasión por estudiar nuevos temas, más allá de su aplicación inmediata o necesidad, también se la debo a él. Mencionaba ciertos temas de una manera tal que era inevitable que uno pensara que sería importante en el futuro. Apasionado por el estudio, durante la última visita que hice a su casa a compartir unos minutos y un café, me comentó que había comenzado a estudiar chino y estaba juntando información para la reedición de un libro.

El día en que defendí mi tesis doctoral ya es lejano pero, entre las pocas cosas que recuerdo, luego de mi exposición, la lectura del acta de examen y los aplausos clásicos de este tipo de actos, se acercó, me extendió la mano y la apretó como de costumbre. Sus palabras fueron: “Ser doctor es importante, pero lo más importante en la vida es ser señor”. Siempre estuvo atento a mis comportamientos y a las correcciones del rumbo de mi vida. Podría decir que su esfuerzo en mi formación estuvo repartido en todas las áreas de mi vida.

Creo que no pasó un día en el que –cuando nos despedíamos– no me preguntara algo sobre mis hijos, mandara saludos a mi esposa o hiciera alguna pregunta sobre mis padres. Apasionado por la ciencia pero también apasionado por la familia, recordaré siempre el orgullo con que hablaba de su esposa, hijos y numerosos nietos.

Dice el refrán: “Si un discípulo no supera al maestro, no es bueno el maestro ni bueno el discípulo”. Realmente no sé, ni me corresponde a mí decir si superé al Dr. Puche en mi papel de discípulo. De no haberlo hecho, solo no será bueno el discípulo, Doctor, porque usted ha sido y será el mejor maestro.

Muchos notaremos su ausencia hasta el final de nuestra vida.

DR. ALFREDO RIGALLI

REVISIÓN / Review

VIH Y SALUD ÓSEA

Melina Gisele Ramirez Labonia*, María Celeste Balonga, Evangelina Giacoia

Hospital Nacional Dr. Prof. Alejandro Posadas. Buenos Aires, Argentina

Resumen

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral, el pronóstico y la supervivencia de los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han cambiado de manera radical, por lo cual en la actualidad se evidencia un aumento en el riesgo de padecer enfermedades no relacionadas con el VIH como, por ejemplo, la osteoporosis.

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) se observa en el 40-90% de las personas infectadas por el VIH, con una prevalencia de osteopenia y osteoporosis del 52 y 15%, respectivamente. Esta población de pacientes tiene un mayor riesgo de fracturas (60%) en comparación con personas no infectadas y un riesgo de fracturas vertebrales 2,3 veces mayor que en la población general. El tenofovir fumarato se asoció con un aumento de pérdida renal de fósforo e hiperparatiroidismo secundario. El efavirenz y los inhibidores de proteasas (IP) afectan el metabolismo de la vitamina D; actúan a nivel enzimático aumentando la expresión de la enzima CYP24 que lleva a producción de vitamina D inactiva.

El FRAX es una herramienta sencilla y accesible, por lo que su uso está recomendado en pacientes con VIH. Además de las medidas higiénico-dietéticas, actividad física, calcio y vitamina D, el uso de bifosfonatos está indicado

en el tratamiento de la osteoporosis en estos pacientes.

Palabras clave: virus de la inmunodeficiencia humana, densidad mineral ósea, osteoporosis, fracturas vertebrales, tenofovir, bifosfonatos.

Abstract

HIV AND BONE HEALTH

With the advent of antiretroviral therapy, the prognosis and survival of patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) have radically changed, which is why there is now evidence of an increased risk of suffering from diseases not related to HIV such as osteoporosis.

The decrease in bone mineral density (BMD) is observed in 40-90% of people infected with HIV, with a prevalence of osteopenia and osteoporosis of 52 and 15%, respectively. This patient population has a 60% higher risk of fractures compared to uninfected people and a risk of vertebral fractures 2.3 times higher than in the general population.

Tenofovir fumarate administration is associated with increased renal phosphorus loss and secondary hyperparathyroidism. Efavirenz and protease inhibitors (IP) affect the metabolism of vitamin D, they act at the enzymatic level by increasing the expression of the CYP24 enzyme that leads to the production of inactive vitamin D.

* E-mail: melinaramirezlabonia@gmail.com



The FRAX is a simple and accessible tool, so its use is recommended in patients with HIV and in addition to dietary hygiene measures, physical activity, calcium, and vitamin D, the use of bisphosphonates is indicated in the

treatment of osteoporosis in these patients.

Key words: Human immunodeficiency virus, bone mineral density, osteoporosis, vertebral fractures, tenofovir, bisphosphonates.

Introducción

El primer registro del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (sida) fue reportado en los Estados Unidos en 1981. En 1983 y 1984, respectivamente, científicos franceses y estadounidenses confirmaron que el agente causante del sida era un retrovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).¹ Con el advenimiento de la terapia antirretroviral (TARV) el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes han cambiado de manera radical.^{2,3}

El desarrollo de terapias combinadas ha sido clave para asegurar la prolongación de

la vida, hasta el punto de que la enfermedad del VIH, en casi todos los países desarrollados hoy en día, puede considerarse una condición crónica manejable.⁴

Existen diversos grupos de antirretrovirales: aquellos dirigidos contra la transcriptasa reversa viral, los inhibidores de proteasa y los inhibidores de la integrasa¹ (Tabla 1). El 2 de julio de 2020 la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó rucobya (fostemsavir), un nuevo tipo de medicamento antirretroviral para adultos que se convirtió en el primer fármaco de la familia de los inhibidores del acoplamiento.⁵

Tabla 1. Medicamentos antirretrovirales aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos.

Nucleoside reverse transcriptase inhibitor	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	Protease inhibitor	Entry inhibitor
Zidovudine	Nevirapine	Saquinavir	Maraviroc
Didanosine	Delavirdine	Ritonavir	
Zalcitabine	Efavirenz	Indinavir	Integrase inhibitor
Stavudine	Etravirine	Nelfinavir	Raltegravir
Lamivudine		Atazanavir	
Abacavir		Fosamprenavir	Combinations
Tenofovir		Tipranavir	Six available, combining two or three drugs
Emtricitabine		Darunavir	Fusion inhibitor
			Enfuvirtide (T-20)

Entry and fusion inhibitors prevent HIV-1 infection of cells; integrase inhibitor prevents integration of provirus into cellular chromosome.

Tomado de Wainberg MA, Jeang KT. 25 years of HIV-1 research - progress and perspectives. BMC Med. 2008;6:31. Published 2008 Oct 31.

Los tratamientos han mejorado a lo largo del tiempo, no solo por la eficacia de los medicamentos, sino también porque los compuestos desarrollados en los últimos años para tratar la enfermedad del VIH, presentan mucha menor toxicidad que los utilizados inicialmente durante las décadas de 1980 y 1990. Además, la simplicidad de la dosificación se ha vuelto una herramienta de gran ayuda para estos pacientes.²

En la década de 1980 transcurrían apenas dos años desde el inicio de los síntomas hasta la muerte en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. A finales de 1990, la morbimortalidad comenzó a disminuir significativamente debido al advenimiento del tratamiento antirretroviral (TARV), lo que trajo apareada una mayor supervivencia de los pacientes con VIH, dando lugar a que en la actualidad presenten un aumento del riesgo relativo de padecer otras enfermedades no relacionadas directamente con la infección.

Entre 2004 y 2007, el número de adultos mayores de 50 años con infección por el VIH creció a razón de un 14% anual. Los datos muestran que, en los países desarrollados, la

población portadora del virus se ha incrementado y su promedio de vida crece a medida que pasa el tiempo.⁶ Esto se debe a la mejoría inmunológica derivada de la eficacia del TARV actual y de que, a medida que transcurren los años, se observa un mayor contagio de individuos de mediana edad o mayor.⁶

Como se mencionó anteriormente, en la actualidad se evidencia un aumento en el riesgo de padecer enfermedades no relacionadas con el VIH, las cuales incluyen distintos tipos de neoplasias (carcinomas anales, orales, de cabeza y cuello, hepáticos, de pulmón y testiculares), enfermedades pulmonares, hemorragias intracraneales, enfermedades cardiovasculares y osteoporosis⁶ (Tabla 2).

Las proteínas de la cápside viral, así como el estado inflamatorio del paciente, contribuirían a la fisiopatogenia de la enfermedad ósea. El tratamiento antiviral se asoció a una pérdida del 2 al 6% de la DMO en cadera y columna, sobre todo durante los dos primeros años de tratamiento,⁷ y existen determinados fármacos antirretrovirales que provocan un mayor efecto deletéreo sobre el hueso.⁸

Tabla 2. Causas de mortalidad no relacionada con el VIH en individuos seropositivos.³⁰

Enfermedad concomitante	Proporción de muertes debidas a esta enfermedad concomitante
Enfermedad cardiovascular	22%
Cáncer no relacionado con el VIH	12%
Enfermedad hepática	22%
Otra	44%

Tomado de Braithwaite RS, et al. Estimating the proportion of patients infected with VIH who will die of comorbid disease. *The American Journal of Medicine*, 2005; 118.



La disminución de la densidad mineral ósea se observa en el 40 al 90% de las personas infectadas por el VIH,⁸ con una prevalencia de osteopenia y osteoporosis del 52% y 15%, respectivamente.⁹ Esta población de pacientes tiene un mayor riesgo de fracturas (60%) en comparación con personas no infectadas¹⁰ y un riesgo de fracturas vertebrales 2,3 veces mayor que en la población general.¹¹ Ciertos factores como genética, etnia, sexo y edad influyen en el riesgo de fracturas de estos pacientes.¹²

VIH Y OSTEOPOROSIS

Virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH es un virus envuelto con glucoproteínas en su superficie,¹³ que son las responsables del ingreso del virus en la célula. El principal receptor de la célula para el virus es la molécula CD4; sus correceptores (miembros de una familia de receptores de citoquinas) determinan que el VIH pueda infectar diferencialmente los linfocitos T, los macrófagos o ambos.¹⁴

La entrada del virus en el citoplasma inicia el desmontaje del núcleo viral que, en este momento de la infección, es sensible a mecanismos antivirales celulares intrínsecos.^{15,16} El VIH sin recubrimiento transcribe su ARN genómico en el citoplasma en una copia de ADN (un provirus), que luego se transporta al núcleo para su integración en los cromosomas del huésped. Son varias las proteínas virales y celulares que participan en estos procesos¹⁷ (Figura 1).

Acción del VIH sobre el hueso

El hueso es uno de los tantos tejidos afectados por la infección viral y su tratamiento. Aunque la etiología de los cambios óseos sigue siendo desconocida, algunos estudios prospectivos y transversales demuestran que los pacientes infectados por el VIH tienen una DMO más baja y un mayor riesgo de fracturas en comparación con la población general.⁷

La etiología de la afección ósea es multifactorial y se ve influenciada por la TARV, el propio virus, la disfunción inmunitaria asociada, y los factores de riesgo para osteoporosis tradicionales.¹² La pérdida de la DMO es mayor durante los primeros 2 años de TARV, con una disminución del 2 al 6%.¹⁸

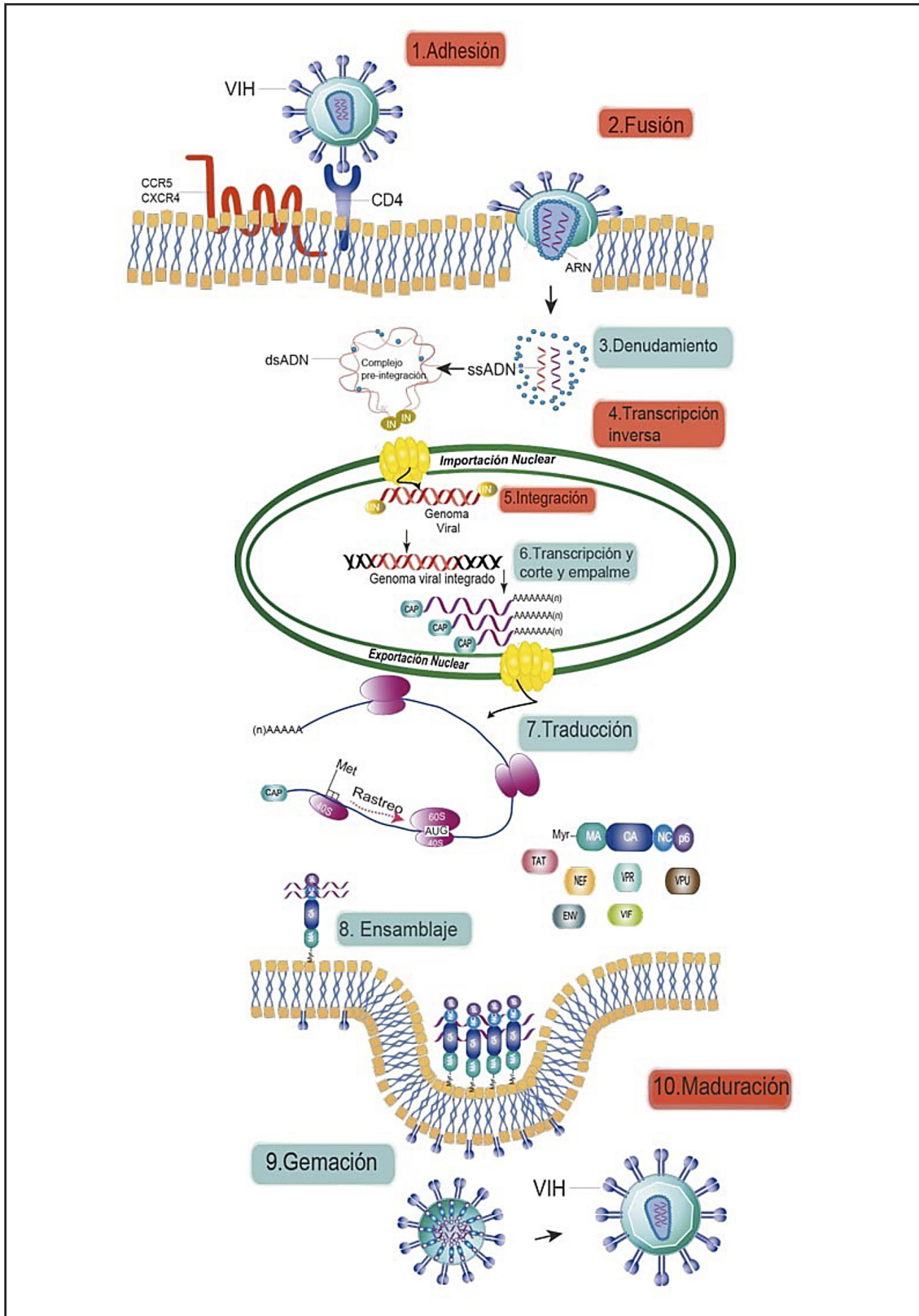
Se ha reportado, en diferentes estudios, un aumento en el riesgo de fracturas vertebrales en pacientes con infección por el VIH, como por ejemplo el metanálisis realizado por Ilha y cols. que demostró una prevalencia de fracturas vertebrales del 11,1% en pacientes con VIH y un riesgo de fracturas vertebrales 2,3 veces mayor que en la población general.¹¹

En otro metanálisis realizado por Brown y cols. en 2006 se estimó que la prevalencia de osteoporosis en individuos infectados por el VIH fue tres veces mayor en comparación con los controles no infectados, mientras que 2 de cada 3 pacientes con VIH presentaron osteopenia con 3,7 veces más probabilidad de desarrollar osteoporosis.⁸ Paccou y cols., en 2009, concluyeron que existe una prevalencia del 15% de osteoporosis y del 52% de osteopenia en pacientes con VIH.⁹

En los últimos años se demostró que los sistemas inmunitario y esquelético están interrelacionados y, en consecuencia, las distintas alteraciones en el sistema inmunitario afectan de manera sustancial al metabolismo óseo.¹⁹⁻²¹

Se han descrito cambios en la estructura del hueso trabecular y cortical en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, así como en hombres jóvenes y de mediana edad.^{22,23} Algunos investigadores encontraron una disminución en el número y densidad de trabéculas óseas en tibia²² y otros hallaron menor índice de resistencia del tejido.²⁴ En un estudio más exhaustivo, Yin y cols., en 2014, evaluaron la resistencia ósea en hombres jóvenes con VIH mediante el análisis de elementos finitos y reportaron un 14-17% de disminución de rigidez ósea.²³

Figura 1. ARN genómico de VIH: rutas alternativas para terapias alternativas. Pereira-Montecinos CM. y col. Revista Virología del Cono Sur.





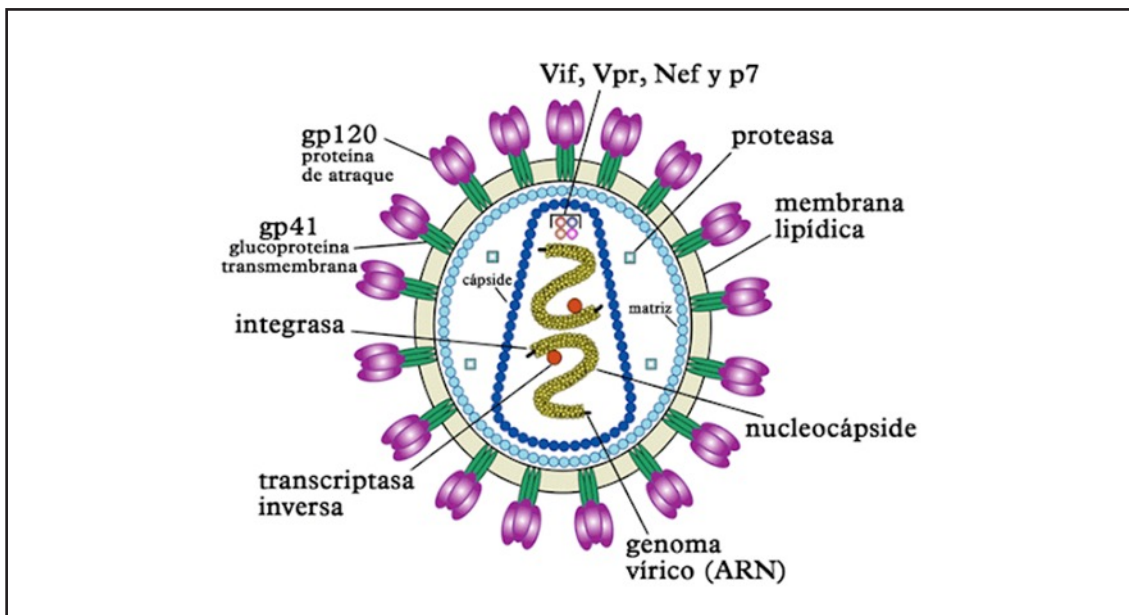
Se recurrió en 2001 a un modelo animal, una rata transgénica infectada por el VIH que expresa un provirus con deleciones de las proteínas virales *gag* y *pol* que le permite desarrollar numerosas anomalías inmunológicas y metabólicas similares a las presentes en el sida en el ser humano, y se observó que la pérdida ósea en ese modelo animal fue una consecuencia de la resorción ósea impulsada por un aumento en el número de precursores de osteoclastos y amplificada por una elevada relación Rank Ligando (RANKL)/osteoprotegerina (OPG).^{25,26}

Se cree que el propio virus genera toxicidad ósea. Algunas proteínas virales impresionarían tener una interacción negativa con el metabolismo mineral óseo. Entre ellas, las proteínas virales gp120, Tat, Nef, Rev y Vpr (Figura 2) han mostrado producir algunos efectos adversos sobre el hueso en estudios experimentales. La proteína gp120 parece estimular la apoptosis de los osteoblastos; también disminuiría la actividad de la fosfatasa

alcalina (FAL), reduciría la mineralización ósea e interferiría con la expresión del factor de transcripción 2 (RUN-2). Tat y Nef disminuirían el número de células osteoprogenitoras con diferenciación a osteoblastos, en la medula ósea. Vpr aumentaría la expresión de RANKL en monocitos de sangre periférica, mientras que Tat y Rev desviarían la diferenciación de estos monocitos a osteoclastos.²⁷⁻³²

Por otro lado, el estado proinflamatorio crónico que presentan estos pacientes activa citoquinas inflamatorias y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que deriva en un estímulo para la producción de RANKL y el subsecuente aumento de la resorción ósea. Algunos autores sugieren que la desregulación de células B presente en estos individuos contribuiría a la pérdida de hueso, postulando un desequilibrio entre la expresión de RANKL y osteoprotegerina; este desequilibrio, que ocurre durante el síndrome de reconstitución inmune, contribuiría a la pérdida de masa ósea poco después de iniciado el TARV.^{19,20}

Figura 2. Proteínas del VIH.



Tomada de <https://www.wikiwand.com/es/Retroviridae>.

En los últimos años se demostró que los sistemas inmunitario y esquelético están interrelacionados y, en consecuencia, las distintas alteraciones en el primero afectan de manera sustancial al metabolismo óseo.²¹ Los precursores de osteoclastos no solo derivan de las células monocíticas, sino que los linfocitos activados también secretan citoquinas estimulantes de osteoclastos, incluyendo el RANKL, TNF- α y linfocitos T activados secretores de factor osteoclastogénico (SOFAT).³³ Por otro lado, la producción de OPG por parte de las células B se sustenta aún más por interacciones con células T, en parte a través de la coestimulación del ligando CD40 (CD40L)^{34,35} y, en consecuencia, modelos animales con déficit de células B, células T, CD40 y CD40L muestran una pérdida ósea grave y una producción significativamente disminuida tanto de OPG total como de células B.³⁵

Influencia del TARV sobre la masa ósea

Aunque la baja DMO ha sido reconocida en pacientes con VIH/SIDA durante más de una década, la gran cantidad de factores de riesgo independientes relacionados con la enfermedad, el estilo de vida y las complejas combinaciones de TARV utilizadas en la práctica clínica han generado una considerable confusión en cuanto a las causas exactas que generan daño en el hueso. Aun cuando la pérdida ósea en pacientes VIH probablemente se deba a la infección del VIH y a la progresión de la enfermedad, paradójicamente se cree que también puede estar influenciada por el TARV.³⁶

Diversos tratamientos antirretrovirales repercutirán de distinta manera sobre el hueso. Se ha descrito que los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) y los inhibidores de proteasas (IP) generan afectación de la masa ósea. Incluso con fármacos de la misma familia, el efecto sobre el hueso podría variar. Actualmente la única asociación reportada entre TARV y fracturas es con INTR e IP.³⁶

Entre los INTR, el fumarato de tenofovir se asoció con un aumento de pérdida renal de fósforo e hiperparatiroidismo secundario. El efavirenz y los IP afectan el metabolismo de la vitamina D, actúan a nivel enzimático aumentando la expresión de la enzima CYP24 que lleva a producción de vitamina D inactiva e inhiben la acción de la enzima 25-hidroxilasa y la 1-alfa hidroxilasa, respectivamente.^{37,38}

El inicio del TARV se asocia con un incremento en los marcadores de formación y resorción ósea (por ejemplo, fosfatasa alcalina ósea [FAL ósea], propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I [P1NP] y *crosslaps*) con un pico que se produciría a las 48 semanas luego de iniciado el tratamiento, disminuyendo o estabilizándose luego de ese período. En estudios prospectivos, este incremento se asoció con una disminución de la DMO y este aumento de los marcadores resultó mayor con los INTR.^{37,38}

Duvivier y cols., en un ensayo clínico aleatorizado en el que los pacientes recibieron un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleosídico (NNRTI) asociado a un inhibidor de la proteasa o dos inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosídico (INTI) asociados a un inhibidor de la proteasa o una combinación de un NNRTI con dos NRTI, luego de 48 semanas de tratamiento, revelaron una disminución significativa combinada general (promedio de todos los grupos de tratamiento) de la DMO de -4,1% en la columna lumbar y -2,8% en la cadera.³⁹

Van Vonderen y cols. informaron una mayor pérdida ósea en pacientes tratados con los inhibidores de la proteasa lopinavir y ritonavir.⁴⁰

En un estudio de cohorte observacional realizado en Japón se concluyó que, en aquellos pacientes portadores de VIH tratados con tenofovir durante 5 años o más, se incrementó el riesgo de fracturas óseas en hombres jóvenes, además de lo observado en mujeres mayores posmenopáusicas.⁴¹



En un estudio publicado en 2018 se cultivaron células MC3T3-E1, una línea celular osteoblástica de ratón, en un medio de diferenciación de osteoblastos en presencia y en ausencia de diferentes inhibidores de proteasa (ritonavir, lopinavir, darunavir o atazanavir), y se analizó la actividad de la FAL y la expresión del factor de transcripción 2 relacionado con Runt (Runx2). La actividad de la FAL en las células MC3T3-E1 cultivadas con ritonavir se redujo significativamente en comparación con la de las células en el reactivo inductor de osteoblastos, lo que indicó que ritonavir inhibió la diferenciación de osteoblastos. Por el contrario, la actividad de la enzima no se redujo en las células cultivadas con los otros IP. Además, el ritonavir inhibió la expresión de Runx2, un regulador clave de la diferenciación de osteoblastos en el período temprano.⁴²

Los pacientes infectados por el VIH suelen presentar niveles más bajos de testosterona, y la frecuencia de hipogonadismo se encuentra incrementada en esta población. Además, se observó un aumento de prevalencia de déficit de vitamina D comparada con la población general, posiblemente debido al uso de efavirenz, IP, anticonvulsivantes, enfermedad renal o hepática.⁴³ Otros factores, como la presencia de inflamación crónica, el síndrome de reconstitución inmunitaria, la coinfección con el virus de la hepatitis C, el bajo número de linfocitos T CD4 o el estadio sida, incrementan esta pérdida de tejido óseo. La coinfección VIH/hepatitis C duplica el riesgo de fracturas comparada con la infección única por el VIH.⁴⁴

Evaluación ósea en el paciente con VIH

La puntuación (*score*) de FRAX no está validada para la población VIH; un estudio reciente sugiere que subestima el riesgo de fracturas en hombres con infección por el VIH de más de 50 años.⁴⁵ A pesar de estas limitaciones, es una herramienta sencilla y accesible, por lo que su uso está recomendado en pacientes con VIH por la mayoría de expertos, aunque se sugiere que la infección sea considerada como una

causa de osteoporosis secundaria para optimizar el cálculo.⁴⁶

La medición de DMO con técnica de absorciometría dual de rayos X (DXA) es la herramienta considerada de referencia (*gold standard*) para el estudio de la osteoporosis. El diagnóstico de osteoporosis puede realizarse en mujeres posmenopáusicas y hombres de edad igual a 50 años o mayor, con un T-score menor de -2,5 en columna lumbar, fémur total o cuello femoral. También en algunas circunstancias se puede utilizar la medición del tercio medio del radio. En la clasificación se considera el T-score como el número de desvíos estándar por encima o por debajo de la media de DMO normal de la población adulta joven del mismo sexo, estudiada por DXA central; el estándar de referencia para calcular ese T-score es la mujer blanca de entre 20 y 29 años según la base de datos NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*) de población caucásica estadounidense⁴⁷ (Tabla 3). En pacientes varones por debajo de los 50 años, mujeres premenopáusicas y en niños, no deben aplicarse las categorías de la OMS.⁴⁸ Se recomienda utilizar una categoría basada en el Z-score, que considera que un Z-score por debajo de -2 es una DMO baja para el sexo y la edad cronológica.

Tabla 3. Clasificación de osteoporosis según el Comité de Expertos de la OMS según T-score.

Normal	hasta - 1,0
Osteopenia:	< 1,0 hasta - 2,5
Osteoporosis:	< - 2,5
Osteoporosis grave:	< - 2,5 más la presencia de fractura

Tomado de WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Genève: WHO; 1994. p 261.

Debido a que la prevalencia de osteopenia y osteoporosis es elevada en pacientes con esta infección viral, y el riesgo de fracturas es mayor que en la población general, el Grupo de estudio del SIDA (GeSIDA) en un Consenso del año 2016 recomienda la realización de densitometría ósea mediante DXA para medir DMO en:⁴⁶

- o Hombres de 40 años o más y mujeres premenopáusicas de 40 años o más en los cuales la evaluación del riesgo de fracturas mediante FRAX estime un riesgo de fractura elevado (superior a un 3% en cadera o de fractura mayor superior al 10% en vértebra, antebrazo, húmero y cadera).

- o Adultos de cualquier edad con factores de riesgo mayores para presentar fractura por fragilidad (uso de glucocorticoides, historia de fractura de fragilidad, elevado riesgo de caídas).

- o Mujeres posmenopáusicas.

- o Hombres de 50 años o más.

La prevalencia de hipovitaminosis D es elevada tanto en la población con VIH como en la población general. Sin embargo, debido al costo de la determinación, resulta controvertido el cribado universal de los pacientes con infección por el VIH. En general, existe consenso acerca de que, en pacientes con baja DMO o alteraciones tubulares, se deberían determinar los niveles plasmáticos de 25-hidroxi vitamina D y eventualmente de parathormona (PTH) con vistas a la suplementación terapéutica.⁴⁶

Terapia farmacológica en el paciente con VIH y osteoporosis

La prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con VIH oscila entre el 60 y el 88%, por lo que constituye una causa de osteoporosis secundaria en un elevado porcentaje de ellos.⁴⁹

No existen estudios que hayan evaluado la eficacia de las medidas generales y de cambios en el estilo de vida sobre la masa ósea y/o el riesgo de fractura específicamente

en pacientes con VIH; sin embargo, la alta prevalencia de baja masa ósea justifica la prevención con dosis adecuadas de calcio y vitamina D.⁴⁹ En cuanto a la pauta necesaria para el tratamiento del déficit de vitamina D, la *European AIDS Clinical Society* (EACS) recomienda administrar entre 800 y 2000 UI/día, con el objeto de alcanzar niveles de 25OH vitamina D superiores a 20 ng/mL y mantener concentraciones normales de PTH. Otros autores proponen adoptar los criterios de la *Endocrine Society* y suplementar según los niveles de vitamina D. Los pacientes tratados con efavirenz pueden requerir una dosis de suplementación más alta (2000 UI/día).⁴⁹

Además de las medidas higiénico-dietéticas, la actividad física, el calcio y la vitamina D, el tratamiento de la osteoporosis en estos pacientes se ha basado principalmente el uso de bifosfonatos.

Según un metanálisis de Clay y cols., el alendronato debería considerarse para el tratamiento de la osteopenia/osteoporosis en estos pacientes, según los datos de seguridad y eficacia disponibles de cuatro ensayos controlados aleatorizados que evaluaron su utilidad.⁵⁰

Sin embargo, el uso oral de bifosfonatos en el contexto de la infección por VIH puede estar limitado por los efectos secundarios gastrointestinales y por el número elevado de medicamentos que, en muchas ocasiones, reciben estos pacientes. Como alternativa, se ha demostrado que el tratamiento anual con ácido zoledrónico es bien tolerado y aumenta significativamente la DMO en individuos portadores del VIH con osteoporosis.^{51,52}

En un ensayo reciente, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, 27 hombres infectados con VIH y 3 mujeres con osteopenia y osteoporosis fueron tratados con una dosis única intravenosa de 5 mg de zoledronato durante 12 meses, y se concluyó que el T-score de la DMO aumentó significativamente a los 6 y 12 meses en la columna lumbar y a los 12 meses en la cadera, mien-



tras que los marcadores de resorción ósea disminuyeron significativamente en comparación con los controles con placebo.⁵² Este estudio confirmó que el ácido zoledrónico fue bien tolerado, presentó pocos efectos secundarios y fue compatible con el uso simultáneo del TARV.⁵²

Conclusión

La mayor expectativa de vida que presentan hoy en día los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana expone a esta población a otras enfermedades que, con el paso de los años, han contribuido a un aumento de su morbimortalidad.

La osteoporosis, enfermedad metabólica del hueso causante de grandes trastornos en la esfera biopsicosocial de los pacientes, lleva a un aumento de la fragilidad del tejido óseo y un incremento en el riesgo de fracturas, y, una vez establecida, generará un importante deterioro en la calidad de vida y un elevado costo tanto a nivel de la salud pública como privada.

El virus del VIH se asocia directamente a la generación de daño sobre el tejido óseo, afectando tanto el hueso cortical como el trabecular. Sus proteínas de membrana, así como el estatus de inflamación crónica que presentan estos pacientes, participan de un desequilibrio negativo entre la formación y la

resorción ósea. La disminución de células B y T, característica del estado de inmunosupresión, se asocia a una grave pérdida de hueso, lo que demuestra una estrecha relación entre el sistema inmunitario y el esqueleto.

Por su parte, el TARV genera disminución de la densidad mineral del hueso, y se observa con mayor frecuencia en aquellos pacientes tratados con fármacos como los inhibidores de proteasa y los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa.

Sin dudas, el buen control infectológico de estos pacientes, reflejado por carga viral indetectable y mayor número de CD4, es parte de la salud ósea en esta enfermedad.

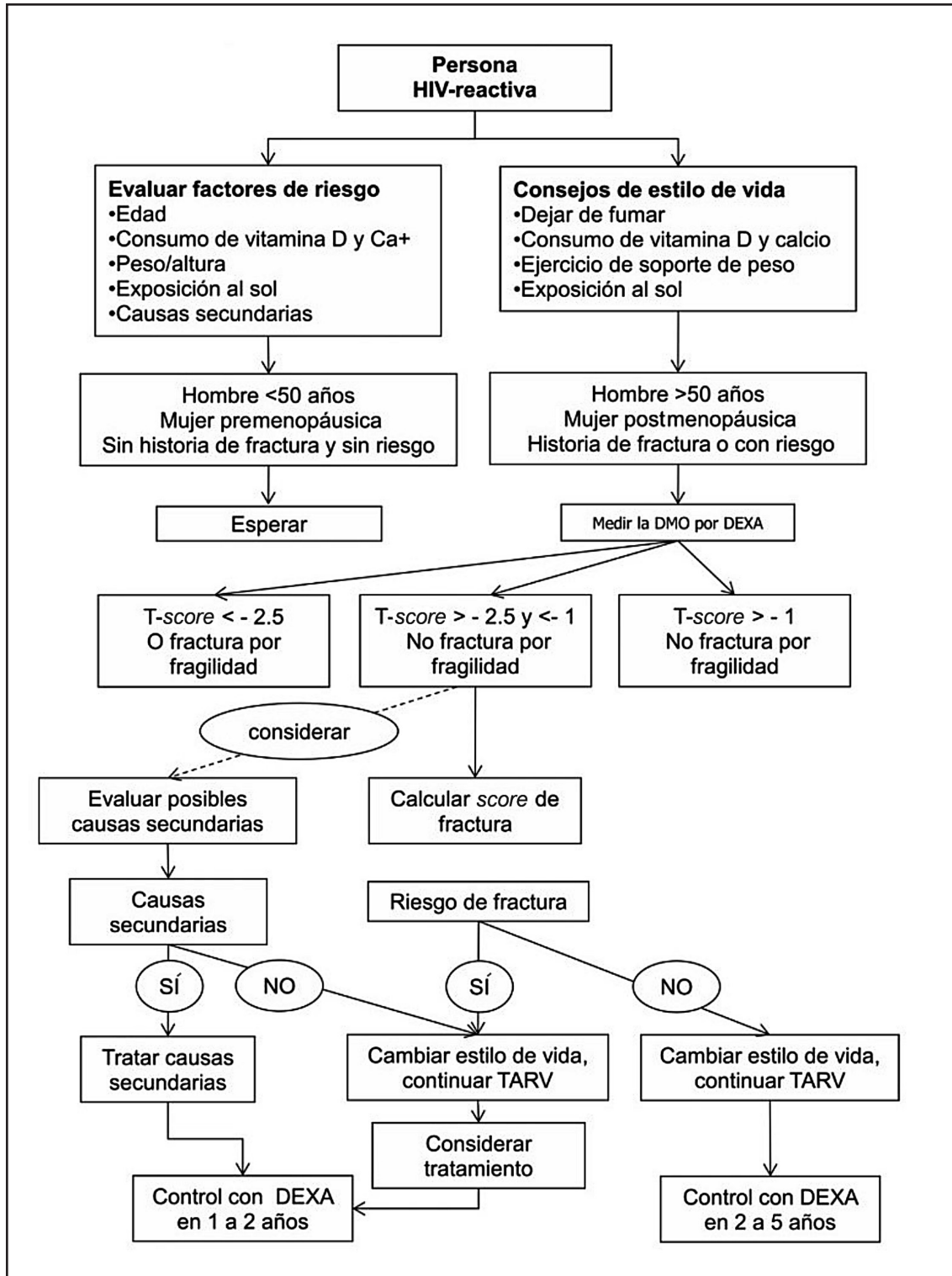
Con esta revisión se intenta alertar a los distintos especialistas sobre la importancia de considerar, prevenir, diagnosticar y derivar en forma oportuna a aquel que lo requiera, contribuyendo, tal como sucedió en su momento con la aparición del TARV, con una disminución de la morbimortalidad y una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: julio 2021

Aceptado: febrero 2022

Cuadro 1. Aproximación inicial al manejo de alteraciones óseas.²⁹



VI Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. 2016-2017. Sociedad Argentina de Infectología, Comisión de SIDA y ETS. Noviembre de 2016. Cap. 11, pág. 105.



Bibliografía

1. Wainberg MA, Jeang KT. 25 years of HIV-1 research - progress and perspectives. *BMC Med* 2008;6:31. Published 2008 Oct 31.
2. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
3. Fang CT, Chang YY, Hsu HM, et al. Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *QJM* 2007;100(2):97-105.
4. Fundación Huésped. <https://www.huesped.org.ar/institucional/nuestra-historia/>.
5. US Food and Drug Administration.
6. Justice et al. HIV and aging time for a new paradigm. *Current HIV/AIDS. Reports* 2010;7(2) :69-76.
7. Premaor MO, et al. The Hidden Burden of Fractures in People Living with HIV. *JBMR Plus* 2018;2(5):247-58.
8. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006;20(17):2165-74. Epub 2006 Nov 2.
9. Paccou J, Viget N, Legroux-Gerot I, et al. Bone loss in patients with HIV infection. *Joint Bone Spine*. 2009;76:637-41.
10. Shiao S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013; 27:1949-57.
11. Ilha TASH, Comin FV, Copes RM, Compston JE, Premaor MO. HIV and vertebral fractures: a systematic review and metanalysis. *Scient Rep* 8: 838.
12. Grant PM, Kitch D, McComsey GA, et al. Low baseline CD4+ count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1483-8.
13. Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* 1998;393:648-59.
14. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996;272:1955-8.
15. Xie B, Invernizzi CF, Richard S, Wainberg MA: Arginine methylation of the human immunodeficiency virus type 1 Tat protein by PRMT6 negatively affects Tat interactions with both cyclin T1 and the Tat transactivation region. *J Virol* 2007;81:4226-34.
16. Marin M, Rose KM, Kozak SL, Kabat D: HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. *Nat Med* 2003;9:1398-403.
17. Iordanskiy S, Berro R, Altieri M, Kashanchi F, Bukrinsky M. Intracytoplasmic maturation of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcription complexes determines their capacity to integrate into chromatin. *Retrovirology* 2006; 3:4.
18. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011; 203:1791-801.
19. Hileman CO, Eckard AR, McComsey GA. Bone loss in HIV: a contemporary review. *Curr Opin Endocrinol, Diabetes, Obes* 2015;22(6):446-51. Epub 2015 Sep 29.
20. Hileman CO, Labbato DE, Storer NJ, Tangpricha V, McComsey GA. Is bone loss linked to chronic inflammation in antiretroviral-naive HIV-infected adults? A 48-week matched cohort study. *AIDS* 2014;28(12):1759-67. Epub 2014 May 30.
21. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen

- deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006;116:1186-94.
22. Calmy A, Chevalley T, Delhumeau C, et al. Long-term HIV infection and antiretroviral therapy are associated with bone microstructure alterations in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24(6):1843-52. Epub 2012 Nov 10
 23. Yin MT, Lund E, Shah J, et al. Lower peak bone mass and abnormal trabecular and cortical microarchitecture in young men infected with HIV early in life. *AIDS* 2014;28(3):345-53. Epub 2013 Sep 28.
 24. Guerri-Fernández R, Molina D, Villar-García J, et al. Brief report: HIV infection is associated with worse bone material properties, independently of bone mineral density. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72(3):314-8. Epub 2016 Feb 26.
 25. Reid W, Sadowska M, Denaro F, et al. An HIV-1 transgenic rat that develops HIV-related pathology and immunologic dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:9271-6.
 26. Vikulina T, Fan X, Yamaguchi M, et al. Alterations in the immuno-skeletal interface drive bone destruction in HIV-1 transgenic rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(31):13848-53.
 27. Gibellini D, Borderi M, De Crignis E, et al. RANKL/OPG/TRAIL plasma levels and bone mass loss evaluation in antiretroviral naive HIV-1-positive men. *J Med Virol* 2007;79(10):1446-54. Epub 2007 Aug 21.
 28. Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23(12):1521-30.
 29. Fakruddin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem* 2003;278(48):48251-8.
 30. Cotter AG, Mallon PW. The effects of untreated and treated HIV infection on bone disease. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9(1):17-26. Epub 2013 Nov 23.
 31. Beaupere C, García M, Larghero J, Feve B, Capeau J, Lagathu C. The HIV proteins Tat and Nef promote human bone marrow mesenchymal stem cell senescence and alter osteoblastic differentiation. *Aging Cell* 2015;14(4):534-46.
 32. Chew N, Tan E, Li L, Lim R. HIV-1 tat and rev upregulates osteoclast bone resorption. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19724.
 33. Rifas L, Weitzmann MN. A novel T cell cytokine, secreted osteoclastogenic factor of activated T cells, induces osteoclast formation in a RANKL-independent manner. *Arthritis Rheum* 2009;60:3324-35.
 34. Yun TJ, Chaudhary PM, Shu GL, et al. OPG/FDCR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40. *J Immunol* 1998; 161:6113-21.
 35. Li Y, Toraldo G, Li A, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood* 2007;109:3839-48.
 36. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:F63-67. [PubMed: 10770534]
 37. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010;51(8):963-72. Epub 2010 Sep 11.
 38. Brown TT, Moser C, Currier JS, et al. Changes in bone mineral density after initiation of antiretroviral treatment with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir,



- or raltegravir. *J Infect Dis* 2015;212(8):1241-9. Epub 2015 May 8.
39. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 2009;27:817-24.
40. Van Vonderen MG, Lips P, Van Agtmael MA, et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir. *AIDS* 2009;23:1367-76.
41. Komatsu A, Ikeda A, Kikuchi A, et al. Osteoporosis-Related Fractures in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Tenofovir Disoproxil Fumarate: An Observational Cohort Study. *Drug Saf* 2018;41:843-8.
42. Wakabayashi Y, Yoshino Y, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Ota Y. Inhibition of osteoblast differentiation by ritonavir. *Biomed Rep* 2018;9(6):491-6.
43. Hileman CO, Overton ET, McComsey GA. Vitamin D and bone loss in HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11(3):277-84. Epub 2016 Feb 19.
44. Dong HV, Cortes YI, Shiao S, Yin MT. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and metaanalysis. *AIDS* 2014;28(14):2119-31. Epub 2014 Jul 1.
45. Yin MT, Skanderson M, Shiao S, et al. Fracture prediction with modified FRAX in older HIV+ and HIV- men. CROI 2015. February 23-26, 2015. Seattle, Washington. Abstract 141.
46. Grupo de expertos de GESIDA Documento de consenso sobre la osteoporosis en la infección por el HIV. Mayo de 2016. .
47. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: technical report series 843. Geneva: WHO; 1994.
48. International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. Updated 2015. Available at: <http://www.iscd.org/official-positions/official-positions/>. Accessed 12 February 2016.
49. Martínez E y col. Documento de consenso: Recomendaciones para el manejo de la enfermedad ósea metabólica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana. Vol. 32, Núm. 4, pp. 250-8. Abril de 2014.
50. Clay PG, Voss LE, Williams C, Daume EC. Valid treatment options for osteoporosis and osteopenia in HIV-infected persons. *Ann Pharmacother* 2008; 42:670-9.
51. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, et al. Annual zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus-infected men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1283-8.
52. Huang J, Meixner L, Fernández S, McCutchan JA. A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis. *AIDS* 2009; 23:51-7.

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

OSTEOPOROSIS DE LA POSMENOPAUSIA: ANTE EL DESAFÍO DE ELEGIR LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA**

Silvina Rosana Mastaglia^{1*}, Diana González²

¹Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA. Hospital de Clínicas. Buenos Aires, Argentina. ²Mautalen, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina

Resumen

La osteoporosis de la posmenopausia es una enfermedad crónica y progresiva asociada con un bajo pico de masa ósea o una rápida y persistente pérdida de masa ósea como consecuencia del déficit de estrógenos endógenos y del envejecimiento. A pesar de que en la actualidad la oferta de medicamentos para su tratamiento en distintas etapas de la vida es muy importante, sigue siendo una enfermedad subdiagnosticada y subtratada a nivel global. La edad, las comorbilidades existentes, los tratamientos concomitantes, el riesgo de caídas, y los antecedentes familiares o personales de fracturas recientes o pasadas tanto como la densidad mineral ósea son factores que deben ser considerados en la evaluación de cada paciente para determinar el grado de riesgo de fractura. En aquellos considerados con alto riesgo o riesgo inminente de fractura se recomienda iniciar un tratamiento con algún agente anabólico seguido por un antitabólico para lograr una rápida reducción del riesgo de fractura. Por último, una adecuada

adherencia en el tiempo al tratamiento es clave para alcanzar la mayor eficacia terapéutica dirigida a la reducción de la ocurrencia de fracturas por fragilidad ósea.

Palabras clave: osteoporosis de posmenopausia, fracturas por fragilidad ósea, riesgo de fractura, tratamientos secuenciales.

Abstract

POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: FACING THE CHALLENGE OF CHOOSING A THERAPEUTIC STRATEGY

Postmenopausal osteoporosis is a chronic and progressive disease associated with low peak bone mass or a fast and persistent loss of bone mass as a consequence of endogenous estrogen deficiency and aging, and it is an underdiagnosed and undertreated disease worldwide. At present, there is a wide range of drugs available for the treatment of postmenopausal osteoporosis, with appropriate treatments for each phase of this stage of a woman's life. All factors that may increase the risk of bone fragility fracture

* E-mail: silvinamastaglia@hotmail.com

** El contenido de este artículo integró la serie de ateneos organizado por la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) durante el año 2021. Buenos Aires, Argentina.



should be considered at the time of patient assessment. These include age, existing comorbidities, concomitant treatments, risk of falling, family history of fractures or recent or past personal history of fractures, and the results of bone mineral density assessment. In those patients at high risk or imminent risk of fracture, it is recommended to start treatment with an anabolic agent followed by

an anticatabolic agent, in order to achieve an immediate reduction of fracture risk. Finally, an adequate adherence to treatment over time will allow achieving the greatest effectiveness of the proposed therapy, which is the reduction of bone fragility fracture events.

Key words: *posmenopausal women, bone fragility fracture, fracture risk, sequential treatment.*

Introducción

La osteoporosis de la posmenopausia es una enfermedad crónica y progresiva asociada con un bajo pico de masa ósea o una rápida y persistente pérdida de masa ósea como consecuencia del déficit de estrógenos endógenos y del envejecimiento. Otros factores tales como el sedentarismo, el tabaquismo, el exceso de consumo de alcohol y una alimentación no saludable pueden tener un papel adicional en su fisiopatología.

La osteoporosis se define operacionalmente mediante la medición de la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar y fémur total estimada por el método de absorciometría por rayos X (DXA), donde un valor de *T-score* inferior a -2.5 desvíos estándar en cualquiera de las dos áreas evaluadas es diagnóstico de osteoporosis.¹ Utilizando este criterio, se estima que en la Unión Europea hasta 2019 existían 32 millones de individuos con osteoporosis, de los cuales 25,5 millones fueron mujeres [cuatro veces más que los hombres (6,5 millones)] con una proyección global al año 2050 de un incremento de fractura de cadera en mujeres del orden del 240%, mientras que para el año 2040 se estima que existirán 319 millones de personas con alto riesgo de fractura.^{2,3}

A pesar de la alerta que significan las proyecciones mencionadas, la osteoporosis sigue siendo una enfermedad subdiagnosticada y subtratada a nivel global, estimándose que menos del 25% de los pacientes con fracturas osteoporóticas mayores y el 75% de las mujeres

de más de 70 años con factores de riesgos identificados para desarrollar fracturas por fragilidad no reciben tratamiento.⁴ Esta situación, probablemente, es consecuencia de la escasa información por parte de los profesionales de la salud y, por ende, de los pacientes sobre las consecuencias de esta enfermedad, así como también de la inadecuada ponderación de los riesgos y beneficios de los tratamientos disponibles en la actualidad.

El incremento de la expectativa de vida alcanzado en el último decalustro^{5,6} y los cambios sociodemográficos que implica representan un enorme desafío para los profesionales de la salud al momento de idear una estrategia terapéutica eficaz acorde con el grado de riesgo y edad de cada paciente. El diagnóstico de osteoporosis se realiza en la mayoría de los pacientes en la década de los 50 años y, si se estima una expectativa de vida de aproximadamente de 85 años, existe un promedio de 35 años de longevidad a partir de la menopausia a lo largo de los cuales se podrán aplicar diferentes estrategias terapéuticas. El objetivo de esta revisión narrativa es analizar dichas estrategias para la prevención de fracturas por fragilidad ósea, según los distintos escenarios de acuerdo con edad y grado de riesgo.

Estrategia terapéutica en función de la edad⁷

Existen recomendaciones relacionadas con el estilo de vida que contribuyen a la salud en general y ósea en especial. Estas incluyen un peso corporal adecuado asociado a una

alimentación que proporcione suficiente aporte de calcio, vitamina D, proteínas animales o vegetales acompañada de actividad física, evitando el tabaquismo y el excesivo consumo de alcohol. Estas medidas universales deben acompañar a cualquier tratamiento para la osteoporosis, adicionando en el grupo de pacientes adultos mayores medidas para la prevención de caídas.

Mujeres posmenopáusicas menores de 60 años

Dentro de este grupo de pacientes podemos encontrarnos diferentes escenarios en la práctica clínica según los valores de DMO:

- a) Mujeres con DMO de columna lumbar o fémur total con un *T-score* por encima de -2.0. Estas presentan un bajo riesgo de fracturas y por lo tanto no requieren tratamiento farmacológico, pero sí debe enfatizarse la adopción de las medidas relacionadas con el estilo de vida saludable mencionadas previamente.
- b) Mujeres con DMO en rango de osteoporosis o cercano a él (*T-score* por debajo de -2.0 y por encima de -2.5) que se encuentran dentro de los primeros 10 años de menopausia y presentan síntomas climatéricos. Para ellas, una propuesta válida sería iniciar tratamiento con terapia hormonal de reemplazo (TRH), si no hay contraindicaciones para su administración. Es recomendable un tiempo no mayor de cinco años para aquellos esquemas de TRH que incluyan estrógenos y progestágenos debido al posible incremento del riesgo de cáncer de mama. En aquellas mujeres que reciben solo estrógenos se puede considerar un período de tratamiento mayor de 5 años, pero su discontinuación es aconsejable después de los 60 años por el eventual incremento del riesgo cardiovascular.⁸ El raloxifeno puede ser una opción para aquellas mujeres sin síntomas climatéricos, ya que ha demostrado ser eficaz en la reducción de fracturas vertebrales, aunque no previene fracturas

no vertebrales ni de cadera. Un beneficio adicional atribuido al raloxifeno es la reducción del riesgo de cáncer de mama en un 50%, por lo cual puede ser recomendable para aquellas mujeres con alto riesgo (antecedente familiares, biopsias de mama previas, alta densidad del tejido mamario, etc.) (actualmente no disponible en el mercado en la Argentina).

En aquellas mujeres con contraindicaciones o que no deseen recibir TRH, se puede considerar la administración de un bifosfonato (BFs) por un período no mayor de 5 años debido a los eventos adversos asociados a su administración prolongada (osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas).^{9,10}

Mujeres mayores de 60 años

Mujeres mayores de 60 años + DMO en rango de osteopenia

Remitirse a lo expuesto para mujeres menores de 60 años sin factores de riesgo.

Mujeres mayores de 60 años + DMO en rango de osteoporosis

En mujeres con osteoporosis moderada (DMO con *T-score* entre -2.9 y -2.5) sin otros factores de riesgo, los BFs pueden ser indicados para incrementar la DMO y reducir el riesgo de fracturas. Se estima que este grupo de pacientes tiene una probabilidad del 50% de incrementar la DMO en un período de 3 a 5 años de administración de BFs.¹¹ La elección de la vía de administración dependerá de los antecedentes gastrointestinales de la paciente, o de sus preferencias, en cuyo caso se podrá considerar la administración anual endovenosa de 5 mg de ácido zoledrónico. No se recomienda su uso en aquellos pacientes con grave compromiso de la función renal (*clearance* de creatinina inferior a 35 ml/ml) debido a que los BFs se eliminan preferentemente por vía renal. El principal evento adverso de estos, cuando se administran por vía oral, es la intolerancia gastrointestinal, mientras que por vía endovenosa pueden producir



reacción de fase aguda, que es limitada en el tiempo y disminuye la frecuencia de aparición en función del número de infusiones recibidas.

Después de un ciclo de 3-5 años de tratamiento con BFs y un aumento en la DMO que alcance un *T-score* superior a -2.5 podría considerarse su interrupción, teniendo en consideración por un lado la vida media prolongada en el tejido óseo que presentan estos fármacos, lo que asegura un efecto residual y, por el otro, el riesgo de eventos adversos vinculados a su administración prolongada.

Situación diferente presentan aquellas mujeres que, habiendo suspendido el tratamiento con BFs por haber alcanzado el objetivo terapéutico, en un control rutinario muestran una disminución de la DMO que excede el mínimo cambio significativo [en columna lumbar y fémur total de ~ 5%]. En este caso estaría indicada la repetición de un ciclo corto con BFs (~3 años).

Mujeres de cualquier edad con antecedente de fracturas osteoporóticas o DMO con T-score por debajo de -3.0

El antecedente de haber presentado alguna fractura por fragilidad ósea, y especialmente si esta ha sido reciente, requiere la rápida implementación de un tratamiento debido al alto riesgo que tiene el paciente de presentar una nueva fractura. La reducción del riesgo de fracturas no vertebrales con un agente anticatabólico no ha sido demostrada antes del tercer año de tratamiento y la magnitud de la reducción no supera el 20-25%.^{12,13} Con los BFs, esta reducción no se alcanzaría hasta el tercer o cuarto año de tratamiento y está asociado a una estabilización de la DMO, por lo que continuar administrando un BFs después de ese tiempo no contribuiría a una mayor reducción del riesgo de fractura.

Con denosumab (Dmab) se observa un incremento de la DMO a lo largo de tres años de su administración, asociado con una baja tasa de fractura. Es importante tener presente que la utilización prolongada de BFs y de Dmab puede asociarse con osteonecrosis y fracturas

atípicas, cuya aparición estaría vinculada a la duración de su administración (esto es más claro con BFs que con Dmab).

En cambio, el tratamiento con medicamentos anabólicos produce una rápida reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (dentro de los 12 a 19 meses). Dos anabólicos están disponibles en nuestro medio: teriparatida (TPTD) y romosozumab. Con TPTD se alcanza una reducción del riesgo de fracturas vertebrales del orden del 65% y de fracturas no vertebrales del 53%, en un período promedio de 19 meses de tratamiento, mientras que con romosozumab la reducción del riesgo de fracturas vertebrales es de 73% y de las fracturas no vertebrales de 42% a 12 meses de tratamiento.^{14,15} Es importante tener presente que la administración de TPTD está contraindicada en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad de Paget, osteosarcoma, irradiación ósea, niveles elevados de la fosfatasa alcalina de causa desconocida, metástasis óseas, mieloma, hiperparatiroidismo e hipercalcemia. Los efectos secundarios más frecuentes de TPTD son náuseas, vértigos, calambres, irritación de la piel en la zona de aplicación, hipercalciuria e hipercalcemia. En cuanto al romosozumab, debido a un pequeño pero significativo incremento del riesgo cardiovascular se encuentra contraindicado en aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular durante el año previo. Las reacciones adversas más frecuentes comunicadas con su uso son artralgias, cefaleas e irritación en el sitio de aplicación.

Para aquellos pacientes que presentan una DMO muy baja, los tratamientos secuenciales son una opción terapéutica, aun en ausencia de fracturas previas. Se sugiere iniciar con un agente anabólico seguido por un anticatabólico para alcanzar una mayor ganancia de DMO. Por el contrario, si se cambia un agente anticatabólico por uno anabólico se observa una disminución de la DMO de fémur total, al menos en el primer año, mayor en aquellas pacientes que inicialmente fueron tratadas con Dmab. Para aquellas

pacientes que se encuentren recibiendo BFs o Dmab porque sufrieron una fractura durante el tratamiento, o una disminución significativa de la DMO, se podría indicar un BFs de mayor potencia, como es el ácido zoledrónico, junto a TPTD.¹⁶ Los pacientes con riesgo inminente de fractura y contraindicación para recibir un agente anabólico podrían iniciar tratamiento con Dmab. Después de finalizado el ciclo con Dmab, debería continuar con un BFs para evitar un eventual efecto rebote con aumento del remodelamiento óseo y pérdida de la masa ósea ganada. La administración intermitente de un BFs por vía oral o intravenosa sería una estrategia útil después de un tratamiento secuencial para mantener la masa ósea ganada, por ejemplo: ácido zoledrónico intravenoso por 1-2 años o BFs por vía oral durante 3-5 años.¹⁷

Estrategia terapéutica en función del riesgo

En la estrategia terapéutica también se deben ponderar los factores de riesgo en cada

paciente. La edad, comorbilidades existentes, tratamientos concomitantes, riesgo de caídas, antecedentes familiares de fracturas o personales (recientes o pasadas) y los resultados de la DMO permiten realizar una adecuada estratificación del riesgo de fractura.

En la actualidad están disponibles aplicaciones digitales para la estimación del riesgo de fracturas. Una de las más difundidas en la comunidad médica es el FRAX, donde el riesgo de fractura de cadera o fracturas osteoporóticas mayores se expresa en riesgo absoluto (probabilidad de fractura en un intervalo de 10 años). El algoritmo integra diferentes variables como edad y antecedentes clínicos asociados a riesgo de fractura con datos de DMO o sin ellos. Fue desarrollado en el año 2007, validado en cohortes poblacionales independientes y calibrado en función de datos epidemiológicos de fracturas en más de 67 países, cubriendo más del 80% de la población mundial en riesgo¹⁸ (Figura 1).

The screenshot displays the FRAX (Fracture Risk Assessment) tool interface. At the top, there is a red header with the FRAX logo and the text 'Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura'. Below the header is a navigation bar with links: 'Inicio', 'Herramienta de Cálculo', 'Tablas', 'FAQ', 'Referencias', 'CE Mark', and a language dropdown set to 'Español'. The main content area is titled 'Herramienta de Cálculo' and contains a questionnaire. The questionnaire is divided into two columns. The left column contains questions 1 through 9, and the right column contains questions 10 through 12. Each question has radio buttons for 'No' and 'Sí' answers. Below the questionnaire, there are two conversion tools: 'Peso de Conversión' (Weight Conversion) and 'Conversión Altura' (Height Conversion). The weight conversion tool shows 'libras' and 'kg' with a red arrow pointing from 'libras' to 'kg' and a 'convertir' button. The height conversion tool shows 'pulgadas' and 'cm' with a red arrow pointing from 'pulgadas' to 'cm' and a 'convertir' button. At the bottom right, there is a box with the number '08614094' and the text 'Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011'. The questionnaire is currently set to 'Reino Unido' (United Kingdom) and has a 'Nombre/ID:' field.

Figura 1. Captura del cuestionario de la herramienta de cálculo de riesgo de fractura FRAX versión para la Argentina.



Recientemente se ha introducido el término “riesgo inminente de fractura” para expresar la asociación entre la temporalidad y el riesgo de ocurrencia de una nueva fractura, lo que establece la necesidad de la implementación inmediata de un tratamiento con el fin de evitar nuevas fracturas.^{19,20} Se estima que dentro del primer año después de la primera fractura existe un riesgo relativo (RR) de refractura de 5, pero disminuye a 2 a los 10 años.²¹ En este grupo de pacientes se sugiere iniciar tratamiento con un esquema secuencial, comenzando con un agente anabólico para promover un rápido incremento de la DMO. Debido a que el perfil de seguridad del agente anabólico no permite su administración por más de 24 meses, se sugiere continuar posteriormente, con un agente anticatabólico que puede contribuir a incrementar aún más la DMO (18,3% en columna lumbar y 6,6% en fémur total en 24 meses de tratamiento)¹⁶ y reducir la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. Se estima que el efecto sobre la reducción de riesgo relativo de fractura de cadera (número/1000 pacientes año) de un agente anabólico administrado por 18 meses es del 70% y de un agente anticatabólico es del 40% a 10 años. Por lo tanto y a modo de ejemplo, la administración de un medicamento anabólico seguido de un anticatabólico permitiría evitar 33,8 nuevas fracturas de cadera/1000 pacientes año en mujeres de 70 años con fracturas recientes de cadera. En cambio, la administración de un medicamento anticatabólico seguido de un anabólico permitiría evitar 20 nuevas fracturas de cadera/1000 pacientes año¹⁸ (Figura 2). Por lo tanto, el esquema secuencial iniciado con un agente anabólico continuado por un agente anticatabólico permitiría alcanzar una mayor ganancia de masa ósea y reducción de fracturas por fragilidad ósea, en comparación con el esquema secuencial iniciado con un agente anticatabólico seguido por un anabólico.

Bajo riesgo	THR/SERMs Bifosfonatos
Alto riesgo	Bifosfonatos Denosumab
Muy alto riesgo	Tratamiento secuencial (anabólico-anticatabólico)

Figura 2. Osteoporosis de la posmenopausia y su tratamiento farmacológico en función de la categorización del riesgo. TRH: terapia hormonal de reemplazo; SERM: moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

El romosozumab constituye una interesante alternativa terapéutica para aquellos pacientes con riesgo inminente de fractura, debido a que promueve un rápido incremento de la DMO en columna lumbar (+13,3%) y fémur total (+8,8%) y, como se ha expresado previamente, una reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales a los 12 meses de tratamiento¹⁵.

Con el fin de identificar a aquellos pacientes con riesgo inminente de fractura e implementar un tratamiento tan pronto como sea posible con el fin de reducir el riesgo de refractura, fue creado en 1999, en el Reino Unido, por McLellan el programa de Servicio de Enlace en Pacientes con Fracturas (FLS del inglés *Fracture Liaison Service*), cuya finalidad es la coordinación de cuidados posterior a la fractura, lo que estaría a cargo de unidades coordinadoras de fracturas.²² Este programa constituye una herramienta útil de referencia para instituciones sanitarias que desean recibir apoyo de instituciones como la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) para su implementación, desarrollo y sustentabilidad.

En la actualidad, el FLS se encuentra implementado a nivel global. En los últimos años, numerosos estudios evaluaron su eficacia sobre la prevención secundaria de fracturas. Los resultados aún no son concluyentes y se requieren futuros estudios que evalúen a largo plazo la eficacia real de los FLS en prevención secundaria de fracturas por fragilidad ósea.^{23,24}

Consideraciones clínicas

Como puede observarse, son muchos los factores para tener en cuenta al momento de proponer una estrategia terapéutica. Entre ellos hay que considerar aspectos clínicos, como el riesgo de fracturas que presenta el paciente en el momento de la evaluación (varios fueron analizados en esta revisión), pero también hay aspectos económicos relacionados con la prestación de servicio de salud que tenga el paciente, costo y disponibilidad de los diferentes fármacos. Desde el punto de vista del paciente hay que considerar también sus preferencias y las potenciales dificultades que puedan afectar la adherencia al tratamiento, teniendo siempre presente que la osteoporosis es una enfermedad crónica y que, por lo tanto, requerirá muchos años de seguimiento y de implementación de diferentes estrategias terapéuticas.

Entre los medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis, los BFs son los de menor adherencia por parte de los pacientes, que se estima en el orden del 40%.²⁵ Las causas de la baja adherencia son poco comprendidas. Un estudio analizó los datos correspondientes a 60.000 mujeres adultas mayores y mostró que la apreciación del riesgo individual era variable, existiendo subestimación del riesgo de fractura.²⁶ En los adultos mayores hay factores psicosociales que pueden contribuir a la baja adherencia, como son: la naturalización de las caídas y fracturas en la ancianidad, la asociación de caídas y fracturas con inestabilidad más que con fragilidad, desconocimiento de los beneficios del tratamiento vs. eventuales eventos adversos, y la falta de motivación con

el transcurso del tiempo. Todos estos factores conducen a un escepticismo por parte del paciente sobre el valor de una adecuada adherencia al tratamiento.²⁷

Recientemente, Parsons y cols. publicaron datos del estudio SCOOP (*screening* sistemático del riesgo de fracturas utilizando FRAX) realizado en el Reino Unido, sobre la adherencia a la medicación antiosteoporótica (sin discriminar el tipo de fármacos), entre las mujeres con alto riesgo de fractura. El análisis de los datos obtenidos mediante cuestionarios enviados por correo a las participantes a lo largo de 5 años mostró que de estas mujeres con alto riesgo de fractura el 75,8% estaban bajo tratamiento a los 6 meses, y a los 60 meses se mantenían bajo tratamiento el 56,6%. En el grupo control (mujeres que iniciaron tratamiento durante la atención primaria habitual, sin *screening* inicial por FRAX), la adherencia a la medicación antiosteoporótica a los 5 años fue del 9,7%. La mejor adherencia fue observada en las participantes más jóvenes (el promedio de edad del grupo fue de 76 ± 4 años) y en las que tenían antecedentes familiares de fractura de cadera.²⁸ Los autores consideran como factores que contribuyen a la adherencia: una mejor valoración del riesgo por parte del grupo de pacientes con *screening* basal sistemático con FRAX, la inclusión de DMO en el *screening* y el contacto médico. Consideraron la caída de la adherencia por cada año de incremento en la edad probablemente relacionada con el aumento de comorbilidades y medicación asociada.

Numerosas estrategias han sido ensayadas para mejorar la adherencia al tratamiento de la osteoporosis. Una de las más utilizadas son los programas para pacientes basados en cuatro pilares fundamentales, a saber: la educación para generar concientización acerca de la enfermedad, un plan de alimentación para incorporar aquellos nutrientes esenciales para mantener la salud ósea, un programa de actividad física y, por último, la accesibilidad a la medicación en términos económicos (servicios de prestación



de salud) y de logística (su distribución). Solo con una adecuada adherencia al tratamiento se logrará alcanzar la mayor eficacia de la medicación que redundará en una reducción real del riesgo de fractura.

Por último, ante la necesidad de reiniciar un tratamiento debido al surgimiento de nuevos factores de riesgo o por un significativo descenso de los valores de la DMO en una paciente que ya fue tratada en algún momento con fármacos anabólicos, es importante mencionar que la respuesta a un segundo ciclo de tratamiento no es suprimida por el ciclo previo, como fue demostrado por Cosman y cols., quienes evaluaron 32 mujeres con una edad promedio de 69 años con alto riesgo de fracturas que recibieron un segundo ciclo de tratamiento con TPTD durante 15 meses. Los autores observaron en el 74% de las participantes un incremento >3% en la DMO de columna lumbar y >6% en el 33% de ellas durante el segundo ciclo de TPTD, aunque la magnitud de la respuesta podría ser mucho menor comparada con la observada en los pacientes *naïve* de tratamiento.^{29,30}

Conclusiones

En la actualidad, la oferta de medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis de la posmenopausia es muy variada, ya que hay tratamientos apropiados para cada fase de esta etapa de la vida de la mujer.³² Al diseñar la estrategia terapéutica habría que considerar que la posmenopausia puede abarcar un período de vida de 30 a 40 años, según la expectativa de vida estimada en la actualidad. La medicación elegida en función del criterio médico, factores económicos y preferencias del paciente debe, al menos, proporcionar un 50% de probabilidad de reducir el riesgo de fractura entre los tres y cinco años de iniciado el tratamiento. La categorización de alto riesgo o riesgo inminente de fractura habilita a iniciar un tratamiento con agentes anabólicos seguido por un anticatabólico para una rápida reducción del riesgo de fractura (Figura 3).

La eficacia de un tratamiento para la osteoporosis de la posmenopausia dependerá en gran medida de la adherencia al tratamiento que exhiba el paciente en el tiempo. Los medi-

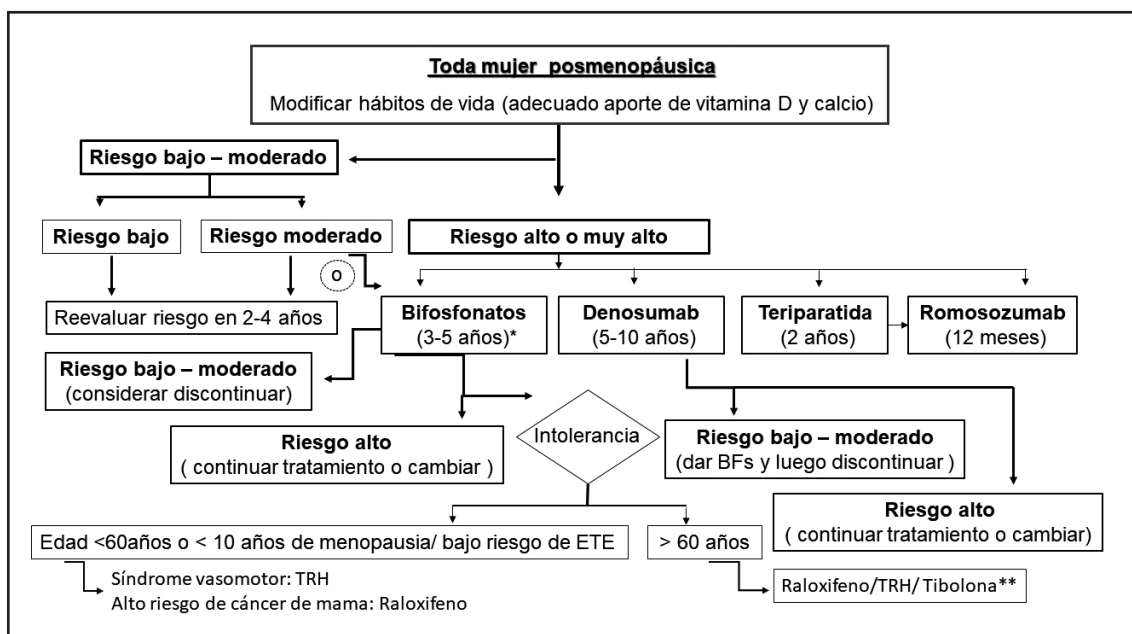


Figura 3. Algoritmo de tratamiento según la categorización de riesgo del paciente. BF's: bifosfonatos; ETE: evento tromboembólico; TRH: terapia hormonal de reemplazo. *Cinco años BF's oral y tres años intravenoso³². ** En ese orden (modificado de Adler RA, 2016³¹).

camentos, particularmente aquellos prescritos para la prevención de un evento, requieren necesariamente por parte del paciente: comprensión de la naturaleza de la enfermedad, percepción del riesgo, aceptación de la enfermedad y motivación suficiente para generar adherencia. En definitiva, el acto de medicar es un complejo fenómeno social que requiere tiempo para que el medicamento se incorpore a la rutina diaria del paciente, y en el cual el profesional de la salud tiene un papel fundamental. En la práctica clínica, la evaluación de los aspectos menciona-

dos y la implementación de estrategias criteriosas adaptadas a cada caso particular permitirán cumplir con el objetivo propuesto, que es la reducción de las fracturas por fragilidad ósea en mujeres posmenopáusicas.

Conflictos de intereses: las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 6/2/22

Aceptado: 28/4/22

Referencias

1. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cumming SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women?. The Study of Osteoporotic Fracture Research Group. *Ann Intern Med* 1991;115:837-42.
2. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 2021;16:82-98.
3. www.worldosteoporosisday.org 2021.
4. Kanis JA, Syedhom A, Harvey N, McCloskey EV. The osteoporosis treatment gap. *J Bone Miner Res* 2014;29:1926-28.
5. Aburto JM, Villavicencio F, Basellini U, Kjaergaard S, Vaupel JW. Dynamics of life expectancy and life span equality. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:5250-59.
6. Kontis V, Bennet JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet* 2017; 389:1323-35.
7. Cosman F. Long-term treatment strategies for postmenopausal women. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:420-6.
8. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2021;28:973-97.
9. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
10. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30:3-23.
11. Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, et al. Goal-directed treatment for osteoporosis a progress report from the ASBMR-NOF working group on goal-directed treatment for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2017;32:3-10.
12. Cummings SR, San Martín J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
13. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
14. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.



15. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532-43.
16. Leder BZ, Tsai JN, Ujhlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1147-55.
17. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptive: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk a perspective. *J Bone Miner Res* 2012;27:963-74.
18. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020;31:1-12.
19. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int* 2017;28:1765-69.
20. McCloskey EV, Borgstrom F, Coopers C, et al. Short time horizons for fracture prediction tools: time for a rethink. *Osteoporos Int* 2021; 32:1019-25.
21. Van Geel TACM, Van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2009;68:99-102.
22. McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, et al. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2003;14:1028-34.
23. Bruin IJA, Wyers CE, Van de Bergh JPW, Geusen PMM. Fracture liaison services: do they reduce fracture rates? *Ther Adv Musculoskel Dis* 2017;9:157-64.
24. Li N, Hiligsmann M, Boonen A, et al. The impact fracture liaison services on subsequent fractures and mortality: a systematic literature review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2021;32:1517-30.
25. Diez-Pérez A, Naylor KE, Abrahamsen B, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2017;28:767-74.
26. Litwic AE, Compston JE, Wyman A, et al. Self perception of fracture risk: what can it tell us? *Osteoporos Int* 2017;28:3495-500.
27. Salter C, McDaid L, Bhattacharya D, Holland R, Marshalls T, Howe A. Abandoned Acid? Understanding adherence to bisphosphonate medications for the prevention of osteoporosis among older women: a qualitative longitudinal study. *Plos One* 2014;9: e83552.
28. Parsons CM, Harvey N, Shepstone L, et al. Systematic screening using FRAX leads to increased use of and adherence to anti-osteoporosis medications: an analysis of the UK SCOOP trial. *Osteoporos Int* 2020;31:67-75.
29. Cosman F, Nieves JW, Zion M, Barbuto N, Lindsay R. Retreatment with teriparatide one year after the first teriparatide course in patients on continued long-term alendronate. *J Bone Miner Res* 2009;24:1110-15.
30. Finkelstein JS, Wyland JJ, Leder BZ, et al. Effects of teriparatide retreatment in osteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2495-501.
31. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastel R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:1-8.
32. Adler RA, Fuleihan GEH, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016;31:16-35.

REPORTE DE CASOS / *Case Report*

OSTEONECROSIS MAXILAR RELACIONADA CON MEDICAMENTOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON METÁSTASIS ÓSEAS: RESOLUCIÓN DE DOS CASOS

Pablo Gastón Lewin*, María Soledad Monod Núñez

Clínica de Atención de Pacientes con Riesgo Médico (CLAPAR 2). Cátedra de Medicina Interna. Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Resumen

La osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos (ONMM) es una patología de características clínicas objetivas con signo-sintomatología patognomónica. El criterio clínico aceptado es la presencia de hueso necrótico expuesto y visible sobre el reborde óseo maxilar que no ha cicatrizado luego de 8 semanas, en pacientes con antecedentes de tratamiento antirresortivo. La denominación “relacionada con medicamentos” se utiliza por el creciente número de casos asociados con otros fármacos antirresortivos como denosumab y con terapias antiangiogénicas, más allá de la conocida relación con bifosfonatos.

Si bien la incidencia de ONMM en pacientes tratados por osteopatías metabólicas es muy baja, la situación se torna más compleja en pacientes oncológicos con altas dosis de antirresortivos para tratamiento de metástasis ósea. Varios informes de casos describen cuadros de ONMM en pacientes con cáncer que reciben terapias dirigidas, específicamente TKI (inhibidores de tirosina quinasa) y anticuerpos monoclonales-VEGF (anticuerpos dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular).

La ONMM afecta negativamente la calidad de vida del paciente oncológico y produce

comorbilidad significativa. Resulta imperioso identificar a los pacientes en riesgo y diseñar un protocolo de atención odontológica específico para estos casos.

En este artículo se presentan dos casos de ONMM asociado con altas dosis de denosumab y administración simultánea de anticuerpos monoclonales específicos para el tratamiento del cáncer. Ambos casos sorprenden por la prematura instalación de la necrosis y su cuadro insidioso. El protocolo de tratamiento descrito permitió controlar el cuadro inicial, limitar el avance de la lesión, asegurar el control del dolor y la infección, y finalmente, la curación total de la lesión.

Palabras clave: osteonecrosis maxilar, tratamiento, cáncer, antirresortivos, metástasis ósea.

Abstract

MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW IN ONCOLOGICAL PATIENTS WITH BONE METASTASES: RESOLUTION OF TWO CASES

Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a pathology with objective clinical characteristics, with pathognomonic signs and symptoms. The accepted clinical criterion is the presence of exposed and visible necrotic bone on the maxillofacial region that has not

*E-mail: pablogastonlewin@hotmail.com



healed after 8 weeks, in patients with history of antiresorptive treatment.

The name “medication-related” is justified by the growing number of cases associated with other antiresorptive drugs such as denosumab and antiangiogenic therapies, beyond the known relationship with bisphosphonates.

Although the incidence of MRONJ in patients treated for metabolic osteopathies is very low, the situation becomes more complex in cancer patients who receive high doses of antiresorptives for the treatment of skeletal metastases. Several case reports describe the presence of MRONJ in cancer patients receiving targeted therapies, specifically TKI (tyrosine kinase inhibitors) and monoclonal antibodies-targeting VEGF (vascular endothelial growth factor).

MRONJ negatively affects the quality of life in cancer patients and produces significant comorbidity. It is imperative to identify patients at risk and design a specific dental care strategy for these cases.

In this article, we present two cases of MRONJ associated with high doses of Denosumab and simultaneous administration of specific monoclonal antibodies. Both cases are surprising due to premature onset of necrosis. The described treatment strategies made it possible to control the initial symptoms, limit the lesion progression, ensure pain and infection control, and finally, the total healing of the lesion.

Key words: jaws osteonecrosis, treatment, cancer, antiresorptives, skeletal metastases.

Introducción

La osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos (ONMM) es una patología de características clínicas objetivas, fácilmente reconocible y con signo-sintomatología patognomónica. El criterio clínico más aceptado es la presencia de hueso necrótico expuesto y visible sobre el reborde óseo maxilar o bajo la forma de fístula, que no ha cicatrizado luego de 8 semanas, en pacientes con antecedentes de tratamiento antirresortivo.¹

La denominación actual “relacionada con medicamentos” se utiliza debido a la creciente casuística de necrosis maxilar asociada con otros fármacos antirresortivos como denosumab y con las terapias antiangiogénicas, más allá de la conocida relación con bifosfonatos.

La ONMM afecta negativamente la calidad de vida del paciente oncológico en tratamiento por metástasis ósea y produce comorbilidad significativa. Las estrategias para el manejo de pacientes con riesgo de ONMM fueron expuestas en 2014 por un

comité especial de la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales.²

Desde la perspectiva epidemiológica, la incidencia de ONMM en pacientes tratados por osteopatías metabólicas es sumamente baja, 0,004 a 0,1%.³ La incidencia parece incrementarse levemente luego del 3.º año consecutivo de administración del fármaco. Aun así, no supera el 0,2%.⁴

Por otra parte, el riesgo de osteonecrosis en pacientes con cáncer sin antecedentes de tratamiento antirresortivo es también despreciable, 0-0,019%.^{5,6} La situación se torna más compleja en pacientes oncológicos que reciben altas dosis de antirresortivos para tratamiento de lesiones metastásicas óseas, usualmente zoledronato o denosumab, en quienes la incidencia acumulada de ONMM trepa a valores de 0,5 a 3,2% dentro de los primeros tres años,^{7,8} hasta 6,9% en períodos más largos.^{9,10}

El riesgo de ONMM en pacientes con cáncer expuestos a denosumab es comparable al riesgo con zoledronato.¹¹

Con respecto a otros fármacos oncológicos, el riesgo de ONMM en pacientes expuestos a bevacizumab es del 0,2%, pero este riesgo se multiplica cuando se lo administra junto con zoledronato (0,9%).¹² Existen varios informes que describen la presencia de ONMM en pacientes con cáncer que reciben terapias dirigidas, específicamente TKI (inhibidores de la tirosina quinasa) y anticuerpos monoclonales dirigidos-VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular).^{13,14}

La dosis del fármaco antirresortivo influye notoriamente en la incidencia de ONMM. La administración mensual de bifosfonatos intravenosos o denosumab para tratamiento oncológico se asocia con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

Una vez establecida la osteonecrosis, las metas terapéuticas en pacientes oncológicos tienen fines paliativos: controlar el dolor, limitar la infección tisular y minimizar la progresión de la lesión. Existen informes de resultados satisfactorios en el tratamiento de la ONMM en cualquiera de sus estadios, tanto con abordaje quirúrgico como conservador.¹⁵⁻¹⁷

Caso clínico 1

Paciente de 41 años, con antecedentes de cáncer de mama intraductal infiltrante (12-2013). Tratamiento: cirugía, quimioterapia y radioterapia. En mayo de 2016 se diagnostica secundarismo óseo. Ante este cuadro, en septiembre del mismo año comienza protocolo farmacológico con denosumab 120 mg c/28 días y palbociclib 125 mg c/21 días.

En marzo de 2017, la paciente se presenta en el servicio CLAPAR 2 (Clínica de Atención Odontológica para Pacientes con Riesgo Médico), Facultad de Odontología – Universidad de Buenos Aires (UBA). En la anamnesis relata haber comenzado en febrero de 2017 con dolor agudo en región de molar y premolar inferior derecho que no cede a tratamientos odontológicos habituales. Ante evolución desfavorable y por exacerbación de la sintomatología, el profesional actuante resuelve realizar exodoncia de

las piezas afectadas. A pesar de la intervención, continúa con sintomatología dolorosa y retraso cicatrizal con presencia de hueso expuesto, circunstancias que motivaron la derivación a nuestro servicio.

En la consulta se observa cuadro inflamatorio en región maxilar inferior derecho con celulitis facial concomitante, adenopatías satélite y parestesia del nervio dentario inferior. La paciente presenta dolor, dificultad para alimentarse, decaimiento y febrícula. El examen clínico-radioológico confirma el diagnóstico de ONMM grado 2 secundario a cirugía bucal (Figura 1A, 1B, 1C). Exceptuando la lesión necrótica, no se observa patología dental y periodontal en el resto de la cavidad bucal, con índice de placa óptimo.

No se cuenta con información respecto de los niveles de 25-hidroxivitamina D al momento en que se produce la lesión. Por tal motivo no se le realizó dosaje de vitamina D durante el seguimiento del caso, circunstancia que constituye una limitación del presente trabajo.

Se inicia Fase 1 de tratamiento para ONMM: biopsia + desbridamiento quirúrgico + cultivo microbiológico: (aerobiosis: 1×10^3 UFC/ml *Klebsiella pneumoniae* + 1×10^4 UFC/ml *Enterococcus spp.* Anaerobiosis: 1×10^5 UFC/ml cultivo polimicrobiano a expensas de *Fusobacterias* y *Prevotella spp.*

Biopsia: necrosis ósea con patrón histológico de tipo pagetoide.

Se indica antibioticoterapia sistémica según antibiograma: ciprofloxacina 500 mg c/12 horas, 10 días, logrando estabilizar el cuadro clínico a los 8 días. Se considera estabilizado el cuadro agudo de ONMM cuando desaparecen la celulitis facial, el dolor y decaimiento general, aunque puede persistir la sintomatología local (Figura 1D, 1E, 1F, imagen a 30 días de iniciado el tratamiento).

Por orden médica, se suspende el esquema denosumab/palbociclib por tiempo indefinido.

Entre abril y julio de 2017, la paciente realiza esquema quimioterápico para tratamiento de la patología de base.

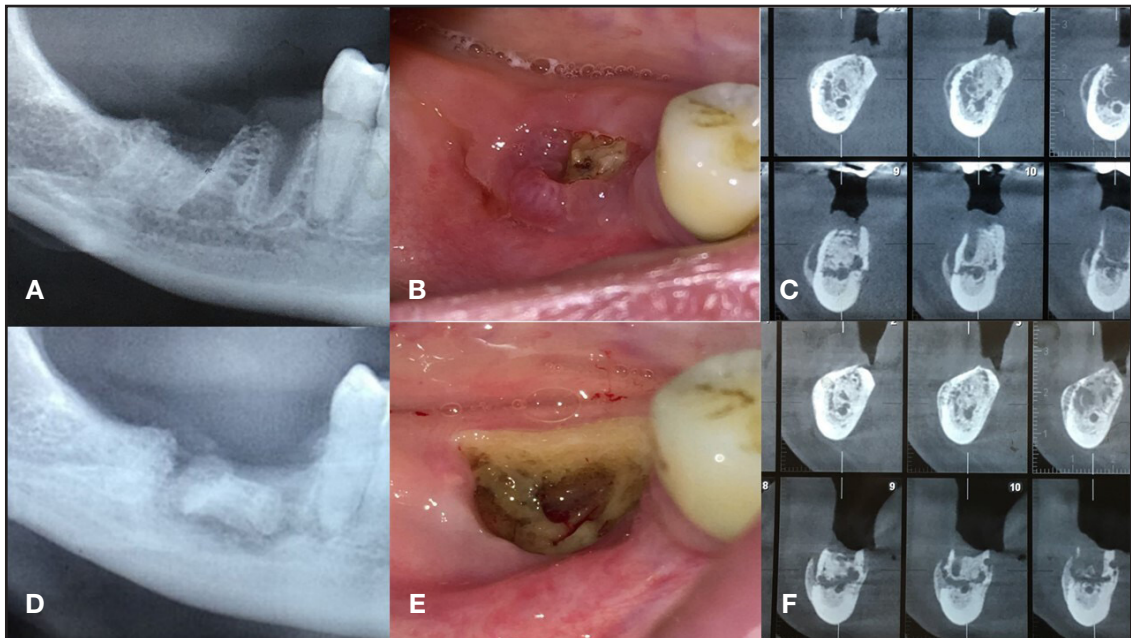


Figura 1. A. Imagen radiográfica inicial. B. Imagen clínica al momento de la consulta. C. Corte tomográfico inicial. D. Imagen radiográfica a 30 días de iniciado el tratamiento. E. Aspecto clínico posterior al desbridamiento quirúrgico. F. Corte tomográfico a 30 días.

En agosto de 2017 inicia tratamiento de Fase 2: cirugía conservadora + antisepsia local. La cirugía consiste en intervenciones mensuales conservadoras, limitadas a remover tejido necrótico y favorecer la cicatrización del tejido circundante (Figura 2A, 2B, 2C, imágenes a 8 meses de iniciado el tratamiento). La colonización del hueso expuesto es una ocurrencia común, la resección de tejido necrótico progresiva suele mejorar el aspecto clínico e incluso produce alivio sintomático.

El tratamiento Fase 2 permitió mantener controlada la lesión, mientras se continuaba la terapia oncológica. Se realizaron 12 intervenciones mensuales desde julio de 2017 hasta julio de 2018.

Para agosto de 2018, tras 17 meses de tratamiento conservador, se observa en imágenes radiológicas la presencia de secuestro óseo, con halo radiolúcido circundante. Se decide la extirpación total del tejido necrótico (Figura 2D, 2E y 2F).

En diciembre de 2018 se observa curación total de la lesión, clínica y radiológica (Figura 3A, 3B y 3C).

Caso clínico 2

Paciente de 58 años, con antecedentes de cáncer de ovario seroso papilar estadio IV con metástasis ósea (agosto de 2015). Durante 2016 realiza tratamiento oncológico: cirugía y quimioterapia. En diciembre de 2016 comienza protocolo con denosumab 120 mg c/28 días y bevacizumab 400 mg c/21 días.

En marzo de 2017 presenta dolor agudo en maxilar superior derecho región de segundo premolar. Como el tratamiento conservador no logra aliviar el dolor, el profesional actuante decide la exodoncia de la pieza afectada. Ante la presencia de cicatrización tórpida y dolor local, en mayo de 2017 la paciente es derivada al servicio CLAPAR 2.

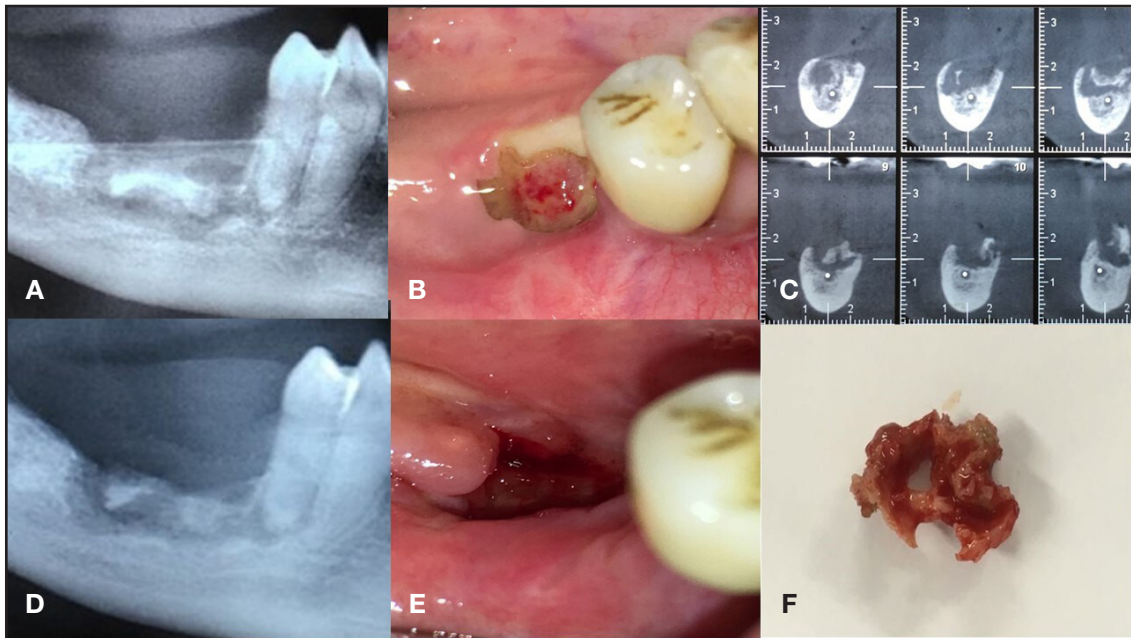


Figura 2. A, B y C. Imagen clínica y radiológica a 8 meses de tratamiento. D. Imagen radiográfica a 17 meses que evidencia secuestro óseo. E. Aspecto clínico possecuestrectomía F. Imagen del secuestro óseo.

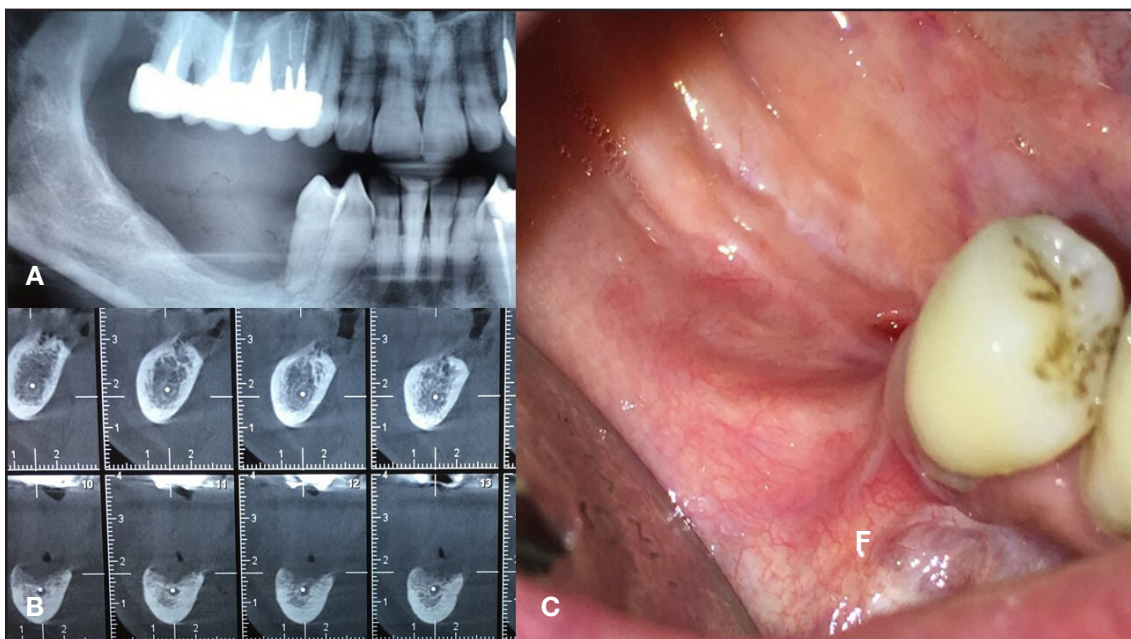


Figura 3. A, B y C. Imagen clínica y radiológica luego de la curación total de la lesión.



En la consulta se realiza examen clínico-radiológico que confirma el diagnóstico de ONMM grado 2 (Figura 4A, 4B y 4C). A excepción de la lesión necrótica, no se observa patología periodontal que se asocie con el fenómeno.

No se cuenta con información respecto de los niveles de 25-hidroxivitamina D al momento en que se produce la lesión. Por tal motivo no se le realizó dosaje durante el seguimiento, circunstancia que constituye una limitación del presente trabajo.

Se inicia la Fase 1 del tratamiento de ONMM: biopsia + desbridamiento quirúrgico + tratamiento antibiótico empírico de la infección aguda (clindamicina 300 mg c/6 horas por 7 días) y se logra estabilizar el cuadro clínico: remisión de la sintomatología y mejoría local (Figura 4D, fotografía a los 30 días). Por indicación médica se suspende denosumab por 90 días.

Biopsia: necrosis ósea con patrón histológico de tipo pagetoide.

En junio de 2017 inicia Fase 2 del

tratamiento: cirugía conservadora + antisepsia local, cada 30 días. Este tratamiento mensual permitió controlar la lesión mientras se continuaba el tratamiento oncológico, aunque se observaron reagudizaciones intermitentes durante los ciclos de quimioterapia, que se pudieron controlar con antibioticoterapia sistémica empírica (amoxicilina 875 mg/ac. clavulánico 125 mg) en esquemas habituales.

Debido a las características anatómicas de la lesión, que dificultaban la toma de muestra microbiológica, las reagudizaciones fueron controladas con antibioticoterapia empírica. Sin embargo, se sugiere realizar cultivo y antibiograma siempre que sea posible.

En julio 2018 se observa imagen tomográfica que revela secuestro óseo del tejido necrótico caracterizado por halo radiolúcido subyacente. Se decide la extirpación total de tejido necrótico (Figura 4E, 4F y 4G, imágenes a 14 meses de tratamiento). El 31-08-2018 se observa curación total de la lesión (Figura 4H).

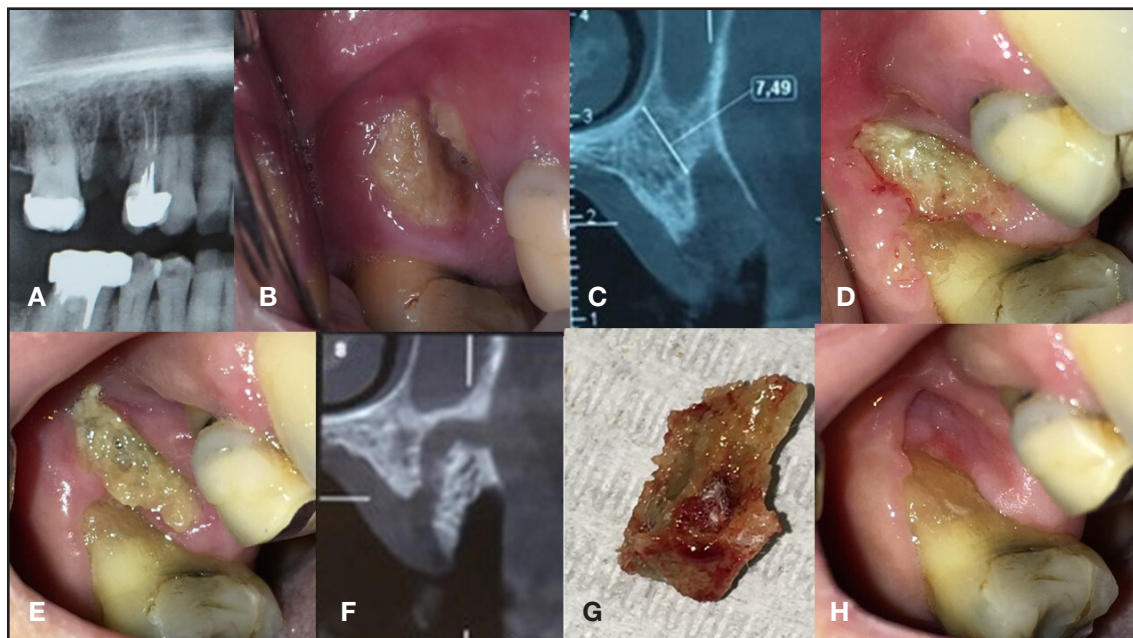


Figura 4. A, B y C. Imagen clínica y radiológica al momento de la consulta. D. Imagen clínica a 30 días. E. Aspecto clínico previo a la secuestrectomía F. Corte tomográfico que evidencia secuestro óseo. G. Imagen del secuestro. H. Imagen clínica que evidencia epitelización total.

Discusión

Hasta el día de hoy, la fisiopatología de la ONMM no ha sido totalmente esclarecida. Existe controversia respecto de los mecanismos subyacentes en su desarrollo. Las hipótesis propuestas sostienen que la localización exclusiva en los maxilares se debe a su constante remodelación sumada a una supresión excesiva de la resorción mediada por antirresortivos, inhibición de la angiogénesis, microtraumatismo constante, deficiencia de vitamina D, toxicidad de tejido blando por bifosfonato, e inflamación o infección.^{2,18}

La medicación antiangiogénica también desempeña un rol importante: en la génesis de la osteonecrosis existe una interrupción en el suministro vascular; por lo tanto, no sorprende que la inhibición de la angiogénesis sea una de las hipótesis principales en su fisiopatología.^{2,19,20}

Más allá de los factores sistémicos, existen condiciones locales implicadas en su patogénesis. Varios estudios han observado un cuadro previo de enfermedad dental o infección bacteriana.^{18,21} Aunque la exodoncia era realizada en la mayoría de los casos reportados, estos dientes comúnmente tenían enfermedad previa.^{1,2,18} En pacientes con cáncer y ONMM, la enfermedad inflamatoria dental preexistente fue un factor de riesgo en el 50% de los casos.²² Teniendo en cuenta que el tratamiento común final de la enfermedad dental es la extracción dentaria, la patología preexistente puede confundir la relación entre exodoncia y ONMM. En los casos clínicos presentados, la exodoncia fue el último recurso terapéutico ante una signo-sintomatología refractaria al tratamiento conservador. Es probable que la exodoncia no haya sido el factor causal de la osteonecrosis, sino que la extracción solo haya contribuido a exponer una necrosis ósea subyacente y preexistente.

En la osteonecrosis instalada, la inflamación e infección constituyen un componente importante en su evolución. La presencia de

bacterias produce una biopelícula compleja en el hueso expuesto;²³ por tal motivo, el tratamiento propuesto está dirigido a disminuir la colonización bacteriana en el tejido necrótico, evitando la consecuente invasión tisular. Nuestra experiencia demuestra que, en todos los casos, el desbridamiento quirúrgico y la resección de tejido necrótico expuesto, en combinación con antibioticoterapia específica y antisepsia local, suele ofrecer alivio a largo plazo limitando la infección aguda y el dolor.

En ambos casos clínicos, el oncólogo indicó la suspensión inmediata del denosumab tras la temprana instalación de la ONMM. La suspensión de la medicación antirresortiva en pacientes oncológicos ha sido tema de controversia. En la actualidad se trata más de una recomendación profesional que de una norma establecida, ya que no existe evidencia sólida que justifique la interrupción para disminuir el riesgo de osteonecrosis maxilar posquirúrgica e incluso ante lesión instalada.^{18,24}

Para el Comité Japonés de expertos en ONMM, la discontinuación del tratamiento con denosumab en pacientes con metástasis ósea progresiva resulta inadecuada considerando los riesgos que podría generar.^{18,24} Según el consenso AAOMM-SAO, la suspensión del tratamiento antirresortivo en pacientes oncológicos incrementa el riesgo de fracturas patológicas, propagación del cáncer e hipercalcemia, circunstancias que afectan seriamente el pronóstico y la calidad de vida del paciente.²⁵ Este aspecto es especialmente importante para nosotros, ya que en los casos clínicos presentados la necrosis maxilar pudo ser controlada y estabilizada rápidamente.

Cabe destacar la importancia que revisiten la evaluación dental y las medidas preventivas antes de iniciar el tratamiento antirresortivo;^{25,26} sin embargo, es difícil predecir las complicaciones bucodentales que pueden surgir en el futuro, especialmente aquellas de etiología traumática.



El protocolo de atención odontológica del paciente con altas dosis de antirresortivos debe priorizar el control de la infección aguda y crónica.²⁷ La identificación de sitios potenciales de desarrollar focos intraóseos permite prevenir futuras secuelas que podrían exacerbarse con la terapia oncológica.²⁸ No obstante, los cuadros de ONMM pueden presentarse en el transcurso del tratamiento médico. En estos casos, el abordaje odontológico debe enfocarse en limitar el avance de la lesión, controlar la inflamación y la sobreinfección

bacteriana, atenuar la signo-sintomatología del cuadro para mejorar la calidad de vida del enfermo, y, como objetivo final, lograr la curación total de la lesión como en los casos aquí presentados.¹⁸

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: abril 2021
Aceptado: enero 2022

Referencias

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):2-12.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938-56.
3. Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J Bone Miner Metab* 2012;30(2):171-82.
4. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(2):243-53.
5. Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: A meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2014;19(2):403-10.
6. Coleman R, Woodward E, Brown J, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(2):429-38.
7. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.
8. Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, Helm A, Bornstein MM, Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab vs. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25(3):e326-e336.
9. Stopeck AT, Fizazi K, Body J-J, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer* 2016;24(1):447-55.

10. Stopeck AT, Fizazi K, Body J-J, et al. Erratum to: Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer* 2016;24:457-8.
11. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132-9.
12. Guarneri V, Miles D, Robert N, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: Incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(1):181-8.
13. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;15(1):63-6.
14. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyri A, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: Report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113(2):234-8.
15. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018;69:177-87.
16. Fleisher KE, Kontio R, Otto S. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) – a guide to research. Davos Platz (Switzerland): AO Foundation; 2016. Available at: < <http://www.maaszt.hu/images/pdf/ARONJ2016.pdf> > [last accessed 11 June 2018].
17. Jabbour Z, El-Hakim M, Mesbah-Ardakani P, Henderson JE, Albuquerque R. The outcomes of conservative and surgical treatment of stage 2 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41: 1404-9.
18. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;35(1):6-19. Erratum in: *J Bone Miner Metab*. 2017 Jan;35(1):20.
19. Misso G, Porru M, Stoppacciaro A, et al. Evaluation of the in vitro and in vivo antiangiogenic effects of denosumab and zoledronic acid. *Cancer Biol Ther* 2012;13(14):1491-500.
20. Gao SY, Zheng GS, Wang L, et al. Zoledronate suppressed angiogenesis and osteogenesis by inhibiting osteoclasts formation and secretion of PDGF-BB. *PLoS One* 2017;12(6):e0179248.
21. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009;20(1):137-45.
22. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: A cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:1397-403.
23. Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick CJ. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—Histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-60.
24. Hasegawa T, Ueda N, Yamada SI, et al.; Japanese Study Group of Co-operative Dentistry with Medicine (JCDM). Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int* 2021;32(11):2323-33.



25. Guelman R, Larroudé MS, Mansur JL, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ONMM): guía redactada por expertos invitados por la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y por la Sociedad Argentina de Osteoporosis. *Actual Osteol* 2020;16(3):232-52.
 26. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 2011;77:b147.
 27. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30(1):3-23.
 28. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res* 2016;27(3):367-75.
-

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

El envío de un artículo a **Actualizaciones en Osteología** es considerado como una declaración tácita de que no ha sido enviado a evaluar al mismo tiempo o aceptado para su publicación en otro medio. En las directrices para la preparación de manuscritos, **Actualizaciones en Osteología** sigue los requisitos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) en la versión más reciente disponible en <http://www.icmje.org>.

Los manuscritos deben ser preparados usando Word, hoja A4 con márgenes de al menos 20 mm, espacio simple, en tipografía Arial 10 u otra de tamaño similar. El manuscrito **-en español o en inglés-** debe enviarse por correo electrónico a actualizaciones@osteologia.org.ar. Las páginas deben estar numeradas consecutivamente empezando por la que incluye el título. Abreviaturas y símbolos: sólo se deberán utilizar abreviaturas estándares, evitando su uso en el título y en el resumen.

*Los manuscritos que no se ajusten a los requisitos de **Actualizaciones en Osteología**, incluidos su organización, estructura y figuras serán devueltos a los autores sin revisión.*

La **primer página** debe contener: (a) Título del trabajo en español e inglés, (b) título abreviado para el encabezado de página, (c) nombre completo de los autores **-subrayado el apellido-**, (d) nombre de las instituciones en la cual se desempeña cada autor, (e) dirección de correo electrónico de un autor, (f) sección de la revista a la que corresponde el artículo y (g) conflicto de intereses.

Las secciones de la revista son: **Artículos Originales, Actualizaciones, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor.**

Los **Artículos Originales** deben ser divididos en Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Discusión. Los títulos deben estar escritos en letra negrita. La extensión máxima del texto recomendado es de 5.000 palabras y hasta 5 figuras y 5 tablas. Se sugiere no incluir más de 50 referencias. Las **Actualizaciones** tienen una extensión máxima recomendada de 6.000 palabras y hasta 5 figuras y 5 tablas. Se sugiere no incluir más de 60 referencias. Para las **Comunicaciones Breves** y **Casuísticas** se sugiere un máximo de 3.000 palabras de extensión y hasta 4 figuras y 4 tablas. Se sugiere no incluir más de 30 referencias. La **Casuística** deben contener las siguientes secciones: Introducción, Caso Clínico y Discusión.

Para cualquier tipo de artículo mencionado anteriormente, se debe incluir un **resumen en español y en inglés** sin incluir tablas o figuras, cada uno con una extensión máxima de 250 palabras. Además, se requieren de 3 a 6 palabras clave en inglés y español.

AUTHOR GUIDELINES

Submission of a manuscript to "**Actualizaciones en Osteología**" is regarded as a tacit declaration that has not been submitted at the same time or accepted for publication elsewhere. In the guidelines for the preparation of manuscripts, "**Actualizaciones en Osteología**" follows the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) in the most recent version available in <http://www.icmje.org>.

Manuscripts should be prepared using Word on A4 paper with margins of at least 20 mm, simple spacing, in letter font type Arial 10, or other of a similar size. The manuscript **-in Spanish or in English-** should be submitted by email to actualizaciones@osteologia.org.ar. Pages must be consecutively numbered starting with the title page. Units of measurement: metric units should be used, with decimal points. Abbreviations and Symbols: only standard abbreviations should be used, avoiding them in the title and abstract.

*Manuscripts that do not conform to "**Actualizaciones en Osteología**" requirements, including requirements for manuscript organization, format, and figure will be returned to the authors without review.*

The **first page** must contain: (a) title of the work in Spanish and English, (b) abbreviated title for running head, (c) complete name of the authors **-the latter must be underlined-**; (d) name of the institutions in which they work, (e) address and email of the corresponding author, (f) section of the journal to which paper corresponds; (g) conflict of interest.

The journal sections include: **Original Articles, Reviews, Brief Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor.**

Original Articles should be divided into Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion. Titles must be written in bold type. The recommended maximum text extension is 5,000 words and up to 5 figures and 5 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 50 references. **Reviews** have a recommended maximum text extension of 6,000 words and up to 5 figures and 5 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 60 references. **Brief Communications** and **Case Reports** should have a recommended maximum of 3,000 words of text extension and up to 4 figures and 4 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 30 references. **Case Reports** should be divided into Introduction, Clinical Case and Discussion.

For all type of article described previously, a **250-word Abstract in Spanish and in English**, not including tables or figures, must also be included. Also, 3 to 6 key words in English and Spanish are required. Authors who are not fluent in Spanish and,



En los **Artículos Originales** y **Casuísticas** detallar la solicitud de consentimiento informado. Además se solicita se indiquen las normas y directrices éticas y los métodos estadísticos utilizados (Originales).

Para las **Cartas al editor** y **Editoriales** se sugiere un máximo de 1.000 palabras y se admitirán para las Cartas al Editor hasta 2 figuras o tablas. Se sugiere no incluir más de 10 referencias. **Agradecimientos:** la ayuda técnica, el apoyo financiero y las contribuciones que no justifican la autoría se pueden enumerar en este ítem. **Conflicto de intereses:** los autores deben revelar cualquier relación financiera que podría conducir a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado.

Las **referencias** deben ser numeradas consecutivamente. Usar números en superíndices para indicar las referencias en el texto. Para las referencias seguir los siguientes ejemplos:

1. Revistas: Todos los autores serán incluidos si son seis o menos; si hay más de seis, el tercero será seguido de "et al". Los títulos de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus (disponible en <http://www.nlm.nih.gov>). Los nombres de las revistas deben ir en itálica. Ejemplo: T Diab, Wang J, S Reinwald, Guldborg RE, Burr DB. Efectos de la combinación de tratamiento de raloxifeno y alendronato en las propiedades biomecánicas de hueso vertebral. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 270-6.
2. Capítulo de libro: Rigalli A. Eutanasia. En: Rigalli A, Di Loreto VE (eds). *Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2009, p. 31-2.
3. Sitios Web: Organización Mundial de la Salud (OMS). The Stop TB Web Alert. (2000, Dec 6) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

Las **Tablas** con sus respectivos títulos explicativos se presentarán al final del manuscrito numeradas en números arábigos. Deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas. No se utilizarán líneas verticales entre las columnas y sólo se emplearán líneas horizontales en los siguientes casos: parte superior de la tabla, parte inferior del encabezado de la tabla y final de la tabla. En el texto manuscrito se indicará la ubicación aproximada con la leyenda "Insertar Tabla aquí".

Las **Figuras** deben ser presentadas separadamente del texto. El manuscrito sólo incluirá una leyenda explicativa. El formato requerido de imágenes es ".jpg o .tif" en calidad no menor de 300 dpi de resolución. No se aceptarán imágenes en archivos de Word ni Power Point. En las micrografías se debe indicar la escala o el aumento que se usó. Tener en cuenta que en la versión *on line* la imagen se mostrará a color, mientras que en la versión impresa se observará en escala de grises. En el manuscrito se indicará la ubicación aproximada con la leyenda "Insertar Figura aquí".

therefore, are not able to include the abstract and keywords in this language, can submit the manuscript without them.

In **Original papers** and **Case Reports** record informed consent by patients. Ethical standards and guidelines followed will be indicated and statistical methods will be described (in Originals).

Letters to the editor and **Editorials** have a recommended maximum of 1000 words and for Letters to the editor up to 2 figures or tables will be accepted. It is suggested not to include more than 10 references.

Acknowledgments: technical assistance, financial support, and contributions that do not justify authorship may be listed. **Conflict of interest:** authors must disclose any financial relationship that could lead to a conflict of interest in relation to the published article.

References should be numbered consecutively. Use superscript numerals for references in the text. References should be mention according to the following examples:

1. Journals: All authors will be included if they are six or less; if more than six, the third one will be followed by "et al". The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (also available in <http://www.nlm.nih.gov>). The names of journals should be in italics. Example: Diab T, Wang J, Reinwald S, Guldborg RE, Burr DB. Effects of the combination treatment of raloxifene and alendronate on the biomechanical properties of vertebral bone. *J Bone Miner Res* 2011; 26:270-6.
2. Books chapter: Rigalli A. Euthanasia. In: Rigalli A, Di Loreto VE (eds). *Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat*. Boca Raton, Florida: CRC press, 2009, p. 31-2.
3. Web sites: World Health Organization (WHO). The Stop TB Web Alert. (2000, Dec 6) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

Tables and its legends will be presented at the end of the manuscript numbered in Arabic numerals. They should be indispensable and comprehensible by themselves. No vertical lines between columns and horizontal lines will be used, except in general three lines: one separating the Table title, another for the headings of the rest, and the last one indicating the end of the Table. The manuscript text will indicate the approximate location with the legend "Insert Table here".

Figures should be submitted separately from the text. The manuscript text will only include an explanatory legend. The required format of images is ".jpg or .tif" no less than 300 dpi resolution. Images in Word files will not be accepted. In the micrographs the scale or magnification used must be indicated. *Take into account that while in the online version the image is shown in color, in the printed version it will be presented in grayscale.* The manuscript text will indicate the approximate location with the legend "Insert Figure here".

Todos los artículos publicados en **Actualizaciones en Osteología** están sujetos a revisión por pares. La revisión se hace por un editor y al menos dos revisores con amplia experiencia en el tema. La identidad de los autores y revisores se mantiene confidencial. El editor devolverá a los autores, sin pasar por el proceso de arbitraje aquellos manuscritos que no se ajusten a las normas de preparación o que no coincidan con los propósitos de **Actualizaciones en Osteología**. El tiempo de evaluación dura entre 30 y 60 días. El autor será notificado por correo electrónico de la aceptación (con o sin correcciones) o rechazo del manuscrito. La decisión es definitiva sin posibilidad de apelar. El Comité Editorial se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios de redacción necesarios de acuerdo a reglas gramaticales y de diseño. Los trabajos aceptados serán devueltos a los autores con las modificaciones solicitadas y se les concederá un periodo no mayor de 30 días para el envío de la versión corregida. Después de la aceptación y el diseño del artículo, los autores dispondrán de 72 horas para revisar la prueba de galera.

POLÍTICAS EDITORIALES

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto.

Costo de publicación: La publicación de artículos no tiene costo con excepción de las imágenes a color en caso de que esto sea requerido por los autores.

Derechos de autor. Actualizaciones en Osteología es la publicación oficial de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) que posee los derechos de autor de todo el material publicado en dicha revista.

Responsabilidades éticas. Cuando se describan experiencias en seres humanos, los autores deberán indicar si los procedimientos realizados siguieron las normas éticas de un comité institucional o regional en la experimentación con seres humanos, y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los autores también enviarán el modelo de consentimiento informado utilizado para el estudio. Cuando se describen experimentos con animales, se debe indicar si se siguieron los lineamientos de un Comité o Consejo sobre el cuidado y uso de animales de experimentación.

Duplicación/publicación redundante. Los autores son responsables de asegurar que el manuscrito -incluyendo todos los datos, figuras y tablas- no ha sido publicado anteriormente. Además, es responsabilidad de los autores asegurar que el manuscrito no ha sido, ni será, sometido a evaluación por otra revista mientras está bajo revisión por Actualizaciones en Osteología. Los artículos originales que proporcionan nuevos datos de los estudios que han sido objeto de publicaciones anteriores deben evitar la superposición de los mismos y los autores deberán enviar información sobre todas las publicaciones previas al Editor responsable.

All articles published in **Actualizaciones en Osteología** are subject to peer review. The review is made by an Editor and at least two reviewers with extensive experience in the particular subject. The identity of the authors and reviewers is kept confidential. The Editor will return to the authors, without going through the arbitration process those manuscripts that do not conform to the standards of preparation or that do not match the purposes and orientation of **Actualizaciones en Osteología**. Evaluation time takes between 30 and 60 days. The corresponding author will be notified by email on the acceptance (with or without corrections) or rejection of the manuscript. This decision is final. The Editorial Committee reserves the right to introduce, to the authors' knowledge, all editorial changes required by grammatical rules and layout needs. Accepted papers will be returned with modifications to authors for any corrections and they will be granted a return period of not more than 30 days. After acceptance and layout, authors will be awarded 72 hours to review the galley proof.

EDITORIAL POLICIES

Actualizaciones en Osteología is an Open Access Journal.

Page Fees: No charge for publication is required except for color figures if requested by authors.

Copyright. Actualizaciones en Osteología is the official journal of the Argentinean Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM), which holds copyright to all material published in the Journal.

Ethical responsibilities. When experiments performed in humans are described, authors must indicate whether the procedures performed followed ethical standards of the (institutional or regional) committee on human experimentation, and in accordance with the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. Authors must also send the informed consent model used for the study. When animal experiments are described, it should be indicated whether guidelines of an institution or research council on care and use of laboratory animals were followed.

Duplicate/Redundant Publication. The corresponding author is responsible for ensuring that the manuscript -including all data, figures, tables, and supplementary materials- has not been previously reported or published. Further, it is the responsibility of the corresponding author to ensure that the manuscript has not been, and will not be, submitted to another journal while under review by Actualizaciones en Osteología. Original Articles providing new data from studies that have been the subject of previous publications must avoid data overlap and authors must provide information on all previous publications to the Editor-in-Chief.



A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)