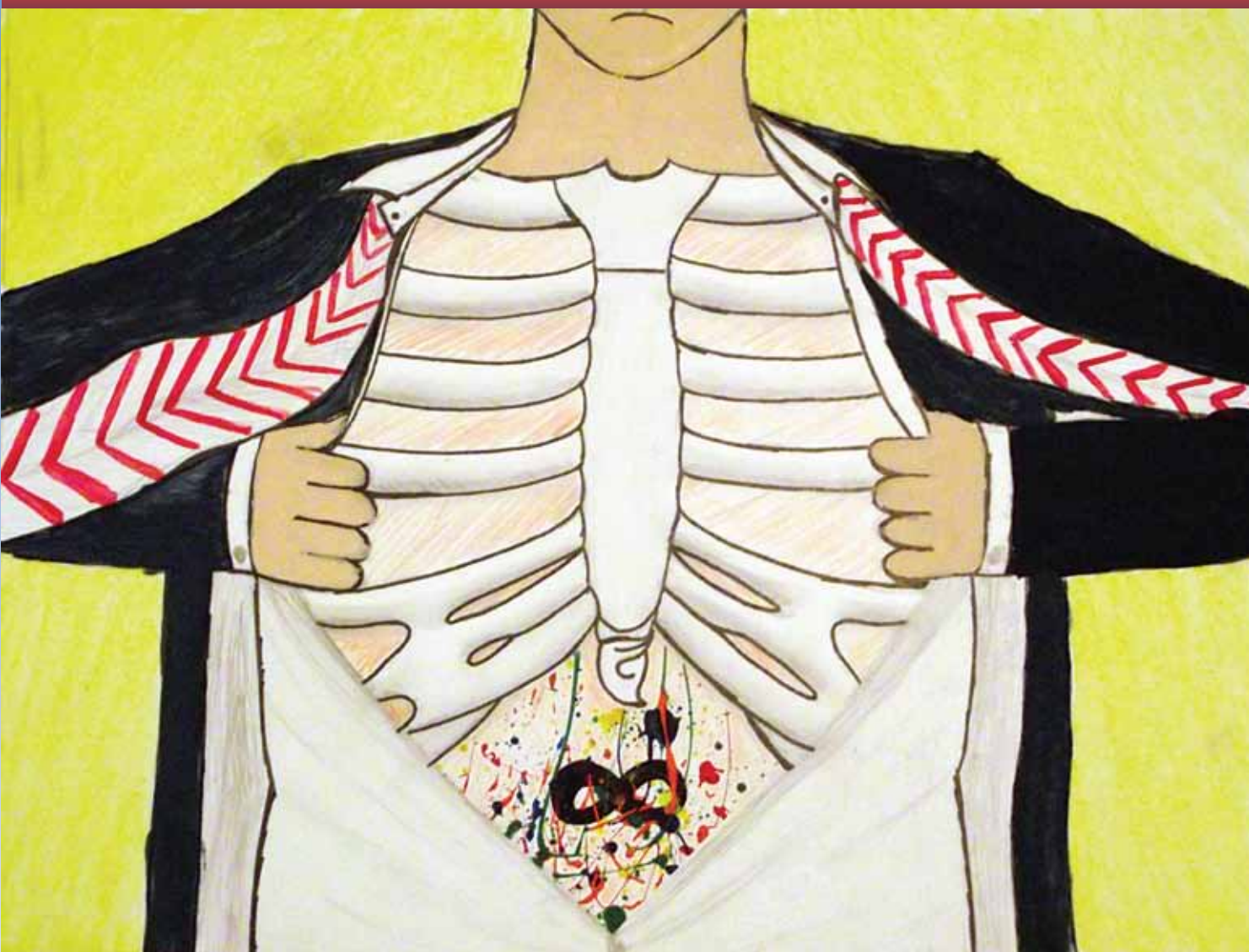


ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación cuatrimestral de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral



A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de
Osteología y Metabolismo Mineral)

VOL. 7, N° 1

enero / abril 2011

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

www.osteologia.org.ar

Rosario (Santa Fe), Argentina

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

INNOVACIÓN
EN OSTEOPOROSIS
POSTMENOPAUSICA

PROTOS[®]

Ranelato de estroncio

Superior eficacia en hueso, para una superior eficacia contra las fracturas

● Respeta al hueso como tejido vivo

● Forma hueso nuevo día a día

● Mejora la microarquitectura ósea

● Reduce el riesgo de fracturas
vertebrales y de cadera



Servier Argentina S.A., Av. Belgrano 1480 Capital Federal
Tel 5199-7627. Fax 4383-4145. www.servier.com

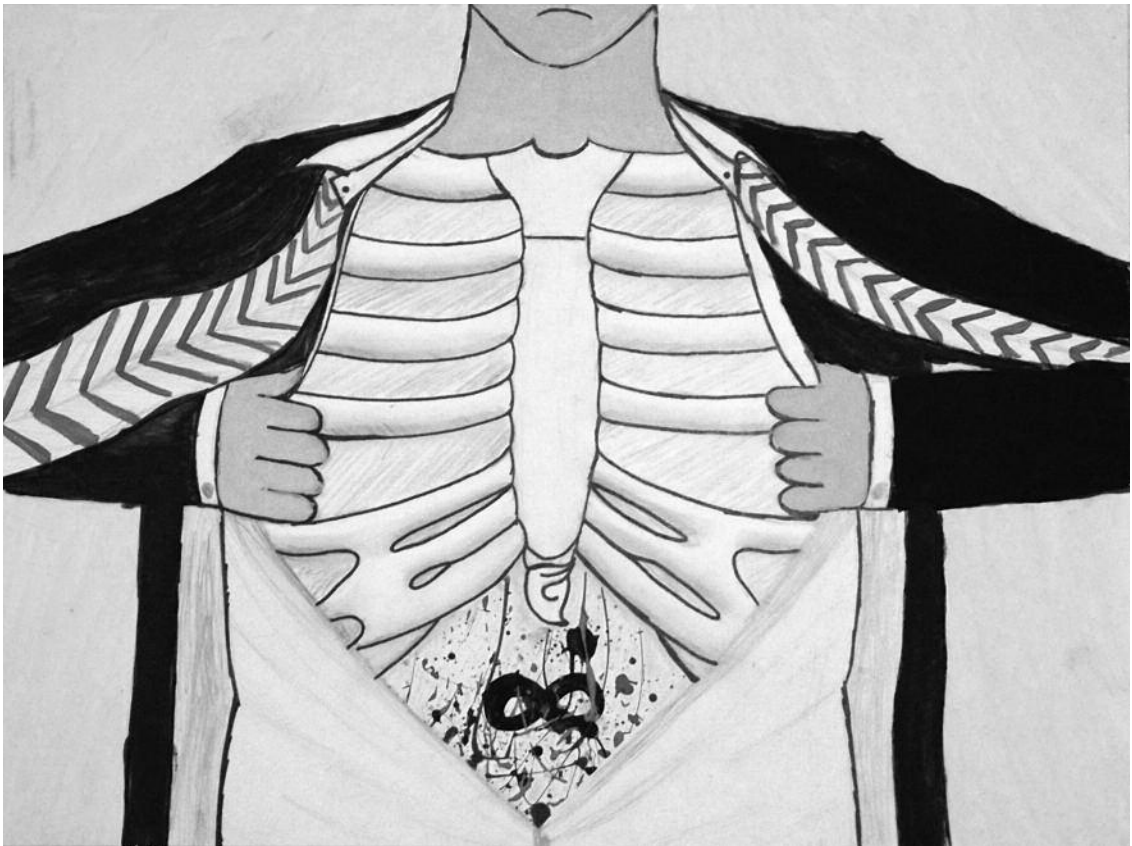
WWW.PROTELOS.COM

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Director Técnico: A. Barravecchia.
Farmacéutica Protos: certificado N° 53088

1 SOBRE POR DÍA

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.



*“Body Armor” de Sarah Zajd
Tampa (EE.UU).
Cortesía de la autora.*

VOL. 7, Nº 1
enero / abril 2011
ISSN 1669-8975 (*Print*); ISSN 1669-8983 (*Online*)
www.osteologia.org.ar
Rosario (Santa Fe), Argentina



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación cuatrimestral propiedad de la
Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 7, Nº 1

enero / abril 2011

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

www.osteologia.org.ar

Rosario (Santa Fe), Argentina

Aparición: cuatrimestral

Director: Julio Ariel Sánchez

actualizaciones@aaomm.org.ar

Centro de Endocrinología, San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina.

Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Aceptará 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 de manuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Artículos de revisión, Artículos originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Imágenes en Osteología, Editoriales, Cartas al editor, Comentarios Bibliográficos, Misceláneas).

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

9 de Julio 1324, (2000) Rosario. Santa Fe. Argentina

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

Actualizaciones en Osteología

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), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) y SIIC Data Bases (Sociedad Iberoamericana de Información Científica).

Todos los derechos reservados para AAOMM. Se prohíbe su reproducción total o parcial por cualquier medio sin el consentimiento escrito de la AAOMM. Derechos de autor en trámite.

El contenido y las opiniones expresadas en los manuscritos son de entera responsabilidad del(los) autor(es).

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación cuatrimestral de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

DIRECTOR

Julio Ariel Sánchez

Médico Director, Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina.
editor@aaomm.org.ar

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Lucas R. M. Brun

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.
redaccion@aaomm.org.ar

COMITÉ EDITORIAL

Alicia Bagur

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA. Buenos Aires.
Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen. Buenos Aires, Argentina.

Teresita Bellido

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

Ricardo Boland

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Haralado Claus Hermsberg

Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Adriana Dusso

Hospital Arnau de Vilanova, Lleida. España.

José Luis Ferretti

Director del Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC). Hospital del Centenario. Rosario. Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y del CIUNR. Miembro del *Committee of Scientific Advisors (CSA)* de la *International Osteoporosis Foundation (IOF, Lyon)*.

Carlos Mautalen

Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen. Buenos Aires, Argentina.

Armando Negri

Profesor de Fisiología y Medicina. Escuela de Medicina Universidad del Salvador. Profesor de la cátedra de postgrado en osteología. Escuela de Postgrado Universidad del Salvador. Médico osteólogo y nefrólogo (Academia Nacional de Medicina). Médico de Planta senior. Instituto de Investigaciones Metabólicas. Editor de la Revista Argentina de osteología. Editor Asociado Revista de Nefrología diálisis y trasplante.

Beatriz Oliveri

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA. Buenos Aires. Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen. Buenos Aires, Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Luisa Plantalech

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



Lilian I. Plotkin

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

Rodolfo Puche

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Cátedra de Química Biológica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.

Alfredo Rigalli

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

Emilio Roldán

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

Ana Russo de Boland

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

Nori Tolosa de Talamoni

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Helena Salerni

Ex presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis. Médica especialista en Osteopatías Médicas. 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.

**AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2010-2011**



Presidente

Dra. Nori Tolosa de Talamoni

Vicepresidente

Dra. Ana María Galich

Secretaria

Dra. Gabriela Picotto

Tesorero

Dra. Ana María Marchionatti

Vocales

Dr. Lucas Brun

Dra. Ágata Carpentieri

Dra. Viviana Centeno

Dra. Gabriela Díaz de Barboza

Dra. Susana Morelli

Dra. Adriana Pérez

Dra. Josefina Pozzo

Dra. María Rosa Ulla

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 7, Nº1, enero / abril 2011

ÍNDICE

EDITORIAL / *Editorial*

En este número de Actualizaciones en Osteología

Ariel Sánchez

7

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

Mortalidad a largo plazo y factores predictores en pacientes con fractura de cadera.

Mortality and risk factors after a hip fracture: long-term follow-up

Andrea Beratarrechea, María Diehl, Javier Saimovici, Natalia Pace, Adriana Trossero, Luisa Plantalech. 9

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

Ranelato de Estroncio: Tratamiento para osteoporosis.

Strontium ranelate in the treatment of osteoporosis

Ana M. Galich

19

IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

Osteopoikilosis

Osteopoikilosis

Javier Chiarpenello, Humberto Schinder, Ariel Sánchez

35



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis

BMJ. 2010

Dr. Javier Chiarpenello

37

A bisphosphonate that does not affect osteoclasts prevents osteoblast and osteocyte apoptosis and the loss of bone strength induced by glucocorticoids in mice.

Bone. 2010

Dr. Lucas R. Brun

39

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Information for Authors

41

EDITORIAL / Editorial

EN ESTE NÚMERO DE ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Beratarrechea y col. publican un trabajo sobre mortalidad postfractura de cadera y factores de riesgo de muerte en una población de pacientes fracturados. El trabajo es bienvenido, pues si bien en la Argentina ya se han publicado 7 estudios epidemiológicos sobre incidencia de fracturas de cadera,¹ hay poca información sobre mortalidad postfractura, un evento relativamente frecuente. En una comunicación a un congreso en el año 2003, sobre la base de una encuesta nacional de 5.500 pacientes dados de alta de hospitales públicos durante el año 2000, 1,1% tenía diagnóstico de fractura de cadera; los pacientes operados por este tipo de fractura tuvieron una tasa de mortalidad hospitalaria del 5%.² En otro estudio, la mortalidad hospitalaria fue del 10%, y 33% de los pacientes fracturados murieron durante el año posterior a la fractura; estos datos están contenidos en un resumen amplio, pero no han sido objeto de una publicación completa.³ En un estudio que recogió datos de un sistema prepago de salud, la mortalidad al año fue de las más bajas reportadas: 9,1%.⁴ Por lo tanto, este excelente artículo amplía la información existente y brinda datos útiles desde el punto de vista epidemiológico y clínico, y para los cálculos de costos en salud.

Ana Galich colabora con una excelente actualización sobre el tratamiento de la osteoporosis con ranelato de estroncio.

En la Sección *Imágenes en Osteología*, Chiarpenello y col. ilustran un caso de osteopoikilosis. El número se completa con Comentarios Bibliográficos.

Renovamos la invitación a los lectores de enviar trabajos originales, casuísticos o de revisión para nuestra revista.



Ariel Sánchez
Director



Referencias

1. Spivacow FR, Sánchez A. Epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch Osteoporos* 2010; 5: 1-6.
2. Sequeira G, Kerzberg EM, Marconi EH, Guebel CG, Fernández MM. Fracturas de cadera en la República Argentina. Comunicación al XXXVII Congreso Argentino de Reumatología; Buenos Aires, 2003.
3. Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, Barreira JC, Messina OD. Epidemiología de fractura de cadera en Luján, Argentina (resumen). *Osteology* 2000; 3: 267.
4. Claus-Hermberg H, Lozano Bullrich MP, Ilera V, Malter Terrada J, Pozzo MJ. Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital Alemán, Buenos Aires. *Actual Osteol* 2008; 4: 57-62.

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

MORTALIDAD A LARGO PLAZO Y FACTORES PREDICTORES EN PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA

Andrea Beratarrechea,^{(1,2)*} María Diehl,⁽³⁾ Javier Saimovici,^(1,4) Natalia Pace,⁽²⁾ Adriana Tros-sero,⁽¹⁾ Luisa Plantalech.⁽³⁾

1) Servicio de Clínica Médica, 2) Área de Programas Médicos del Plan de Salud, 3) Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, 4) Sección Medicina Domiciliaria, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resumen

El objetivo de este estudio fue determinar la mortalidad a largo plazo y los factores que la predicen en pacientes con fractura de cadera. De un estudio de cohorte ambidireccional realizado, se identificaron pacientes pertenecientes a un sistema cerrado de salud, internados por una fractura de cadera durante el año 2006. Se observó a esta población desde la fecha de la fractura hasta la muerte o el 1° de julio de 2009. Asimismo, se determinó la mortalidad y se analizaron los factores que predicen muerte, mediante el método de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se incluyeron 124 pacientes (edad promedio de 79,4±8,7 años; 79% mujeres) y el tiempo de seguimiento promedio fue 2,33±0,089 años, siendo la pérdida de casos de un 1,6% durante el período. El 16,2% de la población falleció al año y 25,8% durante el seguimiento. La mortalidad difirió entre hombres y mujeres, siendo mayor en hombres (30,8 vs. 24,5%) durante todo el período. Se identificaron como factores predisponentes independientes de muerte: la edad por año de incremento (HR 1,07, p=0,027), la demencia (HR 2,34, p<0,001) y la enfermedad corona-

ria (HR 2,94, p<0,001). El evento fractura de cadera disminuyó la sobrevivencia de la población estudiada a mediano y largo plazo.

Palabras claves: fractura de cadera, factores predictores de mortalidad, mortalidad, osteoporosis.

Summary

MORTALITY AND RISK FACTORS AFTER A HIP FRACTURE: LONG-TERM FOLLOW-UP

We conducted an ambidirectional cohort study to document mortality and risk factors in patients who suffered a hip fracture during 2006. Patients admitted for a hip fracture during 2006 were identified. The cohort was followed from the date of the fracture until death or July 1, 2009. One hundred and twenty four patients were admitted for a hip fracture during the period. Mean age was 79.4±8.7 years, 78.5% female. Mean follow-up was 2.33±0.089 years and 1.6% of the cases were lost. During the first year of the study, 16.2% of the patients died; a total of 25.8% died in the study period. Mortality differed between sex, and it was higher in men

* Dirección postal: Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, (C1181ACH) Ciudad de Buenos Aires. Correo electrónico: andrea.beratarrechea@hospitalitaliano.org.ar



(30.8%) compared with women (24.5%). In multivariate analysis, risks factors of mortality included age (HR 1.07 per each additional year, $p=0.027$), diagnosis of dementia (HR 2.34: $p<0.001$), and coronary heart disease (HR 2.94, $p<0.001$). The event "hip fracture" diminished the survival of the population under study.

Key words: hip fracture, risks factors, mortality, osteoporosis

Introducción

Las fracturas asociadas a osteoporosis son frecuentes y su prevalencia aumenta con el envejecimiento poblacional.¹ La fractura de cadera (FC) constituye un importante problema de Salud Pública y se relaciona con dependencia, invalidez y muerte. La incidencia anual de FC en Latinoamérica varía entre 40-362/100.000 habitantes.² Por otra parte, en Argentina, según lo publicado en siete trabajos, la incidencia en mujeres y varones mayores de 50 años oscila entre de 167-443 y 78-164 casos por 100.000 habitantes respectivamente, estimándose en ambos sexos un promedio de 488/100.000 personas.año con una relación mujer/varón de 2,6:1.³⁻¹⁰

Luego de una FC, los pacientes presentan varias complicaciones: 40% camina con ayuda mecánica, 60% requiere alguna asistencia y 33% necesita internación en geriátricos o se vuelve totalmente dependiente. Por otra parte entre 5 y 15% de los casos presentan una segunda FC.^{11,12}

La FC es un determinante de muerte. La mortalidad al mes de la FC es 11% para los hombres y 6% para las mujeres, y al año oscila entre 17 y 40% según diferentes autores.¹³⁻¹⁶ Recientes estudios evaluaron el impacto tardío de la mortalidad en FC, estimando una importante pérdida de años de vida luego del evento.¹⁷⁻¹⁹

Entre los factores asociados con la mortalidad se han descrito el sexo masculino, la edad avanzada, institucionalización previa, la presencia de una complicación postoperatoria, y un mayor número de co-morbilidades al

momento del evento.^{13,15,20,21} Por el contrario, se observó una disminución del riesgo de muerte en pacientes con tratamiento con bifosfonatos (BF), calcio y vitamina D.²²⁻²⁴

Existen pocos estudios epidemiológicos descriptivos de mortalidad a largo plazo en pacientes con FC en Argentina.^{4,8}

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la mortalidad a largo plazo luego de una FC y analizar los factores predictores de muerte en una población de pacientes pertenecientes a un sistema cerrado de salud de un Hospital de Comunidad de la Ciudad de Buenos Aires.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico observacional, mediante un diseño de cohorte ambidireccional, en pacientes pertenecientes a un sistema cerrado de salud de la ciudad de Buenos Aires que presentaron una FC. Se incluyeron pacientes mayores de 50 años, hospitalizados por una FC en el período comprendido desde el 01/01/2006 al 31/12/2006.

Se aplicó un procedimiento de muestreo no probabilístico consecutivo que abarcó el total de los pacientes elegibles internados por una FC. Se excluyeron pacientes con fracturas patológicas o secundarias a traumatismo de alto impacto.

La Historia Clínica Electrónica (HCE) funciona como único repositorio de información de todo lo que le ocurre al paciente durante el circuito hospitalario y ambulatorio. Los diagnósticos que se generan son registrados en la HCE y codificados utilizando la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9). En forma retrospectiva, se identificaron los pacientes con FC (CIE-9 códigos 820, 821) y los potenciales predictores de muerte, edad, sexo, tabaquismo, tipo de fractura de cadera y las comorbilidades preexistentes. Se calculó el índice de Charlson según previas descripciones.^{25,26} En forma prospectiva, se evaluó el evento muerte por cualquier causa. Los datos sobre el estado vital de los pacientes se obtuvieron del registro de mortalidad que dispone el sistema de salud y se contactó telefónica-

mente a los pacientes o a sus familiares cuando figuraban de baja del sistema para constatar el estado vital de los mismos.

Con los criterios mencionados, se conformó una cohorte de pacientes que fue seguida desde el momento de la fractura hasta el 01/07/2009 o el fallecimiento del paciente.

Análisis Estadístico

Se expresaron las variables continuas con media y desvío estándar cuando la distribución de las mismas era normal y con mediana y rango intercuartílico cuando era asimétrica. Las variables categóricas se expresaron en proporciones con su intervalo de confianza de 95% (IC 95%).

Se calcularon la incidencia acumulada y la densidad de incidencia por cada 100 personas-año (IC 95%). Asimismo, se estimó la sobrevida mediante la curva de Kaplan-Meier y se realizó un análisis uni y multivariado utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox para determinar los factores que predicen muerte durante el período de seguimiento. La selección de las variables para la construcción del modelo se realizó sobre la base del conocimiento previo del valor pronóstico (epidemiológico y clínico) independientemente de su significación estadística. Se incluyeron las siguientes variables: edad al momento de la FC (según las siguientes categorías: <65 años, 65 a 74, 75 a 84 y >84 años), sexo, tipo de fractura, diagnóstico de osteoporosis, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus, antecedente de tabaquismo, dislipidemia, enfermedad coronaria, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, diagnóstico de demencia, neoplasia y las siguientes categorías del índice de Charlson: 0 puntos, 1-2 puntos, 3-4 puntos y mayor o igual a 5 puntos.^{25,26}

Las variables no consideradas según el criterio anterior fueron incluidas sólo si presentaban en el análisis univariado un valor $p < 0,10$. La inclusión de las mismas en el modelo fue progresiva y una vez establecido el modelo completo se reportó el *Hazard Ratio* (HR).

Para el análisis se utilizó el *Intercooled Stata Statistical Software* (versión 10.0; Stata orp LP, College Station, Texas).

Resultados

Se identificaron 124 pacientes, en su mayoría (79%) mujeres que presentaron una FC durante el año 2006, con un promedio de edad de $79,4 \pm 8,7$ años. El tipo de fractura predominante fue la trocantérica. Se registraron las siguientes comorbilidades en los pacientes: diabetes mellitus (11,9%), dislipidemia (33,3%), hipertensión arterial (84,9%), insuficiencia cardíaca (15%), accidentes cerebrovasculares (15%), enfermedad coronaria (15,8%), insuficiencia renal crónica (6,3%), demencia (20%), neoplasias (9,6%) y tabaquismo (16,7%). Del total de pacientes, 105 (84%) presentaba un índice de Charlson menor o igual a 2. Un tercio de los pacientes presentaba diagnóstico de osteoporosis y fracturas clínicas (Tabla 1).

Los hombres al momento de la fractura presentaban una edad menor y una mayor proporción de comorbilidades, destacándose: tabaquismo, enfermedad coronaria y arteriopatía periférica y un mayor puntaje del índice de Charlson comparado con las mujeres (Tabla 2).

El tiempo promedio de seguimiento de la cohorte fue 2,33 años, con un rango que comprendía desde los 0,04 a los 3,4 años. El 1,6% se perdió durante el seguimiento.

Se registraron 32 muertes durante un tiempo de observación de 289,6 personas-año. La mortalidad por FC durante la internación fue 1,6%, al año 16,6%, y durante el período de seguimiento 25,8%. La misma difirió entre hombres y mujeres siendo mayor en los primeros, durante el primer año (Tabla 3, Figura 1). La densidad de incidencia hallada para el evento muerte en pacientes con FC correspondió a 11 por cada 100 personas-año (IC 95%: 7-15), en mujeres 9,6 por 100 personas-año (IC 95% 6,3-14,4) y en los hombres 15,9 por cada 100 personas-año (IC 95% 6,8-31,3) (Tabla 3 y Figura 1).



Tabla 1. Características basales de la población de 124 pacientes con fractura de cadera.

Edad en años, media (DE)	79,4 (8,7)
Mujeres,%	79,0
Fractura Trocántericas, %	54,7
Fractura de cuello femoral, %	42,6
Días de internación, mediana, RIC (25-75)	6 (4-8)
Mortalidad durante la internación, %	1,6
Índice de Charlson (0 puntos), % (n)	41,1 (51)
Índice de Charlson (1 o 2 puntos), % (n)	43,5 (54)
Índice de Charlson (3 o 4 puntos), % (n)	9,6 (12)
Índice de Charlson (≥5 puntos), % (n)	5,6 (7)
Diagnóstico previo de osteoporosis,%	30,0
Fractura clínica previa, %	23,5

Tabla 2. Características clínicas de hombres y mujeres con fractura de cadera.

Variables	Hombres (n=26)	Mujeres (n=98)	p
Edad en años, media (DE)	75,7 (9,51)	80,5 (7,98)	0,02
Diabetes mellitus, %	19,23	10,2	ns
Dislipemia,%	30,7	33,7	ns
Tabaquismo,%	42,3	9,2	<0,001
Enfermedad coronaria,%	30,77	12,24	0,02
Insuficiencia cardíaca,%	15,38	15,31	ns
Insuficiencia renal crónica,%	15,38	5,1	ns
Arteriopatía periférica,%	7,7	1,0	0,04
Neoplasia,%	7,7	9,2	ns
Demencia,%	26,9	18,6	ns
Índice de Charlson >3 puntos, %	30,8	11,2	0,01

Tabla 3. Tasa de supervivencia a largo plazo según sexo en pacientes con fractura de cadera.

Tiempo de seguimiento	Total (IC 95%) n=124	Hombres (IC 95%) n=26	Mujeres (IC 95%) n=98
1 mes	98,3% (93,6-99,6%)	96,1% (75,6-99,4%)	98,9% (93,0-99,8%)
6 meses	92,6% (86,4-96,1%)	84,6% (64,0-93,9%)	94,83 % (88,0-97,8%)
12 meses	84,4% (76,6-89,7%)	72,5% (50,8-85,8%)	87,5% (79,1-92,7%)
18 meses	80,26% (72,0-86,3%)	68,5% (46,7-82,8%)	83,4% (74,3-89,4%)
24 meses	78,5% (70,0-84,8%)	68,5% (46,7-82,8%)	81,2% (71,8-87,7%)
30 meses	75,8% (67,0-82,5%)	68,5% (46,7-82,8%)	77,8% (68,0-84,9%)

Las variables predictoras de mortalidad, con significación estadística en el análisis univariado, fueron: edad, demencia, arteriopatía periférica, enfermedad coronaria y puntaje del índice de Charlson.

En el análisis multivariado la edad por año de

incremento, el antecedente de demencia, y la enfermedad coronaria se destacaron como variables predictoras independientes de muerte de la población en todo el período. (Tabla 4 y 5).

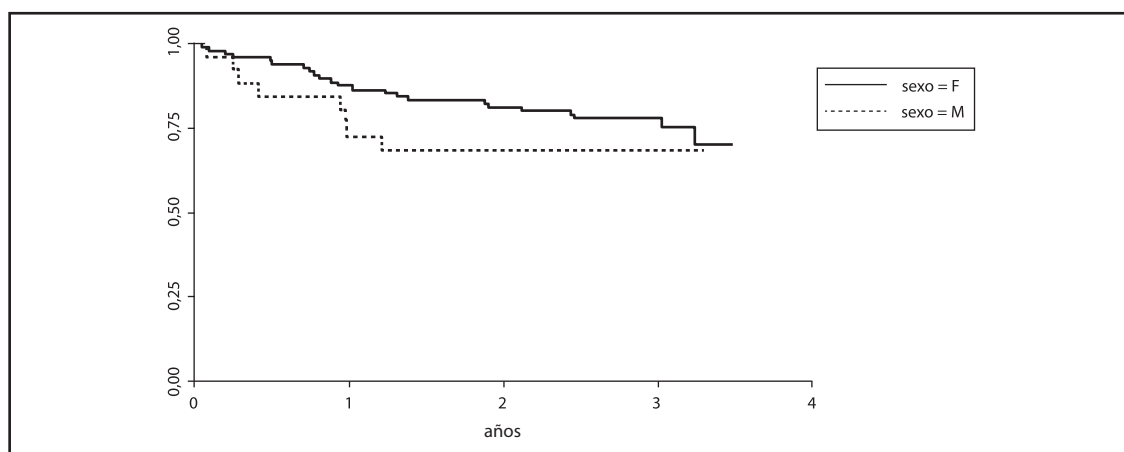


Figura 1. Curva de supervivencia de los pacientes que presentaron una fractura de cadera durante el año 2006 según sexo.

Tabla 4. Variables asociadas a muerte en los pacientes con fractura de cadera, análisis univariado.

Variables	Hazard Ratio (HR)	IC 95%	Valor de p
Edad por año de incremento	1,07	1,01-1,1	0,014
Edad entre 65-74 años (*)	1,1	0,1-12,7	0,90
Edad entre 75-84 años (*)	1,8	0,2-13,8	0,55
Edad mayor a 84 años (*)	3,8	0,49-29,9	0,19
Sexo masculino	1,5	0,69-3,5	0,28
Fractura trocantérica (**)	0,7	0,35-1,5	0,39
Diabetes mellitus	1,4	0,5-3,7	0,46
Antecedente de tabaquismo	0,8	0,3-2,3	0,69
Diagnóstico de osteoporosis	0,8	0,37-1,8	0,6
Insuficiencia cardíaca	1,6	0,71-3,8	0,24
Insuficiencia renal crónica	0,89	0,21-3,73	0,87
Demencia	3,85	1,9-7,9	<0,001
Accidente cerebrovascular	2,12	0,95-4,8	4,76
Arteriopatía periférica	5,2	1,22-22	0,026
Enfermedad coronaria	3,4	1,63-7,1	0,001
Neoplasia	1,9	0,72-4,9	0,19
Índice de Charlson 1-2 (***)	1,67	0,72-3,8	0,22
Índice de Charlson 3-4 (***)	2,1	0,64-6,8	0,22
Índice de Charlson igual o mayor 5 (***)	3,7	1,003-13,8	0,049

* Comparado con edad menor a 65 años.

** Comparado a una fractura de cuello femoral.

*** Comparado con índice de Charlson de 0 puntos.



Tabla 5. Variables predictoras independientes de muerte en los pacientes con fractura de cadera, análisis multivariado.

Variables predictoras	Hazard Ratio (HR)	IC 95%	p
Edad por año de incremento	1,07	1,01-1,14	0,027
Diagnóstico de demencia	2,34	1,06-5,1	<0,001
Diagnóstico de enfermedad coronaria	2,94	1,32-6,5	0,001

Discusión

La fractura de cadera tiene un impacto negativo en la supervivencia de la población, principalmente, en el primer año post fractura. El “exceso de mortalidad” persiste hasta más de 10 años según diferentes trabajos realizados en comunidades.^{13,14,17-19,27-29}

La población de nuestro estudio se caracterizó por la edad avanzada, el predominio del sexo femenino y la presencia de comorbilidades. La población masculina era de menor edad y presentaba mayor índice de Charlson; en los varones el tabaquismo y la enfermedad cardiovascular fueron los problemas más relevantes. Estos datos coinciden con otras publicaciones nacionales.^{3,5-10}

La mortalidad asociada a la internación fue comparable a las tasas de los estudios realizados en las comunidades de La Plata, Rosario y Tucumán,^{3,6,9} y menor en relación a décadas pasadas.^{15,30} En nuestra población, el tiempo de internación fue corto, expresando una resolución quirúrgica temprana e incidiendo, por lo tanto, en una menor mortalidad peri-operatoria.

La tasa de mortalidad al año de 16,6%, coincide con estudios internacionales y difiere de los trabajos realizados en Argentina por Somma y col.⁸ y Claus-Hemberg y col.⁴ Nuestras tasas son inferiores a las publicadas por Somma y col, quienes hallaron una mortalidad de 34,5%, al año. La población es diferente a la nuestra: corresponde a una población semirural del partido de Luján, Provincia de Buenos Aires, y fue asistida tanto en el ámbito público como privado. El trabajo de Claus-Hemberg y col. registra una tasa de

9,8%, menor, en una población similar a la estudiada por nosotros (sistema cerrado de salud de un hospital de comunidad). La diferencia se adscribe a la inclusión de hombres en nuestro estudio, los cuales presentan una mayor mortalidad durante el primer año. Si consideramos la tasa de mortalidad del sexo femenino, ambos estudios presentan datos similares.⁴ Esta observación coincide con Magaziner y col. que establecen una supervivencia al año de 85% para mujeres y 73% en varones con FC pertenecientes a un hospital del área urbana de EUA.¹⁶ Datos similares fueron reportados por Kenzora y col.¹⁵

La población masculina presenta FC en menor proporción que la femenina, pero la tasa de mortalidad al año es mayor en los varones. El hueso del varón es de mayor resistencia y volumen de modo que justifica la menor incidencia de fracturas.³¹ Sin embargo, la fractura de cadera en los hombres está asociada a mayor comorbilidad y probabilidad de muerte.^{14,15,28,32-36}

Durante el período de observación el 25,6% de la población falleció. Las referencias internacionales establecen tasas en rango de 18-40% según diferentes autores, en períodos de seguimiento que van desde los 2 a 22 años.^{13,14,27,34,35} La mortalidad en mujeres que presentaron una FC, reportada por Bliuc y col.¹⁹ (27%) y Von Friesendorf y col.²⁷ (20%), es similar a la encontrada en nuestro trabajo. En este estudio, la mortalidad durante el primer año fue prevalente en los hombres; en los años subsiguientes solamente se registraron muertes en las mujeres que condicionaron los valores observados en todo el período.

En un reciente metanálisis realizado por Haentjens y col. se advierte un “exceso de riesgo de muerte” en la población de pacientes con FC comparado con la población general, especialmente en el primer año.¹⁷ Las tasas de mortalidad de nuestro país, obtenidas de la Dirección de Estadística e Información en Salud del ministerio de Salud Pública, para grupos de edad de 75 a 79 años y de 80 o más, corresponden a 6,7 y 15,2% en los hombres, y 3,6 y 11,8% en las mujeres, respectivamente.³⁷ Comparando las mismas con las de nuestro trabajo, observamos en ambos sexos un incremento de mortalidad al año (varones 27,5% y mujeres 12,5%) y en todo el período de estudio (Tabla 3).

Los predictores de mortalidad son múltiples y variados según las poblaciones estudiadas. En nuestro estudio se observó que la edad (por cada año de incremento), la demencia y la coronariopatía son las condiciones de mayor riesgo. Estos datos coinciden con otras investigaciones poblacionales.^{14-18,20,21,30,32,34,36}

El pertenecer al sexo masculino es un factor de riesgo de mortalidad en la mayoría de los estudios publicados.^{14,17,19,28,36,38-39} Este hallazgo fue observado en nuestro estudio durante el primer año y medio; no obstante, al evaluar el período completo se pierde esta variable. Una posible explicación se relaciona con el limitado número de varones con FC y el hecho de que, a partir de los 18 meses, no ocurrieron más muertes en este grupo, por lo cual se observa el efecto en forma temprana pero luego se pierde en el seguimiento a largo plazo.

La coronariopatía, en particular, determinó un alto grado de mortalidad en nuestra población y coincide con otros trabajos.^{14,15,40,41} El tabaquismo, el tiempo de espera para la cirugía, el índice de Charlson y la clase social no fueron variables determinantes como en otros estudios.⁴³⁻⁴⁷ El tabaquismo no presentó significancia estadística como factor predictor de muerte en nuestra población. El tiempo de espera para efectuar la cirugía fue corto según inferimos del tiempo promedio de días

de internación, pero no fue evaluado. En nuestro trabajo, el índice de Charlson mostró significancia en el análisis univariado, fue inespecífico y no tan importante como la edad, la demencia y la coronariopatía al integrarlo en el modelo multivariado. Los aspectos socioeconómicos inciden sobre la mortalidad: aquellos pacientes con escasos ingresos tienen mayor tiempo de espera para la resolución quirúrgica de la FC;⁴⁷ si bien no están referidos esos datos, nuestra población es representativa de la clase media (principalmente clase C2 y C3) del área metropolitana y del primer cordón del conurbano (datos no mostrados) y con mayores recursos que otros grupos poblacionales.⁴⁸

Una limitación de este trabajo, se debe al tipo de población analizada, la cual pertenece a un sistema cerrado de salud; sin embargo, es homologable al trabajo de Claus-Hemberg y col.⁴ Por el contrario, la validez interna del estudio es alta porque se incluyeron a todos los pacientes del sistema que presentaron una FC durante el año 2006, evaluándose en forma prospectiva el evento muerte y obteniendo un completo seguimiento en el 98,4% de los casos. El estudio aporta información para instituciones y sistemas de salud con poblaciones similares.

El seguimiento temprano y alejado de los pacientes con fracturas de cadera es de importancia, debido a que esta población presenta un “exceso de mortalidad” en comparación con el grupo etario no fracturado. El primer año es de vital importancia. Los cuidados hacia el varón, los pacientes añosos, dementes y con enfermedades cardiovasculares deben ser rigurosos, pues se trata de la población más vulnerable. Debe considerarse que el evento FC disminuye la sobrevida en un período mayor de dos años, en este estudio, y cercano a los 10 años en trabajos poblacionales de otras comunidades.

(Recibido: enero de 2011.

Aceptado: febrero de 2011)



Bibliografía

1. Harvey N, Earl S, Cooper C. The Epidemiology of Osteoporotic Fractures. En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Sixth edition (Favus MJ, ed). Washington DC: Official Publication of the American Society of Bone and Mineral Research; 2006, pp 244-8.
2. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992; 2:285-9
3. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994; 4:332-5.
4. Claus-Hemberg H, Lozano Bullrich MP, Llera V, Malter Terrada J, Pozzo MJ. Incidencia de fracturas de cadera en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital Alemán. *Actual Osteol* 2008; 4:57-62.
5. Bagur A, Rovai G, Giovanelli JL, Díaz M, Jacobo J, Nieva A, et al. Incidencia de fracturas de cadera en Corrientes, Bariloche y Comodoro Rivadavia. *Actual Osteol* 2009; 5:81-7.
6. Wittich A, Bagur A, Mautalen C, Cristofari A, Escobar O, Carrizo G, Oliveri B. Epidemiology of hip fracture in Tucuman, Argentina. *Osteoporos Int* 2010; 21:1803-7.
7. Mosquera MT, Maurel DL, Pavon S, Arregui A, Moreno C, Vazquez J. Incidence and risk factors in fractures of the proximal femur due to osteoporosis. *Rev Panam Salud Pública* 1998; 3:211-9.
8. Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, Barreira JC, OD. M. Epidemiología de la fractura de fémur en Luján, Argentina (resumen). *Osteology* 2000; 3:267.
9. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005; 16:1339-44.
10. Spivacow FR, Sánchez A. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch Osteoporos* 2010; 5:1-6.
11. Melton LJ, 3rd. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1139-41.
12. Lu-Yao GL, Baron JA, Barrett JA, Fisher ES. Treatment and survival among elderly Americans with hip fractures: a population-based study. *Am J Public Health* 1994; 84:1287-91.
13. Vestergaard P, Rejnmark L, L M. Increased mortality in patients with a hip fracture – effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. *Osteoporos Int* 2007; 18:1583-93.
14. Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, Schurch MA, Bonjour JP, Rizzoli R. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int* 2002; 13:731-7.
15. Kenzora JE, McCarthy RE, Lowell JD, Sledge CB. Hip fracture mortality. Relation to age, treatment, preoperative illness, time of surgery, and complications. *Clin Orthop Relat Res* 1984; 186:45-56.
16. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR, Kenzora JE. Survival experience of aged hip fracture patients. *Am J Public Health* 1989; 79:274-8.
17. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010; 152:380-90.
18. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Loss of life years after a hip fracture. *Acta Orthop* 2009; 80:525-30.
19. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301:513-21.
20. Paksima N, Koval KJ, Aharanoff G, Walsh M, Kubiak EN, Zuckerman JD, et al. Predictors of mortality after hip fracture: a 10 years prospective study. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66:111-7.

21. Souza RC, Pinheiro RS, Coeli CM, Camargo KR, Jr., Torres TZ. Risk adjustment measures for mortality after hip fracture. *Rev Saúde Pública* 2007; 41:625-31.
22. Lyles KW, Colon-Emeric C, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fractures. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-808.
23. Bliuc D, Nguyen N, Nguyen T, Eisman J, Center J. Reduced rate of bone loss predicts survival post-fracture and may mediate mortality risk reduction associated with bisphosphonate treatment: data from an 18-year prospective study from Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. ASBMR 2010 Annual Meeting Abstract Book, (FR0342): S 118-9.
24. Nurmi-Lüthje I, Lüthje P, Pekka Kaukonen J, Kataja M, Kuurne S, Naboulsi H, Karjalainen K. Post-fracture prescribed calcium and vitamin d supplements alone, in females or with concomitant anti-osteoporotic drugs is associated with lower mortality in elderly hip fracture patients. A prospective analysis. *Drugs Aging* 2009; 26:409-21.
25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
26. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:1245-51.
27. Von Friesendorff M, Besjakov J, Akesson K. Long-term survival and fracture risk after hip fracture: a 22-year follow-up in women. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1832-41.
28. Forsen L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int* 1999; 10:73-8.
29. Giverson IM. Time trends of mortality after first hip fractures. *Osteoporos Int* 2007; 18:721-32.
30. Young TB, Gibbs AC. Prognostic factors for the elderly with proximal femoral fracture. *Arch Emerg Med* 1984; 1:215-24.
31. Orwoll ES. Osteoporosis in men. En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Seventh Edition (Clifford Rosen, ed). Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research Wiley Inter-Science 2008, pp 286-9.
32. Boereboom FT, Raymakers JA, Duursma SA. Mortality and causes of death after hip fractures in The Netherlands. *Neth J Med* 1992; 41:4-10.
33. Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, Ransom JE, Melton LJ. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1644-50.
34. Soderqvist A, Ekstrom W, Ponzer S, et al. Prediction of mortality in elderly patients with hip fractures: a two-year prospective study of 1,944 patients. *Gerontology* 2009; 55:496-504.
35. Mnif H, Koubaa M, Zrig M, Trabelsi R, Abid A. Elderly patient's mortality and morbidity following trochanteric fracture. A prospective study of 100 cases. *Orthop Traumatol Surg Res* 2009; 95:505-10.
36. Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing* 2010; 39:203-9.
37. Tasa de mortalidad en Argentina y Ciudad de Buenos Aires año 2008. En: <https://www.msal.gov.ar/DEIS/información@deis.gov.ar>. Consultada agosto 2010
38. Rapp K, Becker C, Lamb SE, Icks A, Klenk J. Hip fractures in institutionalized elderly people: incidence rates and excess mortality. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1825-31.
39. Jamal Sepah Y, Umer M, Khan A, Ullah



- Khan Niazi A. Functional outcome, mortality and in-hospital complications of operative treatment in elderly patients with hip fractures in the developing world. *Int Orthop* 2010; 34:431-5.
40. Juliebo V, Krogseth M, Skovlund E, Engedal K, Wyller TB. Medical treatment predicts mortality after hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65:442-9.
41. Carbonel L, Buzkova P, Fink HA, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2010; 31:77-84.
42. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 32:767-73.
43. Elliott J, Beringer T, Kee F, Marsh D, Willis C, Stevenson M. Predicting survival after treatment for fracture of the proximal femur and the effect of delays to surgery. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:788-95.
44. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1237-44.
45. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR, Kenzora JE. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *J Gerontol* 1990; 45:M101-7.
46. Vidal EI, Moreira-Filho DC, Coeli CM, Camargo KR Jr, Fukushima FB, Blais R. Hip fracture in the elderly: does counting time from fracture to surgery or from hospital admission to surgery matter when studying in-hospital mortality? *Osteoporos Int* 2009; 20:723-9.
47. Barone AP, Fusco D, Colais P, et al. Effects of socioeconomic position on 30 days mortality and wait for surgery after hip fracture. *Int J Qual Health Care* 2009; 21:379-86.
48. Cavalieri L, et al. Perfil ocupacional y nivel socioeconómico de los afiliados del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires. Comunicación al XV Congreso Nacional de Medicina; Buenos Aires, 2006.

STEROGYL

Monodosis 100.000 UI

Ahora
también

STEROGYL 400

Una gota 400 UI

STEROGYL BC

Una gota 67 UI

VITAMINA

D₃

Colecalciferol

*La ventaja de disponer de la vitamina D₃
para el tratamiento de sus pacientes*



Laboratorios SPEDROG CAILLON S.A.I.C.
Alte. F.J. Seguí 2106 (C1416BXV) Ciudad de Buenos Aires Tel: 4644-5949/44/62 Fax: 4585-2929
labspredrog@datamarkets.com.ar // www.spedrogcaillon.com

Innovación en Osteoporosis



- ▣ **Aumenta** significativamente la masa ósea
- ▣ **Disminuye** el riesgo de fracturas
- ▣ **Mejora** la adhesión al tratamiento

Femorel[®]
max

Femorel[®]
Inyectable
UNA TOMA MENSUAL

Femorel[®] i.v.
ibandronato 3 mg
1 vez cada 3 meses

enero



Ácido Zoledrónico 5mg/100ml

simpla®

UNA DOSIS ANUAL

SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

UN TRATAMIENTO DE UNA SOLA DOSIS
QUE PROTEGE DURANTE TODO UN AÑO

- Tratamiento de la Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas
- Reducción de la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera
- Incremento de la densidad mineral ósea
- Prevención de Fracturas Clínicas tras una fractura clínica en hombres y mujeres



Para mayor información: **Laboratorio Elea** (Dirección Médica)

Tel: 4379-4300 - 0800-333-ELEA (3532)

Visite nuestra página web: www.elea.com

ELEA
OSTEOARTICULAR



XXVIII REUNIÓN ANUAL ASOCIACIÓN ARGENTINA DE OSTEOLÓGÍA Y METABOLISMO MINERAL

25 al 27 de Agosto de 2011 / Círculo de Oficiales de Mar / Ciudad Autónoma de Buenos Aires

PROGRAMA PRELIMINAR



CONFERENCIAS

Efectos pro-apoptóticos de paratohormona en células de cáncer de colon humano.

Dra. Ana R. de Boland, Univ. Nacional del Sur, Argentina.

El rol de las fosfatasa en la iniciación de la mineralización ósea.

Dr. José Luis Millan, Sanford School of Medicine, La Jolla, USA.

Esclerostina, inhibición de la vía Wnt y PTH en Insuficiencia Renal Crónica.

Dra. Rosa Moyses, Universidad de San Pablo, Brasil.

SIMPOSIOS

a) Clínico-odontológico: Implantes dentales y osteoporosis. Cooperación entre osteólogos y odontólogos en el cuidado de la salud maxilar.

Coordinadores: Dra. María Rosa Ulla, Dr. Emilio Roldán.

- Acerca de cómo se relaciona el implante dental con el hueso circundante sano y osteoporótico. Papel de los bisfosfonatos. Dr. Emilio Roldán, Lab. Gador.
- Cómo se monitorea y cuida un paciente con osteoporosis que ha sido implantado. Dra. María Rosa Ulla, Córdoba, Argentina.

b) Nuevas terapéuticas para el Tratamiento de la Osteoporosis.

Coordinadores: Dra. Luisa Plantalech - Dra. Josefina Pozzo.

- Vía de señalización Wnt/ catenina en la regulación de la formación ósea. Dra. Rosa Moyses, Univ. de San Pablo, Brasil.
- Parathormona: nuevos esquema. Dr. Rodolfo Guelman, Argentina.
- Denosumab: efecto antifractura. Dr. José Zanchetta, Argentina.
- Anticuerpo anti-esclerostina. Dra. Luisa Plantalech, Argentina.

c) Osteología Pediátrica.

Coordina: Dra. Cristina Tau.

- Hipofosfatasa y tratamiento de reemplazo enzimático. Dr. José Luis Millan, USA.
- Vibraciones de alta frecuencia en osteoporosis del niño discapacitado. Efecto sobre la masa ósea, fuerza muscular y autonomía. Dra. Loreto Reyes, UC Chile.
- Densidad mineral ósea, variables bioquímicas y genéticas del sistema IGF en niños pequeños para la edad gestacional. Dra. Mirta Miras.

d) Denosumab. Laboratorio Glaxo.

Coordina: Dr. Carlos Mautalén. Disertantes: Dra. Zulema Man, Dra. Beatriz Oliveri.

e) Simposio Laboratorio Servier.

Coordina: Dra. Ana Galich. Disertantes: Dra. Alicia Bagur, Dr. Ariel Sánchez.

f) Investigadores Jóvenes Básicos y Clínicos.

COMUNICACIONES ORALES

TALLER DE DENSITOMETRÍA PARA MÉDICOS Y TÉCNICOS

Coordina: Dra. Ana Galich.

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

RANELATO DE ESTRONCIO: TRATAMIENTO PARA OSTEOPOROSIS

Ana María Galich

Sección de Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resumen

El estroncio es un catión divalente que incrementa la formación ósea y disminuye la resorción. Este mecanismo de acción dual, dissociando el remodelado, puede explicarse por su acción a nivel del receptor sensor de calcio de osteoblastos, estimulando la diferenciación y actividad de osteoblastos e inhibiendo diferenciación y la acción de osteoclastos vía receptor RANK-L (ligando del receptor del activador nuclear del factor kB). Es efectivo para reducir las fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes menopáusicas. Disminuye la incidencia de fracturas de cadera en pacientes >74 años con factores de riesgo adicionales. Se ha demostrado persistencia de su acción luego de 8 años de tratamiento. La acumulación de estroncio en el tejido óseo es progresiva hasta alcanzar un máximo al tercer año de tratamiento. La eliminación del mismo, al terminar la terapia, puede inferirse por el cambio de los marcadores bioquímicos al tercer mes de suspendido, sugiriendo que la droga es eliminada rápidamente. Se administra en forma de suspen-

sión oral, tiene buena tolerancia y los efectos adversos son leves, similares al placebo.

Es una buena opción para el tratamiento de osteoporosis.

Palabras claves: osteoporosis, ranelato de estroncio, tratamiento.

Summary

STRONTIUM RANELATE IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Strontium is a divalent cation that is capable of increasing bone formation and reducing bone resorption. This dual mechanism of action, dissociating remodelling, could be explained by its action at the level of the calcium-sensing receptor on the osteoblast, stimulating the replication, differentiation and activity of the osteoblast and inhibiting the activity of the osteoclasts via receptor activator of nuclear factor-kB ligand (RANK-L). Strontium ranelate is effective in reducing the risk of vertebral fractures and nonvertebral fractures in menopausal patients. Strontium

* Dirección postal: Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, (C1181ACH) Ciudad de Buenos Aires. Correo electrónico: ana.galich@hospitalitaliano.org.ar



ranelate is effective in decreasing hip fracture rate in patients who are 74 years old with additional risk factors. Strontium ranelate has demonstrated its persistence for up to 8 years of therapy. The elimination of strontium from the bone after the termination of therapy is shown by the changes in biochemical markers, seen as early as 3 months after discontinuing therapy, suggesting that the drug is released rapidly. Strontium accumulation in bone tissue is progressive until a maximum at the third year of treatment. Strontium ranelate is administered orally as a suspension and is generally well tolerated. The incidence of adverse events is mild, and these do not significantly differ between strontium ranelate and placebo recipients. Strontium is a good option for the treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, strontium ranelate, treatment

Introducción

El estroncio es un catión divalente similar a calcio y magnesio. Su peso molecular es el doble del calcio y determinaría muchos de los cambios en la densidad mineral ósea. Está presente en muy bajas concentraciones en el esqueleto humano (Tabla 1). Es un metal alcalino que no se encuentra libre en la naturaleza porque rápidamente se oxida. Ingresa al organismo con los vegetales y cereales de la dieta, 2 a 4 mg diarios. La absorción intestinal es de 20-25%. Se une en forma variable a las proteínas de los líquidos biológicos, en grado similar al calcio.

Este metal fue descubierto en 1790 en las

minas de plomo de un pueblo de Escocia, Strontian, de donde proviene su nombre. Se aisló químicamente en 1808.

En 1952 se realizaron las primeras observaciones sobre la utilidad para el tratamiento de afecciones óseas.

El estroncio tiene un comportamiento cinético similar al calcio y comparten transportadores comunes en el epitelio digestivo y renal. Es menor la absorción intestinal de estroncio, posiblemente por su mayor peso molecular, en tanto en riñón su excreción es muy superior, probablemente por menor reabsorción.¹ El ranelato de estroncio ha sido introducido en la actualidad como terapéutica para la osteoporosis.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El ranelato de estroncio es una sal formada por dos moléculas de estroncio estable y una de ácido ranélico (Figura 1). El ácido ranélico es un transportador que hace más agradable el tratamiento mientras que estroncio es el componente activo con gran afinidad por el hueso. Actúa aumentando la formación y disminuyendo la resorción, de esta manera establece un desacople del remodelado a favor de la formación.² A corto plazo, el estroncio se adsorbe sobre los cristales de hidroxiapatita en el hueso de reciente formación y, a largo plazo, se intercambia con el calcio y permanece unido al esqueleto.³

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) considera que, luego de la administración de una dosis única de estron-

Tabla 1: Propiedades fisiológicas del calcio, magnesio y estroncio y su distribución en un individuo varón de 70 kg. Modificado de Pors Nielsen, 2004.

Elemento	Número atómico	Peso atómico	Cantidad (g)	% de masa corporal
Mg	12	24,32	19	0,027
Ca	20	40,04	1000	1,4
Sr	38	87,63	0,32	0,00044

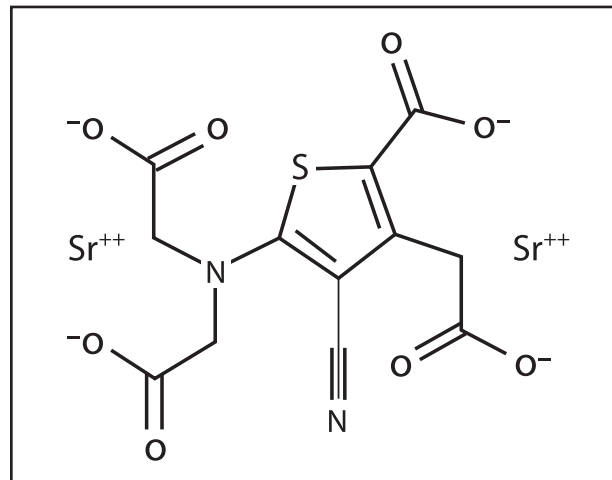


Figura 1. Estructura química del ranelato de estroncio.

cio, el esqueleto retiene a los 3 meses, al año y a 3 años, el 20%, 15% y 10% respectivamente de la cantidad absorbida a nivel intestinal.³ Por lo tanto, con una dosis diaria de 2 g y considerando 25% de absorción intestinal, luego de 3 años existirán 30 g de estroncio en el esqueleto.

Efectos *in vitro*

A bajas dosis (1 mM), el ranelato de estroncio estimula la replicación de células osteoprogenitoras (30-50%) e incrementa la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas (35%) durante 24 hs, en cultivos de osteoblastos de calota de rata.

También aumenta la diferenciación y función de osteoblastos murinos primarios. Promueve la diferenciación y mineralización de osteoblastos humanos y aumenta la formación de células símil osteocitos. Por otra parte, en cultivos de osteoclastos animales, inhibe la diferenciación y la actividad resortiva de los mismos.²

Los estudios *in vitro* sugieren que el estroncio actúa a nivel del receptor-sensor de calcio (CaSR) de osteoblastos para ejercer sus efectos sobre la formación y resorción ósea. Se comporta como agonista del CaSR y promueve la replicación, diferenciación y supervivencia de osteoblastos. También activa señales

mitogénicas (proteínkinasa C y MAPK p38 [activador mitogénico p38 proteínkinasa]) e incrementa la expresión de genes tempranos, *c-fos* y *erg-1*, implicados en la replicación de osteoblastos.

Induciría apoptosis de osteoclastos vía CaSR, de manera diferente al calcio pero potenciando el efecto apoptótico y la inhibición de la resorción ósea.

También inhibe la diferenciación de osteoclastos modificando la relación entre el ligando del receptor del activador nuclear del factor kB (RANKL) y la osteoprotegerina. En cultivos de osteoblastos humanos, estroncio disminuye la expresión de RANKL y aumenta osteoprotegerina, independientemente del grado de maduración de osteoblastos, y disminuye la osteoclastogénesis.

En resumen, en cultivos celulares, el estroncio a bajas dosis aumenta la diferenciación y actividad de osteoblastos, eleva la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas e incrementa los núcleos de mineralización, en tanto disminuye la osteoclastogénesis y la actividad de osteoclastos.

Efectos *in vivo*

En estudios animales, el ranelato de estroncio mejora la geometría, la microarquitectura y la calidad del tejido óseo contribuyendo al



aumento de la resistencia y disminución de las fracturas.

Las ratas tratadas durante 2 años incrementaron la resistencia ósea (medidas por test de compresión) y la masa cortical y trabecular mejorando la microarquitectura.

En modelos de ratas ovariectomizadas, el tratamiento con estroncio durante 1 año, evitó la pérdida ósea y la degradación de la microarquitectura y mejoró los parámetros de calidad ósea. También mejoraron los índices dinámicos de formación ósea.²

Farmacocinética

La dosis de ranelato de estroncio es de 2 g administrados una vez por día.⁴

La absorción es dosis dependiente pero probablemente los mecanismos activos sean saturables, porque el área de concentración bajo la curva no es proporcional a la dosis de 0,25-8 g.

Una dosis única de 2 g determina una concentración máxima de ~6 mg/l a las 3 horas y el equilibrio se alcanza luego de 2 semanas de tratamiento. La biodisponibilidad es de 25% (19-27%) y disminuye 60-70% si conjuntamente se ingieren calcio o alimentos, por lo cual deberán evitarse antes o después de la droga.²

La afinidad por las proteínas plasmáticas es baja, en tanto la unión al tejido óseo es alta. Las biopsias de cresta ilíaca de mujeres tratadas durante 5 años demostraron pequeñas cantidades de estroncio en el hueso recién formado, de manera dosis dependiente, alcanzando una meseta a los 3 años. No hay datos sobre la eliminación luego de suspendido pero, por las modificaciones de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo a 3 meses de discontinuado, se considera que la droga se elimina rápidamente.

El estroncio no se metaboliza en el organismo. Tiene una vida media de aproximadamente 60 hs y la mitad de la dosis es excretada por vía renal y el resto por secreción gastrointestinal y por la liberación lenta desde el hueso.

No existe relación entre la edad y la depuración de estroncio. No es necesario ajustar la dosis con falla renal leve-moderada (tasa de filtrado 30-70 ml/min), aunque la depuración de estroncio en mujeres menopáusicas, con dicha función renal disminuye un 30%, elevando su concentración plasmática. No hay datos en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtrado < 30 ml/min).

La administración de vitamina D no tiene interacciones farmacocinéticas con estroncio, tampoco los antiinflamatorios no esteroides (aspirina y paracetamol) ni los antagonistas de canales de calcio.²

Efectos sobre la calidad de vida

Es efectivo para aliviar el dolor lumbar en las pacientes con osteoporosis menopáusicas. Una mayor proporción de pacientes (30%) permanece sin lumbalgia luego de 3 años de tratamiento (14,5% vs 0,8%, $p < 0,05$) y el efecto es mayor durante el primer año de tratamiento.²

El 42% de las pacientes tratadas de SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention Study*) y TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis Study*) presentó atenuación de la progresión radiológica de osteoartritis espinal (9,9% vs 17,1%, RR 0,58; 95% IC 0,42-0,79) con mantenimiento de los espacios intervertebrales.²

También atenuó la progresión de la cifosis dorsal. Luego de 3 años de tratamiento, el incremento del índice de cifosis dorsal fue menor con estroncio que con placebo (3,71% vs 4,70%, $p < 0,001$ en cada grupo vs basal).²

El estroncio puede aumentar la curación de fracturas. Fue observado en ratas tratadas durante 8 semanas con mejoría significativa ($p < 0,01$) de las propiedades mecánicas de las tibias fracturadas. El hueso en el sitio de fractura fue más maduro y de mejor distribución. En estudio comparativo con teriparatide, en animales, ambas drogas incrementaron significativamente el volumen del callo óseo ($p < 0,05$).²

Efectos sobre los marcadores óseos de formación y resorción

El efecto dual de ranelato de estroncio se manifiesta en los marcadores del metabolismo óseo, con incremento de los indicadores de formación (fosfatasa alcalina ósea [FAO]) y disminución de los resortivos (hidroxiprolina,

desoxipiridinolina y C-telopéptidos [CTX]) en animales y en pacientes con osteoporosis.

En mujeres con osteoporosis menopáusica, los niveles de FAO se incrementan y los de CTX disminuyen significativamente respecto del placebo a partir del basal luego de 3 años de tratamiento (Figura 2).⁵ El incremento de

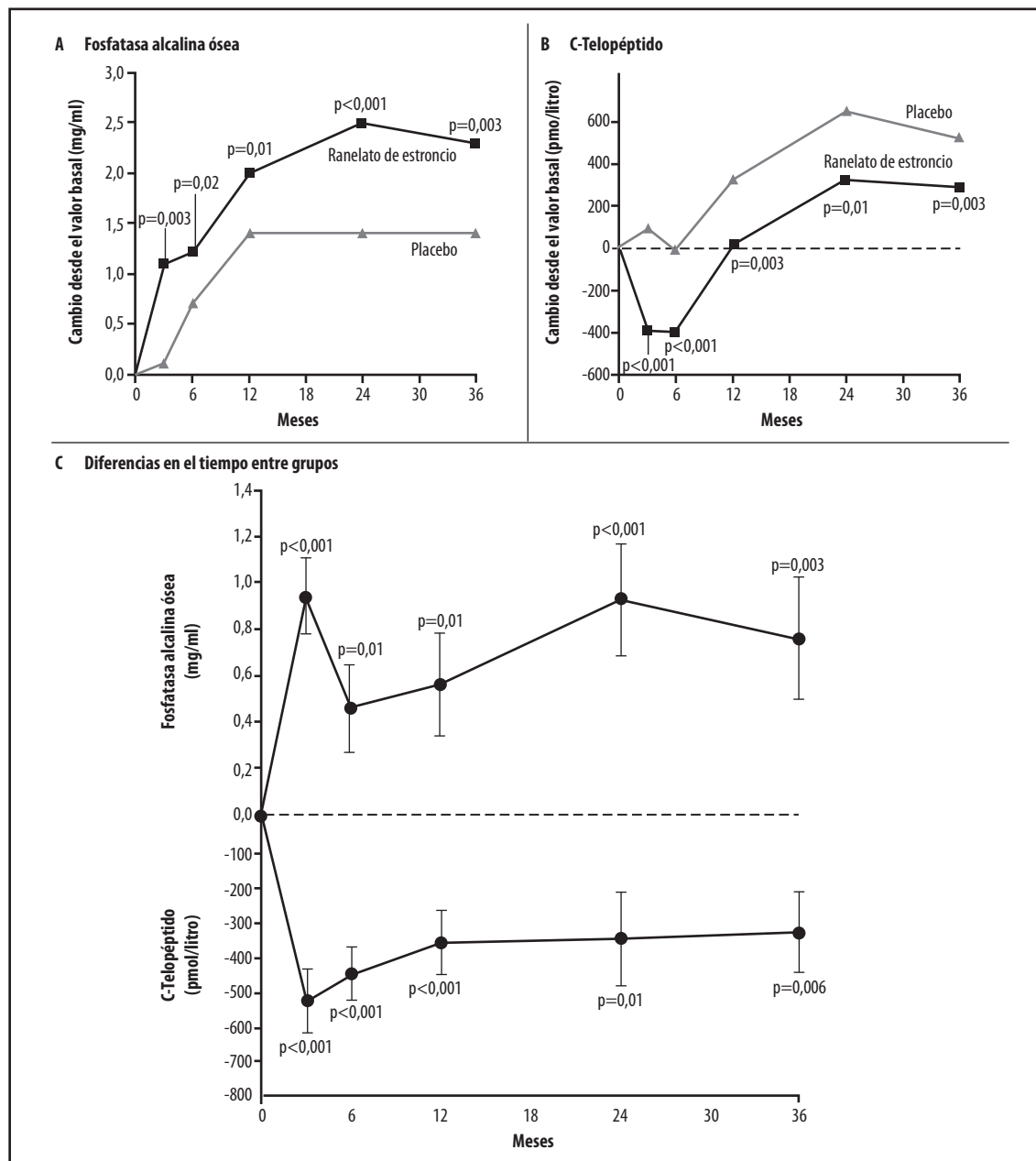


Figura 2. Cambios en los marcadores del metabolismo óseo bajo tratamiento con ranelato de estroncio. A) FAO, cambios absolutos desde el basal. B) Cambios absolutos de CTX a partir del basal. C) Diferencia entre los marcadores en ambos grupos. Modificado de Meunier *et al.*, 2004.



FAO (8,1%, $p < 0,001$) y el descenso de CTX (12,2%, $p < 0,001$) fueron más pronunciados durante los primeros 6 meses y la disociación se mantuvo durante todo el tratamiento. La suspensión de la terapia, luego de 4 años, determinó incremento de CTX y descenso de FAO a los 3 meses, indicando que la droga es liberada rápidamente del hueso.

También se verificó descenso de C-telopéptidos del colágeno tipo II, marcadores del metabolismo del cartílago, indicando que ranelato de estroncio puede prevenir la degradación del colágeno articular.

En una evaluación comparativa con teriparatide, ranelato de estroncio presentó modestos cambios bioquímicos luego del período de evaluación.⁶

Eficacia sobre fracturas vertebrales

El ranelato de estroncio es efectivo para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Los estudios SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention study*) y TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis Study*) demostraron reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales, respecto del placebo, de 41% y 39% respectivamente luego de 3 años de tratamiento. SOTI demostró reducción máxima durante el primer año, 49% para nuevas fracturas (RR= 0,51, IC 95% 0,36-0,74, $p < 0,001$) y 52% para fracturas sintomáticas (RR= 0,48, IC 95% 0,29-0,80, $p = 0,003$).⁵ En tanto, en TROPOS la reducción de fracturas morfométricas (evaluadas radiográficamente por la clasificación de Genant) fue 45% para el primer año (RR=0,55, IC 95% 0,39-0,77, $p < 0,001$) y 32% en quienes presentaban una fractura previa (RR=0,68; IC 95% 0,53-0,85, $p < 0,001$).⁷ SOTI evaluó 1.649 pacientes menopáusicas con osteoporosis y por lo menos una fractura vertebral durante 3 años, en tanto en TROPOS se estudiaron 5.091 pacientes durante 5 años con una primera evaluación estadística a los 3 años.^{5,7}

Eficacia sobre fracturas no vertebrales.

El estudio TROPOS mostró reducción de todas las fracturas no vertebrales y, en un

grupo de mayor riesgo, hubo disminución de las fracturas de cadera luego de 3 años de tratamiento.⁷ Este grupo definido por una edad de 74 años o mayor, T-score de cuello femoral inferior a -3,0 DE (-2,4 de la clasificación de NHANES) presentó reducción del riesgo de fracturas de cadera de 36% (RR= 0,64, IC 95% 0,412-0,997, $p = 0,046$). Esta edad fue elegida porque la incidencia de fracturas de cadera para mayores de 74 años fue de 4,4%, en tanto fue 1,1% para menores de esa edad, al evaluar en conjunto las pacientes de SOTI y TROPOS. Además, la incidencia era mayor con T-score inferior a -3,0. La reducción del riesgo de fracturas no vertebrales en toda la población fue de 16% luego de 3 años de tratamiento.⁷

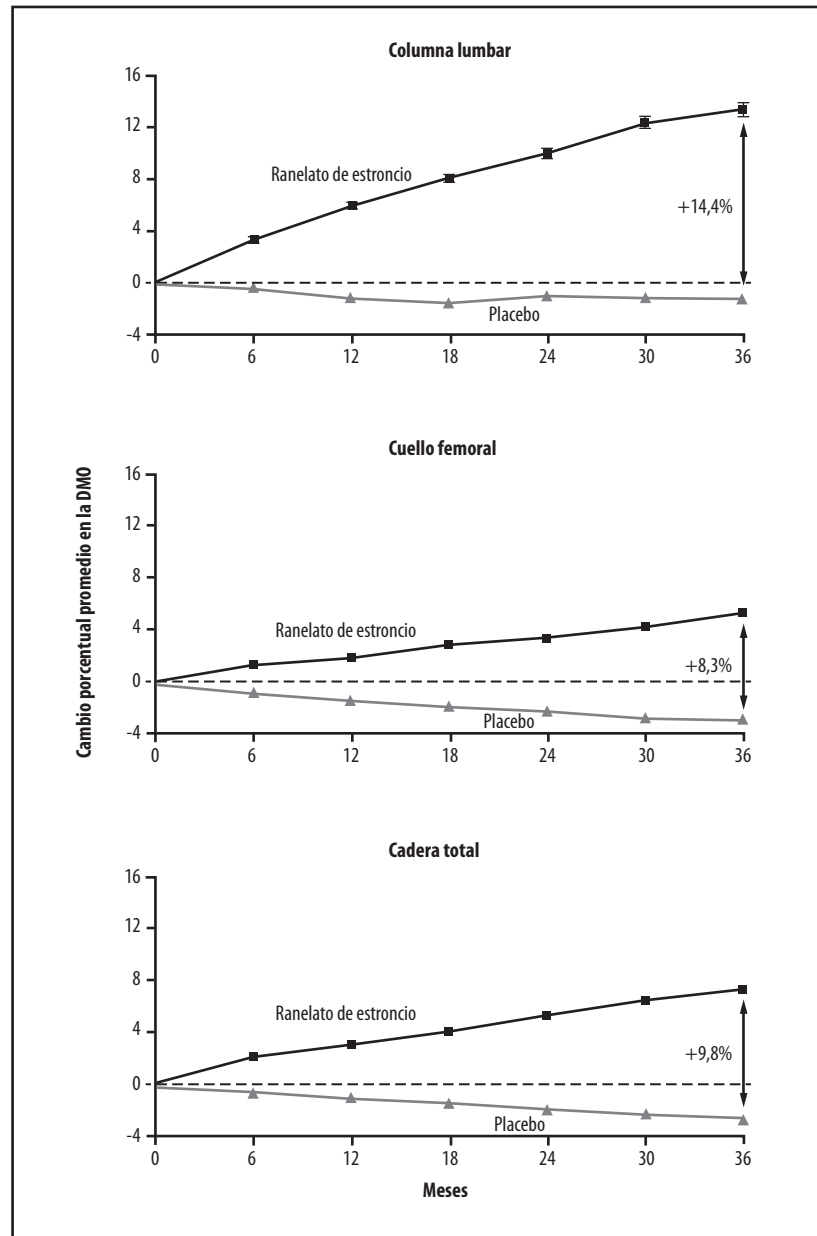
Efectos sobre la densidad mineral ósea (DMO)

El ranelato de estroncio fue efectivo para aumentar la DMO de raquis lumbar, cuello femoral y fémur total en pacientes con osteoporosis menopáusica de SOTI y TROPOS.^{5,7} El incremento fue continuo durante los 3 primeros años, sin tendencia a una meseta. El grupo tratado incrementó 12,7% en raquis, 7,2% en cuello femoral y 8,6% en fémur total ($p < 0,001$). Al final del tercer año, corrigiendo la DMO por el contenido de estroncio, el incremento respecto del basal fue 6,8% en raquis, en tanto en el grupo placebo descendió 1,3% ($p < 0,001$) (Figura 3).⁵

En el estudio TROPOS, la DMO de cuello femoral y fémur total se incrementó significativamente a los 6 meses de iniciado el tratamiento. A los 3 años, el aumento fue 5,7% en cuello femoral y 7,1% en fémur total ($p < 0,001$ comparando con el valor basal).⁷

Las pacientes de SOTI, al completar el cuarto año de tratamiento activo, fueron aleatorizadas para continuar con estroncio, 50% de la población o iniciar con placebo en la otra mitad. El grupo que previamente recibió placebo, se asignó a estroncio.⁸ La DMO del grupo tratado, aumentó en todos los sitios. La diferencia respecto del basal fue 14,6% en

Figura 3. Efectos del ranelato de estroncio sobre la DMO en pacientes que recibieron 2 g diarios. $p < 0,001$ en todas las comparaciones respecto del placebo. Modificado de Meunier *et al.*, 2004.



raquis lumbar, 8,7% en cuello femoral y 9,8% en fémur total ($p < 0,001$ para cada sitio). En el grupo placebo, la DMO disminuyó levemente pero no se correlacionó con mayor incidencia de fracturas vertebrales (Figura 4).⁸

Las pacientes de SOTI y TROPOS que completaron 5 años de tratamiento fueron incluidas posteriormente en una extensión abierta de 3 años.⁹ Durante esos 8 años se verificó

aumento de la DMO en raquis, en cuello femoral y en fémur total. La DMO fue medida en raquis de 776 pacientes y en cuello femoral y fémur total en 720. El incremento fue de 26,7%, 10,3% y 10,7% respectivamente.²

La incidencia de fracturas permaneció estable durante los 8 años de seguimiento sin diferencias entre los 3 primeros y los 3 últimos años de tratamiento, evidenciando indirecta-

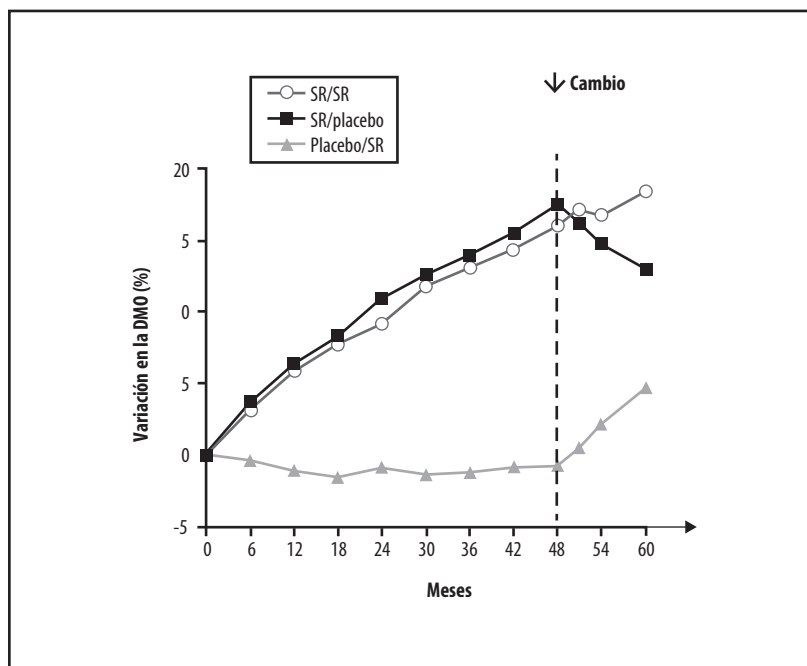


Figura 4. Cambios de la DMO L2-L4 durante el tratamiento. El cambio de medicación se realizó a los 48 meses. Modificado de Meunier *et al.*, 2009.

mente que la eficacia antifractura de estroncio persiste independientemente del incremento de la edad.⁹

Un punto importante es la interpretación de los resultados de la DMO considerando el mayor número atómico de estroncio respecto de calcio. Se estableció una fórmula de corrección para dicho incremento. Estas recomendaciones se basaron en la retención ósea de estroncio que fue evaluada por biopsias de cresta ilíaca en 14 pacientes luego de 36 meses de tratamiento y asumiendo que la distribución en cresta ilíaca es similar al raquis.⁵ Dicha fórmula no ha sido usada en todos los estudios.

Se verificó una reducción proporcional de las fracturas de acuerdo al incremento de DMO. Por cada 1% de aumento en la DMO de cuello femoral ó fémur total, luego del tercer año, el riesgo de una nueva fractura vertebral disminuyó 3% o 2% respectivamente. Por lo tanto, los cambios en la DMO de fémur proxi-

mal y cuello femoral explicarían el 74% y 76% respectivamente de la disminución de las fracturas vertebrales. No se objetivaron asociaciones con las modificaciones en la DMO de raquis ni con fracturas no vertebrales. Incrementos anuales de 1% en la DMO de cuello femoral, luego del primer año, se asociaron con disminución de 3% (IC 95% 1-6%) en el riesgo de fracturas vertebrales clínicas, a partir del tercer año de tratamiento. Estas variaciones en la DMO no explican la totalidad de la eficacia antifractura de estroncio. Probablemente cambios positivos en la microarquitectura, similar a los observados en animales, sean esenciales.¹⁰

Las pacientes que recibieron tratamiento durante 6-8 años en la extensión abierta, tuvieron 5% (IC 95%, 1-10%) de reducción en el riesgo de una nueva fractura vertebral por cada 1% de incremento en la DMO de fémur total.⁹

Algunas pacientes disminuyeron la DMO

durante el primer año de tratamiento de acuerdo al principio de “regresión a la media”. Esto se observó en raquis en 9,7% de pacientes, en 19,8% y 14,8% en cuello femoral y fémur total respectivamente.¹⁰

En pacientes con osteopenia, el estroncio evidenció descenso del riesgo de fractura vertebral de 41% (RR=0,59, IC 95% 0,43-0,82). Considerando la presencia o no de fracturas vertebrales previas, el riesgo disminuyó 38% (RR=0,62, IC 95% 0,44-0,88) y 59% (RR=0,41, IC 95% 0,17-0,99) respectivamente. En presencia de osteopenia en ambos sitios, raquis y cuello femoral, la disminución del riesgo fue 52% (RR=0,48, IC 95% 0,24-0,96). El número de pacientes con osteopenia que es necesario tratar para evitar una fractura (NNT) fue de 13-25 (Figura 5).¹¹

Eficacia según factores de riesgos basales

En un análisis de 5.082 pacientes, pertene-

cientes al estudio SOTI y TROPOS, se verificó descenso del riesgo de fracturas vertebrales independientemente de la edad. La reducción del riesgo fue de 37% ($p=0,003$), 42% ($p<0,001$) y 32% ($p=0,013$) para <70 años, 70-80 años y >80 años respectivamente.

Tampoco hubo relación con los valores basales de DMO, osteopenia u osteoporosis. En las pacientes con osteoporosis, el tratamiento redujo 48% ($p<0,001$) la incidencia de la primera fractura vertebral. La reducción del riesgo fue menor cuando existían 1 o más fracturas previas.

Considerando la historia familiar de osteoporosis (fracturas de cadera, vértebras o antebrazo), estroncio redujo 31% (RR=0,61, IC 95% 0,547-0,873; $p=0,002$) el riesgo de fracturas vertebrales. Sin antecedentes familiares, la reducción fue de 44% (RR=0,56, IC 95% 0,475-0,664, $p<0,001$).

Respecto del índice de masa corporal (IMC =

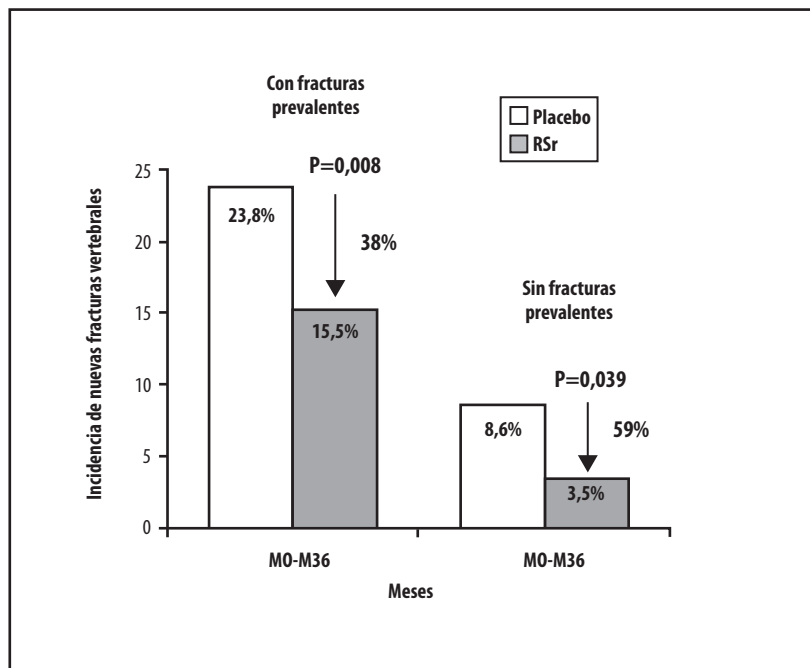


Figura 5. Reducción de fracturas vertebrales en pacientes con osteopenia luego de 3 años de tratamiento. Con fracturas previas, $n=719$, (RR=0,62, IC 95% 0,44-0,88; NNT=13). Sin fracturas previas, $n=447$, (RR=0,41, IC 95% 0,17-0,99; NNT=25). Modificado de Seeman *et al.*, 2008.

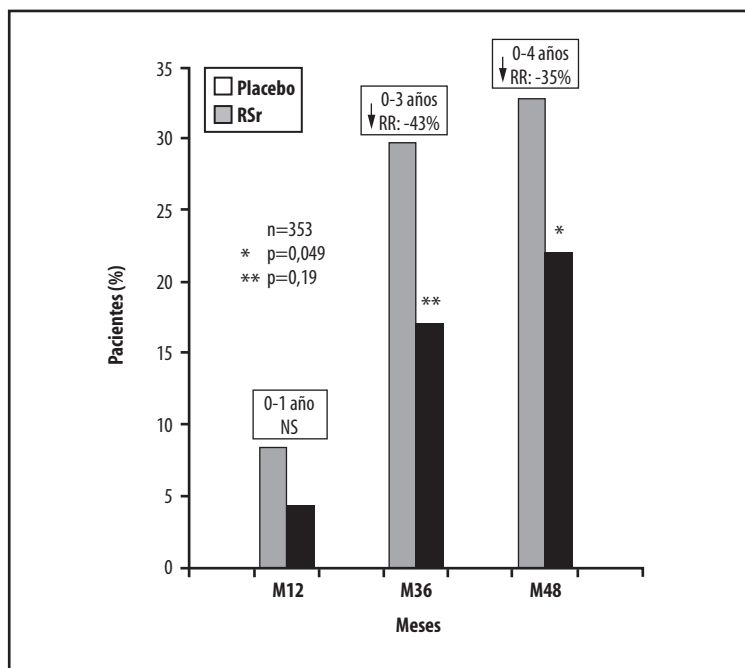


Figura 6. Incidencia de fracturas vertebrales en pacientes jóvenes. Años: 1 (M12), 3 (M36), 4 (M48), RR: disminución del riesgo de fracturas. Modificado de Roux *et al.*, 2008.

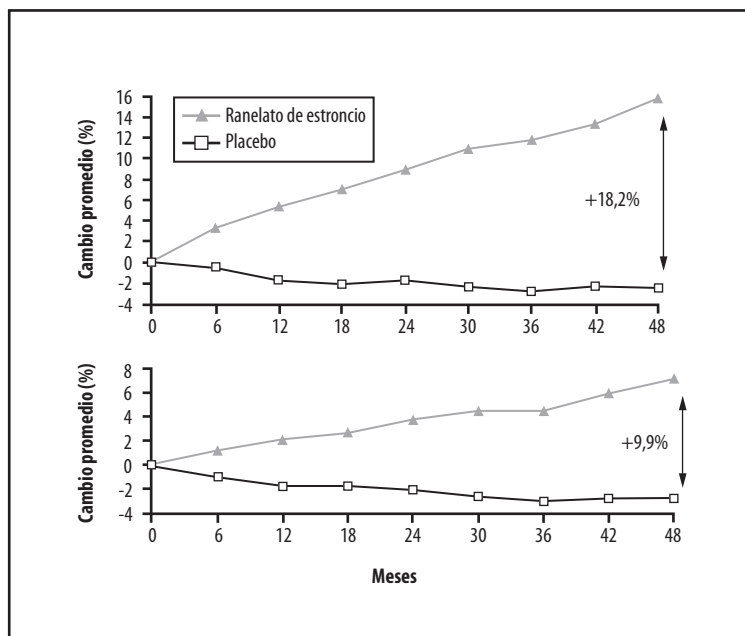


Figura 7. Cambios en la DMO de raquis y cadera luego de 4 años de tratamiento con ranelato de estroncio vs placebo. Modificado de Roux *et al.*, 2008.

kg/m²), estroncio redujo 37% (RR= 0,63, IC 95% 0,526-0,765, p<0,001) las fracturas vertebrales en pacientes con <25,5 kg/m² y 44% (RR=0,56, IC 95% 0,458-0,684; p<0,001) en las de >25,5 kg/m².

Si se considera la historia de tabaquismo, el estroncio disminuyó 40% (RR=0,60, IC 95% 0,386-0,920; p=0,018) la incidencia de fracturas vertebrales luego de 3 años de tratamiento.

En todos los casos la diferencia fue estadísticamente significativa respecto del placebo.

La interacción del tratamiento con la edad, los valores basales de DMO, los antecedentes familiares de osteoporosis, el IMC, el tabaquismo y las fracturas prevalentes no fue significativa. Por lo tanto, estroncio es eficaz para reducir las fracturas vertebrales independientemente de los factores de riesgo basales.¹²

El estroncio es efectivo para el tratamiento de pacientes jóvenes (50-65 años) con osteoporosis. En ellas, la incidencia de fracturas ver-

tebrales disminuyó 43% (RR=0,57, IC 95% 0,36-0,92; p=0,019) luego de 3 años de tratamiento. Las fracturas vertebrales clínicas disminuyeron 52% (RR=0,48, IC 95% 0,24-0,95; p=0,03) con tratamiento sostenido durante 4 años. Al 4° año, la DMO se elevó 15,8% y 7,1% en raquis y cuello femoral respectivamente (Figuras 6 y 7).¹³

En las pacientes de SOTI y TROPOS, agrupadas de acuerdo a los marcadores de remodelado óseo, divididos en terciles, el estroncio mantuvo la eficacia antifractura vertebral independientemente de los valores.¹⁴ La reducción del riesgo de fracturas vertebrales según fosfatasa alcalina ósea (FAO) fue de 31%, 42% y 42% para los terciles 1, 2 y 3 respectivamente; según el C-telopéptido séricos (CTX), la reducción fue de 37%, 32% y 47% para los terciles 1 a 3 respectivamente. Por lo tanto, el efecto del tratamiento no es diferente según los terciles del recambio (Figura 8).¹⁴

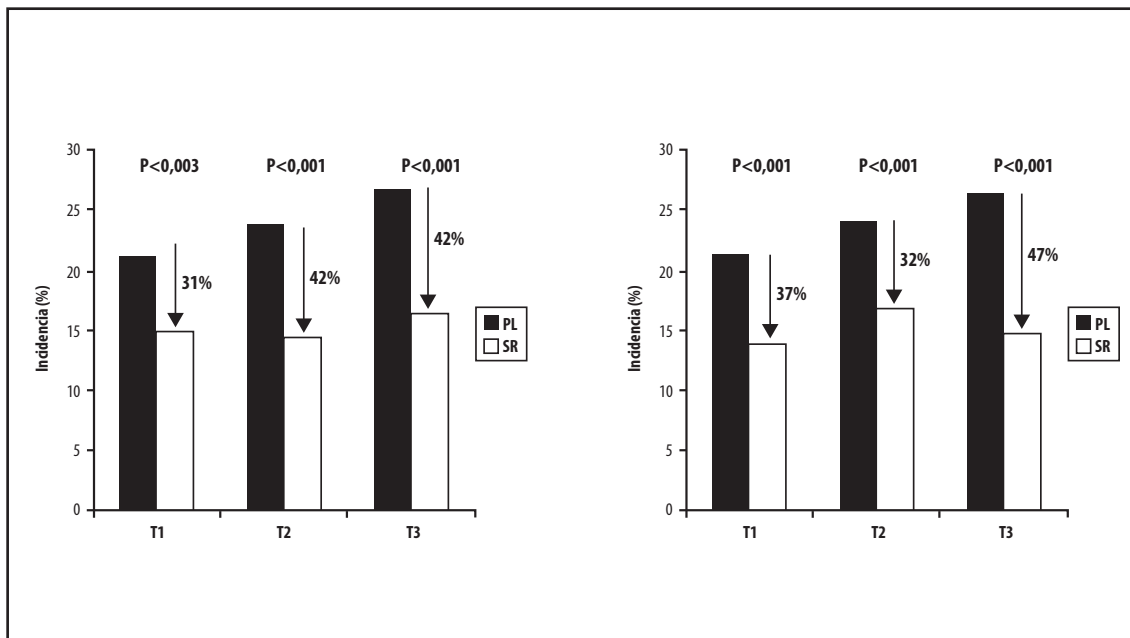


Figura 8. Incidencia de fracturas vertebrales luego de 3 años de tratamiento con ranelato de estroncio (SR) vs placebo (PL) de acuerdo a los terciles de FAO (panel superior) y CTX (panel inferior). Modificado de Collette *et al.*, 2010.



Cambios al suspender medicación

Los pacientes que suspendieron el tratamiento luego de 5 años presentaron incremento de FAO a los 3 meses, sugiriendo que la liberación ósea de la droga es relativamente rápida. De igual manera, la DMO mostró tendencia al descenso indicando la eliminación del mineral a partir del hueso.⁸

Estroncio post bifosfonatos

Si bien el estroncio es considerado como primera línea de tratamiento para osteoporosis en algunos países, la gran mayoría de pacientes reciben previamente bifosfonatos y cambian a estroncio debido a los efectos adversos o por falta de respuesta terapéutica. Los bifosfonatos son potentes inhibidores del remodelado y persisten en el tejido óseo mucho tiempo luego de suspendidos. Considerando que estroncio se deposita predominantemente en hueso recién formado, la exposición previa a bifosfonatos puede inhibir la acción de estroncio de la misma manera que ocurre con teriparatide. En un estudio realizado en 108 mujeres con osteoporosis, divididas en 2 grupos, uno sin bifosfonatos previos y otro con exposición mayor a un año, se demostró un incremento significativo de la DMO de raquis en el grupo virgen de tratamiento. Los cambios fueron más marcados en los primeros 6 meses; posteriormente la ganancia fue similar.¹⁵ De acuerdo con ello, se puede concluir que sería conveniente un período libre de bifosfonatos de aproximadamente 6 meses, si la gravedad del paciente lo permite, antes de iniciar estroncio.

Estroncio vs PTH

La evaluación de un grupo de pacientes tratadas con estroncio comparado con otro con PTH a quienes se les realizó histomorfometría ósea, permitió evaluar la acción de ambas drogas. En este estudio abierto, 29 pacientes que recibieron 20 mcg diarios de teriparatide subcutánea y 22 pacientes con 2 g diarios de ranelato de estroncio oral, al cabo de 6 meses de tratamiento, fueron sometidas a biopsia de

cresta ilíaca para histomorfometría previa marcación con tetraciclinas con el esquema habitual. No existieron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros relacionados con la estructura ósea entre los 2 tratamientos, excepto menor porosidad cortical para estroncio. Los autores consideran que serían necesarios períodos más prolongados de tratamiento para evaluar con mayor precisión los resultados de biopsias.⁶

Estroncio vs alendronato

El estudio que comparó estroncio con alendronato evaluó 68 mujeres menopáusicas, equiparables, asignadas a 70 mg/semana de alendronato o 2 g/día de estroncio. Durante 2 años de tratamiento, las pacientes fueron evaluadas con microtomografía (Xtreme CT, Scanco Medical AG) en tibia y radio, DXA de columna y cadera y marcadores bioquímicos de remodelado. El espesor cortical se elevó $5,3 \pm 0,2\%$ con estroncio, mientras que permaneció sin cambios con alendronato ($p < 0,001$). (Figura 9) También se verificó aumento del área cortical y de la densidad trabecular luego de un año de tratamiento.¹⁶

El incremento del espesor cortical sugiere aumento de la formación perióstica o endóstica. Sin embargo, el área puede aumentar sin cambios en los perímetros por el relleno de la porosidad cortical con tejido óseo mineralizado.

Luego de 3 años de tratamiento, cuando el contenido de estroncio en el hueso es 1,8% y está presente en el 37% de la superficie ósea, principalmente trabecular, los cambios en la DMO no pueden explicarse totalmente por el número atómico del mineral. Por lo tanto, el estroncio mejora la microestructura ósea y el alendronato la preserva.¹⁶

Estroncio en osteoporosis masculina

Un estudio de 152 varones con osteoporosis primaria, asignados a tratamiento con estroncio 2 g/día ($n=76$) o alendronato 70 mg/semana ($n=76$) y suplementados con calcio y vitamina D, permitió establecer mayor aumento

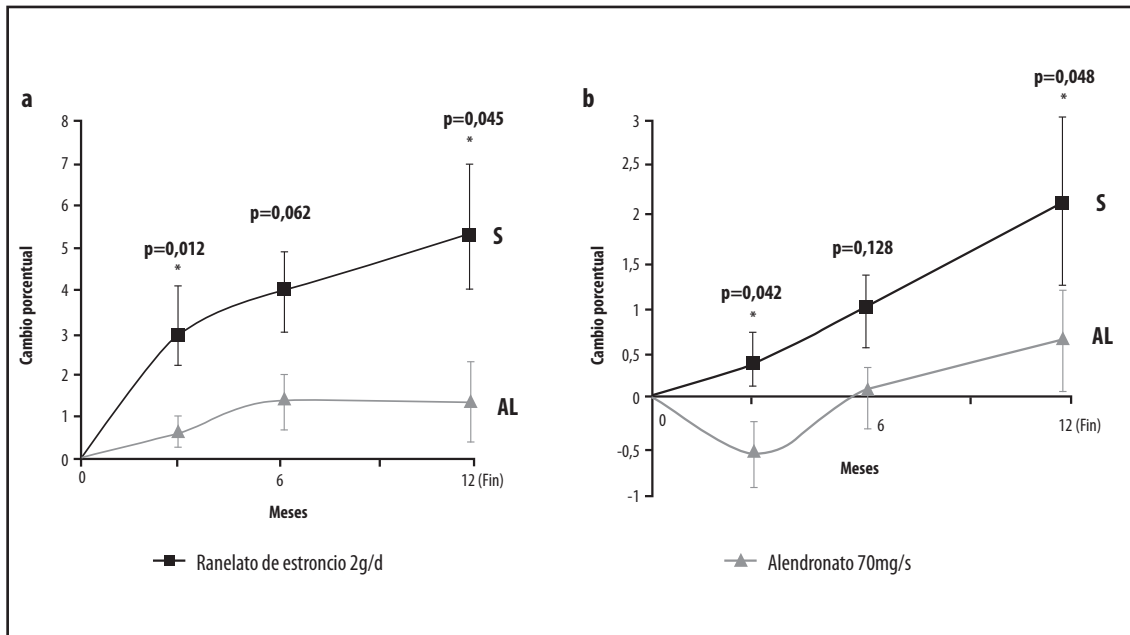


Figura 9. Cambios en el espesor cortical (a) y en el volumen relativo de hueso trabecular (b) durante el período de tratamiento con estroncio y alendronato. Modificado de Rizzoli *et al.*, 2010.

de DMO y menor incidencia de fracturas y dolor lumbar en el grupo de estroncio. El incremento de DMO fue similar al observado en mujeres sugiriendo un efecto antifractura semejante (estudios en curso).¹⁷

Reducción fracturas y número de pacientes a tratar

La reducción de riesgo absoluto de fracturas (ARR) obtenido con estroncio y número de pacientes necesarios a tratar para prevenir una nueva fractura (NNT) luego de 3 años de tratamiento, fue comparado con las demás drogas aprobadas para el tratamiento de osteoporosis.¹⁸ Los autores concluyeron que ranelato de estroncio, como agente formador de hueso, tiene el NNT más bajo para prevenir fractura de cadera y de columna. Luego de 3 años de tratamiento, el NNT para reducir 1 fractura vertebral es 9 para estroncio y 21 para ibandronato. En tanto, para prevenir una fractura de cadera se necesita tratar a 48

pacientes con estroncio y 91 con cualquiera de los 3 bifosfonatos (alendronato, risedronato o zoledronato).¹⁸ (Tabla 2).

Efectos adversos

El ranelato de estroncio en general es bien tolerado y los efectos adversos son leves y transitorios. En los estudios SOTI y TROPOS, fueron similares a los del grupo placebo.^{5,7} Los más comunes fueron náuseas (7,1% vs 4,6%) y diarreas (7% vs 5%), ocurridos al iniciar el tratamiento. Además, cefaleas (3,3% vs 2,7%), dermatitis (2,3% vs 2,0%), eczema (1,8% vs 1,4%), incontinencia fecal (1,0% vs 0,2%). Se mencionan, también, trastornos de conciencia (2,6% vs 2,1%), pérdida de memoria (2,5% vs 2,0%) y convulsiones (0,4% vs 0,1%).^{4,5,7}

Se ha referido aumento de CPK (creatinfosfoquinasa sérica) transitorio, sin síntomas musculares y con retorno a la normalidad en 88% de los pacientes seguidos. Se observó des-



Tabla 2: Reducción del riesgo absoluto (ARR) de fractura vertebral y número necesario a tratar (NNT) durante 3 años con varios agentes antiosteoporóticos calculado a partir de estudios randomizados, doble ciego y controlados. Modificado de Ringe *et al.*, 2010.

Estudio	N° pacientes (placebo/activo)	T-score o DMO absoluta (g/cm ²)		ARR (%)	NNT	p	
		Placebo	Activo				
Alendronato	FIT	965/981	CF 0,56 g/cm ²	CF 0,57 g/cm ²	7	15	<0,001
Ibandronato	BONE	975/977	RL -2,8 CF -2,0	RL -2,8 CF -2,0	4,9	21	<0,0001
Risedronato	VERT-NA	820/821	RL 0,83 g/cm ² CF 0,60 g/cm ²	RL 0,83 g/cm ² CF 0,59 g/cm ²	5,0	20	0,003
Zoledrónico	HORIZON	3861/3875	RL 0,79 g/cm ² CF 0,53 g/cm ²	RL 0,79 g/cm ² CF 0,53 g/cm ²	7,6	14	<0,001
Raloxifeno	MORE	770/769	RL 0,75 g/cm ² CF 0,57 g/cm ²	RL 0,75 g/cm ² CF 0,57 g/cm ²	6,5	16	<0,001
Ranelato de estroncio	SOTI	719/723	RL 0,72 g/cm ² CF 0,59 g/cm ²	RL 0,73 g/cm ² CF 0,59 g/cm ²	11,9	9	<0,001
Teriparatide	Neer et al	448/444	RL 0,82 g/cm ² CF 0,64 g/cm ²	RL 0,82 g/cm ² CF 0,64 g/cm ²	9,0	12	<0,001

censo de calcemia, elevación de fosfatemia y ligera reducción de parathormona, sin modificaciones en 25OH-vitamina D ni en 1,25 (OH)₂ vitamina D.⁵

En el subgrupo de pacientes tratados durante 8 años (n=892), 87,9% vs 88,9% en placebo, presentaron efectos adversos. Los más comunes fueron diarreas (2,7%) y pérdida de memoria (3,4%). No hubo descripción del síndrome de DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).⁹ Este síndrome de hipersensibilidad, caracterizado por vómitos, dolor abdominal, irritación de mucosas orales, confusión mental, dolor musculoesquelético, edema periférico e hiperreactividad bronquial conjuntamente con el síndrome de hipersensibilidad cutánea (síndrome de Stevens Johnson) fueron descriptos en el *post-marketing*.^{2,4} En un estudio post-comercialización realizado en 1574 mujeres, los síntomas adversos más frecuentes fueron: alteraciones gastrointestinales (RR=3,0), pérdida de memoria (RR=1,8), lesiones cutáneas leves (RR=2,0) y tromboembolismo venoso (RR=1,1). En el

mencionado estudio no se encontraron manifestaciones de DRESS, Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, ni necrosis de mandíbula.¹⁹ En otro estudio comparativo entre mujeres tratadas con estroncio (n=2.408) o alendronato (n=20.084) y otras sin osteoporosis y sin tratamiento (n=11.546), se estableció la mayor incidencia de tromboembolismo en pacientes con osteoporosis, pero no relacionado con estroncio (RR=1,09) o alendronato (RR=0,92).²⁰

Conclusiones

El ranelato de estroncio es una droga efectiva para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con osteoporosis menopáusica. Proporciona protección contra las fracturas óseas luego de 8 años de tratamiento continuo. Es efectivo en pacientes jóvenes (50-65 años) y en añosas (>80 años) y aun en aquellas con osteopenia.

Aumenta la DMO de columna y cadera. Existe correlación entre el incremento de DMO

de cadera y el descenso del riesgo de fractura vertebral.

Modifica los marcadores de remodelado óseo acorde a su mecanismo de acción, bajando los indicadores de resorción ósea y elevando los de formación.

Es fácil de administrar, en forma diluida, alejado de las comidas, y tiene buena tolerancia con pocos efectos adversos. Estos se relacionan con el aparato digestivo (diarreas) y neurológicos (pérdida de memoria) fundamentalmente.

Es una buena opción para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. Se destaca que presenta el menor número necesario de pacientes a tratar para prevenir una fractura vertebral o de cadera.

Están en curso los estudios en osteoporosis masculina.

Referencias

1. Pors Nielsen S. The biological role of strontium (Review). *Bone* 2004; 35:583-8.
2. Deeks ED, Dhillon S. Strontium ranelate. A review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2010; 70:733-59.
3. Blake GM, Fogelman I. Long-term effect of Strontium Ranelate treatment on BMD (Editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 20: 1901-4.
4. European Medicines Agency. Protelos 2 g granules for oral suspension: summary of product characteristics [on line]. Disponible en: www.emea.europa.eu
5. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
6. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, Möricke R, et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1358-68.
7. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816-22.
8. Menieur PJ, Roux C, Ortolani S, Díaz Curiel M, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20:1663-73.
9. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years. *Bone* 2009; 45: 1059-64.
10. Bruyère O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, et al. Relationship between bone mineral changes and fractures risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3076-81.
11. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, Spector T, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008; 23:433-8.
12. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006; 21:536-42.
13. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Isaia G, et al. Strontium ranelate reduce the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1736-8.
14. Collete J, Bruyère O, Kaufman JM, Lorenc R, et al. Vertebral anti-fracture efficacy of strontium ranelate according to pre-treatment bone turnover. *Osteoporos Int* 2010; 21:233-41.
15. Middleton ET, Steel SA, Aye M and Doherty SM. The effect of prior bisphospho-



- nates therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2010; 25:455-62.
16. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA, Frieling I, *et al*. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int* 2010; 30:1341-8.
 17. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 2010; 60:267-72.
 18. Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by numbers needed to treat. *Rheumatol Int* 2010; 30:863-9.
 19. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Post-marketing assessment of safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *Br J Pharmacol* 2008; 66:689-94.
 20. Breart G, Cooper C, Meyer O, Speir C, *et al*. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK and General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2010; 21:1181-7.

IMÁGENES EN OSTEOLÓGÍA / *Imaging in Osteology*

OSTEOPOIKILOSIS

Javier Chiarpenello,^(1,2) Humberto Schinder,⁽³⁾ Ariel Sánchez⁽¹⁾

1) Centro de Endocrinología, Rosario; 2) Servicio de Endocrinología del Hospital Centenario de Rosario; 3) Hospital Español de Rosario.

Caso clínico

Se solicita interconsulta al Servicio de Endocrinología del Hospital Provincial del Centenario por una paciente de 44 años de edad, que había sido internada por calambres musculares generalizados, oportunidad en la cual se tomó una radiografía de tórax en la que observaban lesiones óseas en las cabezas humerales; ello motivó que se radiografiaran también las caderas y los huesos largos.

La paciente refería dolores óseos de larga data, con permanentes estudios sin diagnóstico. En 2010 se le da como diagnóstico la enfermedad de Paget, y realiza tratamiento con alendronato 70 mg/semana por cuatro meses; al no observar mejoría la paciente lo suspende.

Como antecedente familiar presenta una hermana menor con osteoporosis, y una de sus hijas (de 11 años) con diagnóstico de enfermedad de Paget.

La paciente trae radiografías de pelvis en las que se observan imágenes condensantes difusas (ver la Figura 1); se toman radiografías de ambas manos en la que se expresan más claramente dichas lesiones. Traía una centelleografía ósea de cuerpo entero, que no mostraba anormalidades.

Está en estudio por bocio nodular, detectado durante el examen clínico.

Se interconsulta a un médico radiólogo, quien sugiere osteopoiquilia. Se toman radiografías de manos a las tres hijas de 23, 18 y 11 años, constatándose imágenes similares en la menor, a quien le habían diagnosticado erróneamente enfermedad de Paget (Figura 2).

La paciente presenta laboratorio fosfocálcico normal. Se realiza densitometría mineral ósea de columna lumbar y cadera derecha por DXA con un equipo Norland XR-26:

REGIÓN	DMO en g/cm ²	T-score	Z-score
Cuello femoral D	1,437	4,19	4,19
Trocánter D	0,968		
Columna lumbar (L2-L4)	1,271	1,27	1,98

* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: jchiarpenello@hotmail.com



Figura 1. Cadera derecha del caso índice.



Figura 2. Carpo de la hija menor.

Comentarios

La osteopoikilosis (“huesos moteados”, OMIM 166700) es una curiosidad radiológica, que se transmite con carácter autosómico dominante. Puede acompañarse de nevos en el tejido conectivo y dermatofibrosis lenticular diseminada, en cuyo caso se la conoce como síndrome de Buschke-Ollendorf.

Los hallazgos radiológicos suelen ser casuales, y las lesiones óseas generalmente son asintomáticas, pero si no se identifican correctamente pueden originar estudios complejos e invasivos para descartar enfermedad metastásica. Las imágenes muestran numerosos focos de osteosclerosis, pequeños, redondos y ovales. Es común verlos en carpos, tarsos y pelvis, los extremos de los huesos tubulares chicos y las metaepífisis de los huesos largos. La centellografía ósea es normal. En la biopsia ósea, los focos de osteosclerosis muestran trabéculas engrosadas, o

son islas de hueso cortical con sistemas haversianos; la actividad remodelatoria es baja.

Resulta conveniente estudiar a los familiares en primer grado con placas de carpos y rodillas luego de la niñez, para identificar a los portadores y evitar estudios innecesarios posteriores.¹

Agradecimiento: a las concurrentes del servicio de Endocrinología, Paula Galimberti, Mayra Guardia y Carolina Pena.

Referencia

1. Whyte MP. Sclerosing bone disorders. En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 7th Edition (Rosen CF, editor). Washington; American Society for Bone and Mineral Research, 2008. Pp 412-23.

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis

Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR.

BMJ 2010; 341:c3691. doi:10.1136/bmj.c3691

Dr. Javier Chiarpenello*

Resumen

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue investigar si la suplementación cálcica incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares. Se realizó un metanálisis revisando las bases de datos de Medline, Embase y Cochrane desde 1966 a marzo 2010. Los trabajos seleccionados eran randomizados, suplemento cálcico (≥ 500 mg/día) versus placebo en pacientes mayores de 40 años y seguimiento de al menos un año de evolución. El resultado a evaluar fue la presencia de efectos cardiovasculares.

Resultados: 15 trabajos reunieron los criterios de inclusión; 5 con recolección de datos de pacientes (8.151 participantes con una media de seguimiento de 3,6 años) y 11 *trials* (11.921 participantes con una media de seguimiento de 4 años). En el grupo de los 5 estudios 143 pacientes que pertenecían al grupo de calcio presentaron infarto de miocardio versus 11 del grupo placebo (RR:1,31; IC 1,02-1,67, $p=0,035$). En el grupo de los 11 metaanálisis se observaron similares resultados: 296 pacientes con infarto de miocardio (166 del grupo que recibió calcio *versus* 130 del grupo placebo (RR: 1,27; IC 1,01-1,59, $p=0,038$). No habiendo incremento significati-

vo en la incidencia de accidente cerebro-vascular (ACV) (1,20; 0,96-1,50, $p=0,11$) y muerte (1,09; 0,96-1,23, $p=0,18$).

Conclusión: Los autores concluyen que la suplementación cálcica (sin asociación con vitamina D) se asoció a mayor riesgo de infarto de miocardio.

Comentario

En el análisis de esta publicación se puede observar que al revisar los trabajos no se encuentran disponibles antecedentes importantes que constituyen factores de riesgo para mayor frecuencia de eventos cardiovasculares, como lo son el hábito de fumar, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad isquémica y dislipemia.

Otro dato a destacar en el análisis es el rango de dosis de calcio; el mismo es muy variable entre los trabajos. Hubiera sido interesante subdividir los grupos que recibieron calcio en rangos de dosis para evaluar si los que presentaron infarto de miocardio fueron los que tomaron dosis más altas de calcio.

Concluyen que el grupo que recibió calcio (no se expresa la cantidad diaria que en promedio consumían, elemento a tener en cuenta para evaluar si el aporte cálcico no constituía

* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: jchiarpenello@hotmail.com



sobredosis sumado al aporte dietario del mismo) mostró un riesgo aumentado de IAM. En ninguno de los trabajos analizados el *end point* primario fue el infarto de miocardio, con lo cual existen otros factores que pueden influir, y que no fueron evaluados en este análisis.

Considero que debería realizarse un trabajo en el que el *end point* primario sea el IAM, donde se estandarice la dosis del aporte cálcico y se incluyan en el análisis las características cardiovasculares y factores de riesgo en ambos grupos (ya que se trata de población adulta) como para obtener conclusiones más contundentes.

Parece pertinente transcribir acá la posición oficial de la ASBMR sobre este tema.

Posición oficial de la *American Society for Bone and Mineral Research* sobre calcio y eventos cardiovasculares (12 de Agosto de 2010).

Un reciente informe que sugiere una relación entre los suplementos de calcio y un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares ha suscitado preocupación entre pacientes, profesionales de la salud, y el público en general. En respuesta a estos temores, La Sociedad Americana para la Investigación en Hueso y Metabolismo Mineral (ASBMR) ha revisado la literatura actualmente disponible. Algunos análisis han sugerido un posible aumento en el riesgo, mientras que otros no han mostrado evidencia de dicho aumento. Hasta que se realicen nuevos estudios y haya más información, la ASBMR aconseja que cualquier persona que esté tomando suplementos de calcio o que esté considerando la posibilidad de

tomarlos tenga en cuenta los puntos clave que se detallan a continuación:

Puntos clave

1. Hay numerosos estudios grandes de calcio más vitamina D, que no han demostrado riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.
2. Las personas que actualmente estén consumiendo suplementos de calcio no necesitan interrumpir su uso. En cambio, deberían discutir su decisión de usar estos agentes con su médico, y comprender que los alimentos constituyen la mejor fuente de calcio. Los suplementos deberían usarse solamente cuando no pueda lograrse un suficiente aporte de calcio dietario.
3. Los efectos benéficos del calcio se dan con dosis relativamente bajas. Más no es necesariamente mejor. Cada sujeto particular debería conversar con su médico sobre la cantidad de calcio que ingiere.
4. En casi todos los modernos estudios sobre el tratamiento de la osteoporosis, fue necesario un adecuado aporte de calcio y vitamina D para que los medicamentos tuvieran eficacia antifractura.
5. Los sujetos mayores o con una función renal alterada y que toman suplementos de calcio pueden tener riesgo aumentado de problemas cardiovasculares.

La Administración Estadounidense de Alimentos y Drogas (FDA) ha comenzado a realizar un análisis de seguridad sobre los suplementos de calcio. La ASBMR continuará estudiando este importante asunto clínico y dará a conocer información adicional cuando esté disponible.

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

A bisphosphonate that does not affect osteoclasts prevents osteoblast and osteocyte apoptosis and the loss of bone strength induced by glucocorticoids in mice.

Plotkin LI, Bivi N, Bellido T.

Bone. 2010. [Epub ahead of print]

Dr. Lucas R. Brun*

La apoptosis contribuye a regular el crecimiento y mantenimiento del tejido óseo. El aumento de la apoptosis de los osteoblastos y los osteocitos se asocia a condiciones con mayor fragilidad ósea, incluyendo el exceso de glucocorticoides, la deficiencia de esteroides sexuales, la inmovilización, y el envejecimiento. De la misma manera la hormona paratiroidea (PTH), los esteroides sexuales, y las fuerzas mecánicas, preservan la viabilidad de los osteoblastos y osteocitos.

Tradicionalmente, los efectos de los bifosfonatos sobre el hueso se han atribuido exclusivamente a la inhibición de la resorción osteoclástica ¹. Sin embargo, en los últimos años, se ha demostrado que los bifosfonatos también actúan positivamente sobre la viabilidad de los osteoblastos y osteocitos ². Este último efecto se ejerce a través de un mecanismo diferente de la inhibición de la vía del mevalonato o conversión en metabolitos tóxicos ¹ y se observa in vitro a concentraciones de aproximadamente tres órdenes de magnitud inferiores a los necesarios para promover la apoptosis de los osteoclastos ^{2,3}. La inhibición de la apoptosis de osteocitos contribuyen a la conservación de la red de osteocitos lo que

permitiría una respuesta normal antes estímulos hormonales, mecánicos y farmacoterapéuticos.

Para estudiar la importancia del accionar de los bisfosfonatos sobre los osteoblastos y osteocitos se empleó el aminobisfosfonato IG9402, análogo del olpadronato, el cual carece de capacidad inhibir las enzimas de la vía del mevalonato y por lo tanto de inhibir al osteoclasto pero es capaz de prolongar la viabilidad de los osteocitos y osteoblastos.

Empleando ratones tratados con prednisona y placebo a los cuales se le administró alendronato, IG9402 o solución salina demostraron inicialmente que el IG9402 no reduce la remodelación ósea en comparación con alendronato analizando los niveles circulantes de C-telopéptido y osteocalcina además de los niveles de ARNm del receptor de calcitonina, catepsina K, y TRAP.

Asimismo demostraron que alendronato y IG9402 evitan la pérdida de masa ósea inducida por glucocorticoides a través de diferentes mecanismos de acción. Así, mientras que el principal efecto del alendronato es inhibir la

* Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Facultad de Cs. Médicas. UN Rosario.
Correo electrónico: lbrun@unr.edu.ar



resorción ósea previniendo la pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, IG9402 lo hace a través de conservar la actividad osteoblástica.

Tanto IG9402 alendronato y fueron capaces de prevenir la disminución inducida por glucocorticoides en la resistencia ósea. Estos hallazgos sugieren que la preservación de los osteoblastos y osteocitos viabilidad en ausencia de efecto contrario a la reabsorción es suficiente para mantener la fuerza ósea.

En síntesis este trabajo demuestra la importancia de la preservación de la viabilidad de los osteoblastos y osteocitos por acción de los bisfosfonatos en el mantenimiento del tejido óseo. A diferencia del alendronato, IG9402 no redujo el remodelado óseo, pero fue tan eficaz como alendronato en la prevención de la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos y la pérdida de masa ósea inducida por glucocorticoides.

Por lo tanto, estos resultados apoyan la teoría de que la preservación de la viabilidad de los

osteoblastos y osteocitos es un mecanismo adicional por el que los bisfosfonatos actúan sobre el tejido óseo.

Referencias

- 1 Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2004; 75:451-61.
- 2 Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104:1363-74.
- 3 Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Dissociation of the pro-apoptotic effects of bisphosphonates on osteoclasts from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. *Bone* 2006; 39:443-52.

INSTRUCCIONES PARA AUTORES ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Presentación de manuscritos

Los manuscritos serán enviados por correo electrónico a editor@aaomm.org.ar y/o actualizaciones@aaomm.org.ar. En la primera página debe figurar: (a) el título, informativo aunque conciso; (b) los nombres completos de los autores (primero el nombre y luego el apellido) y de las instituciones en que se desempeñan; (c) un título abreviado para cabeza de página; (d) el nombre y dirección completa, con fax y dirección electrónica, del autor con quien se deba mantener correspondencia.

Para las **Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Imágenes en Osteología, Editoriales, Cartas al editor, Comentarios Bibliográficos** deberá usarse el castellano o el inglés.

Los trabajos se prepararán en un procesador de textos (preferiblemente en una versión reciente de Microsoft Word), en hoja medidas 212 x 297 mm (A4), con márgenes de al menos 25 mm, a doble espacio, en letra de tipo *Times New Roman* 12 o *Arial* 10. Las páginas deben numerarse en forma consecutiva comenzando con la del título.

Abreviaturas, siglas y símbolos Sólo se emplearán abreviaturas estandarizadas. Se evitará su uso en el título y en el resumen. La primera vez que se use una abreviatura o sigla irá precedida del término completo, salvo que se trate de una unidad de medida estándar.

Unidades de medida. Se emplea el sistema métrico decimal. Las medidas hematológicas y de química clínica se harán en los términos del Sistema Internacional de Unidades (SI), empleando puntos para los decimales.

Los **Trabajos Originales** estarán divididos en **Introducción, Materiales y métodos, Resultados y Discusión**, además de un **Resumen** en castellano y otro en inglés (**Abstract**), precedido por el correspondiente título.

Ambos **Resúmenes** se ubicarán a continuación de la primera página, y cada uno de ellos no deberá exceder las 250 palabras, evitando la mención de tablas y figuras. El Resumen es independiente del texto del artículo. Al final del mismo se precisarán 3 a 6 **palabras clave** en inglés y en castellano, recurriendo para su elección a los términos incluidos en la lista del Index Medicus (**Medical Subject Headings, MeSH**). Para cada sección o componente del trabajo se iniciará una nueva página.

Las **Comunicaciones Breves**, los **Artículos Especiales** y las **Casuísticas** incluirán resúmenes en castellano y en inglés (no más de 150 palabras) y lista de palabras clave.



La **Bibliografía** debe limitarse a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas, sólo aceptables en la sección **Actualizaciones**. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las menciona en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión *et al.* (et alia: y otros) Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el *Index Medicus* (la lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>). Los nombres de las revistas deben ir en bastardilla.

En el texto las citas serán mencionadas por sus números en superíndices. En la lista de referencias, las revistas, los libros y los capítulos de libros, actas de reuniones científicas e información disponible en *World Wide Web* deben presentarse de acuerdo a los siguientes ejemplos:

1. Schroeder JS, Hunt SA. Chest pain in heart transplanted recipients. *N Engl J Med* 1991; 324: 1805-7.
2. Capowski JJ. Computer techniques in neuroanatomy. New York: Plenum Press, 1989.
3. Philips DJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995, p 465-78.
4. DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R. eds. *Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology*. Houston: International Society for Experimental Hematology; 1974: 44-6.
5. World Health Organization (WHO). The Stop TB Web Alert. (2000 December 6- 12, week 48) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

Las **Tablas**, presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título claramente explicativo de su contenido. Las notas aclaratorias deben ir al pie, y no en el título. No deben emplearse líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo, en general, tres: las que separan el título de la Tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la Tabla.

Todas las **Figuras** (dibujos o fotografías en blanco y negro) han de permitir una reproducción adecuada y serán numeradas correlativamente con una inscripción al dorso que permita identificarlas, y una leyenda explicativa en hoja aparte. En las **microfotografías** se debe indicar la escala (marcador). Además, las flechas, símbolos o letras incluidas deben presentar buen contraste con el fondo. Emplee tamaños de letra y grosor de líneas que se reproduzcan con claridad en la publicación. Deben presentarse en formato de imágenes (.jpg o .tif) con una resolución no menor a 300 dpi.

Las **Comunicaciones Breves** corresponden a resultados que, si bien preliminares, por su interés justifiquen una temprana difusión. Como el manuscrito no podrá exceder las ocho páginas, se prescindirá de la división en secciones, aunque manteniendo la secuencia habitual, con hasta 15 referencias y no más de dos Tablas o Figuras. La publicación de Comunicaciones Breves se concretará en un lapso menor a los tres meses de su aceptación.

Las **Cartas al Comité de Redacción** estarán referidas a comentarios de naturaleza editorial, preferentemente con relación a artículos publicados en la revista. No deben exceder las tres páginas, pudiendo incluir hasta seis referencias y una Tabla o Figura.

Todos los artículos que publica “Actualizaciones en Osteología” son enviados a **revisión por pares (peer-review)**. La revisión está a cargo del Editor y por lo menos dos revisores con amplia experiencia y prestigio en el tema. La identidad de los autores y de los revisores se mantiene en forma 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 y orientación de “Actualizaciones en Osteología”. El tiempo de evaluación durará entre 30 y 60 días. Luego de que el Comité de Redacción haya completado el proceso de evaluación se notificará por correo electrónico al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones) o el rechazo del manuscrito. La decisión de éste será inapelable. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación. Los trabajos aceptados con modificaciones serán devueltos a sus autores para eventuales correcciones y se les otorgará para la devolución un plazo no mayor a 15 días.

Seguiremos los lineamientos expuestos por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE, [http:// www.icmje.org](http://www.icmje.org)) sobre otros aspectos no mencionados aquí, y también en lo referente a **Conflicto de intereses** de revisores, autores y editores, a las relaciones con la industria, al apoyo financiero de ella recibido, a la confidencialidad de los manuscritos y a las relaciones entre revistas médicas y los medios populares de difusión.

La revista **Actualizaciones en Osteología** apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayos Clínicos validados por los criterios establecidos por la OMS y el ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE (www.icmje.org). El número de identificación se deberá registrar al final del resumen.



Transferencia de Derechos de Autor

Una vez aceptado el manuscrito y previo a la publicación del mismo, se debe enviar al editor una carta de concesión de los derechos de autor y consentimiento de publicación, firmada por todos los autores.

Título del artículo:

Autor (es):

En el caso de que los autores certifiquen que el artículo arriba mencionado es trabajo original y no ha sido previamente publicado excepto en forma de resumen, y sea aceptado para publicación en Actualizaciones en Osteología, los derechos de autor serán transferidos a la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

Firma de todos los autores

Lugar y fecha:

Para mayor información

Consultar a actualizaciones@aaomm.org.ar

Oravil® VITAMINA D3

Esencial en tu vida

Si su paciente:

- Es mayor de 60 años.
- Vive en zonas con escasos períodos soleados o evita deliberadamente el sol.
- Realiza escasa actividad al aire libre o con protector solar en todo el cuerpo.
- No toma suplementos de Vitamina D o su dieta es insuficiente en alimentos ricos en ella.
- Toma corticoides crónicamente.

es probable que tenga
sus niveles de **Vitamina D bajos.**

Requerimiento diario de Vitamina D
a partir de los 50 años: 800-1.000 UI

El tratamiento ideal para acompañar
todos los tratamientos de osteoporosis es
una toma de ORAVIL® cada 3 meses.

Cada frasco ampolla bebible
contiene 100.000 UI de Vitamina D3

Si la deficiencia es confirmada, se recomienda
por lo menos duplicar la dosis.



Libertad de movimiento...



ADROMUX®

ACIDO IBANDRONICO 150 mg

El Ibandronato de Gador

- *Una toma mensual*
- *Beneficio a largo plazo*
- *Reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas*



PRESENTACION:
Envase conteniendo 1 comprimido recubierto



Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>