

EDITORIAL

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA: UN PASO MÁS EN LA DIFUSIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS SOBRE METABOLISMO ÓSEO.

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA: ANOTHER STEP IN THE PROCESS OF SPREADING KNOWLEDGE ABOUT BONE METABOLISM.

En el año 1983 se fundó la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, el mismo año en que comencé mi actividad en la investigación y la docencia cumpliendo con una beca de iniciación en la investigación en la Universidad Nacional de Rosario, bajo la dirección del primer presidente de AAOMM, el Dr. Rodolfo Puche.

Los fundadores de AAOMM han guiado los destinos de esta Asociación y han sabido marcar el rumbo que debería tener a lo largo del tiempo, no desviándose por razones económicas ni personales. Desde un principio supieron sembrar la semilla de la sana discusión, de la calidad de los trabajos, del intercambio del conocimiento, de la labor desinteresada por una Asociación que sigue nucleando alrededor de la investigación y la docencia a muchos profesionales de la salud. Estos socios fundadores, 25 años después, siguen siendo miembros activos o con designación de socios honorarios, no por haberse retirado de la actividad sino como reconocimiento a su proficua labor y su contribución al conocimiento en el área del metabolismo mineral y las enfermedades metabólicas del tejido óseo.

Numerosos proyectos fueron motorizados por estos miembros y, sobre todo, supieron hacer el lugar para que los jóvenes ocuparan espacios, aprendieran y se prepararan para mantener en funcionamiento la Asociación, sin perder el prestigio ni los objetivos.

Durante los 25 años que pasaron desde su fundación, AAOMM se dedicó a difundir el conocimiento científico en el área del metabolismo mineral y las enfermedades metabólicas óseas. Veinticuatro reuniones anuales y numerosas actividades de intercambio del conocimiento y de difusión se llevaron a cabo en estos años; sin embargo, la extensión del país opuso un obstáculo para que estos conocimientos llegaran a todos los rincones del territorio.

El avance de los medios de comunicación no fue ajeno a AAOMM, que instaló un medio virtual de extensión de los conocimientos a toda el habla hispana, su página en Internet. Este medio abrió la puerta a consultas de lugares distantes, tanto de profesionales como de miembros de la población no pertenecientes a ambientes académicos o profesionales. Las respuestas de los miembros a las preguntas fue inmediata y el reconocimiento a las mismas realimentó el entusiasmo.

La aparición de un medio escrito de difusión con llegada a los profesionales era un final previsible y la perseverancia de la dirigencia de turno un factor importante en la concreción del proyecto.



Así nació **Actualizaciones en Osteología**, el medio de difusión escrito de AAOMM, que tuvo su número lanzamiento en Buenos Aires en noviembre de 2005, y que cursa hoy su tercer año de publicación con 3 números anuales. Sus asociados e invitados especiales han realizado numerosas revisiones sobre temas que anualmente se discutían en las reuniones periódicas o extraordinarias. Ahora esa información actualizada, que estaba restringida a unas pocas centenas de profesionales, llega todos los rincones de la Argentina por correo o por medios electrónicos.

Un convenio de colaboración y publicaciones de información científica entre Actualizaciones en Osteología y la Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral comenzó a otorgarle el brillo internacional que seguramente se incrementará en el futuro.

Un nuevo e importante paso de Actualizaciones en Osteología ha sido su indización en Latin-dex, proceso que seguramente continuará en el futuro en otras bases de datos de información científica.

Con el correr del tiempo se han sumado secciones como *Imágenes en Osteología y Casuística*, hecho que muestra su constante expansión.

Pero todo no está terminado allí: existen nuevos desafíos para Actualizaciones en Osteología. En estos tres años de vida de Actualizaciones en Osteología se han publicado revisiones sobre temas de actualidad, pero está faltando la información original y novedosa de los trabajos de sus asociados, prolífico y reconocido a nivel mundial. Con la aparición de ellos Actualizaciones en Osteología alcanzará su adultez y comenzará el real crecimiento de este medio de difusión de la información que enorgullece a sus asociados, abriendo sus puertas para publicación a investigadores de todo el planeta.

Actualizaciones en Osteología se transforma así en uno de los pilares que sostiene los fines de AAOMM, según lo detalla su estatuto fundacional:

“El objeto será propender el desarrollo de las investigaciones básicas y clínicas y *“la difusión de conocimientos relacionados con aspectos biofísicos, bioquímicos, fisiológicos y patológicos del metabolismo mineral y de los tejidos calcificados”*.”

Así **Actualizaciones en Osteología** se transforma en un símbolo más que refleja la idea original y el entusiasmo de los fundadores de AAOMM.

DR. ALFREDO RIGALLI

Ex-Presidente de AAOMM
arigalli@fmedic.unr.edu.ar

INCIDENCIA DE FRACTURA DE CADERA EN MUJERES AFILIADAS AL PLAN MÉDICO DEL HOSPITAL ALEMÁN, BUENOS AIRES.

Haraldo Claus-Hermsberg,^{1*} María Pía Lozano Bullrich,¹ Verónica Ilera,¹ Jorge Malter Terrada,² María Josefina Pozzo¹

1) Consultor del Servicio de Endocrinología y Metabolismo

2) Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Alemán de Buenos Aires.

Resumen

Introducción: la incidencia de fractura (Fx) de cadera varía en los distintos estudios poblacionales de acuerdo a las características demográficas y geográficas de las poblaciones estudiadas. Existen otros factores, cuya presencia puede estar distribuida en forma desigual en distintas subpoblaciones. Las personas afiliadas al sistema prepago de cobertura de salud pueden considerarse una de esas subpoblaciones, y una información sobre su tasa de Fx de cadera es de indudable utilidad inmediata para el cálculo de las erogaciones directas causadas por las mismas. En el presente estudio se investigó la tasa de Fx de cadera en mujeres mayores de 50 años afiliadas al Plan Médico del Hospital Alemán (PMHA), durante un período de 11 años.

Población y métodos: se identificaron y revisaron anualmente todas las historias clínicas de las pacientes mayores de 50 años que recibieron una artroplastia durante el período 01/01/1994 al 31/12/2004, registrándose la edad, antecedente de Fx de cadera previa, tipo de Fx (cervical o trocantérica) y su condición vital a los 12 meses post-Fx.

Resultados y conclusiones: ocurrieron 184 Fx en 75.583 personas/año (incidencia 2,43 Fx/1.000 personas.año). Media (DS) de edad: 77,4 (8,5) años. La incidencia mostró una progresión exponencial con el aumento de la edad. La variabilidad de la incidencia anual (1,52-3,91 Fx/1.000 personas.año) no fue significativa y no mostró una tendencia. El 8,7% de los pacientes tenían antecedentes de Fx de cadera previa, lo que

se corresponde con el rango inferior de otras comunicaciones. La proporción de Fx cervicales/trocantéricas fue 117/67; en pacientes menores de 82 años la misma fue 82/36, mientras que en las mayores a 82 años la misma fue 35/31. La diferencia es significativa ($p=0,026$) e indica una mayor propensión a las Fx trocantéricas en la población más añosa. La tasa de pacientes fallecidos dentro de los 12 meses posteriores a la Fx (9,3%) se encuentra dentro de las más bajas reportadas, siendo la edad un significativo factor de riesgo.

Palabras clave: fractura de cadera, plan médico

Summary

HIP FRACTURE INCIDENCE IN WOMEN BELONGING TO THE MANAGED CARE OF THE GERMAN HOSPITAL, BUENOS AIRES

Hip fracture (HF) incidence varies according to demographic and geographic characteristics of the studied populations. Other factors exist and may be irregularly distributed forming different subpopulations. People belonging to managed care can be considered one of such subpopulations and information about fracture rates is extremely useful in the calculation of related costs.

This study contemplates the incidence of HF in women older than 50 years affiliated to a closed managed care (German Hospital, Buenos Aires) over a period of 11 years.

We reviewed the charts of all women older

* Dirección postal: Dr. Haraldo Claus-Hermsberg. Olazábal 2046, 8º piso, "C". Buenos Aires (C.P. 1428). Argentina. Correo electrónico: hclaus@fibertel.com.ar



than 50 years old who underwent an arthroplasty between 01/01/94 and 31/12/04. Age, previous HF, type of fracture (cervical or trochanteric) and life status up to 12 months post fracture were recorded.

A total of 184 fractures in 75,583 persons/year were observed, which represents an incidence of 2.43 HF/1000 persons.year. Mean age was 77.4 ± 8.5 years. The HF incidence increased exponentially with age. Annual incidence variability (range 1.52-3.91 HF/1000 persons.year) was not significant and did not show any trend. Eight point seven percent of women had previous HF. One hundred and seventeen out of 184 HF were cervical (C) and 67 were trochanteric (T); C/T ratio was 82/36 in women < 82 years and 35/31 in those > 82 years old ($p=0.026$), showing a propensity in older women to suffer trochanteric fractures. The mortality rate within 12 months following the fracture (9.3 %) is among the lowest reported, with age as a significant risk factor.

Key words: hip fracture, managed care

Introducción

Las Fx de cadera tienen una causalidad multifactorial. Los estudios epidemiológicos encuentran tasas muy variables cuando se comparan distintas poblaciones que se diferencian entre sí por características demográficas básicas, como raza, geografía, estilo de vida (por ej.: población rural vs. urbana).^{1,2} Varios estudios epidemiológicos poblacionales realizados en nuestro país separados entre sí por un lapso de hasta 7 años, han reportado distintas tasas de Fx de cadera en la población de diversas ciudades.³⁻⁷ Además se identificaron factores de diversa naturaleza que confieren riesgos variables a los grupos poblacionales en los que estos prevalecen, como ser: sexo, edad, antecedentes personales y familiares de fracturas osteoporóticas, DMO, estado general de salud, consumo de ciertos medicamentos, nutrición a lo largo de la vida, nivel de educación, etc.⁸ Estos factores jus-

tifican considerar a las personas afiliadas al sistema de cobertura de salud prepago como pertenecientes a una subpoblación cuya tasa de Fx de cadera específica sería una información primaria indispensable para el cálculo de sus costos directos, habida cuenta de que los mismos, y los indirectos causados por la morbi-mortalidad asociada constituyen un importante desafío para la salud pública y privada.

En el presente estudio se investigó como objetivo primario la incidencia de Fx de cadera en mujeres mayores de 50 años afiliadas al PMHA, durante un período de 11 años. Secundariamente se analizaron la variabilidad anual de la incidencia, el efecto de la edad sobre la incidencia y la distribución del tipo de fracturas (cervicales o trocantéricas), y la interacción de la edad y el tipo de fractura sobre el estado vital de los pacientes a los 12 meses del evento.

Población y Métodos

El diseño del estudio es observacional de cohorte histórico. El PMHA es un plan de salud cerrado, que facilita el registro, cómputo y verificación de los casos (pacientes que sufrieron Fx de cadera). De las bases de datos del Departamento de Estadística y el Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Alemán se identificaron y revisaron las historias clínicas de las mujeres mayores de 50 años asociadas al PMHA, sometidas a una artroplastía durante el periodo del 01/01/1994 al 31/12/2004. Se seleccionaron las que habían sufrido una fractura de cadera no traumática, registrándose la edad, el tipo de fractura y el antecedente de Fx de cadera previa. El padrón de socias del PMHA mayores de 50 años, estratificado en decenios de edad, correspondiente a cada año que abarcó el estudio, constituyó la población muestral del mismo.

El estado vital de los pacientes a los 12 meses posteriores a la fractura fue informado por el Departamento Administrativo del PMHA hasta el año 2005 inclusive.

Se determinaron: 1) la incidencia global de cada grupo etario definido por intervalos de

décadas y de cada uno de los años que conforman el período de estudio; 2) la frecuencia de fracturas de cadera previas; 3) la distribución del tipo de Fx en general y en pacientes menores y mayores de 82 años; 4) la edad y distribución del tipo de Fx en las pacientes que fallecieron antes de los 12 meses posteriores a la Fx, comparado con los que sobrevivieron ese tiempo.

Se aplicaron los tests de chi cuadrado, exacto de Fisher, U de Mann-Whitney para la comparación de proporciones y medias respectivamente, y análisis de regresión logística para identificar los factores independientes asociados al riesgo de fallecer dentro del período de 12 meses posteriores al evento.

Resultados

Ocurrieron 184 Fx de cadera en 75.583 personas.año (Tabla 1), lo que representa una incidencia de 2,43 Fx/1.000 personas.año. Edad de los pacientes, 77,4±8,5 años (Tabla 2). La incidencia por grupo etario exhibió una progresión (50-60 años: 0,21; 61-70 años: 1,04; 71-80 años: 5,55 y >80 años: 22,03 Fx/1.000 personas.año) que se ajusta a una función exponencial (R= 0,99) como se

observa en la Figura 1. La variabilidad de la incidencia anual (rango: 1,52-3,91 Fx/1.000 personas.año no mostró una tendencia y no fue significativa (chi cuadrado > 0,15). 16 pacientes (8,7%) ya habían sufrido una Fx de cadera previamente (Tabla 2). 117 Fx fueron cervicales y 67 trocantéricas (Tabla 2). La proporción de Fx cervicales/trocantéricas en pacientes <82 años y >82 años, fue 82/36 y 35/31 respectivamente (test exacto de Fisher: p= 0,026) (Figura 2). 15 de 161 pacientes cuyo estado vital pudo establecerse, fallecieron antes de los 12 meses posteriores a la Fx (9,3%) (Tabla 2). La media de sus edades: 84,6±5,0 vs. 76,6±8,6 (Mann-Whitney p< 0,01) y la frecuencia de Fx trocantéricas: 10 de 15 vs. 50 de 146 (test exacto de Fisher p= 0,03) era significativamente mayor que la de los pacientes que sobrevivieron ese tiempo (Figura 3). El análisis de regresión logística revela que sólo la edad es un predictor independiente de muerte en el año posterior a una Fx de cadera (Tabla 3). La demora entre la Fx y el procedimiento quirúrgico para la colocación de la prótesis o enclavamiento no superó las 48 horas en el 75% de los pacientes.

Tabla 1. Población muestral y frecuencia de fracturas de cadera general y anual

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	Total
Población	5.927	5.826	6.577	6.707	6.991	7.279	7.296	7.319	7.134	7.172	7.355	75.583
Pacientes	9	19	20	11	14	16	17	15	17	28	18	184

Tabla 2. Características de los pacientes

Edad (media ± DS)	77,4 ± 8,5
Fractura previa de cadera	16 (8,7%)
Tipo de Fx cervical/troc.	117/67
Fallecidos ≤ 12 meses	15/161 (9,3%)
Intervalo entre Fx y Cx (días)	1 (<1-16)*

*Mediana (Mín-Máx)

Tabla 3. Análisis de regresión logística. Variable dependiente, riesgo de muerte dentro de los 12 meses posteriores a la fractura. Factores, edad y tipo de fractura

	OR (IC 95%)	P
Edad (por cada 5 años)	2,7 (1,65-4,88)	<0,001
Tipo de fractura	2,9 (0,86-9,87)	=0,085
OR: cociente de probabilidades (odds ratio)		

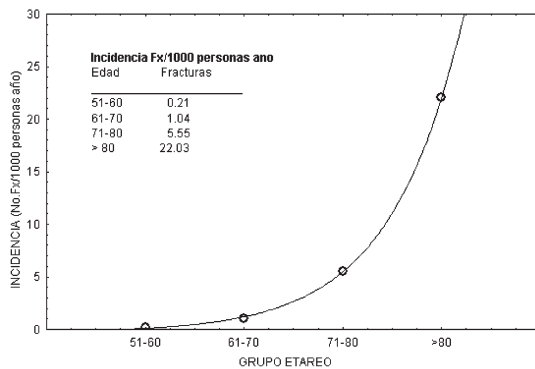


Figura 1. Incidencia de fracturas de cadera según grupo etario.

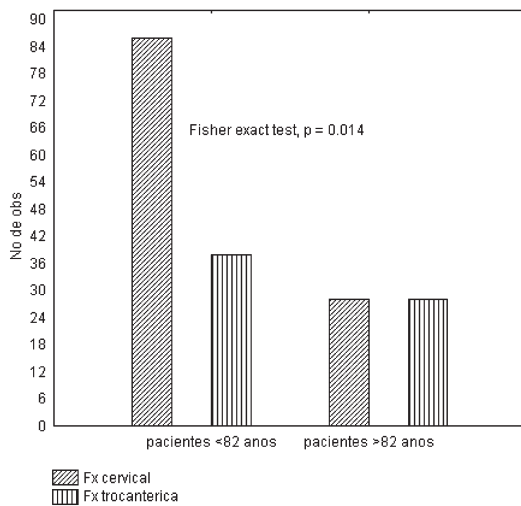


Figura 2. Fracturas cervicales y trocantéricas en pacientes menores y mayores de 82 años.

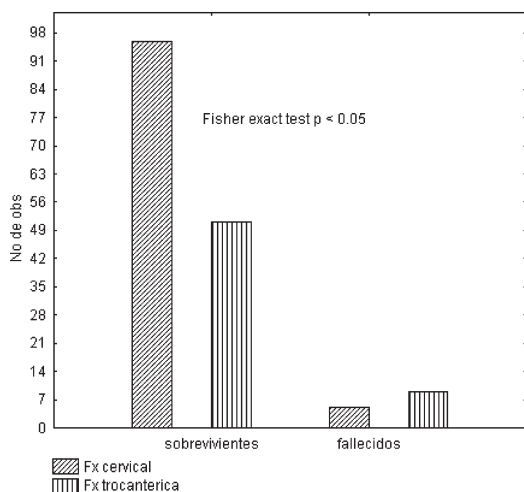


Figura 3. Fracturas cervicales y trocantéricas según el estado vital 12 meses posteriores a la fractura.

Discusión

La incidencia de 2,43/1.000 personas año de Fx de cadera en la población de mujeres estudiada en el presente trabajo, pertenecientes a un sistema de salud prepago, se encuentra en el rango inferior de las incidencias comunicadas en estudios poblacionales realizados en diversas ciudades de nuestro país.³⁻⁷ A primera vista también se observan variaciones de la incidencia anual a lo largo del presente estudio, pero que no son estadísticamente significativas consideradas en conjunto. Sin embargo, cuando se compara el año de mayor con el de menor incidencia, 2003 y 1994 respectivamente, la diferencia es significativa: 2,4 (IC 95%: 1-4) fracturas/1.000 pacientes/año.

Posiblemente se deba a la aleatoriedad causada por el reducido número de eventos ocurridos en cada año, lo que es posible subsanar aumentando el número de personas de la población estudiada o, como en el presente estudio, prolongando el tiempo de seguimiento. Al comparar las incidencias en los distintos estratos etarios se hace evidente que la edad es un fuerte determinante de las fracturas, cuya incidencia aumenta 5 veces por cada decenio, relación exponencial que se ilustra claramente en la Figura 1. Las consecuencias de esta observación son que las incidencias de distintas poblaciones sólo pueden compararse previo ajuste a una población de composición etaria estandarizada y que es esperable un aumento de fracturas de cadera en general, como consecuencia del incremento del promedio de años de vida de la población.

El presente es un estudio observacional descriptivo destinado a satisfacer en primer lugar el objetivo primario del mismo, la incidencia de Fx de cadera en mujeres pertenecientes a un plan de salud prepago. Es, pues, un reporte de serie de casos sin un grupo control –no es un estudio de caso/control– en los que se capturaron algunas características fáciles y confiadamente registrables en historias clínicas confeccionadas generalmente en condiciones de internaciones no programadas y de la revisión de las radiografías. Esto permitió descubrir que 8,7% de mujeres fracturadas habían sufrido

do una fractura de cadera previamente, resultado acorde con otros estudios que encuentran una prevalencia de fractura previa de 10,9 % (75/597).⁹ Desconocemos la prevalencia de Fx de cadera en el resto de nuestra población, pero consideramos oportuno señalar que según algunos estudios la historia de una fractura de cadera es un riesgo importante para futuras fracturas similares, llegando a ser hasta 2,5 veces mayor que la probabilidad de un primer evento.^{10, 11} Existen dos tipos principales de fractura de cadera: la cervical o intracapsular y la trocantérica o intertrocantérica. La distribución de estas dos formas varía con la edad en nuestras pacientes debido a que el aumento de la incidencia global con la edad se produce principalmente a expensas de las fracturas trocantéricas. Este patrón de Fx de cadera en función de la edad es coincidente con otros estudios y aceptado como una característica epidemiológica de la misma. Las discordancias se refieren a la interpretación de la causalidad y del significado clínico de esta realidad, dos tópicos a su vez ligados entre sí. Para unos la fractura trocantérica es predictiva de mayores complicaciones y mortalidad, por cuanto ocurre en personas mayores con compromiso del estado general y nutricional, que conllevaría un deterioro de la macroestructura cadera, con mayor fragilidad de una región importante biomecánicamente por la convergencia de los ejes de la cadera y de la diáfisis por un lado y una mecánica de caída más nociva por compromiso del estado neuromuscular.^{12, 13} Otros autores, en cambio, no encuentran que unas y otras fracturas tengan consecuencias distintas;¹⁴ en este contexto es interesante mencionar un reciente estudio *ex vivo*, que empleando tests mecánicos en caderas de cadáveres encuentra que las más frágiles (las que se fracturan con menor carga) lo hacen a nivel cervical, mientras que las más robustas fallan en la región trocantérica, lo que está en conflicto con las observaciones epidemiológicas.¹⁵ Indirectamente esto jerarquizaría la mecánica de la caída como un factor causal principal en los distintos tipos de fracturas *in vivo*. En nuestros pacientes, además de comprobar la relación entre la edad y el tipo de fractura, encon-

tramos que ambos se relacionan con la mortalidad en el año posterior a la fractura, pero sólo la edad permanece como un predictor significativo en el análisis de regresión logística. Es de destacar, sin embargo, que las Fx trocantéricas tienen una significación marginal que podría mejorarse estudiando poblaciones numéricamente más importantes.

El riesgo de mortalidad posterior a la fractura en mujeres es muy amplio en la literatura abarcando extremos entre 12 y 35%.¹⁶⁻¹⁸ La mortalidad en nuestros pacientes se ubica, pues, dentro de las más bajas. Si bien el riesgo de muerte en estos pacientes es multifactorial, creemos oportuno resaltar que se optimizó uno de los factores factible de controlar más señalado en algunos estudios, cual es apurar los requerimientos médicos y logísticos para proceder sin demoras a la colocación quirúrgica de la prótesis o fijación de los fragmentos.¹⁹⁻²⁰

El presente trabajo adolece de las limitaciones propias de los estudios retrospectivos que imposibilitan registrar y computar en forma sistemática características que potencialmente prevalecen en forma diferente en los pacientes y en la población control. Ofrece, en cambio, información confiable sobre el riesgo de Fx en mujeres mayores de 50 años, lo que permite una estimación de los costos directos. Estimamos que el sistema de salud pre-pago ofrece una excelente oportunidad para un estudio epidemiológico prospectivo por cuanto cuenta con los recursos administrativos, de auditoría y médicos para un puntilloso registro de los casos, cumplimentar protocolos sencillos y seguimiento de los casos y de grupos controles, y así estimar mejor los costos indirectos, identificar a los individuos con mayor riesgo, adoptar estrategias preventivas racionales (posiblemente fáciles de implementar) y hacer estimaciones de costo-beneficio verosímiles. Una iniciativa multi-institucional en esa dirección permitiría obtener rápidas conclusiones que seguramente contribuirán a una mejor adjudicación de recursos para la prevención de estas fracturas.

(Recibido: enero de 2008.
Aceptado: febrero de 2008)



Referencias

1. 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 Min Res* 2002; 17: 1237-44.
2. Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM, Seeman E, Pasco JA, Kotowicz MA. Fracture rates lower in rural than urban communities: The Geelong Osteoporosis Study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 466-70.
3. Mosquera MT, Maurel DL, Pavón S, et al. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Panam J Public Health* 1998; 3: 211-8.
4. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994; 4: 332-5.
5. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1339-44.
6. Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, Barreira JC, Messina OD. Epidemiología de la fractura de fémur en Luján, Argentina (Resumen). *Osteology* 3: 267, 2000.
7. Wittich A, et al. Epidemiología de las fracturas de cadera en la provincia de Tucumán. Comunicación a la XX Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. Mendoza, 2003.
8. Cummings SR, Nevitt Mc, Browner WS, et al. (for the Osteoporosis Fractures Research Group). Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
- 9) Lönnroos H, Kautiainen P, Karppi P, et al. Incidence of second hip fractures. A population based study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1279-85.
10. Melton LJ, Ilstrup DM, Beckenbaugh RD, et al. Hip fracture recurrence. A population-based study. *Clin Orthop Relat Res* 1982; 167: 131-8.
11. Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fracture: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int* 2003; 14: 879-83.
12. Keene GS, Parker M, Prior GA. Mortality and morbidity alter hip fractures. *Br Med J* 1993; 307: 1248-50.
13. Kannus P, Parkkari J, Sievänen H, et al. Epidemiology of hip fractures. *Bone* 1996; 18(Suppl.1): 57S-63S.
14. Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures. *Osteoporos Int* 2007; 18: 721-32.
15. Pulkkinen P, Eckstein F, Lochmüller EM, Kuhn V, Jamas T. Association of geometric factors and failure load level with the distribution of cervical vs. trochanteric hip fractures. *J Bone Min Res* 2006; 21: 895-901.
16. Kenzora JE, McCarthy RE, Lowell JD, Sledge CB. Hip fracture mortality: relation to age, treatment, pre-operative times, time of surgery, and complications. *Clin Orthop* 1984; 186: 45-56.
17. Forsen L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B. Survival alter hip fracture: short and long-term excess mortality according to the age and gender. *Osteoporos Int* 1999; 10: 73-9.
18. Boerboom FT, Raymakers JA, Durma SA. Mortality and causes of death after hip fractures in The Netherlands. *Neth J Med* 1992; 41: 4-10.
19. Elliott J, Beringer T, Kee F, et al. Predicting survival alter treatment for fracture of the proximal femur and the effect of delays to surgery. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 788-95.
20. Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, et al. Differences in mortality alter fracture of the hip: the East Anglian audit. *Brit Med J* 1995; 310: 90-8.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA DE RAQUIS Y CADERA, Y VARIABLES DE RESISTENCIA ÓSEA POR DXA*

Ana María Galich,⁽¹⁾ ** Mirena Buttazzoni ⁽²⁾

1) Médica de planta del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires, coordinadora del departamento de Densitometría Ósea.

2) Médica del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resumen

La densidad mineral ósea evaluada por DXA predice el riesgo de fractura de cadera. Los pacientes añosos, aún con densitometría normal pueden fracturarse. Esto indica que otras propiedades del hueso participan en la resistencia ósea, como las características físicas del material y la geometría.

Nuestro objetivo fue evaluar mujeres normales de la ciudad de Buenos Aires con las nuevas tecnologías DXA y medir los parámetros geométricos y arquitectónicos.

Evaluamos 903 mujeres con equipo GE Lunar Prodigy. La edad media fue $55 \pm 7,23$ años y la talla $1,60 \pm 0,06$ m. Esta descendió progresivamente con la edad, siendo $1,54 \pm 0,05$ m en las mayores de 70 a.

La DMO media de L1-L4, en mujeres jóvenes fue $1,16 \pm 0,12$ g/cm², en cuello femoral, $0,93 \pm 0,1$ g/cm², cuello superior $0,81 \pm 0,13$ g/cm² y fémur total $0,95 \pm 0,09$ g/cm². Los valores de DMO también descendieron progresivamente.

La media de longitud del eje de cadera (HAL) fue $103,12 \pm 5,71$ mm y mostró marcada correlación con la talla y no con edad.

El momento de inercia de la sección cruzada (CSMI) correlacionó con la DMO.

Las variables geométricas permanecieron estables con el tiempo, demostrando condicionamiento genético, en tanto las arquitectónicas se modificarían por el remodelado durante la vida.

Nuestros datos demuestran que la mujer argentina presenta valores arquitectónicos y geométricos en fémur proximal similares a los descriptos en la literatura. La asociación

de los mismos permitirá una mejor evaluación de los individuos en riesgo.

Palabras clave: arquitectura femoral, longitud eje cadera, riesgo fractura de cadera, cuello femoral superior, calidad ósea, CSMI, CSA.

Summary

BONE MINERAL DENSITY AT THE SPINE AND HIP, AND BONE RESISTANCE PARAMETERS CALCULATED FROM DXA MEASUREMENTS

Proximal femoral BMD predicts hip fracture risk (HFRx) by DXA. Elderly patients with a normal BMD may fracture. For choosing these individuals with HFRx, programs that improve femur analysis have been developed. These include:

- Hip axial length (HAL), indicates HFRx if it surpasses 120 mm.
- Cross-sectional moment of inertia (CSMI), cross-section area (CSA), femoral neck angle (theta).
- Upper neck (UP)

There are programs that combine these variables with weight, height and age, and estimate the femoral risk.

Our objectives were to measure BMD values and variables associated with HFRx in healthy middle-class women from Buenos Aires and to estimate correlations of these variables with weight, height and age.

We evaluated 903 women, in cross-sectional, white race, older than 20 years of age, selected from a database of BMD among 2005-2006.

* Este trabajo obtuvo el 1º premio "Investigación Clínica Gunther Fromm" en XXIV Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. Buenos Aires, Agosto 2007.

** Dirección postal: Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear - Gascón 450 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - CP 1181. Correo electrónico: ana.galich@hospitalitaliano.org.ar



BMD measurement was carried out with GE Lunar Prodigy version 8,6.

Spine and unilateral femoral BMD (neck, trochanter, total femoral and UP), CSMI, CSA, HAL, theta, were explored.

BMD values (g/cm^2), HAL (mm), CSMI (mm^4), CSA (mm^2) and theta (degrees), were estimated by age decade.

Each measurement is shown by its correspondent average and SD. Correlation existing between HAL with age, weight and height was investigated with the Pearson method.

We found a positive HAL correlation with weight and height ($\rho = 0.28$ and 0.58 respectively, $p < 0.0001$) and not all with age. Spine and femoral BMD, in healthy women, progressively descends with age.

Femoral neck BMD descends as from 50 years, while UP, from 40 years. Primary tension trabeculae responsible for bone resistance are in this region.

These data correspond to the first study made to Argentine women with the new DXA technologies, but they do not represent all the population. We point out the small number of the youngest and oldest population.

Key words: femoral architecture, hip axis length, hip fracture risk, upper femoral neck, bone quality, CSMI, CSA.

Introducción

La fractura de cadera representa un alto costo para la salud pública y tiene elevada morbimortalidad. Se produce por la incapacidad del fémur proximal para soportar el trauma debido a la disminución de su resistencia. En Argentina, su incidencia es similar a la de otros países de raza blanca.¹

La detección precoz de la pérdida de masa ósea y el tratamiento adecuado son fundamentales para disminuir la incidencia de fracturas.

El descenso de la densidad mineral ósea (DMO) de fémur proximal predice riesgo de fractura. Por cada 1 desvío estándar (DS) que desciende la DMO de cuello, el riesgo aumenta al doble. Pero los pacientes de edad avanzada, aun teniendo DMO normal, pueden fracturarse. Esto indica que otras propiedades del hueso, diferentes a la DMO, participan en la resistencia ósea. De acuer-

do con los principios de la ingeniería, la resistencia de un cuerpo está relacionada con las propiedades físicas del material, con la geometría y las condiciones de carga.^{2,4} Las fracturas se producen cuando el estrés mecánico local excede la resistencia del material.³

Por lo tanto, la medición de la resistencia ósea y la microarquitectura serían útiles en los individuos con riesgo de fractura, pero estas mediciones son difíciles en el ser vivo. Se han desarrollado programas de análisis automático, para ser aplicados sobre estudios del fémur proximal obtenidos por DXA, que evalúan los parámetros geométricos y arquitectónicos y de esa manera incrementan la información, permitiendo seleccionar adecuadamente a los pacientes con riesgo. Estos análisis incluyen:

- Medición de la longitud del eje de la cadera (HAL).
- Estimación del momento de inercia de la sección cruzada (CSMI), área de la sección cruzada (CSA) y ángulo del cuello femoral (θ , theta).
- Medición de DMO del cuello superior.

Los programas que combinan parámetros geométricos y densidad mineral con peso, talla y edad permiten calcular el índice de resistencia femoral. A mayor índice, menor riesgo de fractura ante una caída.

Nuestros objetivos fueron estimar los valores DMO y las variables geométricas y arquitectónicas de fémur proximal en mujeres sanas, de clase media, de la ciudad de Buenos Aires, y evaluar la influencia de peso, talla y edad en estas variables.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

En un corte transversal evaluamos 903 mujeres sanas, seleccionadas de una base de datos de densitometría ósea durante los años 2005 y 2006, pertenecientes a la raza blanca y mayores de 20 años.

Se excluyeron las que tenían antecedentes de neoplasias, insuficiencia renal o hepática, alteraciones mentales y/o trastornos de la motili-

dad, y las que recibían tratamiento con drogas que pudieran afectar el metabolismo óseo. Estos datos fueron obtenidos a partir de un cuestionario antes de realizar el estudio.

Densitometría mineral ósea y análisis geométrico

La medición de DMO (g/cm^2) se realizó con un equipo de absorciometría de doble haz de rayos X, en abanico (*fan beam*), GE Lunar Prodigy versión 8,6.

Las regiones exploradas fueron: raquis (L1-L4) y fémur proximal unilateral (cuello, trocánter, fémur total y cuello superior). En el cuello superior se inician generalmente las fracturas cervicales y esta región presenta valores más bajos en mujeres añosas con fracturas.⁵

Se realizó el análisis automático de las variables geométricas y estructurales con el *software* aportado por el fabricante (Figura 1).

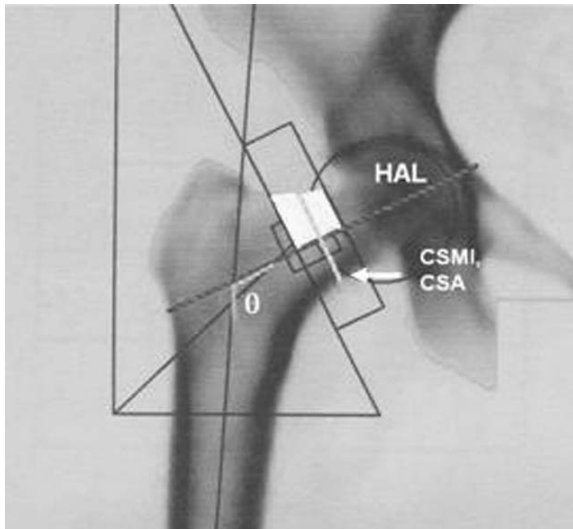


Figura 1. Parámetros geométricos obtenidos por DXA. La longitud del eje de la cadera (HAL) se extiende desde el trocánter mayor hasta la circunferencia interna de la pelvis. El momento de inercia de la sección cruzada (CSMI) y la sección cruzada (CSA) fueron tomados dentro de la mínima sección de la región de interés (ROI). El ángulo del cuello femoral (θ) está formado por el eje de la diáfisis y del cuello femoral. El cuello superior corresponde a la mitad superior del ROI de cuello femoral.

Se consideró:

- HAL: longitud del eje de la cadera expresado en milímetros. Se extiende a través del eje del cuello femoral, desde la base del trocánter mayor hasta la circunferencia interna de la pelvis. Se describe mayor riesgo de fractura con HAL superior a 120 mm. Difiere de la longitud del cuello femoral porque ésta no incluye el tejido óseo de la pelvis ni se correlaciona con riesgo de fracturas.

- Ángulo del cuello femoral (*theta*): medido en grados y formado por los ejes del cuello femoral y de la diáfisis femoral.

- CSA: área ósea de la sección cruzada, medida en mm^2 , en la región más estrecha del cuello femoral.

- CSMI: momento de inercia de la sección cruzada, medido en mm^4 . Es una medida de la distribución de los materiales en el cuello femoral que permite calcular la resistencia a la incurvación (*bending*).

Estas mediciones derivan de las curvas de absorción de rayos X en DXA.²

La reproducibilidad de estas variables fue < 2% para DMO de raquis, cuello femoral y fémur total; 0,56%; 1,0%; 1,6% y 6,0% para HAL, ángulo *theta*, CSA y CSMI respectivamente. Estos valores son similares a los descritos por otros autores.⁶

Análisis estadístico

Se estimaron las medias y DS de los parámetros siguientes:

- DMO (g/cm^2) en todas las mujeres, por década de edad.
- HAL (mm) por décadas.
- CSMI (mm^4), CSA (mm^2) y ángulo *theta* (grados).

Se calcularon los intervalos de confianza de cada estimador con un nivel de 95%.

Se investigó la correlación entre HAL, edad, peso y talla usando tests de Pearson o Spearman según el comportamiento de las variables analizadas.

Se empleó para el análisis el programa Stata versión 8.0.



Resultados

La edad de la población evaluada fue $55,0 \pm 7,23$ años, el peso $62,67 \pm 10,73$ kg y la talla de $1,60 \pm 0,06$ m.

Se observó descenso progresivo de la talla a través de las décadas, siendo $1,60 \pm 0,05$ m en la mujer joven y $1,54 \pm 0,05$ m en las mayores de 70 años.

La DMO media de L1-L4 en mujeres jóvenes fue $1,160 \pm 0,12$ g/cm², en tanto en cuello femoral fue $0,93 \pm 0,1$ g/cm², cuello superior $0,81 \pm 0,13$ g/cm² y fémur total $0,95 \pm 0,09$ g/cm². Los valores de DMO fueron descendiendo progresivamente con las décadas (Tabla 1).

Tabla 1: DMO (g/cm²) por regiones (raquis lumbar L1-L4, cuello femoral, cuello superior y fémur total) y edad (dividida en décadas) en 903 mujeres sanas, argentinas, de raza blanca, evaluadas con GE Lunar Prodigy.

DMO	Edad (años)	N° (%)	DMO (g/cm ²) media	DS
Raquis	Total	903	1,07	0,15
	30-39	15 (1,66)	1,16	0,12
	40-49	184 (20,38)	1,13	0,14
	50-59	497 (55,04)	1,07	0,15
	60-69	184 (20,38)	1,04	0,15
	≥70	23 (2,55)	1,00	0,18
Cuello fem.	Total	903	0,88	0,12
	30-39	15 (1,66)	0,93	0,10
	40-49	184 (20,38)	0,93	0,13
	50-59	497 (55,04)	0,88	0,11
	60-69	184 (20,38)	0,85	0,10
	≥70	23 (2,55)	0,84	0,18
Cuello sup.	Total	903	0,73	0,13
	30-39	15 (1,66)	0,81	0,13
	40-49	184 (20,38)	0,79	0,14
	50-59	497 (55,04)	0,73	0,12
	60-69	184 (20,38)	0,69	0,10
	≥70	23 (2,55)	0,64	0,12
F. Total	Total	903	0,91	0,12
	30-39	15 (1,66)	0,95	0,09
	40-49	184 (20,38)	0,95	0,14
	50-59	497 (55,04)	0,91	0,12
	60-69	184 (20,38)	0,89	0,11
	≥70	23 (2,55)	0,83	0,11

La media de HAL fue $103,12 \pm 5,71$ mm (IC 95% 102,75-103,49). El ángulo *theta* fue $122,19 \pm 5,61^\circ$ (IC 95% 121,83-122,56). CSA fue $129,98 \pm 19,11$ mm² (IC 95% 128,73-131,23) y CSMI fue $8676,5 \pm 2051,63$ mm⁴ (IC 95% 8542,38-8810,52).

Se obtuvo marcada correlación entre la talla y HAL (ρ de Spearman = 0,56) (Figura 2), similar a lo referido en la literatura; por el

contrario no hubo correlación entre HAL y edad (ρ de Spearman = 0,06) (Tabla 2).

Tabla 2: Longitud de eje de cadera (HAL) y talla distribuidas por edad en 903 mujeres sanas de la ciudad de Buenos Aires evaluadas con GE Lunar Prodigy.

Edad (años)	N° (%)	HAL (mm)	DS	Talla media (metros)	DS
Total	903 (100)	103,12	5,71	1,60	0,06
30-39	15 (1,66)	100,85	4,63	1,60	0,05
40-49	184 (20,38)	102,47	5,40	1,61	0,06
50-59	497 (55,04)	103,20	5,90	1,60	0,06
60-69	184 (20,38)	103,91	5,69	1,59	0,05
≥70	23 (2,55)	101,72	3,59	1,54	0,05

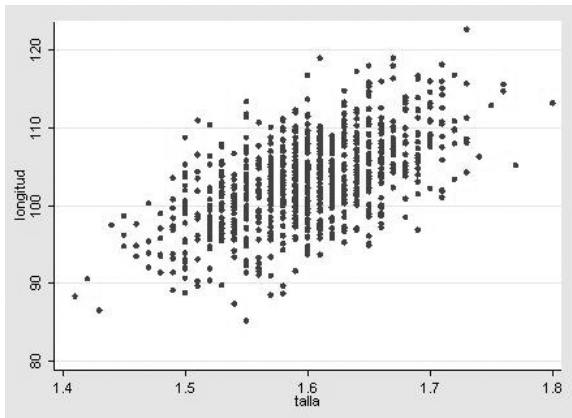


Figura 2. Correlación entre HAL y Talla (ρ de Spearman = 0,56) en 903 mujeres sanas, edad media 55 años, evaluadas en la ciudad de Buenos Aires con GE Lunar Prodigy.

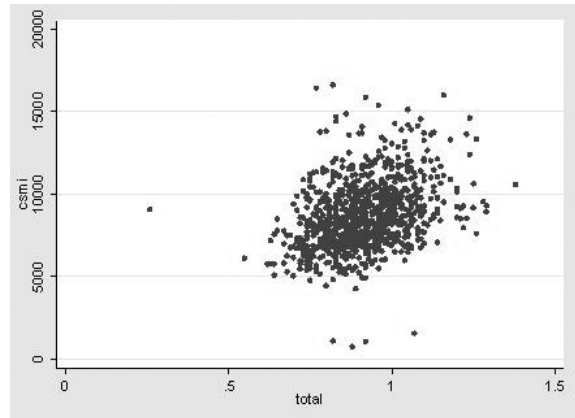


Figura 3. Correlación entre DMO de cuello femoral y CSMI. [Coeficiente de Correlación 0,37 ($p < 0,0001$)] en 903 mujeres argentinas sanas, edad media 55 años, evaluadas con GE Lunar Prodigy.

Existió correlación entre DMO y CSMI de cuello femoral: Correlación positiva ($r = 0,37$; $p < 0,0001$) (Figura 3), en tanto no se obtuvo correlación de CSMI con edad ($r = -0,08$; $p = 0,01$) (Figura 4). Se destaca que la mayoría de la población (75,9%) presentó entre 40 y 69 años.

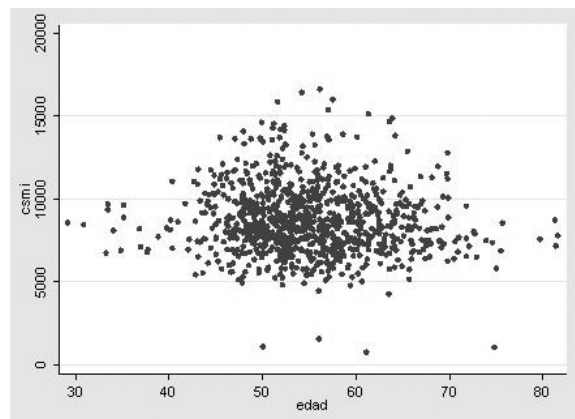


Figura 4. Correlación entre CSMI y edad [$R: -0,08$ ($p = 0,01$)] en 903 mujeres sanas evaluadas en la ciudad de Buenos Aires con GE Lunar Prodigy



Finalmente, se obtuvo correlación positiva entre HAL, peso y talla ($\rho = 0,28$ y $0,58$ respectivamente; $p < 0,0001$) (Figura 5). Se consideró que esta relación es debida a la talla.

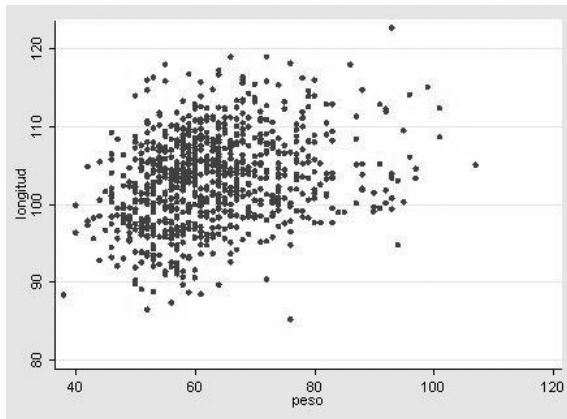


Figura 5. Correlación entre HAL (mm) y peso (kg) (ρ de Spearman = $0,27$, $p < 0,0001$) en 903 mujeres argentinas sanas evaluadas con GE Lunar Prodigy.

Las correlaciones entre parámetros biomecánicos y edad, peso y talla indican variaciones en la distribución de los materiales con el transcurso de la edad.

Discusión

Demostramos que la DMO de raquis y fémur proximal, medida con las nuevas tecnologías de DXA, en mujeres argentinas, sanas y de raza blanca, presenta valores similares a los referidos en la literatura. Observamos un descenso progresivo con la edad. Esto se verificó en cuello femoral desde los 50 años, en tanto en cuello superior existió una tendencia descendente a partir de los 40 años. Esto reflejaría la variación en la distribución espacial de la masa ósea con la edad.³

En la población estudiada, los valores de DMO de raquis fueron similares a los observados en nuestro país por Vega y col.⁷ Los valores diferentes obtenidos en fémur proximal podrían relacionarse con las distintas tecnologías usadas.

En cuello superior, los valores de DMO fueron más elevados que los referidos por Duboeuf y Boehm.^{3, 8} La importancia de esta región reside en la presencia de trabéculas de tensión primaria responsables de la resistencia ósea. En pacientes con fracturas cervicales

se describieron menores valores respecto de los controles, sin diferencias en la región inferior.³ Esto indicaría una distribución heterogénea de la masa ósea en cuello femoral con el transcurso de la vida y menor resistencia ante el estrés en la región superior.⁹

La pérdida DMO de cuello femoral es uno de los predictores más importantes del riesgo de fractura. Sin embargo, existe superposición de valores entre los pacientes con y sin fracturas, determinando la participación de otros factores, arquitectónicos y geométricos, en dicho riesgo.

En las mediciones geométricas de nuestra población, los valores medios de HAL se correlacionaron con la talla y peso en forma similar a las descritas por Cummings y col.^{2, 9}

La correlación débil obtenida con el peso probablemente está relacionada con la talla. HAL no varió con la edad, señalando que depende del modelado durante el crecimiento y que es una variable no modificable.⁵

Nuestros resultados de HAL fueron similares a los publicados por otros investigadores usando igual tecnología.⁶

HAL ha sido considerado otro predictor de riesgo de fractura de cadera en mujeres ancianas, independientemente de DMO y la edad.¹⁰ Incrementos de 1 DS en HAL se asociaron con riesgo relativo de 1,8 para fractura. Esto explicaría por qué la mujer blanca tiene mayor incidencia de fractura respecto de la asiática. En tanto en la mujer negra, la elevada DMO y HAL corto, contribuyen a disminuir marcadamente ese riesgo.²

La capacidad predictiva de HAL se relacionaría con la menor fuerza necesaria para doblarse o quebrarse, similar a cualquier mecanismo de palanca. También determinaría protrusión del trocánter por fuera de los límites del cuerpo, incrementando el punto de impacto ante una caída.¹¹

En la población estudiada el valor del ángulo de cuello femoral, *theta*, fue similar al referido por otros investigadores.⁵ Ángulos abiertos, asociados a cuello femoral largo, condicionarían mayor riesgo de fractura.¹²

El CSMI de nuestra población fue ligeramente superior al obtenido por otros investigadores usando el mismo tipo de equipos DXA,⁶

pero inferior al medido con haz de lápiz (*pencil beam*).¹² CSMI correlacionó positivamente con DMO. El uso de estas dos variables proporcionaría mejor predicción de riesgo de fractura medido por DXA.

CSMI mide la distribución de minerales dentro del cuello femoral. Si esa distribución es hacia el periostio, CSMI será mayor y presentará más resistencia a la incurvación.¹² Los valores de CSA de nuestra población también fueron muy similares a otros estudios.⁶ Se describe mayor incidencia de fracturas cuando CSA, medido por DXA, es de menor valor.¹³

Estas variables arquitectónicas pueden modificarse por el remodelamiento en respuesta a las fuerzas que se ejercen sobre el esqueleto.⁵

Consideramos que nuestro estudio no es representativo de toda la población argentina. Destacamos, asimismo, el reducido número de pacientes en los extremos, especialmente en mayores de 70 años.

No obstante, los resultados obtenidos son similares a los recientemente publicados.⁶

Esto muestra la coherencia de nuestros datos y eventualmente permitirá emplear fórmulas similares a las existentes en la literatura, para estimar la resistencia ósea en nuestra población.

Los resultados de este estudio se refuerzan por el número de pacientes normales evaluadas y por ser el primero en nuestro país que evalúa variables geométricas y arquitectónicas, usando nuevas tecnologías DXA.

Conclusión

Nuestros resultados confirman que la población argentina presenta valores de DMO, geométricos y arquitectónicos, similares a los obtenidos en otras mujeres caucásicas. DMO asociados a CSMI serían buenos predictores de resistencia ósea. Las tecnologías actuales para medir DMO permiten, en forma automática, la medición de variables arquitectónicas y geométricas.

(Recibido: mayo de 2008.
Aceptado: junio de 2008)

Referencias

1. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994; 6: 332-5.
2. Cummings Sr, Cauley JA, Palermo L, Ross PD, et al. Racial differences in hip axis lengths might explain racial differences in rates hip fracture. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 226-9.
3. Duboeuf F, Hans D, Schott AM, et al. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: The EPIDOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1895-902.
4. Schneider P, Reiner C, Cointy G, Capozza RF, Ferretti JL. Bone quality parameters of the distal radius as assessed by pQCT in normal and fractured women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 639-46.
5. Peacock M, Turner CH, Liu G, Manatunga AK, et al. Better discrimination of hip fracture using bone density, geometry and architecture. *Osteoporos Int* 1995; 5: 167-73.
6. Faulkner KG, Wacker WK, Barden HS, Simonelli C, et al. Femur strength index predicts hip fracture independent of bone density and hip axis length. *Osteoporos Int* 2006; 17: 593-9.
7. Vega E, Mautalen C, Gómez H, Garrido A, et al. Bone mineral density in patients with cervical and trochanteric fractures of the proximal femur. *Osteoporos Int* 1991; 1: 81-6.
8. Boehm HF, Eckstein F, Wunderer C, Kuhn V, et al. Improved performance of hip DXA using a novel region of interest in the upper part of the femoral neck. *J Clin Densitom* 2005; 8: 486-92.
9. Yoshikawa T, Turner CH, Peacock M, Slemenda C, et al. Geometric structure of the femoral neck measured using dual-energy x-



ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1053-64.

10. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Glüer CC, Genant H. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1993, 10:1211-7.

11. Young JT, Carter KA, Marion MS and Greendale GA. A simple method of computing Hip Axis Length using fan –beam densitometry and anthropometric measurements. *J Clin Densitom* 2000, 3:325-31.

12. Nakamura T, Turner CH, Yoshikawa T, Slemenda CW, Peacock M et al. Do variations in hip geometry explain differences in hip fracture risk between Japanese and white Americans? *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1071-6.

13. Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CEDH, Hofman A, et al. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1781-90.



ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1053-64.

10. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Glüer CC, Genant H. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1993, 10:1211-7.

11. Young JT, Carter KA, Marion MS and Greendale GA. A simple method of computing Hip Axis Length using fan –beam densitometry and anthropometric measurements. *J Clin Densitom* 2000, 3:325-31.

12. Nakamura T, Turner CH, Yoshikawa T, Slemenda CW, Peacock M et al. Do variations in hip geometry explain differences in hip fracture risk between Japanese and white Americans? *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1071-6.

13. Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CEDH, Hofman A, et al. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1781-90.

CÁLCULO, SIGNIFICADO E INTERPRETACIÓN DEL NÚMERO NECESARIO PARA TRATAR (NNT) DE LOS ENSAYOS FARMACOLÓGICOS ALEATORIZADOS PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS.

Haraldo Claus-Hermberg,^{(1)*} Armando Negri⁽²⁾

1) Consultor del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Alemán de Buenos Aires.

2) Médico de planta, Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires.

Resumen

Las fracturas osteoporóticas constituyen un reconocido problema de la salud pública y privada. La gravedad de sus secuelas es variable según el tipo de fractura, pero todas implican algún grado de afectación de la calidad de vida, discapacidad y erogaciones económicas. Los esfuerzos para disminuir la ocurrencia de las mismas están orientados básicamente en identificar a las poblaciones con mayor probabilidad de padecerlas y de investigar intervenciones (en general farmacológicas) para su prevención primaria y secundaria. El denominador común que subyace y fundamenta estos esfuerzos es el concepto de riesgo. Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a un proceso mórbido. Una determinada variable/característica puede ser un factor de riesgo, un "surorogado" o un desenlace clínico, todo dependiendo de cómo se lo analiza. Ciertas consideraciones previas son necesarias para abordar un análisis del impacto que tienen los distintos tratamientos farmacológicos destinados a reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas. Dentro de los parámetros con los que se comparan el grupo tratado y el control se encuentran dos medidas del riesgo de padecer fracturas osteoporóticas: el Riesgo Absoluto (RA), que mide la incidencia real de fracturas en la población tratada y no tratada y el Riesgo Relativo (RR), que compara la frecuencia con que ocurren las fracturas entre los que fueron

tratados y no tratados con la droga en estudio. De ellas se derivan la reducción del riesgo relativo (rRR) y del riesgo absoluto (rRA) del cual deriva el número de pacientes que será necesario tratar con una droga para evitar un evento (fractura): el NNT. Además de sus sólidas bases matemático-estadísticas el NNT ofrece al clínico una rápida interpretación intuitiva del impacto del tratamiento, por lo que su aplicación se transformó en un instrumento influyente en el momento de las decisiones terapéuticas. En general los ensayos terapéuticos dan valores "crudos" de NNT. Puesto que tienen duraciones variables, se presenta un problema al introducir la variable tiempo además del RA basal y rRR en el cálculo e interpretación del NNT. El NNT calculado no hace inferencias de cuál fue el NNT del 1º, 2º, etc. año del estudio. El NNT anualizado sería una forma correcta, pero no práctica para referirse al NNT en tiempos de tratamiento fijos.

Palabras clave: Riesgo relativo, riesgo absoluto, número necesario a tratar, fracturas osteoporóticas

Summary

CALCULATION, MEANING, AND INTERPRETATION OF THE NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT) IN RANDOMIZED PHARMACOLOGICAL TRIALS FOR THE PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF OSTEOPOROTIC FRACTURES.

Osteoporotic fractures are a substantial problem for public and private health sys-

* Dirección postal: Dr. Haraldo Claus-Hermberg. Olazábal 2046, 8º piso, "C". Buenos Aires (C.P. 1428). Argentina. Correo electrónico: hclaus@fibertel.com.ar



tems. The severity of its consequences varies depending on the type of fracture, but all of them to some degree cause disturbances in the quality of life, incapacity, and economic expenses. The efforts to decrease their occurrence are basically oriented to identify the populations with the greatest probability of having fractures, and investigating the impact of interventions (generally pharmacological) for primary and secondary prevention. The common denominator that underlies and gives a theoretical ground to these efforts is the concept of risk. A risk factor is any characteristic or circumstance detectable in a person or group of persons that is known to be associated with an increase in the probability of having, developing, or being especially exposed to a morbid process. A specific variable/characteristic can be a risk factor, a "surrogate", or a clinical outcome, depending on how it is analyzed. Before analyzing the impact of different pharmacological treatments addressed to reduce osteoporotic fracture risk, some considerations have to be made. Among the parameters used to compare the treated and the control groups, we find two measures of the risk of having osteoporotic fractures: the absolute Risk (AR), that measures the real incidence of fractures in the treated and non-treated populations, and the Relative Risk (RR), that compares the frequency of fractures that occur among those that were treated and not treated with the study drug. From them derives the relative risk reduction (RRr) and the absolute risk reduction (ARr) from which the number of patients that need to be treated with a drug in order to prevent an event (fracture) can be calculated: the NNT. On top of its sound mathematic-statistical basis, the NNT offers the clinician a quick intuitive interpretation of the impact of a certain treatment, for which its application has become an influential instrument at the moment of taking therapeutic decisions. In general, therapeutic trials give "raw" NNT values. Since these trials have variable durations, a problem arises when the time variable –besides the basal AR and RRr– is introduced in the calculation and interpreta-

tion of the NNT. The calculated NNT makes no reference to which was the NNT in the 1st, 2nd, etc., years of the study. The annualized NNT would be a correct way –but not a practical one– of referring to the NNT in fixed treatment times.

Key words: Relative risk, absolute risk, number needed to treat, osteoporotic fractures

Introducción

En la reciente actualización de la "Guía para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis" patrocinada en forma conjunta por la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral ^{1, 2} se suscitó en el seno del panel de expertos, y sobre todo en su presentación en el marco de los recientes simposios de la Sociedad Argentina de Osteoporosis (VIII Simposio Internacional de Osteoporosis y V Simposio de Enfermedades del Metabolismo Óseo y Mineral del Mercosur, Rosario 25-27 de octubre de 2007) un animado debate –con participación de representantes de la industria farmacéutica– respecto de si era conveniente mencionar el número necesario para tratar (NNT), que como veremos más adelante no es otra cosa que un parámetro que relaciona personas con tiempo y, en tal caso, cuál sería la mejor forma de informarlo. Finalmente se decidió no hacer referencia al NNT en la redacción final. No obstante, se nos encargó a los autores del presente trabajo –integrantes del comité que elaboró y redactó la actualización de la mencionada guía– revisar el tema con el fin de disipar cierta confusión sobre el mismo.

Las fracturas osteoporóticas constituyen un reconocido problema de la salud pública y privada. La gravedad de sus secuelas es variable según el tipo de fractura, pero todas implican algún grado de afectación pasajera o permanente de la calidad de vida, discapacidad y erogaciones de los sistemas de cobertura médica. Los esfuerzos para disminuir la ocurrencia de las mismas están orientados básicamente en identificar a las poblaciones con mayor probabilidad de

padecerlas y de investigar intervenciones para su prevención primaria y secundaria. El denominador común que subyace y fundamenta estos esfuerzos es el concepto de riesgo.³

Los estudios epidemiológicos tratan de establecer relaciones de asociación y –si es posible– de causalidad de ciertas características demográficas, estilos de vida, variables de laboratorio, etc., con el desenlace de salud (*outcome*) indeseado.³ Los estudios destinados a evaluar la capacidad de una intervención de reducir la probabilidad de la ocurrencia del desenlace adverso incluyen otro elemento: un tratamiento farmacológico, de cambio de estilo de vida, ambiental, etc. Las poblaciones estudiadas en uno y otro caso son diferentes. En estudios de predicción de enfermedad, la población se define por criterios amplios y generales, como región geográfica, raza, sexo, etc. En cambio, en los ensayos clínicos que evalúan una terapia, la población de estudio se compone de personas que reúnen estrictos criterios de inclusión y exclusión.³

A los fines de caracterizar y describir las poblaciones en estudio son necesarias mediciones, aun de características de total apariencia cualitativa.³ Se mide talla, peso, antecedentes personales y familiares, color de piel, exposición al sol, a los fármacos, densidad mineral ósea (DMO), presión arterial, etc. Estas mismas mediciones, que pueden ser categóricas o continuas, además de caracterizar a una población permiten estimar su importancia como predictor de determinados desenlaces adversos en la salud.^{3,4} En este último caso las características medidas son evaluadas como factores de riesgo. Un factor de riesgo es una medición que predice la ocurrencia de un desenlace adverso de salud en un grupo definido de individuos. La caracterización de una población es necesaria para comparar la reproducibilidad de determinados resultados en otras poblaciones. Los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos de evaluación de intervenciones farmacológicas no son otra cosa que factores de riesgo destinados a definir la población de estudio.

Desenlaces (*Outcomes*)

El desenlace puede ser una adversidad clínica definida (en nuestro caso, una fractura de cadera o de vértebra). También puede considerarse una composición integrada de desenlaces que conforman un conjunto de eventos que se supone que ocurren como resultado de un proceso patológico común. Tal sería el caso de los estudios que consideran como desenlace primario los distintos tipos de fracturas: vertebrales morfológicas y clínicas, no vertebrales en general, de cadera, etc.; todas osteoporóticas, no con el significado densitométrico, sino de proceso que conduce a la fragilidad esquelética (más que ósea). Es una situación homologable a los estudios que toman como desenlace cualquier evento cardiovascular (infarto de miocardio fatal o no fatal, ACV, etc.), todos consecuencia de aterosclerosis. Algunos estudian también la capacidad de los factores de riesgo de modificar el desarrollo de una medición intermedia que no es en sí mismo, ni está asociado a una morbilidad. Estos desenlaces “surrogados” pueden ser a su vez importantes factores de riesgo de los eventos clínicamente relevantes. Un “surrogado” puede ser una variable fisiológica (DMO) o una cuantificación de enfermedad subclínica (mínima deformación vertebral), equivalente en patología cardiovascular a presión arterial y presencia de placas ateroscleróticas carotídeas respectivamente.⁵ Sintetizando, una determinada variable/característica puede ser un factor de riesgo, un “surrogado” o un desenlace clínico, todo dependiendo de cómo se lo analiza.³

Mediciones de las consecuencias del tratamiento

Las consideraciones previas son necesarias para abordar un análisis del impacto que tienen los distintos tratamientos farmacológicos destinados a reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas. La intención no es hacer un meta-análisis de comparación de la eficacia de los distintos fármacos, sino examinar y profundizar la comprensión del lenguaje estadístico con que se describen sus resul-



tados y se discuten las conclusiones, de gran relevancia para los sistemas de salud y para las decisiones terapéuticas.

Desde el punto de vista metodológico los estudios reúnen condiciones óptimas para obtener conclusiones valederas; son prospectivos, al azar, controlados por placebo, paralelos, con definida caracterización basal de la población reclutada, medición de los desenlaces (fracturas óseas) en tiempos pre-establecidos, cálculo del tamaño de la muestra para obtener diferencia significativas entre grupos, etc.

Aparte de la estadística descriptiva, examinemos los parámetros estadísticos con los que se comparan el grupo tratado y el control:

Riesgo relativo (RR): expresa la probabilidad de que la fractura ocurra en un individuo en el grupo tratado comparado con la probabilidad en el grupo no tratado. Se calcula dividiendo la incidencia de eventos en el grupo tratado por la del grupo control en la finalización del estudio

Reducción del RR (rRR): $(1-RR) \times 100$

Riesgo absoluto (RA): incidencia de fracturas en cada uno de los brazos del estudio al finalizar el mismo

Reducción del RA (rRA): diferencia entre la tasa de fracturas en el grupo tratado y el control al finalizar el estudio (otras denominaciones son: reducción absoluta de riesgo y riesgo atribuible). Este pará-

metro tiene la ventaja sobre la rRR, de que expresa la eficacia del tratamiento de una manera que incorpora en una sola expresión el RA basal (del grupo control) y la reducción del riesgo debido al tratamiento (rRR).⁶

Número de pacientes que será necesario tratar para evitar un evento (NNT): $1/rRA$, es la inversa de la rRA (expresada en términos absolutos, no porcentuales; por ej., si la rRA es 6%, $NNT = 1/0,06 = 17$).

NNT

El NNT, resultante –como vimos– de la rRA, cuantifica en términos más concretos el empeño (en términos económicos, hum años y de eventuales efectos indeseables) que demanda evitar una fractura con un tratamiento determinado en una población definida.^{6,7} Además de sus sólidas bases matemático-estadísticas el NNT ofrece al clínico una rápida interpretación intuitiva del impacto del tratamiento, por lo que su aplicación se transformó en un instrumento influyente en el momento de las decisiones terapéuticas.^{7,8} El NNT se relaciona con el RA basal y la rRR, de la misma forma que lo hace la rRA del cual deriva.⁶ La Tabla 1 muestra esa relación para distintos RA basales y rRR. Chatellier y col. desarrollaron un nomograma que relaciona estos dos parámetros para cuantificar directamente el NNT.⁹

Tabla 1. Efectos del riesgo basal y de la reducción del riesgo relativo en el NNT. Modificado de Laupacis et al.⁶

Riesgo Basal	*Reducción de riesgo relativo por el tratamiento (%)				
	50	30	25	20	15
	NNT				
0,6	3	6	7	8	11
0,3	7	11	13	17	22
0,2	10	17	20	25	33
0,1	20	33	40	50	67
0,05	40	67	80	100	133

* Riesgo de fracturas en el grupo control

En general los ensayos terapéuticos dan valores “crudos” de NNT. Puesto que tienen duraciones variables, se presenta un problema, como veremos en seguida, al introducir otra variable (además del RA basal y rRR): *el tiempo*, en el cálculo e interpretación del NNT. En la Tabla 2 se tabulan todas las medidas estadísticas a las que fuimos haciendo referencia inherentes a estudios hipotéticos con muy variadas características y a estudios concretos de ensayos farmacológicos antifractura. Además de inferir también allí –aunque no tan detalladamente como en la Tabla 1– la repercusión del RA y rRR sobre la rRA y el NNT, se puede apreciar la dependencia del tiempo de estos dos últimos parámetros. Como también se ilustra en el panel A) de la figura, a medida que pasa el tiempo, si la rRR se mantiene constante los RA de los grupos control y tratado se separan progresivamente, aumentando consecuentemente la rRA (panel B) y disminuyendo el NNT. La valoración cualitativa es que cuanto menor el NNT más eficaz es un

tratamiento, pero obviamente no es lo mismo el NNT de 16 pacientes a 3 años como en el ejemplo del estudio 1, que un similar NNT a 5 años en el estudio 2. Para facilitar la comparación de distintos estudios sería recomendable un cálculo de NNT homogeneizado en el tiempo. Se puede convertir el NNT de un ensayo de una duración de T años al equivalente de una duración estándar de S años por la fórmula:

$$\text{NNT:T} \times \text{T/S} = \text{NNT:S}$$

donde NNT:T y NNT:S es el NNT para T y S años respectivamente.⁶

En la Tabla 2 se estandarizaron los NNT a 1 año. El NNT anualizado sería la forma más sintética de expresar el efecto del tratamiento, ya que como se puede observar en el inserto del panel B de la figura, puede calcularse como la inversa de la pendiente o coeficiente de regresión (variable explicatoria o independiente) de la evolución de la rRA (respuesta o variable dependiente) en el tiempo.

Tabla 2. Duración, Riesgo Absoluto en grupo control y activo, Riesgo Relativo, reducción de Riesgo Relativo, reducción de Riesgo Absoluto, NNT y NNT/año en 4 estudios simulados y 5 ensayos que evaluaron las propiedades antifracturarias de diversos fármacos (desenlace primario: fracturas vertebrales morfométricas).

Estudio	Duración	Riesgo	RA control %	RA activo %	RR	rRR %	rRA %	NNT	NNT/año
1*	3 años	Bajo	12	9	0,75	25	3	33	99
2*	5 años	Bajo	12	9	0,75	25	3	33	165
3*	3 años	Alto	30	18	0,6	40	12	8	24
4*	5 años	Alto	46	34	0,74	26	12	8	40
<i>FIT</i> (Alendronato) ⁸	3 años	Alto	15	8	0,53	47	7	14	42
<i>FIT</i> (Alendronato) ⁹	4 años	Bajo	5,8	2,9	0,50	50	2,9	34	138
<i>PTH</i> ₍₁₋₃₄₎ ¹⁰	21 meses	Alto	14	4,6	0,33	67	9,4	11	19
<i>PROOF</i> (Calcitonina) ¹¹	5 años	Interm.	26	18	0,67	33	8	12,5	62,5
<i>SOTI</i> (Ran. de estroncio) ¹²	3 años	Alto	32,8	20,9	0,59	41	11,9	9	27

Riesgo: alto, con fracturas prevalentes; bajo, sin fracturas prevalentes (*T-score* - 2,5); intermedio, población mixta.

RA: riesgo absoluto

RR: riesgo relativo

rRR: reducción de riesgo relativo

rRA: reducción riesgo absoluto

NNT: número de pacientes necesario tratar durante los años de de duración del estudio

NNT/año: NNT anualizado

* Estudios hipotéticos



RA de los grupos control y tratamiento de 4 estudios hipotéticos

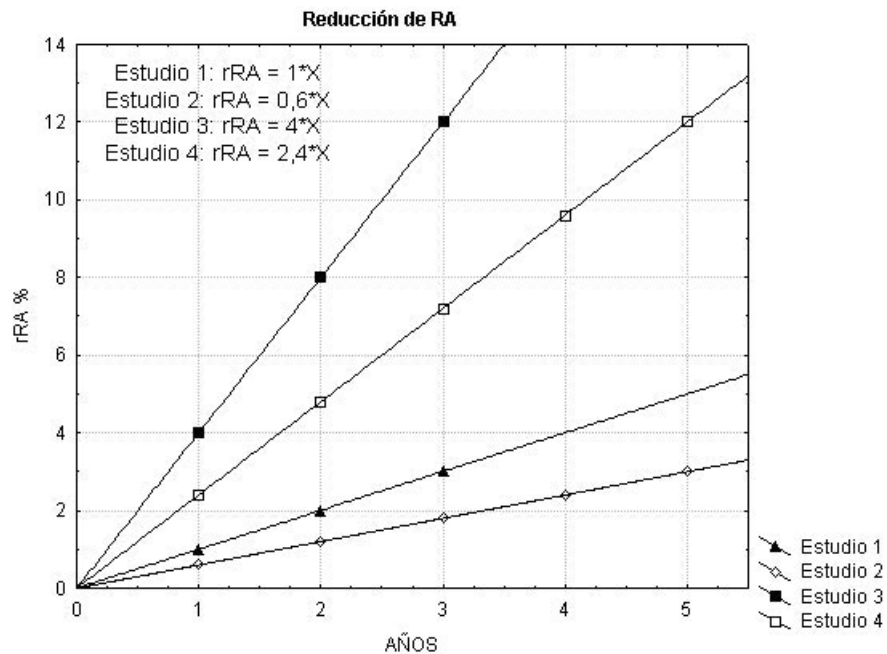
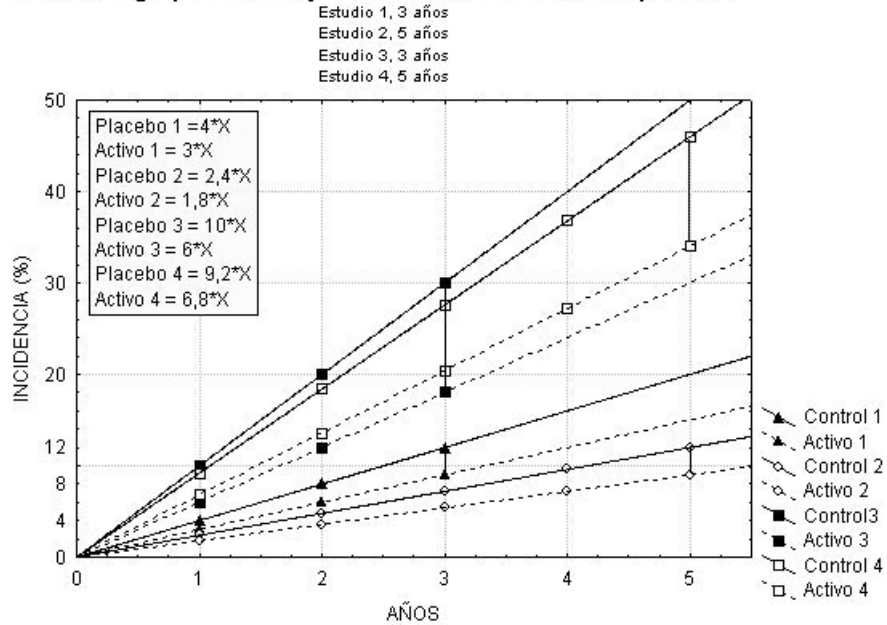


Figura 1. Representación gráfica de datos de los estudios hipotéticos de la Tabla 2. A) los RA del grupo control y activo de cada estudio están ligados por una línea vertical en el año correspondiente a la finalización del mismo. B) rRA de los mismos estudios; en el inserto se representa la función de cada línea. En todos estos estudios con características dispares y NNT/año diferentes se pueden obtener NNT similares manipulando el factor tiempo, como se ve en los pares de estudio 1-2 y 3-4.

La duración de los ensayos no sólo afecta el NNT resultante, sino que tiene además otras implicancias en la evaluación del efecto del tratamiento. La probabilidad de obtener diferencias significativas entre los grupos tratados y control depende del riesgo basal estimado, el RR (o reducción del RR esperado por la intervención), la combinación de estos dos, la reducción del RA, el número de pacientes incluidos (N) y el tiempo de duración del estudio. Estos factores interactúan de tal manera que si el efecto esperado es grande –ya sea porque la población es de alto riesgo y/o el RR es muy pequeño (reducción del RR alto)– el N no necesita ser grande para que el efecto sea estadísticamente demostrable. Pero si el efecto esperado es pequeño, el N de pacientes tiene que ser mayor, y si ese N no está disponible es posible obtener igualmente un efecto significativo aumentando el tiempo de estudio, que como ya vimos aumenta la rRA. Es decir, aumentar el tiempo tiene en este caso las mismas consecuencias que aumentar el N, debido a que ambos tienen la propiedad de aumentar al número de eventos, lo que optimiza la potencia estadística, requisito necesario para obtener diferencias significativas entre dos proporciones.^{9, 10} Las “unidades” con que se informa el NNT parecerían ser una cuestión formal más bien ligada a la fría matemática, pero evidentemente encierran un aspecto cualitativo sumamente sensible, pues los ensayos farmacológicos –todos financiados por la industria farmacéutica– informan el NNT para evitar un desenlace primario, referido a la duración del ensayo, pero los potenciales eventos adversos relacionados a un fármaco en forma anualizada (una reciente comunicación a los médicos que con el título *INFORMACION IMPORTANTE PARA PRESCRIBIR* se refiere al riesgo de pancreatitis asociado al tratamiento con exenatide en diabéticos, dice textualmente: “Desde el lanzamiento de BYETTA® en Estados Unidos en junio de 2005 hasta julio de 2007, más de 700.000 pacientes han sido tratados con BYETTA. La tasa acumulativa de reportes espontáneos de pancreatitis durante dicho periodo es de aproximadamente 0,2 eventos

por 1.000 **pacientes-año** de exposición...”). Los conceptos expresados requieren algunas aclaraciones para su correcta interpretación. La aplicación del NNT, cualquiera que sea su forma de expresarlo, a los ensayos con drogas antifractura, por lo general de 3 a 5 años de duración, supone que durante el tiempo del ensayo la reducción del RA fue uniforme.^{7, 8} Si esto no fuera así (lo cual es probable), no interesa, si los datos que se analizan y discuten son los resultados reportados al final del estudio. El NNT calculado no hace inferencias sobre cuál fue el NNT del 1º, 2º, etc. año. El NNT anualizado sería una forma correcta, pero no práctica, para referirse al NNT en tiempos de tratamiento fijos, p. ej. a 10 años. Éste es justamente un tema que desvela hoy a epidemiólogos y a la comunidad médica interesada en hacer tratamientos racionales en osteoporosis: cuál es el umbral de NNT en tiempos largos (¿10 años?) en los que la ecuación costos (hum años, económicos, efectos adversos de los tratamientos) vs. beneficios resulta conveniente. Al considerar estos umbrales hay que tener en cuenta la precisión de la estimación del efecto del tratamiento.² En el caso del NNT la precisión está representada por el intervalo de confianza (IC), dentro del cual se encuentra el NNT verdadero. El IC puede calcularse utilizando el propio IC 95% del rRA, que para muestras grandes se aproxima a la fórmula del error estándar para una diferencia de proporciones, basada en la distribución normal.^{8, 10} Un cálculo más simple y que utiliza información presente en todos los ensayos es:

$$1/\text{RAc} \times \text{rRR},$$

donde RAc es RA del grupo control.⁸

Por ejemplo, en la Tabla 2, en el estudio FIT de “bajo riesgo” RAc = 0,058 y rRR (0,69-0,18) por lo que IC 95% del NNT, $1/0,058 \times 0,69 = \mathbf{25}$, $1/0,058 \times 0,18 = \mathbf{100}$. Una recomendación de tratamiento sólo estaría justificada si el efecto del tratamiento es tal que el NNT más alto posible es menor que el nivel de corte considerado conveniente.⁴



Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Claudio González su idónea revisión de los contenidos estadísticos y epidemiológicos del presente trabajo, así como sus sugerencias, que aportaron mayor claridad a su redacción.

(Recibido: febrero de 2008.

Aceptado: abril de 2008)

Referencias

1. Shurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007 (Consenso de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral). *Revista Argentina de Osteoporosis* 2007; 6(3): 27-42 (doble publicación).
2. Shurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007 (Consenso de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral). *Actualiz Osteol* 2007, 3: 117-36 (doble publicación).
3. Gerstein CG. Epidemiologic analyses of risk factors, risk indicators, risk markers and causal factors. The example of albuminuria and the risk of cardiovascular disease in diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31: 537-51.
4. Guyatt GH. Evidence-based management of patients with osteoporosis. *J Clin Densitometry* 1998; 1: 395-402.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DH, et al. Users' Guides to the Medical Literature. XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA* 1999; 282: 771-8.
6. Lapaucis A, Sackett DL, Robert R. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318: 1728-33.
7. Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA* 2002; 287: 2813-4.
8. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310: 452-4.
9. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, et al. The number need to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ* 1996; 312: 426-9.
10. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Estimación y comparación de proporciones en bioestadística médica. En: Bioestadística Médica. México:El Manual Moderno, 1993. Pp 165-86.
11. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
12. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
13. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
14. Chesnut CH, Silverman S, Adriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture Study. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
15. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.

CASUÍSTICA

CRISIS HIPERCALCÉMICA POR ADENOMAS PARATIROIDEOS QUÍSTICOS BILATERALES INTERPRETADOS COMO BOCIO MULTINODULAR COLOIDE DURANTE 10 AÑOS

HYPERCALCEMIC CRISIS DUE TO BILATERAL CYSTIC PARATHYROID ADENOMAS MISTAKEN FOR MULTINODULAR GOITER DURING 10 YEARS

María Josefina Pozzo,⁽¹⁾ María Pía Lozano Bullrich,⁽¹⁾ Haroldo Claus Hermsberg,⁽¹⁾ Norberto Mezzadri⁽²⁾
1) Servicio de Endocrinología y Metabolismo. 2) Servicio de Cirugía, Hospital Alemán de Buenos Aires

Introducción

Los quistes paratiroideos son entidades poco frecuentes. Desde que se identificó el primer quiste paratiroideo en 1880, alrededor de 250 quistes en cuello y mediastino han sido reportados en la literatura. La mayoría de los mismos no son funcionantes y se presentan como masas asintomáticas en el cuello. Los funcionantes son en general adenomas con degeneración quística y excepcionalmente producen crisis paratiroideas.

Se presenta el caso de una mujer de edad media que sufre crisis hipercalcémica por hiperparatiroidismo producido por adenomas paratiroideos quísticos bilaterales, considerados por muchos años como bocio multinodular coloide.

Se discute la forma de presentación, aspectos clínicos y estudios complementarios que puedan contribuir al diagnóstico diferencial con otras patologías (tiroideas y paratiroideas) y por lo tanto conducir al manejo apropiado.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 52 años de edad que ingresa al Hospital por crisis hipercalcémica.

El cuadro había comenzado una semana antes en forma brusca con anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, poliuria y polidipsia. Hasta ese momento se encontraba en pleno estado de salud. Fue internada en otra institución con diagnóstico de gastritis e hidratada por 24 horas con mejoría parcial y transitoria de los síntomas.

Presentaba al ingreso marcados signos de deshidratación y leve a moderado compromiso neurológico (somnolencia, bradipsiquia, dislalia y trastornos de la memoria reciente). Se observaban dos grandes nódulos en

ambas regiones laterales del cuello que excursionaban con la deglución y que impresionaban tiroideos.

Antecedentes:

- Hipertensión arterial
- Anemia considerada de causa ginecológica
- Hipotiroidismo subclínico con anticuerpos antitiroideos levemente positivos en tratamiento con levotiroxina
- Bocio multinodular coloide conocido desde hacía 10 años. Inicialmente nódulo sólido heterogéneo en lóbulo derecho (LD) de 33 x 16 x 18 mm que en los años siguientes aumenta de tamaño y aparecen áreas líquidas en su interior. También aparece en la evolución nódulo quístico tabicado en lóbulo izquierdo (LI). La última ecografía evidenciaba imagen de aspecto sólido de 40 x 27 x 20 mm en LD que presentaba dos áreas líquidas en su interior e imagen de aspecto quístico, tabicada de 70 x 38 x 34 mm en LI.
- Se le habían realizado dos punciones 1) de nódulo sólido de LD: compatible con adenoma folicular al inicio 2) de ambos nódulos quísticos: compatibles con quistes coloides 6 años después.
- Amenorrea de 8 meses de evolución (menopausia)
- No antecedentes de ingesta de vitamina D, tiazidas o litio, neoplasia e inmovilización

Laboratorio de ingreso: Calcemia 25 mg/dl, que al repetirse da 19,4 mg/dl (VR 8,5-10,5), Calcio iónico 13 mg/dl (VR: 4,5-5,20), Fosfatemia 3,7 mg/dl (VR: 2,7-4,5), Urea 83 mg/dl, Creatinina 2,49 mg/dl, Fosfatasa alcalina 268 UI/L (VR: 80-280).



La hipercalcemia fue tratada con hidratación parenteral, pamidronato en infusión única de 90 mg y calcitonina subcutánea. Los niveles de calcemia disminuyeron progresivamente hasta normalizarse a la semana del ingreso (Figura 1) al igual que la urea y la creatinina. La hidratación puso en evidencia la anemia (Hb: 9,2 g/dl, Hto: 28%) y la mejoría de la función renal mostró la hipofosfatemia.

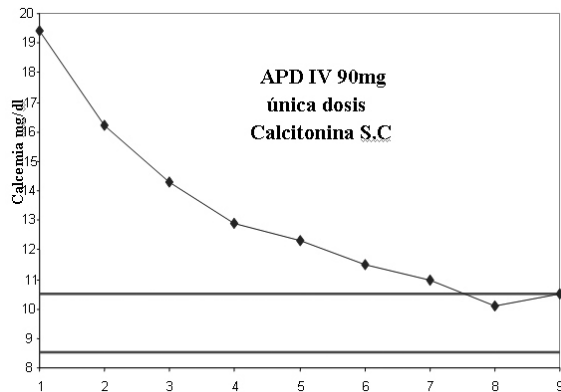


Figura 1. Niveles de calcemia luego de una única dosis de 90 mg de pamidronato IV y calcitonina subcutánea.

Se solicitó PTH, centellograma óseo y punción de médula ósea, siendo estos dos últimos negativos. Al tercer día se recibió PTH 1900 pg/ml (VR: 10-65) que confirmó el diagnóstico hiperparatiroidismo primario. Se solicitó centellograma con Tc^{99m}-Sestamibi que mostró hipercaptación paratiroidea bilateral asimétrica a predominio del lado derecho (Figura 2).

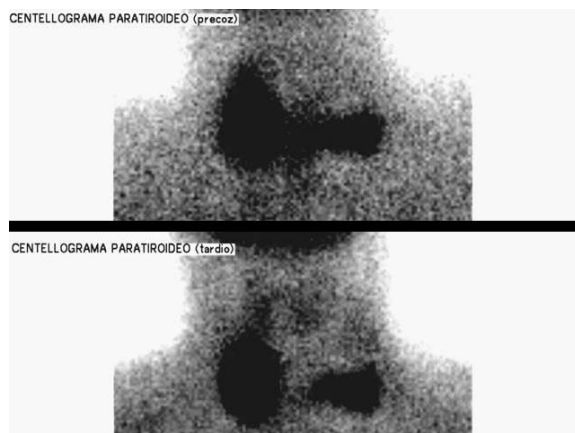


Figura 2. Centellograma paratiroideo con Tc^{99m}-Sestamibi. Se observan dos áreas hipercaptantes en lecho tiroideo, una en polo inferior derecho de forma ovoidea y otra en polo inferior izquierdo

Se sospechó que los nódulos considerados tiroideos podían ser paratiroides, por lo que se realizó punción de ambos nódulos para estudio citológico y bioquímico.

Nódulo derecho: evacuación de 4 ml de líquido citrino claro.

Nódulo izquierdo: evacuación de 16 ml de líquido pardo oscuro.

En ambos nódulos la evacuación fue parcial. Estudio citológico del líquido: ambos aspirados de similares características. En forma panorámica impresionaba tiroideo (Figura 3), pero no se observó coloide ni células tireofagocíticas. Se observaron grupos de células con abundante citoplasma y límites celulares definidos, algunos núcleos hipercromáticos y otros con cromatina granular (Figuras 4 y 5) que no correspondían a células foliculares tiroideas normales y que posteriormente se identificaron como paratiroides.

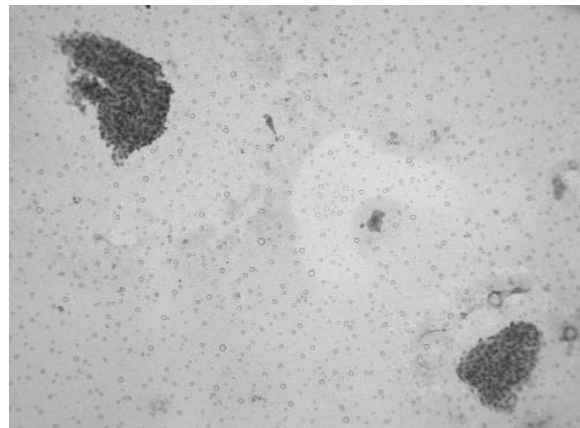


Figura 3. Citología con técnica de Papanicolau del líquido de punción. Panorámicamente impresiona tiroideo, pero no se observa coloide ni tireofagocitos (habituales en los líquidos de punción de los quistes tiroideos).

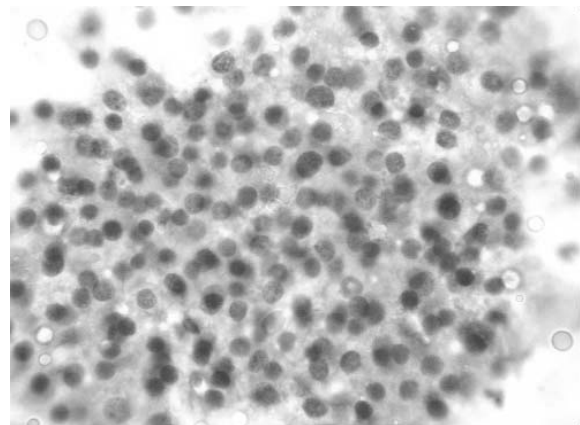


Figura 4. Se observan dentro del colgajo y en la periferia del mismo algunas células con límites.

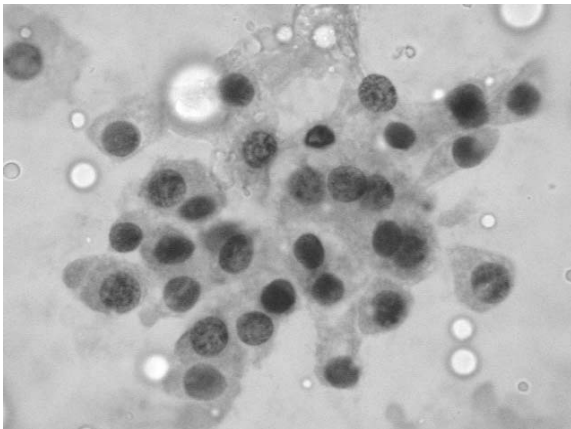


Figura 5. A mayor aumento se observan células con citoplasma amplio y límite celulares definidos. Algunos núcleos hiper cromáticos y otros con cromatina granular.



Figura 7. Corte parasagital derecho en secuencia T2. Se observa nivel líquido-líquido de diferentes intensidades (hiperintensa por agua en la parte superior y gris por presencia de deoxihemoglobina. Esta última por declive en la posición que se realiza el estudio se localiza en la parte inferior).

Dosaje de PTH: Nódulo derecho > 300.000 pg/ml y nódulo izquierdo 226.500 pg/ml. La RNM y ecografía realizadas en espera del dosaje de PTH en el líquido no pudieron aclarar el origen tiroideo o paratiroideo de los nódulos quísticos (Figuras 6, 7 y 8).

La paciente no mostraba compromiso de órganos blanco, salvo de aumento de fosfatasa alcalina. Densitometría ósea por DEXA, Rx de cráneo, manos, clavículas, columna y

pelvis normales. TC de abdomen: no litiasis, nefrocalcinosis, quistes o tumores renales o suprarrenales.

Se indica exploración quirúrgica previo dosaje de AVM y catecolaminas que fueron normales. Cirugía: liberación y resección de tumor derecho de 3,5 cm e izquierdo de 6 cm. Ambos se encuentran dentro de procesos fibrosos, el izquierdo involucra al recurrente. Identificación de paratiroides superior D de aspecto normal que se desvasculariza y pre-



Figura 6. RNM en cortes coronales y secuencia T2. Se observan imágenes hiperintensas de señal líquida bilaterales. La izquierda es biloculada y de mayor tamaño. Se informaron localizadas a nivel de ambos lóbulos de la tiroides, pero correspondieron a paratiroides quísticos.



Figura 8. Corte parasagital izquierdo muestra la imagen hiperintensa de señal líquida biloculada.



via confirmación histológica se implanta en esternocleidomastoideo homolateral. Tiroides de aspecto normal.

Anatomía patológica

Macroscopía: nódulo izquierdo de 6 cm de diámetro mayor y 13 g de peso, al corte aspecto quístico biloculado, nódulo derecho de 3,7 cm en su diámetro mayor y 8 g de peso, al corte pardo amarillento y con sectores quísticos (Figura 9).

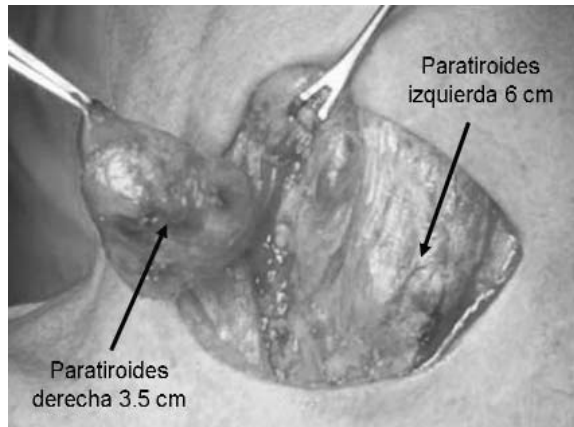


Figura 9. Exploración quirúrgica

Microscopía: ambos nódulos paratiroides constituidos por cúmulos de células paratiroides principales y aisladas acidófilas. Se disponen en forma general sólida que alterna con áreas microfoliculares. La luz de los folículos muestra material proteico. El tamaño de los folículos es variable hasta formar grandes cavidades quísticas. El estroma intratumoral y de la cápsula es fibrohialino parcialmente calcificado (Figura 10 y 11).

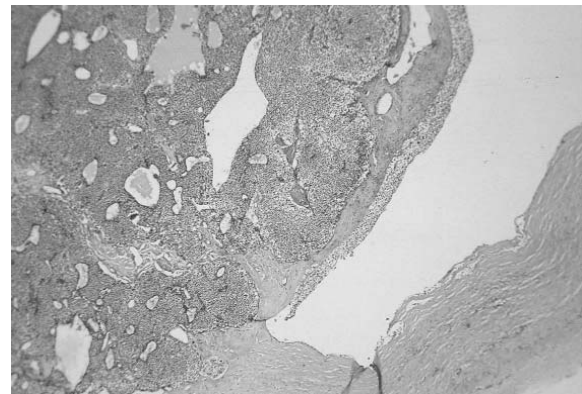


Figura 10. Anatomía patológica. A la microscopía se observa cúmulos de células paratiroides principales dispuestas en forma sólida alternando con zonas microfoliculares. El tamaño de los folículos es variable hasta formar grandes cavidades quísticas.

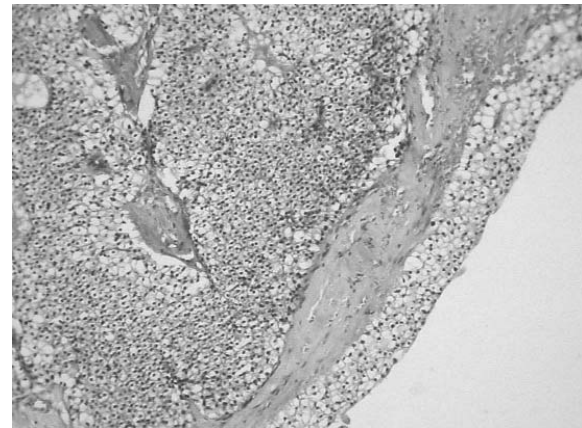


Figura 11. Microscopía muestra área sólida a mayor aumento con acúmulos de células principales y estroma fibrohialino.

Diagnóstico: adenomas paratiroides con extensa transformación quística.

Tabla 1. Evolución bioquímica postoperatoria y en los primeros 6 meses

		Ingreso ↓	Cirugía ↓	Calcitriol+ Ca ↓			Suspende medicación ↓			
	VR	9/2/03	18/2	24/2	28/2	12/3	27/3	20/6	21/7	15/9
Ca total (mg/dl)	8,5-10,5	25/19,4	10,5	8,5	7,6	9,6	8,9	10,4	8,8	10,1
Ca iónico (mg/dl)	4,5-5,2	13								5,56
PTHi (pg/ml)	10-65	1.900			235	94,3			108	65
Fósforo (mg/dl)	2,7- 4,5	3,7	1,6		2,8	2,7		2,9	2,2	2,8
F.A. (UI/l)	80-280	268	454		1238		493	185	159	129
Creatinina (mg/dl)	0,5-1	2,49	1,29		1,19		1,05			1,15
25OHD (ng/ml)	>30	25						27,6		
CaU (mg/24 h)										94
					↑			↑		↑
					1 semana			4 meses		7 meses

Ca: calcio; **CaU:** calcio urinario **PTHi:** parathormona intacta **F.A.:** fosfatasa alcalina **25OHD:** 25-hidroxivitamina D

La paciente fue seguida durante los primeros 7 meses del postoperatorio, abandonando luego el seguimiento en nuestra institución. Pudieron rescatarse los datos de laboratorio realizados por la paciente en los 5 años pos-

teriores a la cirugía que muestran persistencia de hiperparatiroidismo. Los niveles de calcemia no superan 1 mg por encima del límite superior del método, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

	VR	4/3/04	22/7/04	24/4/06	19/3/07	10/3/08
Ca total (mg/dl)	8,4-10,2	11,2	10,3	10,9	11,0	11,2
Ca iónico (mg/dl)	4,5-5,2		5,74			
PTHi (pg/ml)	10-65	98,1	115	89,8	97,1	76,4
CaU (mg/24 h)			299			

Ca: calcio; CaU: calcio urinario PTHi: parathormona intacta

Conclusiones

La presentación de este caso tiene varios aspectos que merecen destacarse.

1) Crisis hipercalcémica como forma de presentación

Las neoplasias y el hiperparatiroidismo constituyen las causas más comunes de hipercalcemia, sumando entre ambas más del 90 % de los casos. En general el diagnóstico diferencial no es difícil. En su mayoría los hiperparatiroidismos primarios tienen hipercalcemias más leves y suelen ser asintomáticos o presentar síntomas crónicos como nefrolitiasis. En cambio los individuos con hipercalcemia asociada a neoplasia suelen presentarse enfermos y son más propensos a manifestar los síntomas clásicos del síndrome hipercalcémico, especialmente neurológicos. Las neoplasias suelen ser conocidas o clínicamente aparentes, no estableciendo dificultad diagnóstica. Menos frecuentemente una neoplasia oculta puede manifestarse con hipercalcemia y el hiperparatiroidismo primario con severa y brusca hipercalcemia (crisis paratiroidea) dificultando el diagnóstico diferencial. Las crisis hipercalcémicas de etiología paratiroidea se asocian en general a niveles de calcemia más elevados que en las causadas por neoplasia, en estas últimas los síntomas neurológicos aparecen con niveles menores. Probablemente esto se deba a cierta tolerancia del sistema nervioso por exposición crónica

a la hipercalcemia en el hiperparatiroidismo. El dosaje de parathormona (PTH) es la clave del diagnóstico. La presencia de PTH elevada en presencia de hipercalcemia establece el diagnóstico. Prácticamente todas las demás causas de hipercalcemia cursan con PTH suprimida.

La decisión de tratar la hipercalcemia depende del nivel de calcio, de la presencia o no de síntomas y de la patología de base. La crisis hipercalcémica es una entidad aguda y grave, que si no es debidamente reconocida y tratada, puede producir la muerte por paro cardíaco, insuficiencia renal y/o complicaciones del coma. Calcemias mayores a 14 mg/dl requieren tratamiento más agresivo independientemente de los síntomas o signos de hipercalcemia.

El manejo de la hipercalcemia aguda incluye expansión del líquido extracelular, aumento de la excreción renal de calcio e inhibición de la resorción ósea.

La hidratación con solución salina, los bifosfonatos endovenosos (pamidronato y actualmente ácido zoledrónico que es el más potente disponible) y la calcitonina son suficientes en la mayoría de los casos.^{1, 2}

En la hipercalcemia producida por hiperparatiroidismo debe considerarse posteriormente la paratiroidectomía, ya que la hipercalcemia puede responder en menor magnitud que en las causas neoplásicas y la respuesta mantenerse por menor tiempo.

Nuestra paciente se presentó con crisis



paratiroidea (entidad casi excepcional en la actualidad), con escasos síntomas neurológicos a pesar de niveles de calcemia extremadamente elevados y tuvo una respuesta favorable al tratamiento médico.

2) Masas cervicales quísticas confundidas con bocio multinodular coloide

Los quistes paratiroides son lesiones localizadas en el cuello y mediastino superior poco comunes y frecuentemente asintomáticos. Los casos sintomáticos son muy raros y los síntomas incluyen: masa palpable en el cuello, signos de compresión (especialmente en los de localización mediastinal) y con menor frecuencia hipercalcemia y/o crisis paratiroidea. Pueden confundirse con nódulos tiroideos y probablemente en los casos asintomáticos haya subdiagnóstico.

Existen alrededor de 250 casos citados en la literatura.³⁻⁶

Se considera que los quistes paratiroides, igual que el carcinoma, son óptimamente evaluados por la TC y la RNM, especialmente en los de localización ectópica.⁷ En el caso descrito la RNM no pudo establecer el origen tiroideo o paratiroideo de los nódulos quísticos.

La punción aspiración con aguja fina es el procedimiento de elección en la evaluación de los nódulos tiroideos y su utilización es de práctica diaria. Pero es raro que una masa paratiroidea se punce con ese diagnóstico de antemano. Por lo tanto existe escasa familiaridad con las características citológicas de los aspirados paratiroides y la bibliografía referida a la misma es muy escasa. Existen algunos aspectos citológicos que orientan a la patología paratiroidea, pero el diagnóstico diferencial siempre es difícil.^{8, 9}

El líquido aspirado de los quistes paratiroides es en general claro y aspecto acuoso, lo cual ayuda al diagnóstico. En otras ocasiones el líquido es denso y pardo oscuro, similar al de los quistes tiroideos o bocios coloides.

La presencia de líquido claro, cristal de roca y citológicamente acelular es característico de los quistes paratiroides y su presencia debe guiar al dosaje de PTH en mismo.

La mayoría de los quistes no son funcionantes y se tratan con punción aspiración. Cuando

recesivan puede repertirse la punción o plantearse la exéresis quirúrgica. El tratamiento de los quistes funcionantes es quirúrgico.

Se plantean diferentes orígenes de los quistes: acumulación gradual de líquido en glándulas normales creando quistes de retención, coalescencia de microquistes, degeneración quística de adenomas, vestigios productivos de canales de Kursteiner o quistes derivados de vestigios embriológicos de células primordiales paratiroides del tercero o cuarto arco branquial.

Los quistes paratiroides claros parecen ser una entidad diferente de la degeneración quística de los adenomas paratiroides, siendo los primeros generalmente no funcionantes y de origen embriológico y los segundos asociados a componente sólido, en los cuales el líquido es pardo oscuro, sanguinolento y cursan casi invariablemente con hiperparatiroidismo.¹⁰

Las crisis paratiroides han sido atribuidas en algunas ocasiones a la hemorragia de grandes adenomas.

El caso de nuestra paciente se encuentra dentro de la categoría de adenomas con degeneración quística, ya que siguiendo la evolución de los nódulos se ve claramente la transformación quística, al menos del lado derecho. Una nueva hemorragia puede haber desencadenado la crisis.

3) Diagnóstico diferencial con carcinoma paratiroideo

El carcinoma paratiroideo es responsable de menos de 0,5% de los casos de hiperparatiroidismo. Existen formas de presentación del mismo que deben hacer sospechar etiología maligna.^{11, 12}

- Hipercalcemia severa, casi siempre asociada a los síntomas típicos
- PTH extremadamente alta
- Masa cervical palpable
- Parálisis recurrencial
- Compromiso de órganos blanco: frecuente compromiso esquelético severo con dolor óseo y signos radiológicos clásicos de osteítis fibrosa quística, hoy excepcionales en el hiperparatiroidismo de etiología benigna.

- El compromiso renal y óseo manifiesto concomitante es inusual en el hiperparatiroidismo por adenoma.

Si bien el diagnóstico preoperatorio no es factible, es aconsejable tener alto nivel de sospecha para no perder la oportunidad de realizar resección completa en la primera cirugía. En muchas oportunidades se hace el diagnóstico en forma retrospectiva al aparecer recurrencia local y/o metástasis e hipercalcemia difícil de tratar.

Intraoperatoriamente la sospecha se basa en la adherencia o invasión del tumor a las estructuras vecinas. El tumor es en general sólido y de consistencia duropétreo. Cuando hay grosera invasión a los tejidos vecinos no hay dificultad diagnóstica, pero esto no siempre está presente. Como en otros tumores endócrinos, la diferenciación histopatológica es difícil. De los criterios descriptivos sugestivos pero no patognomónicos de carcinoma, los que mejor se correlacionan con la recurrencia son la invasión vascular y capsular.

Existe un cuadro de hiperparatiroidismo familiar asociado a tumores osificantes de mandíbula y maxilar. Esta puede asociarse a tumores uterinos, quistes renales bilaterales y tumor de Wilms. Esta entidad presenta hipercalcemias más severas que en el hiperparatiroidismo aislado, los adenomas paratiroides pueden ser quísticos y la incidencia de carcinoma es alta (15-20%).¹³ Está causado por la mutación de un gen de supresión multitumoral, el HRTP2. Este gen codifica una proteína, la parafibromina, vinculada al desarrollo de tumores en paratiroides y maxilares.

La misma mutación ha sido hallada en casos de carcinomas paratiroides esporádicos.¹⁴

En nuestra paciente existían criterios preoperatorios de sospecha (a excepción de severo compromiso óseo y renal) y los adenomas estaban firmemente adheridos pero sin invasión a los tejidos vecinos. La ausencia de signos histopatológicos sugestivos, la evolución de por lo menos 10 años hasta el momento de la cirugía y la ausencia de hipercalcemia severa a los 5 años, hacen el diagnóstico de carcinoma poco probable.

4) Adenomas dobles versus hiperplasia adenomatosa asimétrica.

Se ha reportado la presencia de más de un adenoma hasta entre 1,7 y 11% de los hiperparatiroidismos primarios según distintas series. Existe debate acerca de si los adenomas dobles son una entidad diferente o representan hiperplasia paratiroidea en diferentes estadios evolutivos con glándulas de diferente tamaño.¹⁵⁻¹⁸

Esta diferenciación es importante porque impacta en la extensión de la resección y en el éxito de la cirugía. Es también importante para el cirujano la diferenciación macroscópica de glándulas hiperplásicas, ya que la biopsia por congelación de una pequeña muestra no suele ser diagnóstica.

Cuando se trata de adenomas quísticos la literatura se remite a series pequeñas o case reports.¹⁹⁻²³

De ellos se rescata

- Valores de calcio y PTH muy elevados
- Pueden presentarse como crisis paratiroidea
- Mayor tamaño y peso que los adenomas
- Frecuente localización ectópica.

En nuestra paciente se consideró que podía tratarse de adenomas quísticos como entidad separada de la hiperplasia. Si bien en el acto quirúrgico no pudo observarse la cuarta paratiroides, la tercera (que tuvo que reimplantarse) fue macro y microscópicamente normal. La presencia de hipercalcemia en el seguimiento alejado no avala esta postura.

Resumen

Las masas paratiroides son fácilmente confundibles con las tiroideas. En el caso de nuestra paciente, la clínica y los múltiples estudios complementarios realizados durante varios años no permitieron sospechar la naturaleza paratiroidea.

La hipercalcemia fue el factor clave para avanzar en el diagnóstico. Las imágenes de ecografía y RNM no fueron concluyentes. El estudio citológico del líquido fue sugestivo. El dosaje de PTH en los líquidos de punción permitió arribar al diagnóstico en el preoperatorio.



Este caso se podría haber diagnosticado precozmente si se hubiese incluido la calce-mia en el laboratorio.

(Recibido: mayo de 2008.
Aceptado: julio de 2008)

Referencias

1. Shane E, Irani D. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6th edition (Favus MJ et al, eds). Washington:American Society for Bone and Mineral Research, 2006. Pp 176-80.
2. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6th edition (Favus MJ et al, eds). Washington:American Society for Bone and Mineral Research, 2006. Pp 181-4.
3. Coelho DH, Boey HP. Benign parathyroid cyst causing vocal fold paralysis: a case report and review of the literature. *Head Neck* 2006; 28: 564-6.
4. Calandra D, Shah K, Prinz RA, et al. Parathyroid cysts: a report of eleven cases including two associated with hyperparathyroid crisis. *Surgery* 1983; 94: 887-92.
5. Ippolito G, Palazzo F, Sebag F, Sierra M, De Micco C, Henry JF. A single-institution 25-year review of true parathyroid cysts. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 13-8.
6. Ujiki MB, Nayar R, Sturgeon C, Angelos P. Parathyroid cyst: often mistaken for a thyroid cyst. *World J Surg* 2007; 31: 60-4.
7. Weber A, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid gland CT and MR imaging and correlation with pathological and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 1105-29.
8. Layfield L. Fine needle aspiration cytology of cystic parathyroid lesions. A cytomorphic overlap with cystic lesions of the thyroid. *Acta Cytol* 1991; 35: 447-50.
9. Absher KJ, Truong LD, Khurana KK, Ramzy I. Parathyroid cytology: avoiding diagnostic pitfalls. *Head Neck* 2002; 24: 157-64.
10. Van Fossen VL, Edis AJ. Clear parathyroid cysts and hyperparathyroidism. *Am Surg* 1998; 64: 1226-8.
11. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485-93.
12. de Menezes Montenegro F, Tavares M, et al. Clinical suspicion and parathyroid carcinoma management. *Sao Paulo Med J* 2006; 124: 42-4.
13. Andrew A. Familial hyperparathyroid syndromes. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6th edition (Favus MJ et al, eds). Washington:American Society for Bone and Mineral Research, 2006. Pp 185-7.
14. Shattuck TM, Välimäki S, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2003; 349: 1722-9.
15. Attie J, Bock G, Auguste LJ. Multiple parathyroid adenomas: report of thirty three cases. *Surgery* 1990; 108: 1014-20.

16. Tezelman S, Shen W, Shaver JK, et al. Double parathyroid adenomas. Clinical and biochemical characteristics before and after parathyroidectomy. *Ann Surg* 1993; 218: 300-7.
17. Bartsch D, Nies C, Hasse C, Willuhn J, Rothmund M. Clinical and surgical aspects of double adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1995; 82: 926-9.
18. Larian B, Alavi S, Roesler J, et al. The role of hyperplasia in multiple parathyroid adenomas. *Head Neck* 2001; 23: 134-9.
19. Nies C, Hasse C, Zielke A, et al. Cystic parathyroid gland adenomas: pathologic-anatomic variants of parathyroid gland adenomas or a separate disease entity? *Langenbecks Arch Chir* 1992; 377: 158-61.
20. Manouras A, Toutouzas K, Markogianakis H, et al. Intracystic hemorrhage in a mediastinal cystic adenoma causing parathyrototoxic crisis. *Head Neck* 2008; 30: 127-31.
21. Oğus M, Mayir B, Dinckan A. Mediastinal, cystic and functional parathyroid adenoma in patients with double parathyroid adenomas: a case report. *Acta Chir Belg* 2006; 106: 736-8.
22. Gasparri G, Camandona M, Mullineris B, Raggio E, Vigna S, Dei Poli M. Acute hyperparathyroidism: our experience with 36 cases. *Ann Ital Chir* 2004; 75: 321-4.
23. Fahey TJ 3rd, Hibbert E, Brady P, Stiel J, Delbridge L. Giant double parathyroid adenoma presenting as a hypercalcaemic crisis. *Aust N Z J Surg* 1995; 65: 292-4.

ETIMOLOGÍAS ÓSEAS: FÉMUR

Femur en latín significaba muslo, pero pasó a designar el hueso articulado en el coxis y, en su parte inferior, con la tibia y el peroné. El adjetivo “femoral” corresponde a esta parte del cuerpo humano: “bíceps femoral”, “nervio femoral”, “arteria femoral”. Existía entre los romanos una curiosa asociación etimológica entre *femur* (muslo) –habría que tener en cuenta que

en un principio el enunciado era *femur*, *feminis*, no *femur*, *femoris*– con la palabra latina *femina*. De esto se hizo eco San Isidoro de Sevilla (560-636 d.C.) en sus Etimologías (11, 1, 106) cuando dice: *femora dicta quod ab ea parte a femina sexus viris discrepat*. Esto es, “los muslos (*femora*) se llaman así porque por esa parte el sexo de la hembra se diferencia del de los varones”.



IMÁGENES EN OSTEOLÓGÍA

PTH promueve la apoptosis en células epiteliales intestinales Caco-2:

PTH promotes apoptosis in Caco-2 intestinal epithelial cells.

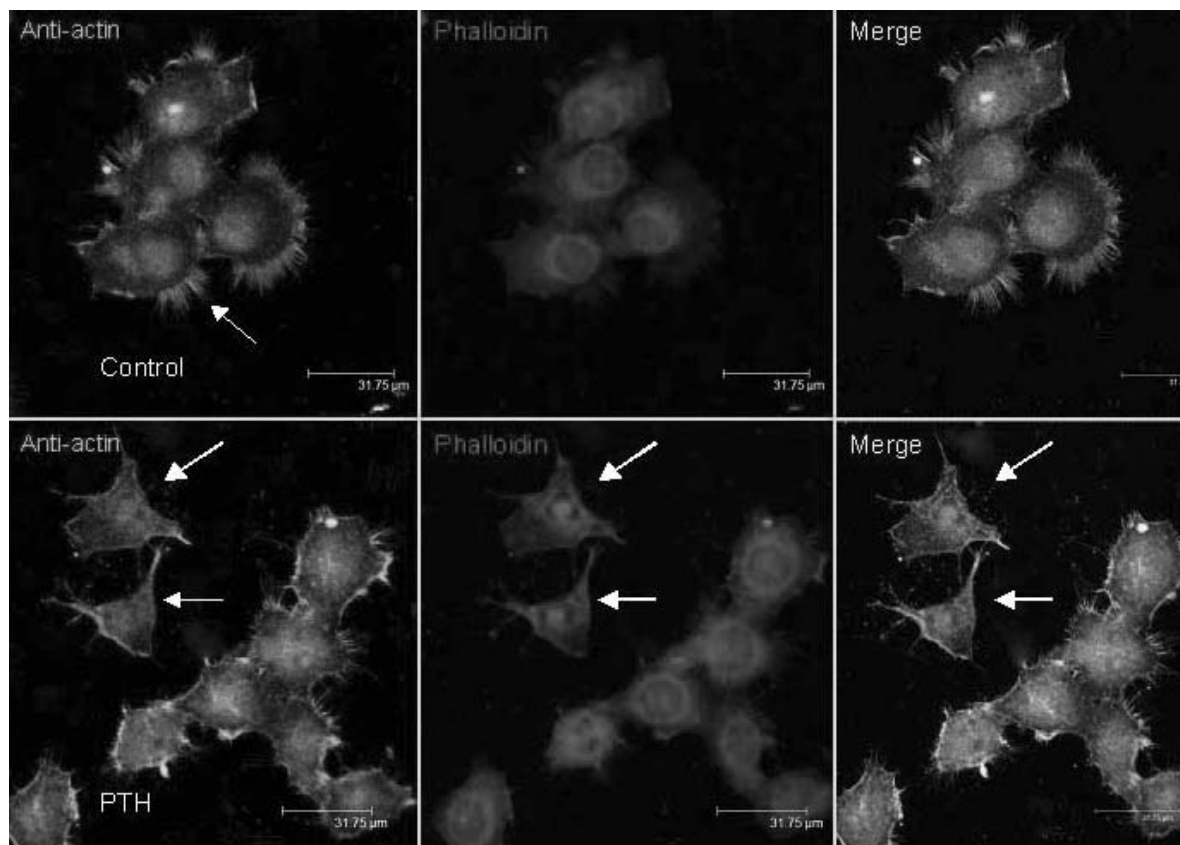
Claudia Gentili, Natalia Calvo, Ana Russo de Boland

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur

La hormona induce la desorganización de los filamentos de actina con cambios en la morfología celular, alteración de las conexiones célula-célula, externalización de fosfatidilserina en la membrana, condensación de la cromatina y fragmentación del ADN.

La Imagen muestra la desorganización del citoesqueleto inducido por PTH (10^{-8} M; 72 horas). Las células fueron fijadas e incubadas

con el anticuerpo primario anti-actina o con faloidina. Luego se utilizaron los correspondientes anticuerpos secundarios conjugados con fluoróforos dirigidos contra el anticuerpo primario anti-actina (izquierda) o contra faloidina (centro) para visualizar la localización de los filamentos de actina por microscopía confocal. El tercer panel muestra la superposición de imágenes (merge, derecha).



COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Gabriela Picotto

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.

Hofbauer LC, Rachner T, Singh SK. Fatal attraction: why breast cancer cells home to bone. Breast Cancer Res 2008;10(4):101.

Las metástasis óseas son una complicación frecuente y severa de los tumores mamarios y se asocian a fracturas, dolor y disminución de calidad de vida de las pacientes. La mayoría de estas metástasis son osteolíticas, con evidencia histológica del aumento del número y actividad de osteoclastos. Desde hace mucho tiempo se sabe que los osteoclastos participan activamente en la destrucción ósea inducida por tumores. A su vez, las células tumorales producen un "factor activador de osteoclastos" que induce la resorción ósea y la liberación de otros factores desde la matriz ósea (PTHrP, IL-6, TGF- β) que actúan como factores de conservación tumoral. Un avance en el campo de la biología del hueso se produjo hace diez años¹ y fue la identificación de RANKL (activador del receptor del ligando NF- κ B) como el factor inductor de osteoclastos. RANKL (también llamado OPGL, TRANCE u ODF), producido por osteoblastos, es un miembro de la familia de factores de necrosis tumorales (TNF) que se liga a su receptor (RANK), presente en los osteoclastos. La función de este factor es estimular el linaje, promover la maduración celular y prolongar la supervivencia de los osteoclastos, incrementando de esta manera la resorción ósea. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor soluble (no anclado a la membrana plasmática) producido también por los osteoblastos, que bloquea el ligando de RANKL a RANK y así bloquea la señal de diferenciación para los osteoclastos. Un amplio espectro de enfermedades óseas caracterizadas por aumento de la actividad de los osteoclastos como la osteoporosis, la artritis reumatoidea y las metástasis óseas, han sido relacionadas a una alteración del balance RANKL/OPG.

En 1999, se postuló que RANKL podría ser también el factor crítico expresado en las células tumorales mamarias que producía la activación de osteoclastos.² RANK se expresa constitutiva-

mente en la glándula mamaria normal y RANKL se induce durante el embarazo. Ambos son fundamentales para el desarrollo de la glándula para la futura lactancia. RANK y RANKL se expresan o pueden ser inducidos en muchas líneas celulares o cultivos primarios de células de cáncer de mama. Las lesiones óseas producidas en ratones susceptibles por inducción de tumores, pueden reducirse con análogos de OPG. Estos estudios sugieren que un incremento local de la relación RANKL/OPG es clave para el crecimiento en el hueso de metástasis mamarias y es un blanco potencial para una intervención terapéutica.

El sistema RANK/RANKL podría dirigir la migración preferencial de las células tumorales de mama hacia el hueso. Tomando en consideración la alta expresión constitutiva de RANK en distintos tipos de tumores mamarios, datos recientes sugieren que la expresión de RANK en las células de cáncer de mama determinaría si los tumores hacen metástasis en hueso, donde es abundante la expresión de su ligando correspondiente RANKL. Esta correlación expresión de RANKL vs. osteotropismo ha sido demostrada en distintos modelos de tumores murinos. El bloqueo del sistema con la administración externa de OPG redujo significativamente las lesiones tumorales en el esqueleto de estos animales.

En resumen, la interacción cáncer de mama y hueso se produciría mediante el sistema RANK/RANKL. La expresión de RANK le permite a las células tumorales migrar al hueso donde a su vez estimulan la expresión de RANKL a través de un contacto intercelular con osteoblastos. Esto crea un círculo vicioso: las células tumorales estimulan a los osteoclastos que degradan la matriz ósea liberando factores de crecimiento y citoquinas que a su vez le sirven al tumor como factores de supervivencia.



Qué podemos aprender de estos descubrimientos? El “ménage a trois” de células de cáncer de mama/ osteoblastos/ osteoclastos está ligado con el sistema RANK/ RANKL/OPG, lo que explicaría la migración preferencial hacia el hueso y el estímulo de su destrucción. Sería importante quizás evaluar a las pacientes con riesgo de metástasis identificándolas según la expresión de RANK en sus tumores primarios. Actualmente estas mujeres son tratadas con quimioterapia, radioterapia, bifosfonatos endovenosos o sus combinaciones. De ellos, sólo los bifosfonatos promueven la apoptosis de los osteoclastos. Recientemente se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal dirigido contra RANKL (denosumab) al que se evalúa en ensayos clínicos. El anticuerpo bloquea RANKL de manera similar a OPG. Se ha demostrado que disminuye la resorción ósea y el riesgo de fracturas³. Se necesitan más estudios a largo plazo para saber si nuestro conocimiento de la biología celular ósea y del sistema RANK/RANKL puede trasladarse a prevenir las metástasis óseas en mujeres que padecen cáncer de mama.

Referencias

1. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-76.
2. Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, et al. Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology* 1999; 140: 4451-8.
3. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25:4431-7.

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Ariel Sánchez

Centro de Endocrinología, Rosario

No hay duda de que cualquier tratamiento (preventivo o curativo) de la osteoporosis debe incluir un adecuado aporte de calcio y de vitamina D. Así se recomienda en las recientes Guías argentinas, que reflejan la posición de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.¹

Una cuestión aparte es si la suplementación con calcio y vitamina D tiene, *per se*, efectividad anti-fractura. Hace unos 5 años revisamos la evidencia disponible,² y si bien la respuesta a la duda planteada era positiva, la fuerza de la misma no era determinante y definitiva.

Quiero comentar acá un par de estudios recientes que se ocupan del tema.^{3, 4}

El primero es el trabajo de Nieves y col.,³ que analizaron el impacto de la suplementación con calcio y vitamina D en más de 76.000 mujeres americanas postmenopáusicas participantes en el estudio NORA (*North American Osteoporosis Assessment*). Ellas completaron un cuestionario a partir del cual se estimaron las ingestas de calcio (anterior y presente) y vitamina D, y la exposición solar. Unos tres años más tarde, más de 36.000 participantes contestaron otro cuestionario sobre nuevas fracturas ocurridas en ese período. El impacto del calcio y la vitamina D sobre el riesgo de osteoporosis y fracturas fue analizado por medio de regresión logística múltiple. La alta ingesta anterior de calcio dio un cociente de probabilidades (*odds ratio*, CP) de tener osteoporosis densitométrica periférica (SXA o DXA de dedo, antebrazo o talón) de 0,80, mientras que la alta ingesta corriente dio un CP de 0,75; asimismo, la alta ingesta de vitamina D dio uno de 0,73. Sin embargo, el riesgo de sufrir cualquier fractura a lo largo de los tres años (hubo 2.205 fracturas en ese lapso) no fue influenciado por la ingesta de calcio o vitamina D. Las mujeres que participaron en este

estudio eran de un buen nivel socioeconómico, y alrededor de un 20% consumían calcio en el rango actualmente recomendado. El resultado negativo de este estudio de cohorte se agrega a otros similares publicados en los últimos años.

El segundo artículo es un meta-análisis de estudios controlados, excluyendo aquéllos que incluían a sujetos menores de 50 años, o con osteoporosis secundarias, o que además tomaban otros fármacos para la osteoporosis, o que usaban sólo vitamina D.⁴ El análisis incluyó 29 estudios, representando casi 64.000 pacientes (92% mujeres, edad promedio 68 años). En 13 de los estudios se usó calcio en combinación con vitamina D. El punto final evaluado fue cualquier fractura (5 estudios), sólo la densidad mineral ósea -DMO- (12 estudios), y tanto fracturas como DMO (otros 12 estudios). En los 17 estudios que analizaron fracturas, el calcio solo o combinado con vitamina D disminuyó el riesgo fracturario en un 12%. En los 24 estudios que analizaron la DMO, el calcio disminuyó la tasa de pérdida ósea en la cadera y en la columna lumbar. Una buena tasa de cumplimiento (>80%) se asoció con una disminución de 24% de fracturas en cualquier sitio anatómico. El efecto tratamiento del calcio no fue afectado por el agregado de vitamina D, antecedentes de fractura previa, sitio de fractura, o sexo. Por el contrario, el efecto tratamiento del calcio fue favorablemente influenciado por la edad (> 70 años), baja ingesta previa de calcio, mayor suplementación con éste (≥ 1.200 mg/día) o con vitamina D (≥ 800 UI/día).

Dada la indudable importancia de ambos nutrientes (calcio y vitamina D) sobre la salud ósea, es notable que aún se discuta su eficacia antifracturaria. Un análisis del estudio WHI (*Women's Health Initiative*) -que comprendió 36.000 mujeres postmenopáusicas- publicado en 2006,⁵ concluyó

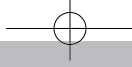


que el agregado de 1.000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D por día no sólo no protegía contra las fracturas, sino que incluso magnificaba el riesgo de nefrolitiasis. En el barullo que siguió a dicho estudio referente al riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben estrogenoterapia de reemplazo, se perdió el dato, tan pertinente para nosotros, de que las mujeres de mayor edad (> 60 años) que hacían suplementación cálcica y vitamínica tuvieron 29% menos fracturas de cadera que las controles. Este hecho ha sido remarcado por los mismos autores en una publicación posterior.⁶

Creo que no se harán en el futuro grandes estudios prospectivos para determinar sin lugar a dudas la eficacia antifractura del calcio y la vitamina D. Costarían muchísimo, y el bajo costo de estos suplementos los convierte prácticamente en “drogas huérfanas”, que no atraen la atención de las grandes firmas farmacéuticas. Pero me parece que tienen su lugar propio en el armamentario anti-osteoporótico –y no sólo como complementos de otros medicamentos más potentes–, sobre todo en la población añosa, que consume habitualmente una dieta hipocálcica, que sufre carencia de vitamina D, y que está institucionalizada.

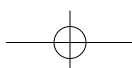
Referencias

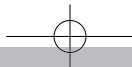
1. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis. *Actualiz Osteol* 2007; 3:117-36.
2. Sánchez A, Puche R, Zeni S, Oliveri B, Galich AM, Maffei L, et al. Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2002; 11:201-217, (Parte I). 2003; 12:14-29, (Parte II).
3. Nieves JW, Barrett-Connor E, Siris ES, Zion M, Barlas S, Chen YT. Calcium and vitamin D intake influence bone mass, but not short-term fracture risk, in Caucasian postmenopausal women from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Osteoporos Int* 2008; 19:673-9.
4. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:357-66.
5. Jackson RD, Lacroix AZ, Glass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83
6. Jackson RD, Shidham S. The role of hormone therapy and calcium plus vitamin D for reduction of bone loss and risk for fractures: lessons learned from the Women's Health Initiative. *Curr Osteoporos Rep* 2007; 5:153-9.



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

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





ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

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

VOL. 4, Nº 2

mayo / agosto 2008

ISSN 1669-8975 (Print)

ISSN 1669-8983 (Online)

www.aaomm.org.ar/Actualizaciones.htm

actualizaciones@aaomm.org.ar

Rosario (Santa Fe), Argentina

Aparición: cuatrimestral

Director: Julio Ariel Sánchez

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).

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

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

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

Figura de la portada: "La columna quebrada", de Frida Kahlo (óleo sobre tela, 1944).

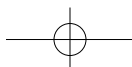
Actualizaciones en Osteología

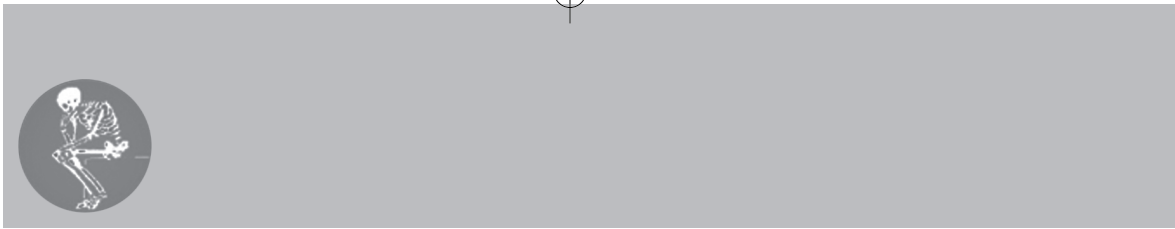


Los artículos publicados en Actualizaciones en Osteología son indizados en Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal).

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 OSTEOLÓGÍA

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

Division of Endocrinology. Department of Medicine. Center for Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. University of Arkansas for Medical Sciences. Arkansas, 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).

Haraldo Claus-Herberg

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

Adriana Dusso

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

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

Instituto de Investigaciones Metabólicas Escuela de Medicina de la Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina.

Luisa Plantalech

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



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.

Emilio J. A. Roldán

Departamento de Investigaciones Musculoesqueléticas, 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 2008-2009**

Presidente

Dra. Beatriz Oliveri

Vicepresidente

Dra. Nori Tolosa de Talamoni

Secretaria

Dra. Muriel Parisi

Tesorero

Dr. Rodolfo Guelman

Vocales

Dr. Gabriel Aguilar

Dr. Lucas Brun

Dra. Elisa Cambiazzo

Dr. Hamilton Casinelli

Dra. María B. Guglielmotti

Dra. Gabriela Picotto

Dra. Cecilia Merlo

Dra. Ana Wittich



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA**Vol. 4, N° 2, mayo-agosto 2008****CONTENIDOS / Contents.****EDITORIAL / Editorial.****Actualizaciones en osteología:****Un paso más en la difusión de los conocimientos sobre metabolismo óseo.***Actualizaciones en Osteología:**Another step in the process of spreading knowledge about bone metabolism.***Alfredo Rigalli.**

55

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals**Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital****Alemán, Bueno Aires.***Hip fracture incidence in women belonging to the managed care of the German Hospital, Buenos Aires.***Haraldo Claus-Hermberg, María Pía Lozano Bullrich, Verónica Ilera, Jorge Malter Terrada, María Josefina Pozzo.**

57

Densidad mineral ósea de raquis y cadera, y variables de resistencia ósea por DXA*Bone mineral density at the spine and hip, and bone resistance parameters calculated from DXA measurements***Ana María Galich, Mirena Buttazoni**

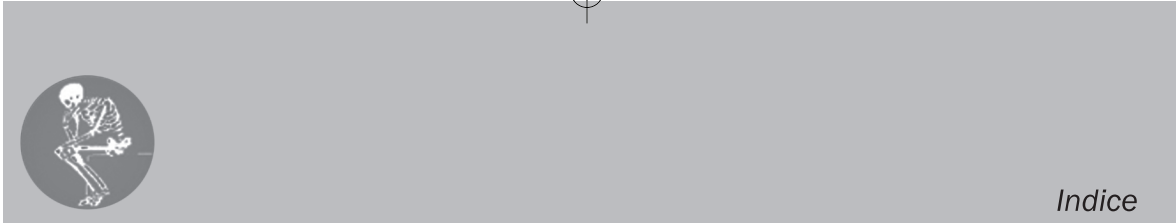
63

Cálculo, significado e interpretación del Número Necesario para Tratar (NNT), de los ensayos farmacológicos aleatorizados para la prevención primaria y secundaria de fracturas osteoporóticas*Calculation, meaning, and interpretation of the Number Needed to Treat (NNT) in randomized pharmacological trials for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures***Haraldo Claus-Hermberg, Armando Negri**

71

CASUÍSTICAS / Case Reports**Crisis hipercalcémica por adenomas paratiroides quísticos bilaterales interpretados como bocio multinodular coloide durante 10 años***Hypercalcemic crisis due to bilateral cystic parathyroid adenomas mistaken for multinodular goiter during 10 years***María Josefina Pozzo, María Pía Lozano Bullrich, Haraldo Claus Hermberg, Norberto Mezzadri.**

79



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol. 4, Nº 2, mayo-agosto 2008

CONTENIDOS / Contents.

IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

PTH promueve la apoptosis en células epiteliales intestinales Caco-2

PTH promotes apoptosis in Caco-2 intestinal epithelial cells.

Claudia Gentili, Natalia Calvo, Ana Russo de Boland

88

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Gabriela Picotto

89

J. Ariel Sánchez

91

XXV Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral “Bodas de Plata”

93

Eventos relacionados

95



EDITORIAL

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA: UN PASO MÁS EN LA DIFUSIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS SOBRE METABOLISMO ÓSEO.

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA: ANOTHER STEP IN THE PROCESS OF SPREADING KNOWLEDGE ABOUT BONE METABOLISM.

En el año 1983 se fundó la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, el mismo año en que comencé mi actividad en la investigación y la docencia cumpliendo con una beca de iniciación en la investigación en la Universidad Nacional de Rosario, bajo la dirección del primer presidente de AAOMM, el Dr. Rodolfo Puche.

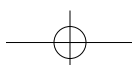
Los fundadores de AAOMM han guiado los destinos de esta Asociación y han sabido marcar el rumbo que debería tener a lo largo del tiempo, no desviándose por razones económicas ni personales. Desde un principio supieron sembrar la semilla de la sana discusión, de la calidad de los trabajos, del intercambio del conocimiento, de la labor desinteresada por una Asociación que sigue nucleando alrededor de la investigación y la docencia a muchos profesionales de la salud. Estos socios fundadores, 25 años después, siguen siendo miembros activos o con designación de socios honorarios, no por haberse retirado de la actividad sino como reconocimiento a su proficua labor y su contribución al conocimiento en el área del metabolismo mineral y las enfermedades metabólicas del tejido óseo.

Numerosos proyectos fueron motorizados por estos miembros y, sobre todo, supieron hacer el lugar para que los jóvenes ocuparan espacios, aprendieran y se prepararan para mantener en funcionamiento la Asociación, sin perder el prestigio ni los objetivos.

Durante los 25 años que pasaron desde su fundación, AAOMM se dedicó a difundir el conocimiento científico en el área del metabolismo mineral y las enfermedades metabólicas óseas. Veinticuatro reuniones anuales y numerosas actividades de intercambio del conocimiento y de difusión se llevaron a cabo en estos años; sin embargo, la extensión del país opuso un obstáculo para que estos conocimientos llegaran a todos los rincones del territorio.

El avance de los medios de comunicación no fue ajeno a AAOMM, que instaló un medio virtual de extensión de los conocimientos a toda el habla hispana, su página en Internet. Este medio abrió la puerta a consultas de lugares distantes, tanto de profesionales como de miembros de la población no pertenecientes a ambientes académicos o profesionales. Las respuestas de los miembros a las preguntas fue inmediata y el reconocimiento a las mismas realimentó el entusiasmo.

La aparición de un medio escrito de difusión con llegada a los profesionales era un final previsible y la perseverancia de la dirigencia de turno un factor importante en la concreción del proyecto.





Así nació **Actualizaciones en Osteología**, el medio de difusión escrito de AAOMM, que tuvo su número lanzamiento en Buenos Aires en noviembre de 2005, y que cursa hoy su tercer año de publicación con 3 números anuales. Sus asociados e invitados especiales han realizado numerosas revisiones sobre temas que anualmente se discutían en las reuniones periódicas o extraordinarias. Ahora esa información actualizada, que estaba restringida a unas pocas centenas de profesionales, llega todos los rincones de la Argentina por correo o por medios electrónicos.

Un convenio de colaboración y publicaciones de información científica entre Actualizaciones en Osteología y la Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral comenzó a otorgarle el brillo internacional que seguramente se incrementará en el futuro.

Un nuevo e importante paso de Actualizaciones en Osteología ha sido su indización en Latin-dex, proceso que seguramente continuará en el futuro en otras bases de datos de información científica.

Con el correr del tiempo se han sumado secciones como *Imágenes en Osteología* y *Casística*, hecho que muestra su constante expansión.

Pero todo no está terminado allí: existen nuevos desafíos para Actualizaciones en Osteología. En estos tres años de vida de Actualizaciones en Osteología se han publicado revisiones sobre temas de actualidad, pero está faltando la información original y novedosa de los trabajos de sus asociados, prolífico y reconocido a nivel mundial. Con la aparición de ellos Actualizaciones en Osteología alcanzará su adultez y comenzará el real crecimiento de este medio de difusión de la información que enorgullece a sus asociados, abriendo sus puertas para publicación a investigadores de todo el planeta.

Actualizaciones en Osteología se transforma así en uno de los pilares que sostiene los fines de AAOMM, según lo detalla su estatuto fundacional:

“El objeto será propender el desarrollo de las investigaciones básicas y clínicas y *“la difusión de conocimientos relacionados con aspectos biofísicos, bioquímicos, fisiológicos y patológicos del metabolismo mineral y de los tejidos calcificados”*.

Así **Actualizaciones en Osteología** se transforma en un símbolo más que refleja la idea original y el entusiasmo de los fundadores de AAOMM.

Dr. ALFREDO RIGALLI

Ex-Presidente de AAOMM
arigalli@fmedic.unr.edu.ar

INCIDENCIA DE FRACTURA DE CADERA EN MUJERES AFILIADAS AL PLAN MÉDICO DEL HOSPITAL ALEMÁN, BUENOS AIRES.

Haraldo Claus-Hermsberg,^{1*} María Pía Lozano Bullrich,¹ Verónica Ilera,¹ Jorge Malter Terrada,² María Josefina Pozzo¹

1) Consultor del Servicio de Endocrinología y Metabolismo

2) Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Alemán de Buenos Aires.

Resumen

Introducción: la incidencia de fractura (Fx) de cadera varía en los distintos estudios poblacionales de acuerdo a las características demográficas y geográficas de las poblaciones estudiadas. Existen otros factores, cuya presencia puede estar distribuida en forma desigual en distintas subpoblaciones. Las personas afiliadas al sistema prepago de cobertura de salud pueden considerarse una de esas subpoblaciones, y una información sobre su tasa de Fx de cadera es de indudable utilidad inmediata para el cálculo de las erogaciones directas causadas por las mismas. En el presente estudio se investigó la tasa de Fx de cadera en mujeres mayores de 50 años afiliadas al Plan Médico del Hospital Alemán (PMHA), durante un período de 11 años.

Población y métodos: se identificaron y revisaron anualmente todas las historias clínicas de las pacientes mayores de 50 años que recibieron una artroplastia durante el período 01/01/1994 al 31/12/2004, registrándose la edad, antecedente de Fx de cadera previa, tipo de Fx (cervical o trocantérica) y su condición vital a los 12 meses post-Fx.

Resultados y conclusiones: ocurrieron 184 Fx en 75.583 personas/año (incidencia 2,43 Fx/1.000 personas.año). Media (DS) de edad: 77,4 (8,5) años. La incidencia mostró una progresión exponencial con el aumento de la edad. La variabilidad de la incidencia anual (1,52-3,91 Fx/1.000 personas.año) no fue significativa y no mostró una tendencia. El 8,7% de los pacientes tenían antecedentes de Fx de cadera previa, lo que

se corresponde con el rango inferior de otras comunicaciones. La proporción de Fx cervicales/trocantéricas fue 117/67; en pacientes menores de 82 años la misma fue 82/36, mientras que en las mayores a 82 años la misma fue 35/31. La diferencia es significativa ($p=0,026$) e indica una mayor propensión a las Fx trocantéricas en la población más añosa. La tasa de pacientes fallecidos dentro de los 12 meses posteriores a la Fx (9,3%) se encuentra dentro de las más bajas reportadas, siendo la edad un significativo factor de riesgo.

Palabras clave: fractura de cadera, plan médico

Summary

HIP FRACTURE INCIDENCE IN WOMEN BELONGING TO THE MANAGED CARE OF THE GERMAN HOSPITAL, BUENOS AIRES

Hip fracture (HF) incidence varies according to demographic and geographic characteristics of the studied populations. Other factors exist and may be irregularly distributed forming different subpopulations. People belonging to managed care can be considered one of such subpopulations and information about fracture rates is extremely useful in the calculation of related costs.

This study contemplates the incidence of HF in women older than 50 years affiliated to a closed managed care (German Hospital, Buenos Aires) over a period of 11 years.

We reviewed the charts of all women older

* Dirección postal: Dr. Haraldo Claus-Hermsberg. Olazábal 2046, 8º piso, "C". Buenos Aires (C.P. 1428). Argentina. Correo electrónico: hclaus@fibertel.com.ar



than 50 years old who underwent an arthroplasty between 01/01/94 and 31/12/04. Age, previous HF, type of fracture (cervical or trochanteric) and life status up to 12 months post fracture were recorded.

A total of 184 fractures in 75,583 persons/year were observed, which represents an incidence of 2.43 HF/1000 persons.year. Mean age was 77.4 ± 8.5 years. The HF incidence increased exponentially with age. Annual incidence variability (range 1.52-3.91 HF/1000 persons.year) was not significant and did not show any trend. Eight point seven percent of women had previous HF. One hundred and seventeen out of 184 HF were cervical (C) and 67 were trochanteric (T); C/T ratio was 82/36 in women < 82 years and 35/31 in those > 82 years old ($p=0.026$), showing a propensity in older women to suffer trochanteric fractures. The mortality rate within 12 months following the fracture (9.3 %) is among the lowest reported, with age as a significant risk factor.

Key words: hip fracture, managed care

Introducción

Las Fx de cadera tienen una causalidad multifactorial. Los estudios epidemiológicos encuentran tasas muy variables cuando se comparan distintas poblaciones que se diferencian entre sí por características demográficas básicas, como raza, geografía, estilo de vida (por ej.: población rural vs. urbana).^{1,2} Varios estudios epidemiológicos poblacionales realizados en nuestro país separados entre sí por un lapso de hasta 7 años, han reportado distintas tasas de Fx de cadera en la población de diversas ciudades.³⁻⁷ Además se identificaron factores de diversa naturaleza que confieren riesgos variables a los grupos poblacionales en los que estos prevalecen, como ser: sexo, edad, antecedentes personales y familiares de fracturas osteoporóticas, DMO, estado general de salud, consumo de ciertos medicamentos, nutrición a lo largo de la vida, nivel de educación, etc.⁸ Estos factores jus-

tifican considerar a las personas afiliadas al sistema de cobertura de salud prepago como pertenecientes a una subpoblación cuya tasa de Fx de cadera específica sería una información primaria indispensable para el cálculo de sus costos directos, habida cuenta de que los mismos, y los indirectos causados por la morbi-mortalidad asociada constituyen un importante desafío para la salud pública y privada.

En el presente estudio se investigó como objetivo primario la incidencia de Fx de cadera en mujeres mayores de 50 años afiliadas al PMHA, durante un período de 11 años. Secundariamente se analizaron la variabilidad anual de la incidencia, el efecto de la edad sobre la incidencia y la distribución del tipo de fracturas (cervicales o trocantéricas), y la interacción de la edad y el tipo de fractura sobre el estado vital de los pacientes a los 12 meses del evento.

Población y Métodos

El diseño del estudio es observacional de cohorte histórico. El PMHA es un plan de salud cerrado, que facilita el registro, cómputo y verificación de los casos (pacientes que sufrieron Fx de cadera). De las bases de datos del Departamento de Estadística y el Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Alemán se identificaron y revisaron las historias clínicas de las mujeres mayores de 50 años asociadas al PMHA, sometidas a una artroplastía durante el periodo del 01/01/1994 al 31/12/2004. Se seleccionaron las que habían sufrido una fractura de cadera no traumática, registrándose la edad, el tipo de fractura y el antecedente de Fx de cadera previa. El padrón de socias del PMHA mayores de 50 años, estratificado en decenios de edad, correspondiente a cada año que abarcó el estudio, constituyó la población muestral del mismo.

El estado vital de los pacientes a los 12 meses posteriores a la fractura fue informado por el Departamento Administrativo del PMHA hasta el año 2005 inclusive.

Se determinaron: 1) la incidencia global de cada grupo etario definido por intervalos de

décadas y de cada uno de los años que conforman el período de estudio; 2) la frecuencia de fracturas de cadera previas; 3) la distribución del tipo de Fx en general y en pacientes menores y mayores de 82 años; 4) la edad y distribución del tipo de Fx en las pacientes que fallecieron antes de los 12 meses posteriores a la Fx, comparado con los que sobrevivieron ese tiempo.

Se aplicaron los tests de chi cuadrado, exacto de Fisher, U de Mann-Whitney para la comparación de proporciones y medias respectivamente, y análisis de regresión logística para identificar los factores independientes asociados al riesgo de fallecer dentro del período de 12 meses posteriores al evento.

Resultados

Ocurrieron 184 Fx de cadera en 75.583 personas.año (Tabla 1), lo que representa una incidencia de 2,43 Fx/1.000 personas.año. Edad de los pacientes, 77,4±8,5 años (Tabla 2). La incidencia por grupo etario exhibió una progresión (50-60 años: 0,21; 61-70 años: 1,04; 71-80 años: 5,55 y >80 años: 22,03 Fx/1.000 personas.año) que se ajusta a una función exponencial (R= 0,99) como se

observa en la Figura 1. La variabilidad de la incidencia anual (rango: 1,52-3,91 Fx/1.000 personas.año no mostró una tendencia y no fue significativa (chi cuadrado > 0,15). 16 pacientes (8,7%) ya habían sufrido una Fx de cadera previamente (Tabla 2). 117 Fx fueron cervicales y 67 trocantéricas (Tabla 2). La proporción de Fx cervicales/trocantéricas en pacientes <82 años y >82 años, fue 82/36 y 35/31 respectivamente (test exacto de Fisher: p= 0,026) (Figura 2). 15 de 161 pacientes cuyo estado vital pudo establecerse, fallecieron antes de los 12 meses posteriores a la Fx (9,3%) (Tabla 2). La media de sus edades: 84,6±5,0 vs. 76,6±8,6 (Mann-Whitney p< 0,01) y la frecuencia de Fx trocantéricas: 10 de 15 vs. 50 de 146 (test exacto de Fisher p= 0,03) era significativamente mayor que la de los pacientes que sobrevivieron ese tiempo (Figura 3). El análisis de regresión logística revela que sólo la edad es un predictor independiente de muerte en el año posterior a una Fx de cadera (Tabla 3). La demora entre la Fx y el procedimiento quirúrgico para la colocación de la prótesis o enclavamiento no superó las 48 horas en el 75% de los pacientes.

Tabla 1. Población muestral y frecuencia de fracturas de cadera general y anual

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	Total
Población	5.927	5.826	6.577	6.707	6.991	7.279	7.296	7.319	7.134	7.172	7.355	75.583
Pacientes	9	19	20	11	14	16	17	15	17	28	18	184

Tabla 2. Características de los pacientes

Edad (media ± DS)	77,4 ± 8,5
Fractura previa de cadera	16 (8,7%)
Tipo de Fx cervical/troc.	117/67
Fallecidos ≤ 12 meses	15/161 (9,3%)
Intervalo entre Fx y Cx (días)	1 (<1-16)*

*Mediana (Mín-Máx)

Tabla 3. Análisis de regresión logística. Variable dependiente, riesgo de muerte dentro de los 12 meses posteriores a la fractura. Factores, edad y tipo de fractura

	OR (IC 95%)	P
Edad (por cada 5 años)	2,7 (1,65-4,88)	<0,001
Tipo de fractura	2,9 (0,86-9,87)	=0,085
OR: cociente de probabilidades (odds ratio)		



Claus-Hermberg y col: Incidencia de fractura de cadera en mujeres de Buenos Aires

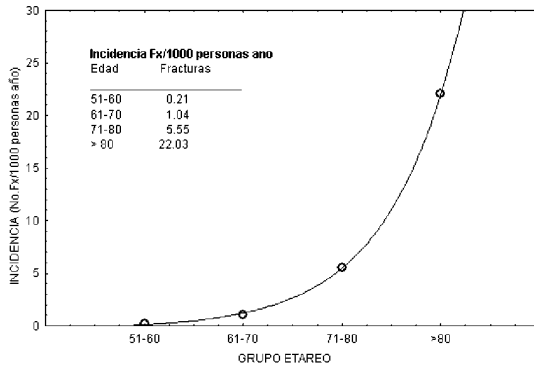


Figura 1. Incidencia de fracturas de cadera según grupo etario.

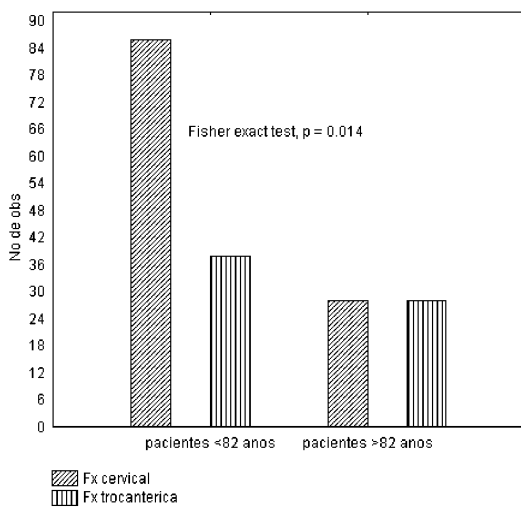


Figura 2. Fracturas cervicales y trocantéricas en pacientes menores y mayores de 82 años.

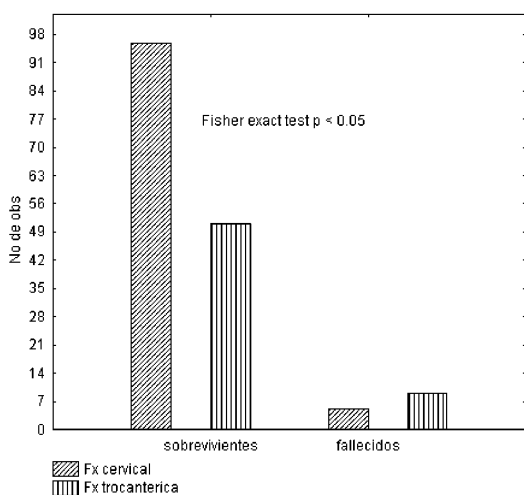


Figura 3. Fracturas cervicales y trocantéricas según el estado vital 12 meses posteriores a la fractura.

Discusión

La incidencia de 2,43/1.000 personas año de Fx de cadera en la población de mujeres estudiada en el presente trabajo, pertenecientes a un sistema de salud prepago, se encuentra en el rango inferior de las incidencias comunicadas en estudios poblacionales realizados en diversas ciudades de nuestro país.³⁻⁷ A primera vista también se observan variaciones de la incidencia anual a lo largo del presente estudio, pero que no son estadísticamente significativas consideradas en conjunto. Sin embargo, cuando se compara el año de mayor con el de menor incidencia, 2003 y 1994 respectivamente, la diferencia es significativa: 2,4 (IC 95%: 1-4) fracturas/1.000 pacientes/año.

Posiblemente se deba a la aleatoriedad causada por el reducido número de eventos ocurridos en cada año, lo que es posible subsanar aumentando el número de personas de la población estudiada o, como en el presente estudio, prolongando el tiempo de seguimiento. Al comparar las incidencias en los distintos estratos etarios se hace evidente que la edad es un fuerte determinante de las fracturas, cuya incidencia aumenta 5 veces por cada decenio, relación exponencial que se ilustra claramente en la Figura 1. Las consecuencias de esta observación son que las incidencias de distintas poblaciones sólo pueden compararse previo ajuste a una población de composición etaria estandarizada y que es esperable un aumento de fracturas de cadera en general, como consecuencia del incremento del promedio de años de vida de la población.

El presente es un estudio observacional descriptivo destinado a satisfacer en primer lugar el objetivo primario del mismo, la incidencia de Fx de cadera en mujeres pertenecientes a un plan de salud prepago. Es, pues, un reporte de serie de casos sin un grupo control –no es un estudio de caso/control– en los que se capturaron algunas características fáciles y confiadamente registrables en historias clínicas confeccionadas generalmente en condiciones de internaciones no programadas y de la revisión de las radiografías. Esto permitió descubrir que 8,7% de mujeres fracturadas habían sufri-

do una fractura de cadera previamente, resultado acorde con otros estudios que encuentran una prevalencia de fractura previa de 10,9 % (75/597).⁹ Desconocemos la prevalencia de Fx de cadera en el resto de nuestra población, pero consideramos oportuno señalar que según algunos estudios la historia de una fractura de cadera es un riesgo importante para futuras fracturas similares, llegando a ser hasta 2,5 veces mayor que la probabilidad de un primer evento.^{10, 11} Existen dos tipos principales de fractura de cadera: la cervical o intracapsular y la trocantérica o intertrocantérica. La distribución de estas dos formas varía con la edad en nuestras pacientes debido a que el aumento de la incidencia global con la edad se produce principalmente a expensas de las fracturas trocantéricas. Este patrón de Fx de cadera en función de la edad es coincidente con otros estudios y aceptado como una característica epidemiológica de la misma. Las discordancias se refieren a la interpretación de la causalidad y del significado clínico de esta realidad, dos tópicos a su vez ligados entre sí. Para unos la fractura trocantérica es predictiva de mayores complicaciones y mortalidad, por cuanto ocurre en personas mayores con compromiso del estado general y nutricional, que conllevaría un deterioro de la macroestructura cadera, con mayor fragilidad de una región importante biomecánicamente por la convergencia de los ejes de la cadera y de la diáfisis por un lado y una mecánica de caída más nociva por compromiso del estado neuromuscular.^{12, 13} Otros autores, en cambio, no encuentran que unas y otras fracturas tengan consecuencias distintas;¹⁴ en este contexto es interesante mencionar un reciente estudio *ex vivo*, que empleando tests mecánicos en caderas de cadáveres encuentra que las más frágiles (las que se fracturan con menor carga) lo hacen a nivel cervical, mientras que las más robustas fallan en la región trocantérica, lo que está en conflicto con las observaciones epidemiológicas.¹⁵ Indirectamente esto jerarquizaría la mecánica de la caída como un factor causal principal en los distintos tipos de fracturas *in vivo*. En nuestros pacientes, además de comprobar la relación entre la edad y el tipo de fractura, encon-

tramos que ambos se relacionan con la mortalidad en el año posterior a la fractura, pero sólo la edad permanece como un predictor significativo en el análisis de regresión logística. Es de destacar, sin embargo, que las Fx trocantéricas tienen una significación marginal que podría mejorarse estudiando poblaciones numéricamente más importantes.

El riesgo de mortalidad posterior a la fractura en mujeres es muy amplio en la literatura abarcando extremos entre 12 y 35%.¹⁶⁻¹⁸ La mortalidad en nuestros pacientes se ubica, pues, dentro de las más bajas. Si bien el riesgo de muerte en estos pacientes es multifactorial, creemos oportuno resaltar que se optimizó uno de los factores factible de controlar más señalado en algunos estudios, cual es apurar los requerimientos médicos y logísticos para proceder sin demoras a la colocación quirúrgica de la prótesis o fijación de los fragmentos.¹⁹⁻²⁰

El presente trabajo adolece de las limitaciones propias de los estudios retrospectivos que imposibilitan registrar y computar en forma sistemática características que potencialmente prevalecen en forma diferente en los pacientes y en la población control. Ofrece, en cambio, información confiable sobre el riesgo de Fx en mujeres mayores de 50 años, lo que permite una estimación de los costos directos. Estimamos que el sistema de salud prepago ofrece una excelente oportunidad para un estudio epidemiológico prospectivo por cuanto cuenta con los recursos administrativos, de auditoría y médicos para un puntilloso registro de los casos, cumplimentar protocolos sencillos y seguimiento de los casos y de grupos controles, y así estimar mejor los costos indirectos, identificar a los individuos con mayor riesgo, adoptar estrategias preventivas racionales (posiblemente fáciles de implementar) y hacer estimaciones de costo-beneficio verosímiles. Una iniciativa multi-institucional en esa dirección permitiría obtener rápidas conclusiones que seguramente contribuirán a una mejor adjudicación de recursos para la prevención de estas fracturas.

(Recibido: enero de 2008.
Aceptado: febrero de 2008)



Claus-Hermberg y col: Incidencia de fractura de cadera en mujeres de Buenos Aires

Referencias

1. 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 Min Res* 2002; 17: 1237-44.
2. Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM, Seeman E, Pasco JA, Kotowicz MA. Fracture rates lower in rural than urban communities: The Geelong Osteoporosis Study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 466-70.
3. Mosquera MT, Maurel DL, Pavón S, et al. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Panam J Public Health* 1998; 3: 211-8.
4. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994; 4: 332-5.
5. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1339-44.
6. Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, Barreira JC, Messina OD. Epidemiología de la fractura de fémur en Luján, Argentina (Resumen). *Osteology* 3: 267, 2000.
7. Wittich A, et al. Epidemiología de las fracturas de cadera en la provincia de Tucumán. Comunicación a la XX Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. Mendoza, 2003.
8. Cummings SR, Nevitt Mc, Browner WS, et al. (for the Osteoporosis Fractures Research Group). Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
- 9) Lönnroos H, Kautiainen P, Karppi P, et al. Incidence of second hip fractures. A population based study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1279-85.
10. Melton LJ, Ilstrup DM, Beckenbaugh RD, et al. Hip fracture recurrence. A population-based study. *Clin Orthop Relat Res* 1982; 167: 131-8.
11. Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fracture: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int* 2003; 14: 879-83.
12. Keene GS, Parker M, Prior GA. Mortality and morbidity alter hip fractures. *Br Med J* 1993; 307: 1248-50.
13. Kannus P, Parkkari J, Sievänen H, et al. Epidemiology of hip fractures. *Bone* 1996; 18(Suppl.1): 57S-63S.
14. Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures. *Osteoporos Int* 2007; 18: 721-32.
15. Pulkkinen P, Eckstein F, Lochmüller EM, Kuhn V, Jamas T. Association of geometric factors and failure load level with the distribution of cervical vs. trochanteric hip fractures. *J Bone Min Res* 2006; 21: 895-901.
16. Kenzora JE, McCarthy RE, Lowell JD, Sledge CB. Hip fracture mortality: relation to age, treatment, pre-operative times, time of surgery, and complications. *Clin Orthop* 1984; 186: 45-56.
17. Forsen L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B. Survival alter hip fracture: short and long-term excess mortality according to the age and gender. *Osteoporos Int* 1999; 10: 73-9.
18. Boerboom FT, Raymakers JA, Duurma SA. Mortality and causes of death after hip fractures in The Netherlands. *Neth J Med* 1992; 41: 4-10.
19. Elliott J, Beringer T, Kee F, et al. Predicting survival alter treatment for fracture of the proximal femur and the effect of delays to surgery. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 788-95.
20. Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, et al. Differences in mortality alter fracture of the hip: the East Anglian audit. *Brit Med J* 1995; 310: 90-8.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA DE RAQUIS Y CADERA, Y VARIABLES DE RESISTENCIA ÓSEA POR DXA*

Ana María Galich,⁽¹⁾ ** Mirena Buttazoni ⁽²⁾

1) Médica de planta del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires, coordinadora del departamento de Densitometría Ósea.

2) Médica del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resumen

La densidad mineral ósea evaluada por DXA predice el riesgo de fractura de cadera. Los pacientes añosos, aún con densitometría normal pueden fracturarse. Esto indica que otras propiedades del hueso participan en la resistencia ósea, como las características físicas del material y la geometría.

Nuestro objetivo fue evaluar mujeres normales de la ciudad de Buenos Aires con las nuevas tecnologías DXA y medir los parámetros geométricos y arquitectónicos.

Evaluamos 903 mujeres con equipo GE Lunar Prodigy. La edad media fue 55±7,23 años y la talla 1,60±0,06 m. Esta descendió progresivamente con la edad, siendo 1,54±0,05 m en las mayores de 70 a.

La DMO media de L1-L4, en mujeres jóvenes fue 1,16±0,12 g/cm², en cuello femoral, 0,93±0,1g/cm², cuello superior 0,81±0,13 g/cm² y fémur total 0,95±0,09 g/cm². Los valores de DMO también descendieron progresivamente.

La media de longitud del eje de cadera (HAL) fue 103,12±5,71 mm y mostró marcada correlación con la talla y no con edad.

El momento de inercia de la sección cruzada (CSMI) correlacionó con la DMO.

Las variables geométricas permanecieron estables con el tiempo, demostrando condicionamiento genético, en tanto las arquitectónicas se modificarían por el remodelado durante la vida.

Nuestros datos demuestran que la mujer argentina presenta valores arquitectónicos y geométricos en fémur proximal similares a los descriptos en la literatura. La asociación

de los mismos permitirá una mejor evaluación de los individuos en riesgo.

Palabras clave: arquitectura femoral, longitud eje cadera, riesgo fractura de cadera, cuello femoral superior, calidad ósea, CSMI, CSA.

Summary

BONE MINERAL DENSITY AT THE SPINE AND HIP, AND BONE RESISTANCE PARAMETERS CALCULATED FROM DXA MEASUREMENTS

Proximal femoral BMD predicts hip fracture risk (HFRx) by DXA. Elderly patients with a normal BMD may fracture. For choosing these individuals with HFRx, programs that improve femur analysis have been developed. These include:

- Hip axial length (HAL), indicates HFRx if it surpasses 120 mm.
- Cross-sectional moment of inertia (CSMI), cross-section area (CSA), femoral neck angle (theta).
- Upper neck (UP)

There are programs that combine these variables with weight, height and age, and estimate the femoral risk.

Our objectives were to measure BMD values and variables associated with HFRx in healthy middle-class women from Buenos Aires and to estimate correlations of these variables with weight, height and age.

We evaluated 903 women, in cross-sectional, white race, older than 20 years of age, selected from a database of BMD among 2005-2006.

* Este trabajo obtuvo el 1º premio "Investigación Clínica Gunther Fromm" en XXIV Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. Buenos Aires, Agosto 2007.

** Dirección postal: Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear - Gascón 450 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - CP 1181. Correo electrónico: ana.galich@hospitalitaliano.org.ar



BMD measurement was carried out with GE Lunar Prodigy version 8,6.

Spine and unilateral femoral BMD (neck, trochanter, total femoral and UP), CSMI, CSA, HAL, theta, were explored.

BMD values (g/cm^2), HAL (mm), CSMI (mm^4), CSA (mm^2) and theta (degrees), were estimated by age decade.

Each measurement is shown by its correspondent average and SD. Correlation existing between HAL with age, weight and height was investigated with the Pearson method.

We found a positive HAL correlation with weight and height ($\rho = 0.28$ and 0.58 respectively, $p < 0.0001$) and not all with age. Spine and femoral BMD, in healthy women, progressively descends with age.

Femoral neck BMD descends as from 50 years, while UP, from 40 years. Primary tension trabeculae responsible for bone resistance are in this region.

These data correspond to the first study made to Argentine women with the new DXA technologies, but they do not represent all the population. We point out the small number of the youngest and oldest population.

Key words: *femoral architecture, hip axis length, hip fracture risk, upper femoral neck, bone quality, CSMI, CSA.*

Introducción

La fractura de cadera representa un alto costo para la salud pública y tiene elevada morbimortalidad. Se produce por la incapacidad del fémur proximal para soportar el trauma debido a la disminución de su resistencia. En Argentina, su incidencia es similar a la de otros países de raza blanca.¹

La detección precoz de la pérdida de masa ósea y el tratamiento adecuado son fundamentales para disminuir la incidencia de fracturas.

El descenso de la densidad mineral ósea (DMO) de fémur proximal predice riesgo de fractura. Por cada 1 desvío estándar (DS) que desciende la DMO de cuello, el riesgo aumenta al doble. Pero los pacientes de edad avanzada, aun teniendo DMO normal, pueden fracturarse. Esto indica que otras propiedades del hueso, diferentes a la DMO, participan en la resistencia ósea. De acuer-

do con los principios de la ingeniería, la resistencia de un cuerpo está relacionada con las propiedades físicas del material, con la geometría y las condiciones de carga.^{2,4} Las fracturas se producen cuando el estrés mecánico local excede la resistencia del material.³

Por lo tanto, la medición de la resistencia ósea y la microarquitectura serían útiles en los individuos con riesgo de fractura, pero estas mediciones son difíciles en el ser vivo. Se han desarrollado programas de análisis automático, para ser aplicados sobre estudios del fémur proximal obtenidos por DXA, que evalúan los parámetros geométricos y arquitectónicos y de esa manera incrementan la información, permitiendo seleccionar adecuadamente a los pacientes con riesgo. Estos análisis incluyen:

- Medición de la longitud del eje de la cadera (HAL).
- Estimación del momento de inercia de la sección cruzada (CMSI), área de la sección cruzada (CSA) y ángulo del cuello femoral (θ , theta).
- Medición de DMO del cuello superior.

Los programas que combinan parámetros geométricos y densidad mineral con peso, talla y edad permiten calcular el índice de resistencia femoral. A mayor índice, menor riesgo de fractura ante una caída.

Nuestros objetivos fueron estimar los valores DMO y las variables geométricas y arquitectónicas de fémur proximal en mujeres sanas, de clase media, de la ciudad de Buenos Aires, y evaluar la influencia de peso, talla y edad en estas variables.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

En un corte transversal evaluamos 903 mujeres sanas, seleccionadas de una base de datos de densitometría ósea durante los años 2005 y 2006, pertenecientes a la raza blanca y mayores de 20 años.

Se excluyeron las que tenían antecedentes de neoplasias, insuficiencia renal o hepática, alteraciones mentales y/o trastornos de la motili-

dad, y las que recibían tratamiento con drogas que pudieran afectar el metabolismo óseo. Estos datos fueron obtenidos a partir de un cuestionario antes de realizar el estudio.

Densitometría mineral ósea y análisis geométrico

La medición de DMO (g/cm^2) se realizó con un equipo de absorciometría de doble haz de rayos X, en abanico (*fan beam*), GE Lunar Prodigy versión 8,6.

Las regiones exploradas fueron: raquis (L1-L4) y fémur proximal unilateral (cuello, trocánter, fémur total y cuello superior). En el cuello superior se inician generalmente las fracturas cervicales y esta región presenta valores más bajos en mujeres añosas con fracturas.⁵

Se realizó el análisis automático de las variables geométricas y estructurales con el *software* aportado por el fabricante (Figura 1).

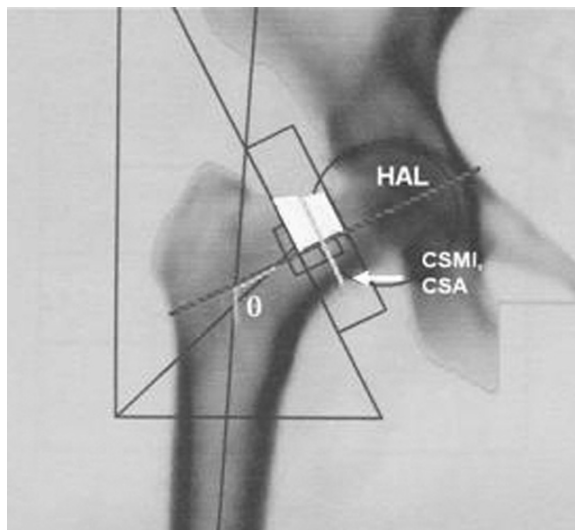


Figura 1. Parámetros geométricos obtenidos por DXA. La longitud del eje de la cadera (HAL) se extiende desde el trocánter mayor hasta la circunferencia interna de la pelvis. El momento de inercia de la sección cruzada (CSMI) y la sección cruzada (CSA) fueron tomados dentro de la mínima sección de la región de interés (ROI). El ángulo del cuello femoral (θ) está formado por el eje de la diáfisis y del cuello femoral. El cuello superior corresponde a la mitad superior del ROI de cuello femoral.

Se consideró:

- HAL: longitud del eje de la cadera expresado en milímetros. Se extiende a través del eje del cuello femoral, desde la base del trocánter mayor hasta la circunferencia interna de la pelvis. Se describe mayor riesgo de fractura con HAL superior a 120 mm. Difiere de la longitud del cuello femoral porque ésta no incluye el tejido óseo de la pelvis ni se correlaciona con riesgo de fracturas.

- Ángulo del cuello femoral (*theta*): medido en grados y formado por los ejes del cuello femoral y de la diáfisis femoral.

- CSA: área ósea de la sección cruzada, medida en mm^2 , en la región más estrecha del cuello femoral.

- CSMI: momento de inercia de la sección cruzada, medido en mm^4 . Es una medida de la distribución de los materiales en el cuello femoral que permite calcular la resistencia a la incurvación (*bending*).

Estas mediciones derivan de las curvas de absorción de rayos X en DXA.²

La reproducibilidad de estas variables fue < 2% para DMO de raquis, cuello femoral y fémur total; 0,56%; 1,0%; 1,6% y 6,0% para HAL, ángulo *theta*, CSA y CSMI respectivamente. Estos valores son similares a los descriptos por otros autores.⁶

Análisis estadístico

Se estimaron las medias y DS de los parámetros siguientes:

- DMO (g/cm^2) en todas las mujeres, por década de edad.
- HAL (mm) por décadas.
- CSMI (mm^4), CSA (mm^2) y ángulo *theta* (grados).

Se calcularon los intervalos de confianza de cada estimador con un nivel de 95%.

Se investigó la correlación entre HAL, edad, peso y talla usando tests de Pearson o Spearman según el comportamiento de las variables analizadas.

Se empleó para el análisis el programa Stata versión 8.0.



Resultados

La edad de la población evaluada fue $55,0 \pm 7,23$ años, el peso $62,67 \pm 10,73$ kg y la talla de $1,60 \pm 0,06$ m.

Se observó descenso progresivo de la talla a través de las décadas, siendo $1,60 \pm 0,05$ m en la mujer joven y $1,54 \pm 0,05$ m en las mayores de 70 años.

La DMO media de L1-L4 en mujeres jóvenes fue $1,160 \pm 0,12$ g/cm², en tanto en cuello femoral fue $0,93 \pm 0,1$ g/cm², cuello superior $0,81 \pm 0,13$ g/cm² y fémur total $0,95 \pm 0,09$ g/cm². Los valores de DMO fueron descendiendo progresivamente con las décadas (Tabla 1).

Tabla 1: DMO (g/cm²) por regiones (raquis lumbar L1-L4, cuello femoral, cuello superior y fémur total) y edad (dividida en décadas) en 903 mujeres sanas, argentinas, de raza blanca, evaluadas con GE Lunar Prodigy.

DMO	Edad (años)	N° (%)	DMO (g/cm ²) media	DS
Raquis	Total	903	1,07	0,15
	30-39	15 (1,66)	1,16	0,12
	40-49	184 (20,38)	1,13	0,14
	50-59	497 (55,04)	1,07	0,15
	60-69	184 (20,38)	1,04	0,15
	≥70	23 (2,55)	1,00	0,18
Cuello fem.	Total	903	0,88	0,12
	30-39	15 (1,66)	0,93	0,10
	40-49	184 (20,38)	0,93	0,13
	50-59	497 (55,04)	0,88	0,11
	60-69	184 (20,38)	0,85	0,10
	≥70	23 (2,55)	0,84	0,18
Cuello sup.	Total	903	0,73	0,13
	30-39	15 (1,66)	0,81	0,13
	40-49	184 (20,38)	0,79	0,14
	50-59	497 (55,04)	0,73	0,12
	60-69	184 (20,38)	0,69	0,10
	≥70	23 (2,55)	0,64	0,12
F. Total	Total	903	0,91	0,12
	30-39	15 (1,66)	0,95	0,09
	40-49	184 (20,38)	0,95	0,14
	50-59	497 (55,04)	0,91	0,12
	60-69	184 (20,38)	0,89	0,11
	≥70	23 (2,55)	0,83	0,11

La media de HAL fue $103,12 \pm 5,71$ mm (IC 95% 102,75-103,49). El ángulo *theta* fue $122,19 \pm 5,61^\circ$ (IC 95% 121,83-122,56). CSA fue $129,98 \pm 19,11$ mm² (IC 95% 128,73-131,23) y CSMI fue $8676,5 \pm 2051,63$ mm⁴ (IC 95% 8542,38-8810,52).

Se obtuvo marcada correlación entre la talla y HAL (ρ de Spearman = 0,56) (Figura 2), similar a lo referido en la literatura; por el contrario no hubo correlación entre HAL y edad (ρ de Spearman = 0,06) (Tabla 2).

Tabla 2: Longitud de eje de cadera (HAL) y talla distribuidas por edad en 903 mujeres sanas de la ciudad de Buenos Aires evaluadas con GE Lunar Prodigy.

Edad (años)	N° (%)	HAL (mm)	DS	Talla media (metros)	DS
Total	903 (100)	103,12	5,71	1,60	0,06
30-39	15 (1,66)	100,85	4,63	1,60	0,05
40-49	184 (20,38)	102,47	5,40	1,61	0,06
50-59	497 (55,04)	103,20	5,90	1,60	0,06
60-69	184 (20,38)	103,91	5,69	1,59	0,05
≥70	23 (2,55)	101,72	3,59	1,54	0,05

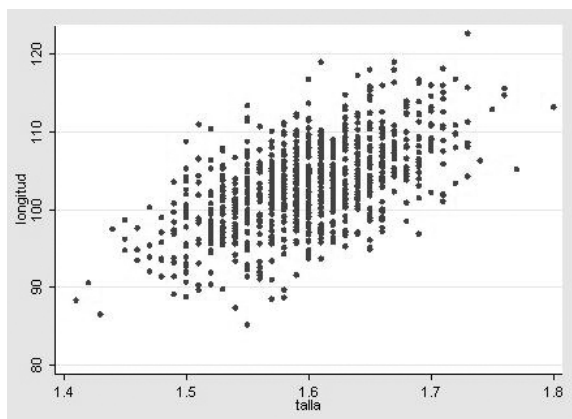


Figura 2. Correlación entre HAL y Talla (ρ de Spearman = 0,56) en 903 mujeres sanas, edad media 55 años, evaluadas en la ciudad de Buenos Aires con GE Lunar Prodigy.

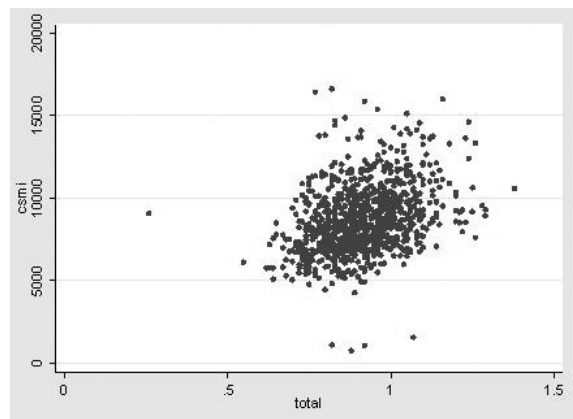


Figura 3. Correlación entre DMO de cuello femoral y CSMI. [Coeficiente de Correlación 0,37 ($p < 0,0001$)] en 903 mujeres argentinas sanas, edad media 55 años, evaluadas con GE Lunar Prodigy.

Existió correlación entre DMO y CSMI de cuello femoral: Correlación positiva ($r = 0,37$; $p < 0,0001$) (Figura 3), en tanto no se obtuvo correlación de CSMI con edad ($r = -0,08$; $p = 0,01$) (Figura 4). Se destaca que la mayoría de la población (75,9%) presentó entre 40 y 69 años.

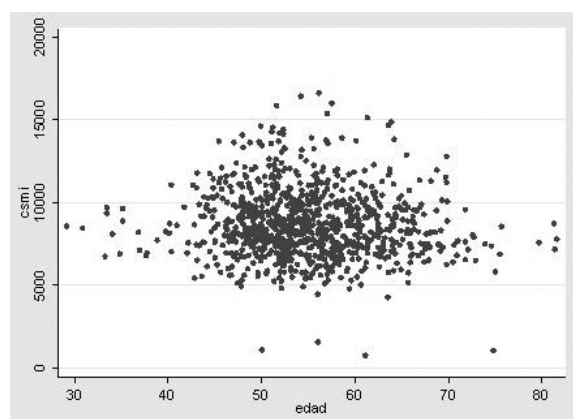


Figura 4. Correlación entre CSMI y edad [$R: -0,08$ ($p = 0,01$)] en 903 mujeres sanas evaluadas en la ciudad de Buenos Aires con GE Lunar Prodigy



Finalmente, se obtuvo correlación positiva entre HAL, peso y talla ($\rho = 0,28$ y $0,58$ respectivamente; $p < 0,0001$) (Figura 5). Se consideró que esta relación es debida a la talla.

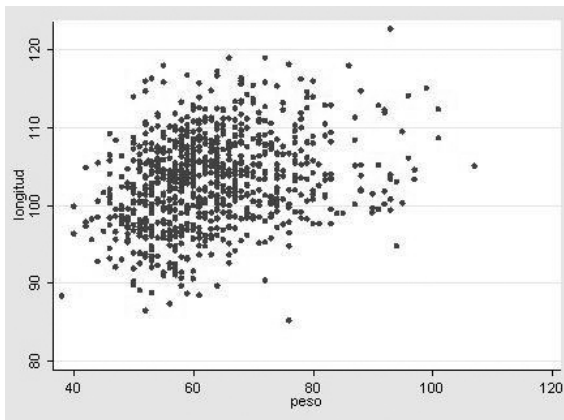


Figura 5. Correlación entre HAL (mm) y peso (kg) (ρ de Spearman = $0,27$, $p < 0,0001$) en 903 mujeres argentinas sanas evaluadas con GE Lunar Prodigy.

Las correlaciones entre parámetros biomecánicos y edad, peso y talla indican variaciones en la distribución de los materiales con el transcurso de la edad.

Discusión

Demostramos que la DMO de raquis y fémur proximal, medida con las nuevas tecnologías de DXA, en mujeres argentinas, sanas y de raza blanca, presenta valores similares a los referidos en la literatura. Observamos un descenso progresivo con la edad. Esto se verificó en cuello femoral desde los 50 años, en tanto en cuello superior existió una tendencia descendente a partir de los 40 años. Esto reflejaría la variación en la distribución espacial de la masa ósea con la edad.³

En la población estudiada, los valores de DMO de raquis fueron similares a los observados en nuestro país por Vega y col.⁷ Los valores diferentes obtenidos en fémur proximal podrían relacionarse con las distintas tecnologías usadas.

En cuello superior, los valores de DMO fueron más elevados que los referidos por Duboeuf y Boehm.^{3, 8} La importancia de esta región reside en la presencia de trabéculas de tensión primaria responsables de la resistencia ósea. En pacientes con fracturas cervicales

se describieron menores valores respecto de los controles, sin diferencias en la región inferior.³ Esto indicaría una distribución heterogénea de la masa ósea en cuello femoral con el transcurso de la vida y menor resistencia ante el estrés en la región superior.⁹

La pérdida DMO de cuello femoral es uno de los predictores más importantes del riesgo de fractura. Sin embargo, existe superposición de valores entre los pacientes con y sin fracturas, determinando la participación de otros factores, arquitectónicos y geométricos, en dicho riesgo.

En las mediciones geométricas de nuestra población, los valores medios de HAL se correlacionaron con la talla y peso en forma similar a las descritas por Cummings y col.^{2,}

⁹ La correlación débil obtenida con el peso probablemente está relacionada con la talla. HAL no varió con la edad, señalando que depende del modelado durante el crecimiento y que es una variable no modificable.⁵

Nuestros resultados de HAL fueron similares a los publicados por otros investigadores usando igual tecnología.⁶

HAL ha sido considerado otro predictor de riesgo de fractura de cadera en mujeres añosas, independientemente de DMO y la edad.¹⁰ Incrementos de 1 DS en HAL se asociaron con riesgo relativo de 1,8 para fractura. Esto explicaría por qué la mujer blanca tiene mayor incidencia de fractura respecto de la asiática. En tanto en la mujer negra, la elevada DMO y HAL corto, contribuyen a disminuir marcadamente ese riesgo.²

La capacidad predictiva de HAL se relacionaría con la menor fuerza necesaria para doblarse o quebrarse, similar a cualquier mecanismo de palanca. También determinaría protrusión del trocánter por fuera de los límites del cuerpo, incrementando el punto de impacto ante una caída.¹¹

En la población estudiada el valor del ángulo de cuello femoral, *theta*, fue similar al referido por otros investigadores.⁵ Ángulos abiertos, asociados a cuello femoral largo, condicionarían mayor riesgo de fractura.¹²

El CSMI de nuestra población fue ligeramente superior al obtenido por otros investigadores usando el mismo tipo de equipos DXA,⁶

pero inferior al medido con haz de lápiz (*pencil beam*).¹² CSMI correlacionó positivamente con DMO. El uso de estas dos variables proporcionaría mejor predicción de riesgo de fractura medido por DXA.

CSMI mide la distribución de minerales dentro del cuello femoral. Si esa distribución es hacia el periostio, CSMI será mayor y presentará más resistencia a la incurvación.¹² Los valores de CSA de nuestra población también fueron muy similares a otros estudios.⁶ Se describe mayor incidencia de fracturas cuando CSA, medido por DXA, es de menor valor.¹³

Estas variables arquitectónicas pueden modificarse por el remodelamiento en respuesta a las fuerzas que se ejercen sobre el esqueleto.⁵

Consideramos que nuestro estudio no es representativo de toda la población argentina. Destacamos, asimismo, el reducido número de pacientes en los extremos, especialmente en mayores de 70 años.

No obstante, los resultados obtenidos son similares a los recientemente publicados.⁶ Esto muestra la coherencia de nuestros datos y eventualmente permitirá emplear fórmulas similares a las existentes en la literatura, para estimar la resistencia ósea en nuestra población.

Los resultados de este estudio se refuerzan por el número de pacientes normales evaluadas y por ser el primero en nuestro país que evalúa variables geométricas y arquitectónicas, usando nuevas tecnologías DXA.

Conclusión

Nuestros resultados confirman que la población argentina presenta valores de DMO, geométricos y arquitectónicos, similares a los obtenidos en otras mujeres caucásicas. DMO asociados a CSMI serían buenos predictores de resistencia ósea. Las tecnologías actuales para medir DMO permiten, en forma automática, la medición de variables arquitectónicas y geométricas.

(Recibido: mayo de 2008.
Aceptado: junio de 2008)

Referencias

1. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994; 6: 332-5.
2. Cummings Sr, Cauley JA, Palermo L, Ross PD, et al. Racial differences in hip axis lengths might explain racial differences in rates hip fracture. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 226-9.
3. Duboeuf F, Hans D, Schott AM, et al. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: The EPIDOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1895-902.
4. Schneider P, Reiner C, Cointy G, Capozza RF, Ferretti JL. Bone quality parameters of the distal radius as assessed by pQCT in normal and fractured women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 639-46.
5. Peacock M, Turner CH, Liu G, Manatunga AK, et al. Better discrimination of hip fracture using bone density, geometry and architecture. *Osteoporos Int* 1995; 5: 167-73.
6. Faulkner KG, Wacker WK, Barden HS, Simonelli C, et al. Femur strength index predicts hip fracture independent of bone density and hip axis length. *Osteoporos Int* 2006; 17: 593-9.
7. Vega E, Mautalen C, Gómez H, Garrido A, et al. Bone mineral density in patients with cervical and trochanteric fractures of the proximal femur. *Osteoporos Int* 1991; 1: 81-6.
8. Boehm HF, Eckstein F, Wunderer C, Kuhn V, et al. Improved performance of hip DXA using a novel region of interest in the upper part of the femoral neck. *J Clin Densitom* 2005; 8: 486-92.
9. Yoshikawa T, Turner CH, Peacock M, Slemenda C, et al. Geometric structure of the femoral neck measured using dual-energy x-



- ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1053-64.
10. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Glüer CC, Genant H. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1993, 10:1211-7.
11. Young JT, Carter KA, Marion MS and Greendale GA. A simple method of computing Hip Axis Length using fan -beam densitometry and anthropometric measurements. *J Clin Densitom* 2000, 3:325-31.
12. Nakamura T, Turner CH, Yoshikawa T, Slemenda CW, Peacock M et al. Do variations in hip geometry explain differences in hip fracture risk between Japanese and white Americans? *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1071-6.
13. Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CEDH, Hofman A, et al. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1781-90.

CÁLCULO, SIGNIFICADO E INTERPRETACIÓN DEL NÚMERO NECESARIO PARA TRATAR (NNT) DE LOS ENSAYOS FARMACOLÓGICOS ALEATORIZADOS PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS.

Haraldo Claus-Hermsberg,^{(1)*} Armando Negri⁽²⁾

1) Consultor del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Alemán de Buenos Aires.

2) Médico de planta, Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires.

Resumen

Las fracturas osteoporóticas constituyen un reconocido problema de la salud pública y privada. La gravedad de sus secuelas es variable según el tipo de fractura, pero todas implican algún grado de afectación de la calidad de vida, discapacidad y erogaciones económicas. Los esfuerzos para disminuir la ocurrencia de las mismas están orientados básicamente en identificar a las poblaciones con mayor probabilidad de padecerlas y de investigar intervenciones (en general farmacológicas) para su prevención primaria y secundaria. El denominador común que subyace y fundamenta estos esfuerzos es el concepto de riesgo. Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a un proceso mórbido. Una determinada variable/característica puede ser un factor de riesgo, un "surrogado" o un desenlace clínico, todo dependiendo de cómo se lo analiza. Ciertas consideraciones previas son necesarias para abordar un análisis del impacto que tienen los distintos tratamientos farmacológicos destinados a reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas. Dentro de los parámetros con los que se comparan el grupo tratado y el control se encuentran dos medidas del riesgo de padecer fracturas osteoporóticas: el Riesgo Absoluto (RA), que mide la incidencia real de fracturas en la población tratada y no tratada y el Riesgo Relativo (RR), que compara la frecuencia con que ocurren las fracturas entre los que fueron

tratados y no tratados con la droga en estudio. De ellas se derivan la reducción del riesgo relativo (rRR) y del riesgo absoluto (rRA) del cual deriva el número de pacientes que será necesario tratar con una droga para evitar un evento (fractura): el NNT. Además de sus sólidas bases matemático-estadísticas el NNT ofrece al clínico una rápida interpretación intuitiva del impacto del tratamiento, por lo que su aplicación se transformó en un instrumento influyente en el momento de las decisiones terapéuticas. En general los ensayos terapéuticos dan valores "crudos" de NNT. Puesto que tienen duraciones variables, se presenta un problema al introducir la variable tiempo además del RA basal y rRR en el cálculo e interpretación del NNT. El NNT calculado no hace inferencias de cuál fue el NNT del 1º, 2º, etc. año del estudio. El NNT anualizado sería una forma correcta, pero no práctica para referirse al NNT en tiempos de tratamiento fijos.

Palabras clave: Riesgo relativo, riesgo absoluto, número necesario a tratar, fracturas osteoporóticas

Summary

CALCULATION, MEANING, AND INTERPRETATION OF THE NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT) IN RANDOMIZED PHARMACOLOGICAL TRIALS FOR THE PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF OSTEOPOROTIC FRACTURES.

Osteoporotic fractures are a substantial problem for public and private health sys-

* Dirección postal: Dr. Haraldo Claus-Hermsberg. Olazábal 2046, 8º piso, "C". Buenos Aires (C.P. 1428). Argentina. Correo electrónico: hclaus@fibertel.com.ar



Claus-Hermberg y col: Número necesario para tratar (NNT)

tems. The severity of its consequences varies depending on the type of fracture, but all of them to some degree cause disturbances in the quality of life, incapacity, and economic expenses. The efforts to decrease their occurrence are basically oriented to identify the populations with the greatest probability of having fractures, and investigating the impact of interventions (generally pharmacological) for primary and secondary prevention. The common denominator that underlies and gives a theoretical ground to these efforts is the concept of risk. A risk factor is any characteristic or circumstance detectable in a person or group of persons that is known to be associated with an increase in the probability of having, developing, or being especially exposed to a morbid process. A specific variable/characteristic can be a risk factor, a "surrogate", or a clinical outcome, depending on how it is analyzed. Before analyzing the impact of different pharmacological treatments addressed to reduce osteoporotic fracture risk, some considerations have to be made. Among the parameters used to compare the treated and the control groups, we find two measures of the risk of having osteoporotic fractures: the absolute Risk (AR), that measures the real incidence of fractures in the treated and non-treated populations, and the Relative Risk (RR), that compares the frequency of fractures that occur among those that were treated and not treated with the study drug. From them derives the relative risk reduction (RRr) and the absolute risk reduction (ARr) from which the number of patients that need to be treated with a drug in order to prevent an event (fracture) can be calculated: the NNT. On top of its sound mathematic-statistical basis, the NNT offers the clinician a quick intuitive interpretation of the impact of a certain treatment, for which its application has become an influential instrument at the moment of taking therapeutic decisions. In general, therapeutic trials give "raw" NNT values. Since these trials have variable durations, a problem arises when the time variable –besides the basal AR and RRr– is introduced in the calculation and interpreta-

tion of the NNT. The calculated NNT makes no reference to which was the NNT in the 1st, 2nd, etc., years of the study. The annualized NNT would be a correct way –but not a practical one– of referring to the NNT in fixed treatment times.

Key words: Relative risk, absolute risk, number needed to treat, osteoporotic fractures

Introducción

En la reciente actualización de la "Guía para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis" patrocinada en forma conjunta por la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral ^{1, 2} se suscitó en el seno del panel de expertos, y sobre todo en su presentación en el marco de los recientes simposios de la Sociedad Argentina de Osteoporosis (VIII Simposio Internacional de Osteoporosis y V Simposio de Enfermedades del Metabolismo Óseo y Mineral del Mercosur, Rosario 25-27 de octubre de 2007) un animado debate –con participación de representantes de la industria farmacéutica– respecto de si era conveniente mencionar el número necesario para tratar (NNT), que como veremos más adelante no es otra cosa que un parámetro que relaciona personas con tiempo y, en tal caso, cuál sería la mejor forma de informarlo. Finalmente se decidió no hacer referencia al NNT en la redacción final. No obstante, se nos encargó a los autores del presente trabajo –integrantes del comité que elaboró y redactó la actualización de la mencionada guía– revisar el tema con el fin de disipar cierta confusión sobre el mismo.

Las fracturas osteoporóticas constituyen un reconocido problema de la salud pública y privada. La gravedad de sus secuelas es variable según el tipo de fractura, pero todas implican algún grado de afectación pasajera o permanente de la calidad de vida, discapacidad y erogaciones de los sistemas de cobertura médica. Los esfuerzos para disminuir la ocurrencia de las mismas están orientados básicamente en identificar a las poblaciones con mayor probabilidad de

padecerlas y de investigar intervenciones para su prevención primaria y secundaria. El denominador común que subyace y fundamenta estos esfuerzos es el concepto de riesgo.³

Los estudios epidemiológicos tratan de establecer relaciones de asociación y –si es posible– de causalidad de ciertas características demográficas, estilos de vida, variables de laboratorio, etc., con el desenlace de salud (*outcome*) indeseado.³ Los estudios destinados a evaluar la capacidad de una intervención de reducir la probabilidad de la ocurrencia del desenlace adverso incluyen otro elemento: un tratamiento farmacológico, de cambio de estilo de vida, ambiental, etc. Las poblaciones estudiadas en uno y otro caso son diferentes. En estudios de predicción de enfermedad, la población se define por criterios amplios y generales, como región geográfica, raza, sexo, etc. En cambio, en los ensayos clínicos que evalúan una terapia, la población de estudio se compone de personas que reúnen estrictos criterios de inclusión y exclusión.³

A los fines de caracterizar y describir las poblaciones en estudio son necesarias mediciones, aun de características de total apariencia cualitativa.³ Se mide talla, peso, antecedentes personales y familiares, color de piel, exposición al sol, a los fármacos, densidad mineral ósea (DMO), presión arterial, etc. Estas mismas mediciones, que pueden ser categóricas o continuas, además de caracterizar a una población permiten estimar su importancia como predictor de determinados desenlaces adversos en la salud.^{3,4} En este último caso las características medidas son evaluadas como factores de riesgo. Un factor de riesgo es una medición que predice la ocurrencia de un desenlace adverso de salud en un grupo definido de individuos. La caracterización de una población es necesaria para comparar la reproducibilidad de determinados resultados en otras poblaciones. Los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos de evaluación de intervenciones farmacológicas no son otra cosa que factores de riesgo destinados a definir la población de estudio.

Desenlaces (*Outcomes*)

El desenlace puede ser una adversidad clínica definida (en nuestro caso, una fractura de cadera o de vértebra). También puede considerarse una composición integrada de desenlaces que conforman un conjunto de eventos que se supone que ocurren como resultado de un proceso patológico común. Tal sería el caso de los estudios que consideran como desenlace primario los distintos tipos de fracturas: vertebrales morfológicas y clínicas, no vertebrales en general, de cadera, etc.; todas osteoporóticas, no con el significado densitométrico, sino de proceso que conduce a la fragilidad esquelética (más que ósea). Es una situación homologable a los estudios que toman como desenlace cualquier evento cardiovascular (infarto de miocardio fatal o no fatal, ACV, etc.), todos consecuencia de aterosclerosis. Algunos estudian también la capacidad de los factores de riesgo de modificar el desarrollo de una medición intermedia que no es en sí mismo, ni está asociado a una morbilidad. Estos desenlaces “surrogados” pueden ser a su vez importantes factores de riesgo de los eventos clínicamente relevantes. Un “surrogado” puede ser una variable fisiológica (DMO) o una cuantificación de enfermedad subclínica (mínima deformación vertebral), equivalente en patología cardiovascular a presión arterial y presencia de placas ateroscleróticas carotídeas respectivamente.⁵ Sintetizando, una determinada variable/característica puede ser un factor de riesgo, un “surrogado” o un desenlace clínico, todo dependiendo de cómo se lo analiza.³

Mediciones de las consecuencias del tratamiento

Las consideraciones previas son necesarias para abordar un análisis del impacto que tienen los distintos tratamientos farmacológicos destinados a reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas. La intención no es hacer un meta-análisis de comparación de la eficacia de los distintos fármacos, sino examinar y profundizar la comprensión del lenguaje estadístico con que se describen sus resul-



Claus-Hermberg y col: Número necesario para tratar (NNT)

tados y se discuten las conclusiones, de gran relevancia para los sistemas de salud y para las decisiones terapéuticas.

Desde el punto de vista metodológico los estudios reúnen condiciones óptimas para obtener conclusiones valederas; son prospectivos, al azar, controlados por placebo, paralelos, con definida caracterización basal de la población reclutada, medición de los desenlaces (fracturas óseas) en tiempos pre-establecidos, cálculo del tamaño de la muestra para obtener diferencia significativas entre grupos, etc.

Aparte de la estadística descriptiva, examinemos los parámetros estadísticos con los que se comparan el grupo tratado y el control:

Riesgo relativo (RR): expresa la probabilidad de que la fractura ocurra en un individuo en el grupo tratado comparado con la probabilidad en el grupo no tratado. Se calcula dividiendo la incidencia de eventos en el grupo tratado por la del grupo control en la finalización del estudio

Reducción del RR (rRR): $(1-RR) \times 100$

Riesgo absoluto (RA): incidencia de fracturas en cada uno de los brazos del estudio al finalizar el mismo

Reducción del RA (rRA): diferencia entre la tasa de fracturas en el grupo tratado y el control al finalizar el estudio (otras denominaciones son: reducción absoluta de riesgo y riesgo atribuible). Este pará-

metro tiene la ventaja sobre la rRR, de que expresa la eficacia del tratamiento de una manera que incorpora en una sola expresión el RA basal (del grupo control) y la reducción del riesgo debido al tratamiento (rRR).⁶

Número de pacientes que será necesario tratar para evitar un evento (NNT): $1/rRA$, es la inversa de la rRA (expresada en términos absolutos, no porcentuales; por ej., si la rRA es 6%, $NNT = 1/0,06 = 17$).

NNT

El NNT, resultante –como vimos– de la rRA, cuantifica en términos más concretos el empeño (en términos económicos, hum años y de eventuales efectos indeseables) que demanda evitar una fractura con un tratamiento determinado en una población definida.^{6,7} Además de sus sólidas bases matemático-estadísticas el NNT ofrece al clínico una rápida interpretación intuitiva del impacto del tratamiento, por lo que su aplicación se transformó en un instrumento influyente en el momento de las decisiones terapéuticas.^{7,8} El NNT se relaciona con el RA basal y la rRR, de la misma forma que lo hace la rRA del cual deriva.⁶ La Tabla 1 muestra esa relación para distintos RA basales y rRR. Chatellier y col. desarrollaron un nomograma que relaciona estos dos parámetros para cuantificar directamente el NNT.⁹

Tabla 1. Efectos del riesgo basal y de la reducción del riesgo relativo en el NNT. Modificado de Laupacis et al.⁶

Riesgo Basal	*Reducción de riesgo relativo por el tratamiento (%)				
	50	30	25	20	15
	NNT				
0,6	3	6	7	8	11
0,3	7	11	13	17	22
0,2	10	17	20	25	33
0,1	20	33	40	50	67
0,05	40	67	80	100	133

* Riesgo de fracturas en el grupo control

En general los ensayos terapéuticos dan valores “crudos” de NNT. Puesto que tienen duraciones variables, se presenta un problema, como veremos en seguida, al introducir otra variable (además del RA basal y rRR): *el tiempo*, en el cálculo e interpretación del NNT. En la Tabla 2 se tabulan todas las medidas estadísticas a las que fuimos haciendo referencia inherentes a estudios hipotéticos con muy variadas características y a estudios concretos de ensayos farmacológicos antifractura. Además de inferir también allí –aunque no tan detalladamente como en la Tabla 1– la repercusión del RA y rRR sobre la rRA y el NNT, se puede apreciar la dependencia del tiempo de estos dos últimos parámetros. Como también se ilustra en el panel A) de la figura, a medida que pasa el tiempo, si la rRR se mantiene constante los RA de los grupos control y tratado se separan progresivamente, aumentando consecuentemente la rRA (panel B) y disminuyendo el NNT. La valoración cualitativa es que cuanto menor el NNT más eficaz es un

tratamiento, pero obviamente no es lo mismo el NNT de 16 pacientes a 3 años como en el ejemplo del estudio 1, que un similar NNT a 5 años en el estudio 2. Para facilitar la comparación de distintos estudios sería recomendable un cálculo de NNT homogeneizado en el tiempo. Se puede convertir el NNT de un ensayo de una duración de T años al equivalente de una duración estándar de S años por la fórmula:

$$\text{NNT:T} \times \text{T/S} = \text{NNT:S}$$

donde NNT:T y NNT:S es el NNT para T y S años respectivamente.⁶

En la Tabla 2 se estandarizaron los NNT a 1 año. El NNT anualizado sería la forma más sintética de expresar el efecto del tratamiento, ya que como se puede observar en el inserto del panel B de la figura, puede calcularse como la inversa de la pendiente o coeficiente de regresión (variable explicatoria o independiente) de la evolución de la rRA (respuesta o variable dependiente) en el tiempo.

Tabla 2. Duración, Riesgo Absoluto en grupo control y activo, Riesgo Relativo, reducción de Riesgo Relativo, reducción de Riesgo Absoluto, NNT y NNT/año en 4 estudios simulados y 5 ensayos que evaluaron las propiedades antifracturarias de diversos fármacos (desenlace primario: fracturas vertebrales morfométricas).

Estudio	Duración	Riesgo	RA control %	RA activo %	RR	rRR %	rRA %	NNT	NNT/año
1*	3 años	Bajo	12	9	0,75	25	3	33	99
2*	5 años	Bajo	12	9	0,75	25	3	33	165
3*	3 años	Alto	30	18	0,6	40	12	8	24
4*	5 años	Alto	46	34	0,74	26	12	8	40
<i>FIT</i> (Alendronato) ⁸	3 años	Alto	15	8	0,53	47	7	14	42
<i>FIT</i> (Alendronato) ⁹	4 años	Bajo	5,8	2,9	0,50	50	2,9	34	138
<i>PTH</i> ₍₁₋₃₄₎ ¹⁰	21 meses	Alto	14	4,6	0,33	67	9,4	11	19
<i>PROOF</i> (Calcitonina) ¹¹	5 años	Interm.	26	18	0,67	33	8	12,5	62,5
<i>SOTI</i> (Ran. de estroncio) ¹²	3 años	Alto	32,8	20,9	0,59	41	11,9	9	27

Riesgo: alto, con fracturas prevalentes; bajo, sin fracturas prevalentes (*T-score* - 2,5); intermedio, población mixta.

RA: riesgo absoluto

RR: riesgo relativo

rRR: reducción de riesgo relativo

rRA: reducción riesgo absoluto

NNT: número de pacientes necesario tratar durante los años de duración del estudio

NNT/año: NNT anualizado

* Estudios hipotéticos



Claus-Hermberg y col: Número necesario para tratar (NNT)

RA de los grupos control y tratamiento de 4 estudios hipotéticos

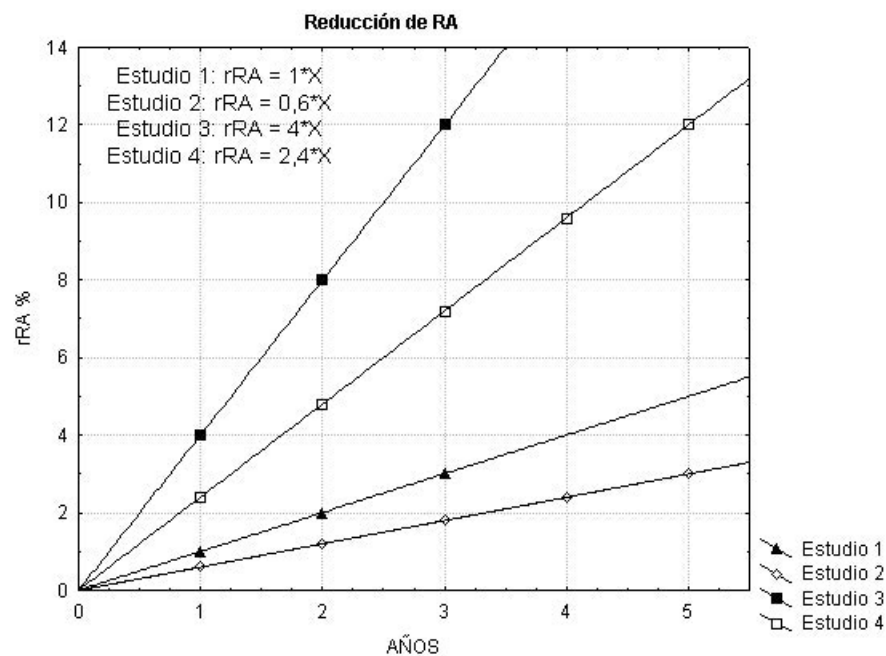
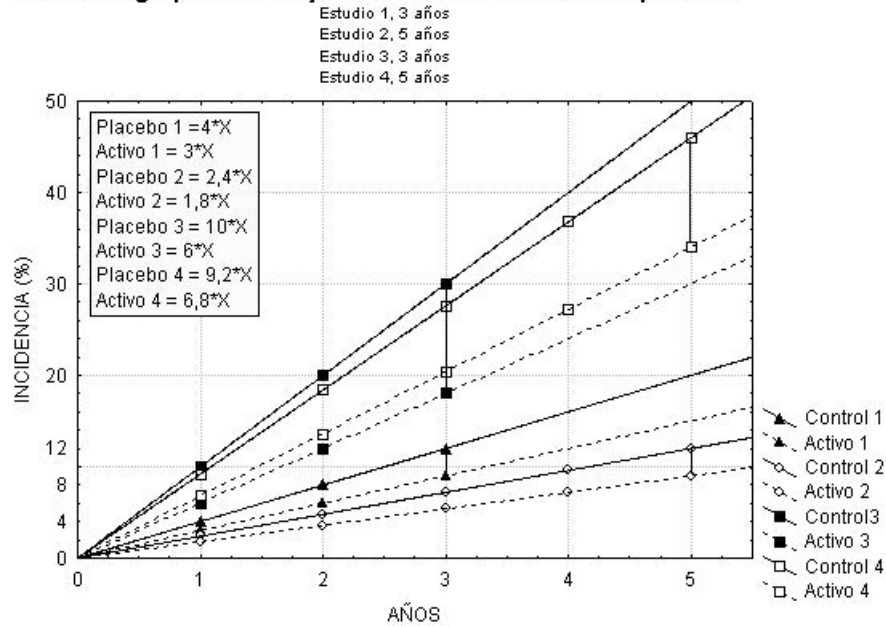


Figura 1. Representación gráfica de datos de los estudios hipotéticos de la Tabla 2. A) los RA del grupo control y activo de cada estudio están ligados por una línea vertical en el año correspondiente a la finalización del mismo. B) rRA de los mismos estudios; en el inserto se representa la función de cada línea. En todos estos estudios con características dispares y NNT/año diferentes se pueden obtener NNT similares manipulando el factor tiempo, como se ve en los pares de estudio 1-2 y 3-4.

La duración de los ensayos no sólo afecta el NNT resultante, sino que tiene además otras implicancias en la evaluación del efecto del tratamiento. La probabilidad de obtener diferencias significativas entre los grupos tratados y control depende del riesgo basal estimado, el RR (o reducción del RR esperado por la intervención), la combinación de estos dos, la reducción del RA, el número de pacientes incluidos (N) y el tiempo de duración del estudio. Estos factores interactúan de tal manera que si el efecto esperado es grande –ya sea porque la población es de alto riesgo y/o el RR es muy pequeño (reducción del RR alto)– el N no necesita ser grande para que el efecto sea estadísticamente demostrable. Pero si el efecto esperado es pequeño, el N de pacientes tiene que ser mayor, y si ese N no está disponible es posible obtener igualmente un efecto significativo aumentando el tiempo de estudio, que como ya vimos aumenta la rRA. Es decir, aumentar el tiempo tiene en este caso las mismas consecuencias que aumentar el N, debido a que ambos tienen la propiedad de aumentar al número de eventos, lo que optimiza la potencia estadística, requisito necesario para obtener diferencias significativas entre dos proporciones.^{9,10} Las “unidades” con que se informa el NNT parecerían ser una cuestión formal más bien ligada a la fría matemática, pero evidentemente encierran un aspecto cualitativo sumamente sensible, pues los ensayos farmacológicos –todos financiados por la industria farmacéutica– informan el NNT para evitar un desenlace primario, referido a la duración del ensayo, pero los potenciales eventos adversos relacionados a un fármaco en forma anualizada (una reciente comunicación a los médicos que con el título *INFORMACION IMPORTANTE PARA PRESCRIBIR* se refiere al riesgo de pancreatitis asociado al tratamiento con exenatide en diabéticos, dice textualmente: “Desde el lanzamiento de BYETTA® en Estados Unidos en junio de 2005 hasta julio de 2007, más de 700.000 pacientes han sido tratados con BYETTA. La tasa acumulativa de reportes espontáneos de pancreatitis durante dicho periodo es de aproximadamente 0,2 eventos

por 1.000 **pacientes-año** de exposición...”). Los conceptos expresados requieren algunas aclaraciones para su correcta interpretación. La aplicación del NNT, cualquiera que sea su forma de expresarlo, a los ensayos con drogas antifractura, por lo general de 3 a 5 años de duración, supone que durante el tiempo del ensayo la reducción del RA fue uniforme.^{7,8} Si esto no fuera así (lo cual es probable), no interesa, si los datos que se analizan y discuten son los resultados reportados al final del estudio. El NNT calculado no hace inferencias sobre cuál fue el NNT del 1º, 2º, etc. año. El NNT anualizado sería una forma correcta, pero no práctica, para referirse al NNT en tiempos de tratamiento fijos, p. ej. a 10 años. Éste es justamente un tema que desvela hoy a epidemiólogos y a la comunidad médica interesada en hacer tratamientos racionales en osteoporosis: cuál es el umbral de NNT en tiempos largos (¿10 años?) en los que la ecuación costos (hum años, económicos, efectos adversos de los tratamientos) vs. beneficios resulta conveniente. Al considerar estos umbrales hay que tener en cuenta la precisión de la estimación del efecto del tratamiento.² En el caso del NNT la precisión está representada por el intervalo de confianza (IC), dentro del cual se encuentra el NNT verdadero. El IC puede calcularse utilizando el propio IC 95% del rRA, que para muestras grandes se aproxima a la fórmula del error estándar para una diferencia de proporciones, basada en la distribución normal.^{8,10} Un cálculo más simple y que utiliza información presente en todos los ensayos es:

$$1/\text{RAc} \times \text{rRR},$$

donde RAc es RA del grupo control.⁸

Por ejemplo, en la Tabla 2, en el estudio FIT de “bajo riesgo” RAc = 0,058 y rRR (0,69-0,18) por lo que IC 95% del NNT, $1/0,058 \times 0,69 = \mathbf{25}$, $1/0,058 \times 0,18 = \mathbf{100}$.

Una recomendación de tratamiento sólo estaría justificada si el efecto del tratamiento es tal que el NNT más alto posible es menor que el nivel de corte considerado conveniente.⁴



Claus-Hermberg y col: Número necesario para tratar (NNT)

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Claudio González su idónea revisión de los contenidos estadísticos y epidemiológicos del presente trabajo, así como sus sugerencias, que aportaron mayor claridad a su redacción.

(Recibido: febrero de 2008.

Aceptado: abril de 2008)

Referencias

1. Shurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007 (Consenso de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral). *Revista Argentina de Osteoporosis* 2007; 6(3): 27-42 (doble publicación).
2. Shurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007 (Consenso de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral). *Actualiz Osteol* 2007, 3: 117-36 (doble publicación).
3. Gerstein CG. Epidemiologic analyses of risk factors, risk indicators, risk markers and causal factors. The example of albuminuria and the risk of cardiovascular disease in diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31: 537-51.
4. Guyatt GH. Evidence-based management of patients with osteoporosis. *J Clin Densitometry* 1998; 1: 395-402.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DH, et al. Users' Guides to the Medical Literature. XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA* 1999; 282: 771-8.
6. Lapaucis A, Sackett DL, Robert R. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318: 1728-33.
7. Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA* 2002; 287: 2813-4.
8. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310: 452-4.
9. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, et al. The number need to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ* 1996; 312: 426-9.
10. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Estimación y comparación de proporciones en bioestadística médica. En: *Bioestadística Médica*. México:El Manual Moderno, 1993. Pp 165-86.
11. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
12. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
13. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
14. Chesnut CH, Silverman S, Adriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture Study. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
15. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.

CASUÍSTICA

CRISIS HIPERCALCÉMICA POR ADENOMAS PARATIROIDEOS QUÍSTICOS BILATERALES INTERPRETADOS COMO BOCIO MULTINODULAR COLOIDE DURANTE 10 AÑOS

HYPERCALCEMIC CRISIS DUE TO BILATERAL CYSTIC PARATHYROID ADENOMAS MISTAKEN FOR MULTINODULAR GOITER DURING 10 YEARS

María Josefina Pozzo,⁽¹⁾ María Pía Lozano Bullrich,⁽¹⁾ Haraldo Claus Hermberg,⁽¹⁾ Norberto Mezzadri⁽²⁾
 1) Servicio de Endocrinología y Metabolismo. 2) Servicio de Cirugía, Hospital Alemán de Buenos Aires

Introducción

Los quistes paratiroideos son entidades poco frecuentes. Desde que se identificó el primer quiste paratiroideo en 1880, alrededor de 250 quistes en cuello y mediastino han sido reportados en la literatura. La mayoría de los mismos no son funcionantes y se presentan como masas asintomáticas en el cuello. Los funcionantes son en general adenomas con degeneración quística y excepcionalmente producen crisis paratiroideas.

Se presenta el caso de una mujer de edad media que sufre crisis hipercalcémica por hiperparatiroidismo producido por adenomas paratiroideos quísticos bilaterales, considerados por muchos años como bocio multinodular coloide.

Se discute la forma de presentación, aspectos clínicos y estudios complementarios que puedan contribuir al diagnóstico diferencial con otras patologías (tiroideas y paratiroideas) y por lo tanto conducir al manejo apropiado.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 52 años de edad que ingresa al Hospital por crisis hipercalcémica.

El cuadro había comenzado una semana antes en forma brusca con anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, poliuria y poli-dipsia. Hasta ese momento se encontraba en pleno estado de salud. Fue internada en otra institución con diagnóstico de gastritis e hidratada por 24 horas con mejoría parcial y transitoria de los síntomas.

Presentaba al ingreso marcados signos de deshidratación y leve a moderado compromiso neurológico (somnolencia, bradipsiquia, dislalia y trastornos de la memoria reciente). Se observaban dos grandes nódulos en

ambas regiones laterales del cuello que excursionaban con la deglución y que impresionaban tiroideos.

Antecedentes:

- Hipertensión arterial
- Anemia considerada de causa ginecológica
- Hipotiroidismo subclínico con anticuerpos antitiroideos levemente positivos en tratamiento con levotiroxina
- Bocio multinodular coloide conocido desde hacía 10 años. Inicialmente nódulo sólido heterogéneo en lóbulo derecho (LD) de 33 x 16 x 18 mm que en los años siguientes aumenta de tamaño y aparecen áreas líquidas en su interior. También aparece en la evolución nódulo quístico tabicado en lóbulo izquierdo (LI). La última ecografía evidenciaba imagen de aspecto sólido de 40 x 27 x 20 mm en LD que presentaba dos áreas líquidas en su interior e imagen de aspecto quístico, tabicada de 70 x 38 x 34 mm en LI.
- Se le habían realizado dos punciones 1) de nódulo sólido de LD: compatible con adenoma folicular al inicio 2) de ambos nódulos quísticos: compatibles con quistes coloides 6 años después.
- Amenorrea de 8 meses de evolución (menopausia)
- No antecedentes de ingesta de vitamina D, tiazidas o litio, neoplasia e inmovilización

Laboratorio de ingreso: Calcemia 25 mg/dl, que al repetirse da 19,4 mg/dl (VR 8,5-10,5), Calcio iónico 13 mg/dl (VR: 4,5-5,20), Fosfatemia 3,7 mg/dl (VR: 2,7-4,5), Urea 83 mg/dl, Creatinina 2,49 mg/dl, Fosfatasa alcalina 268 UI/L (VR: 80-280).



La hipercalcemia fue tratada con hidratación parenteral, pamidronato en infusión única de 90 mg y calcitonina subcutánea. Los niveles de calcemia disminuyeron progresivamente hasta normalizarse a la semana del ingreso (Figura 1) al igual que la urea y la creatinina. La hidratación puso en evidencia la anemia (Hb: 9,2 g/dl, Hto: 28%) y la mejoría de la función renal mostró la hipofosfatemia.

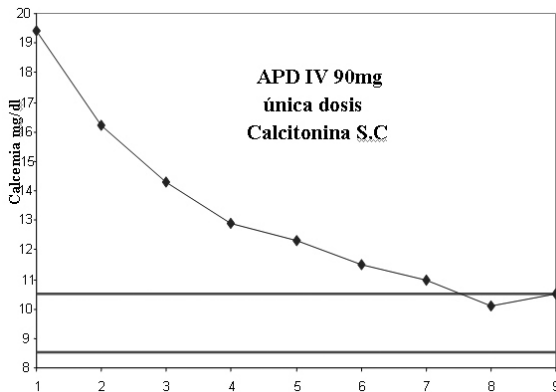


Figura 1. Niveles de calcemia luego de una única dosis de 90 mg de pamidronato IV y calcitonina subcutánea.

Se solicitó PTH, centellograma óseo y punción de médula ósea, siendo estos dos últimos negativos. Al tercer día se recibió PTH 1900 pg/ml (VR: 10-65) que confirmó el diagnóstico hiperparatiroidismo primario. Se solicitó centellograma con Tc^{99m}-Sestamibi que mostró hipercaptación paratiroidea bilateral asimétrica a predominio del lado derecho (Figura 2).

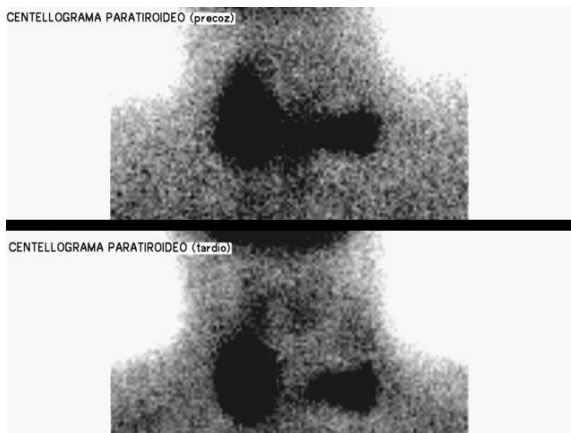


Figura 2. Centellograma paratiroideo con Tc^{99m}-Sestamibi. Se observan dos áreas hipercaptantes en lecho tiroideo, una en polo inferior derecho de forma ovoidea y otra en polo inferior izquierdo

Se sospechó que los nódulos considerados tiroideos podían ser paratiroides, por lo que se realizó punción de ambos nódulos para estudio citológico y bioquímico.

Nódulo derecho: evacuación de 4 ml de líquido citrino claro.

Nódulo izquierdo: evacuación de 16 ml de líquido pardo oscuro.

En ambos nódulos la evacuación fue parcial. Estudio citológico del líquido: ambos aspirados de similares características. En forma panorámica impresionaba tiroideo (Figura 3), pero no se observó coloide ni células tireofagocíticas. Se observaron grupos de células con abundante citoplasma y límites celulares definidos, algunos núcleos hipercromáticos y otros con cromatina granular (Figuras 4 y 5) que no correspondían a células foliculares tiroideas normales y que posteriormente se identificaron como paratiroides.

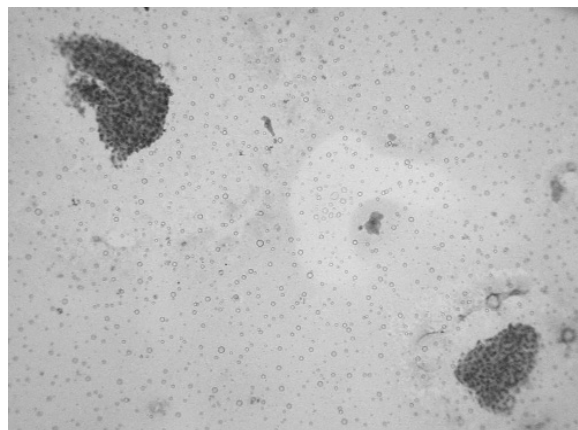


Figura 3. Citología con técnica de Papanicolau del líquido de punción. Panorámicamente impresiona tiroideo, pero no se observa coloide ni tireofagocitos (habituales en los líquidos de punción de los quistes tiroideos).

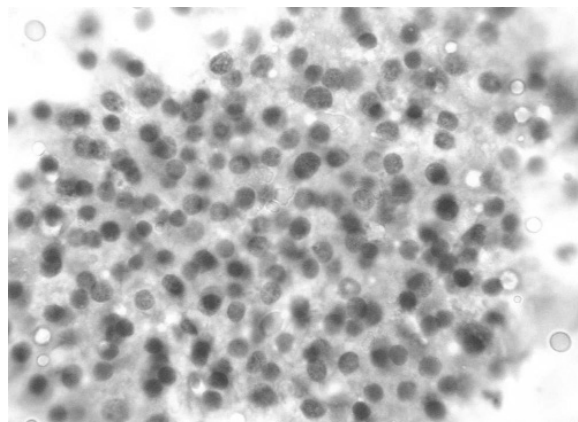


Figura 4. Se observan dentro del colgajo y en la periferia del mismo algunas células con límites.

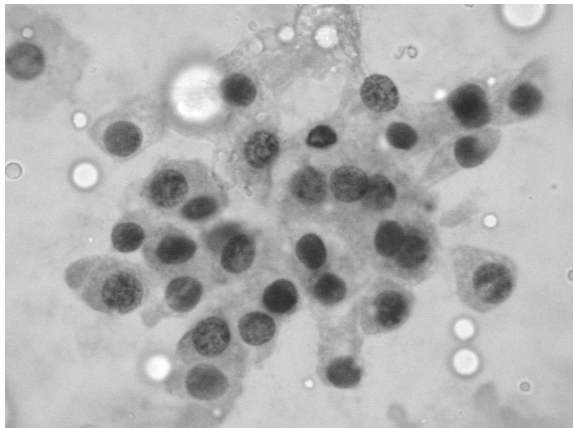


Figura 5. A mayor aumento se observan células con citoplasma amplio y límite celulares definidos. Algunos núcleos hiper cromáticos y otros con cromatina granular.



Figura 7. Corte parasagital derecho en secuencia T2. Se observa nivel líquido-líquido de diferentes intensidades (hiperintensa por agua en la parte superior y gris por presencia de deoxihemoglobina. Esta última por declive en la posición que se realiza el estudio se localiza en la parte inferior).

Dosaje de PTH: Nódulo derecho > 300.000 pg/ml y nódulo izquierdo 226.500 pg/ml. La RNM y ecografía realizadas en espera del dosaje de PTH en el líquido no pudieron aclarar el origen tiroideo o paratiroides de los nódulos quísticos (Figuras 6, 7 y 8).

La paciente no mostraba compromiso de órganos blanco, salvo de aumento de fosfatasa alcalina. Densitometría ósea por DEXA, Rx de cráneo, manos, clavículas, columna y

pelvis normales. TC de abdomen: no litiasis, nefrocalcinosis, quistes o tumores renales o suprarrenales.

Se indica exploración quirúrgica previo dosaje de AVM y catecolaminas que fueron normales. Cirugía: liberación y resección de tumor derecho de 3,5 cm e izquierdo de 6 cm. Ambos se encuentran dentro de procesos fibrosos, el izquierdo involucra al recurrente. Identificación de paratiroides superior D de aspecto normal que se desvasculariza y pre-

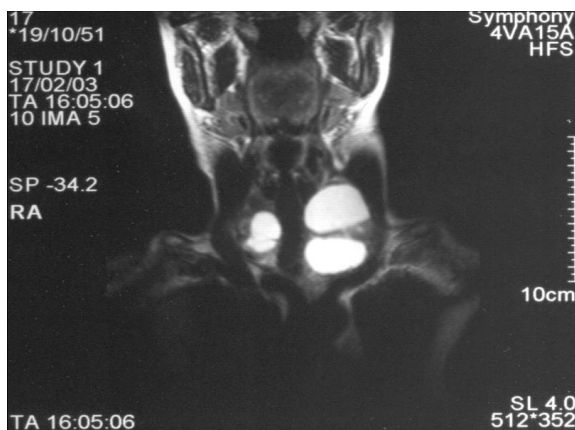


Figura 6. RNM en cortes coronales y secuencia T2. Se observan imágenes hiperintensas de señal líquida bilaterales. La izquierda es biloculada y de mayor tamaño. Se informaron localizadas a nivel de ambos lóbulos de la tiroides, pero correspondieron a paratiroides quísticas.



Figura 8. Corte parasagital izquierdo muestra la imagen hiperintensa de señal líquida biloculada.



Pozzo y col: Crisis hipercalcémica por adenomas paratiroides quísticos

via confirmación histológica se implanta en esternocleidomastoideo homolateral. Tiroi-des de aspecto normal.

Anatomía patológica

Macroscopía: nódulo izquierdo de 6 cm de diámetro mayor y 13 g de peso, al corte aspecto quístico biloculado, nódulo derecho de 3,7 cm en su diámetro mayor y 8 g de peso, al corte pardo amarillento y con sectores quísticos (Figura 9).

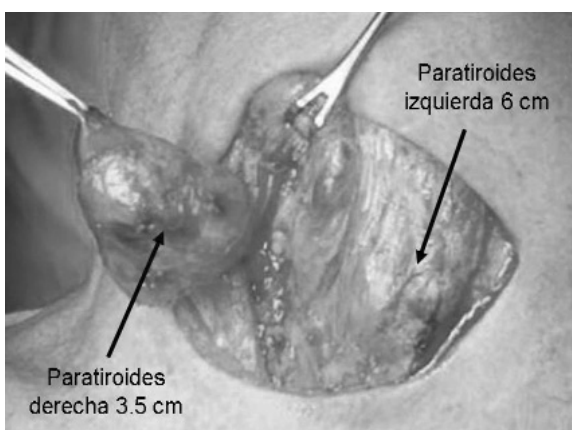


Figura 9. Exploración quirúrgica

Microscopía: ambos nódulos paratiroides constituidos por cúmulos de células paratiroides principales y aisladas acidófilas. Se disponen en forma general sólida que alterna con áreas microfoliculares. La luz de los folículos muestra material proteico. El tamaño de los folículos es variable hasta formar grandes cavidades quísticas. El estroma intratumoral y de la cápsula es fibrohialino parcialmente calcificado (Figura 10 y 11).

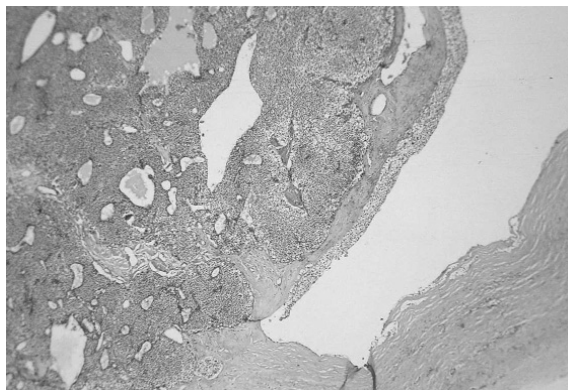


Figura 10. Anatomía patológica. A la microscopía se observa cúmulos de células paratiroides principales dispuestas en forma sólida alternando con zonas microfoliculares. El tamaño de los folículos es variable hasta formar grandes cavidades quísticas.

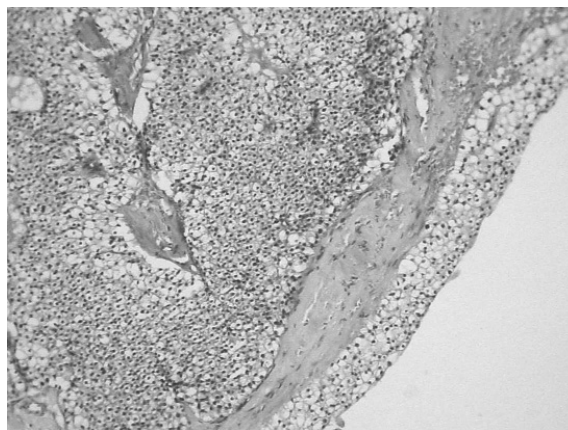


Figura 11. Microscopía muestra área sólida a mayor aumento con acúmulos de células principales y estroma fibrohialino.

Diagnóstico: adenomas paratiroides con extensa transformación quística.

Tabla 1. Evolución bioquímica postoperatoria y en los primeros 6 meses

	VR	Ingreso ↓ 9/2/03	Cirugía ↓ 18/2	24/2	Calcitriol+ Ca ↓ 28/2	12/3	Suspende medicación ↓ 27/3	20/6	21/7	15/9
Ca total (mg/dl)	8,5-10,5	25/19,4	10,5	8,5	7,6	9,6	8,9	10,4	8,8	10,1
Ca iónico (mg/dl)	4,5-5,2	13								5,56
PTHi (pg/ml)	10-65	1.900			235	94,3			108	65
Fósforo (mg/dl)	2,7- 4,5	3,7	1,6		2,8	2,7		2,9	2,2	2,8
F.A. (U/l)	80-280	268	454		1238		493	185	159	129
Creatinina (mg/dl)	0,5-1	2,49	1,29		1,19		1,05			1,15
25OHD (ng/ml)	>30	25						27,6		
CaU (mg/24 h)										94

↑ 1 semana ↑ 4 meses ↑ 7 meses

Ca: calcio; CaU: calcio urinario PTHi: parathormona intacta F.A.: fosfatasa alcalina 25OHD: 25-hidroxivitamina D

La paciente fue seguida durante los primeros 7 meses del postoperatorio, abandonando luego el seguimiento en nuestra institución. Pudieron rescatarse los datos de laboratorio realizados por la paciente en los 5 años pos-

teriores a la cirugía que muestran persistencia de hiperparatiroidismo. Los niveles de calcemia no superan 1 mg por encima del límite superior del método, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

	VR	4/3/04	22/7/04	24/4/06	19/3/07	10/3/08
Ca total (mg/dl)	8,4-10,2	11,2	10,3	10,9	11,0	11,2
Ca iónico (mg/dl)	4,5-5,2		5,74			
PTHi (pg/ml)	10-65	98,1	115	89,8	97,1	76,4
CaU (mg/24 h)			299			

Ca: calcio; **CaU:** calcio urinario **PTHi:** parathormona intacta

Conclusiones

La presentación de este caso tiene varios aspectos que merecen destacarse.

1) Crisis hipercalcémica como forma de presentación

Las neoplasias y el hiperparatiroidismo constituyen las causas más comunes de hipercalcemia, sumando entre ambas más del 90 % de los casos. En general el diagnóstico diferencial no es difícil. En su mayoría los hiperparatiroidismos primarios tienen hipercalcemias más leves y suelen ser asintomáticos o presentar síntomas crónicos como nefrolitiasis. En cambio los individuos con hipercalcemia asociada a neoplasia suelen presentarse enfermos y son más propensos a manifestar los síntomas clásicos del síndrome hipercalcémico, especialmente neurológicos. Las neoplasias suelen ser conocidas o clínicamente aparentes, no estableciendo dificultad diagnóstica. Menos frecuentemente una neoplasia oculta puede manifestarse con hipercalcemia y el hiperparatiroidismo primario con severa y brusca hipercalcemia (crisis paratiroidea) dificultando el diagnóstico diferencial. Las crisis hipercalcémicas de etiología paratiroidea se asocian en general a niveles de calcemia más elevados que en las causadas por neoplasia, en estas últimas los síntomas neurológicos aparecen con niveles menores. Probablemente ésto se deba a cierta tolerancia del sistema nervioso por exposición crónica

a la hipercalcemia en el hiperparatiroidismo. El dosaje de parathormona (PTH) es la clave del diagnóstico. La presencia de PTH elevada en presencia de hipercalcemia establece el diagnóstico. Prácticamente todas las demás causas de hipercalcemia cursan con PTH suprimida.

La decisión de tratar la hipercalcemia depende del nivel de calcio, de la presencia o no de síntomas y de la patología de base. La crisis hipercalcémica es una entidad aguda y grave, que si no es debidamente reconocida y tratada, puede producir la muerte por paro cardíaco, insuficiencia renal y/o complicaciones del coma. Calcemias mayores a 14 mg/dl requieren tratamiento más agresivo independientemente de los síntomas o signos de hipercalcemia.

El manejo de la hipercalcemia aguda incluye expansión del líquido extracelular, aumento de la excreción renal de calcio e inhibición de la resorción ósea.

La hidratación con solución salina, los bifosfonatos endovenosos (pamidronato y actualmente ácido zoledrónico que es el más potente disponible) y la calcitonina son suficientes en la mayoría de los casos.^{1, 2}

En la hipercalcemia producida por hiperparatiroidismo debe considerarse posteriormente la paratiroidectomía, ya que la hipercalcemia puede responder en menor magnitud que en las causas neoplásicas y la respuesta mantenerse por menor tiempo.

Nuestra paciente se presentó con crisis



Pozzo y col: Crisis hipercalcémica por adenomas paratiroides quísticos

paratiroidea (entidad casi excepcional en la actualidad), con escasos síntomas neurológicos a pesar de niveles de calcemia extremadamente elevados y tuvo una respuesta favorable al tratamiento médico.

2) Masas cervicales quísticas confundidas con bocio multinodular coloide

Los quistes paratiroides son lesiones localizadas en el cuello y mediastino superior poco comunes y frecuentemente asintomáticos. Los casos sintomáticos son muy raros y los síntomas incluyen: masa palpable en el cuello, signos de compresión (especialmente en los de localización mediastinal) y con menor frecuencia hipercalcemia y/o crisis paratiroidea. Pueden confundirse con nódulos tiroideos y probablemente en los casos asintomáticos haya subdiagnóstico.

Existen alrededor de 250 casos citados en la literatura.³⁻⁶

Se considera que los quistes paratiroides, igual que el carcinoma, son óptimamente evaluados por la TC y la RNM, especialmente en los de localización ectópica.⁷ En el caso descrito la RNM no pudo establecer el origen tiroideo o paratiroideo de los nódulos quísticos.

La punción aspiración con aguja fina es el procedimiento de elección en la evaluación de los nódulos tiroideos y su utilización es de práctica diaria. Pero es raro que una masa paratiroidea se punce con ese diagnóstico de antemano. Por lo tanto existe escasa familiaridad con las características citológicas de los aspirados paratiroides y la bibliografía referida a la misma es muy escasa. Existen algunos aspectos citológicos que orientan a la patología paratiroidea, pero el diagnóstico diferencial siempre es difícil.^{8, 9}

El líquido aspirado de los quistes paratiroides es en general claro y aspecto acuoso, lo cual ayuda al diagnóstico. En otras ocasiones el líquido es denso y pardo oscuro, similar al de los quistes tiroideos o bocios coloides.

La presencia de líquido claro, cristal de roca y citológicamente acelular es característico de los quistes paratiroides y su presencia debe guiar al dosaje de PTH en mismo.

La mayoría de los quistes no son funcionantes y se tratan con punción aspiración. Cuando

reciban puede repertirse la punción o plantearse la exéresis quirúrgica. El tratamiento de los quistes funcionantes es quirúrgico.

Se plantean diferentes orígenes de los quistes: acumulación gradual de líquido en glándulas normales creando quistes de retención, coalescencia de microquistes, degeneración quística de adenomas, vestigios productivos de canales de Kursteiner o quistes derivados de vestigios embriológicos de células primordiales paratiroides del tercero o cuarto arco branquial.

Los quistes paratiroides claros parecen ser una entidad diferente de la degeneración quística de los adenomas paratiroides, siendo los primeros generalmente no funcionantes y de origen embriológico y los segundos asociados a componente sólido, en los cuales el líquido es pardo oscuro, sanguinolento y cursan casi invariablemente con hiperparatiroidismo.¹⁰

Las crisis paratiroides han sido atribuidas en algunas ocasiones a la hemorragia de grandes adenomas.

El caso de nuestra paciente se encuentra dentro de la categoría de adenomas con degeneración quística, ya que siguiendo la evolución de los nódulos se ve claramente la transformación quística, al menos del lado derecho. Una nueva hemorragia puede haber desencadenado la crisis.

3) Diagnóstico diferencial con carcinoma paratiroideo

El carcinoma paratiroideo es responsable de menos de 0,5% de los casos de hiperparatiroidismo. Existen formas de presentación del mismo que deben hacer sospechar etiología maligna.^{11, 12}

- Hipercalcemia severa, casi siempre asociada a los síntomas típicos
- PTH extremadamente alta
- Masa cervical palpable
- Parálisis recurrencial
- Compromiso de órganos blanco: frecuente compromiso esquelético severo con dolor óseo y signos radiológicos clásicos de osteítis fibrosa quística, hoy excepcionales en el hiperparatiroidismo de etiología benigna.

- El compromiso renal y óseo manifiesto concomitante es inusual en el hiperparatiroidismo por adenoma.

Si bien el diagnóstico preoperatorio no es factible, es aconsejable tener alto nivel de sospecha para no perder la oportunidad de realizar resección completa en la primera cirugía. En muchas oportunidades se hace el diagnóstico en forma retrospectiva al aparecer recurrencia local y/o metástasis e hipercalcemia difícil de tratar.

Intraoperatoriamente la sospecha se basa en la adherencia o invasión del tumor a las estructuras vecinas. El tumor es en general sólido y de consistencia duropétreo. Cuando hay grosera invasión a los tejidos vecinos no hay dificultad diagnóstica, pero esto no siempre está presente. Como en otros tumores endócrinos, la diferenciación histopatológica es difícil. De los criterios descriptivos sugestivos pero no patognomónicos de carcinoma, los que mejor se correlacionan con la recurrencia son la invasión vascular y capsular.

Existe un cuadro de hiperparatiroidismo familiar asociado a tumores osificantes de mandíbula y maxilar. Esta puede asociarse a tumores uterinos, quistes renales bilaterales y tumor de Wilms. Esta entidad presenta hipercalcemias más severas que en el hiperparatiroidismo aislado, los adenomas paratiroides pueden ser quísticos y la incidencia de carcinoma es alta (15-20%).¹³ Está causado por la mutación de un gen de supresión multitumoral, el HTP2. Este gen codifica una proteína, la parafibromina, vinculada al desarrollo de tumores en paratiroides y maxilares.

La misma mutación ha sido hallada en casos de carcinomas paratiroides esporádicos.¹⁴ En nuestra paciente existían criterios preoperatorios de sospecha (a excepción de severo compromiso óseo y renal) y los adenomas estaban firmemente adheridos pero sin invasión a los tejidos vecinos. La ausencia de signos histopatológicos sugestivos, la evolución de por lo menos 10 años hasta el momento de la cirugía y la ausencia de hipercalcemia severa a los 5 años, hacen el diagnóstico de carcinoma poco probable.

4) Adenomas dobles versus hiperplasia adenomatosa asimétrica.

Se ha reportado la presencia de más de un adenoma hasta entre 1,7 y 11% de los hiperparatiroidismos primarios según distintas series. Existe debate acerca de si los adenomas dobles son una entidad diferente o representan hiperplasia paratiroidea en diferentes estadios evolutivos con glándulas de diferente tamaño.¹⁵⁻¹⁸

Esta diferenciación es importante porque impacta en la extensión de la resección y en el éxito de la cirugía. Es también importante para el cirujano la diferenciación macroscópica de glándulas hiperplásicas, ya que la biopsia por congelación de una pequeña muestra no suele ser diagnóstica.

Cuando se trata de adenomas quísticos la literatura se remite a series pequeñas o case reports.¹⁹⁻²³

De ellos se rescata

- Valores de calcio y PTH muy elevados
- Pueden presentarse como crisis paratiroidea
- Mayor tamaño y peso que los adenomas
- Frecuente localización ectópica.

En nuestra paciente se consideró que podía tratarse de adenomas quísticos como entidad separada de la hiperplasia. Si bien en el acto quirúrgico no pudo observarse la cuarta paratiroidea, la tercera (que tuvo que reimplantarse) fue macro y microscópicamente normal. La presencia de hipercalcemia en el seguimiento alejado no avala esta postura.

Resumen

Las masas paratiroides son fácilmente confundibles con las tiroideas. En el caso de nuestra paciente, la clínica y los múltiples estudios complementarios realizados durante varios años no permitieron sospechar la naturaleza paratiroidea.

La hipercalcemia fue el factor clave para avanzar en el diagnóstico. Las imágenes de ecografía y RNM no fueron concluyentes. El estudio citológico del líquido fue sugestivo. El dosaje de PTH en los líquidos de punción permitió arribar al diagnóstico en el preoperatorio.



Este caso se podría haber diagnosticado precozmente si se hubiese incluido la calce-
mia en el laboratorio.

(Recibido: mayo de 2008.
Aceptado: julio de 2008)

Referencias

1. Shane E, Irani D. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6th edition (Favus MJ et al, eds). Washington: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. Pp 176-80.
2. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6th edition (Favus MJ et al, eds). Washington: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. Pp 181-4.
3. Coelho DH, Boey HP. Benign parathyroid cyst causing vocal fold paralysis: a case report and review of the literature. *Head Neck* 2006; 28: 564-6.
4. Calandra D, Shah K, Prinz RA, et al. Parathyroid cysts: a report of eleven cases including two associated with hyperparathyroid crisis. *Surgery* 1983; 94: 887-92.
5. Ippolito G, Palazzo F, Sebag F, Sierra M, De Micco C, Henry JF. A single-institution 25-year review of true parathyroid cysts. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 13-8.
6. Ujiki MB, Nayar R, Sturgeon C, Angelos P. Parathyroid cyst: often mistaken for a thyroid cyst. *World J Surg* 2007; 31: 60-4.
7. Weber A, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid gland CT and MR imaging and correlation with pathological and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 1105-29.
8. Layfield L. Fine needle aspiration cytology of cystic parathyroid lesions. A cytomorphologic overlap with cystic lesions of the thyroid. *Acta Cytol* 1991; 35: 447-50.
9. Absher KJ, Truong LD, Khurana KK, Ramzy I. Parathyroid cytology: avoiding diagnostic pitfalls. *Head Neck* 2002; 24: 157-64.
10. Van Fossen VL, Edis AJ. Clear parathyroid cysts and hyperparathyroidism. *Am Surg* 1998; 64: 1226-8.
11. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485-93.
12. de Menezes Montenegro F, Tavares M, et al. Clinical suspicion and parathyroid carcinoma management. *Sao Paulo Med J* 2006; 124: 42-4.
13. Andrew A. Familial hyperparathyroid syndromes. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6th edition (Favus MJ et al, eds). Washington: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. Pp 185-7.
14. Shattuck TM, Välimäki S, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2003; 349: 1722-9.
15. Attie J, Bock G, Auguste LJ. Multiple parathyroid adenomas: report of thirty three cases. *Surgery* 1990; 108: 1014-20.

16. Tezelman S, Shen W, Shaver JK, et al. Double parathyroid adenomas. Clinical and biochemical characteristics before and after parathyroidectomy. *Ann Surg* 1993; 218: 300-7.
17. Bartsch D, Nies C, Hasse C, Willuhn J, Rothmund M. Clinical and surgical aspects of double adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1995; 82: 926-9.
18. Larian B, Alavi S, Roesler J, et al. The role of hyperplasia in multiple parathyroid adenomas. *Head Neck* 2001; 23: 134-9.
19. Nies C, Hasse C, Zielke A, et al. Cystic parathyroid gland adenomas: pathologic-anatomic variants of parathyroid gland adenomas or a separate disease entity? *Langenbecks Arch Chir* 1992; 377: 158-61.
20. Manouras A, Toutouzas K, Markogiannakis H, et al. Intracystic hemorrhage in a mediastinal cystic adenoma causing parathyrotoxic crisis. *Head Neck* 2008; 30: 127-31.
21. Ogus M, Mayir B, Dinckan A. Mediastinal, cystic and functional parathyroid adenoma in patients with double parathyroid adenomas: a case report. *Acta Chir Belg* 2006; 106: 736-8.
22. Gasparri G, Camandona M, Mullineris B, Raggio E, Vigna S, Dei Poli M. Acute hyperparathyroidism: our experience with 36 cases. *Ann Ital Chir* 2004; 75: 321-4.
23. Fahey TJ 3rd, Hibbert E, Brady P, Stiel J, Delbridge L. Giant double parathyroid adenoma presenting as a hypercalcaemic crisis. *Aust N Z J Surg* 1995; 65: 292-4.

ETIMOLOGÍAS ÓSEAS: FÉMUR

Femur en latín significaba muslo, pero pasó a designar el hueso articulado en el coxis y, en su parte inferior, con la tibia y el peroné. El adjetivo “femoral” corresponde a esta parte del cuerpo humano: “bíceps femoral”, “nervio femoral”, “arteria femoral”. Existía entre los romanos una curiosa asociación etimológica entre *femur* (muslo) –habría que tener en cuenta que

en un principio el enunciado era *femur*, *feminis*, no *femur*, *femoris*– con la palabra latina *femina*. De esto se hizo eco San Isidoro de Sevilla (560-636 d.C.) en sus Etimologías (11, 1, 106) cuando dice: *femora dicta quod ab ea parte a femina sexus viris discrepat*. Esto es, “los muslos (*femora*) se llaman así porque por esa parte el sexo de la hembra se diferencia del de los varones”.



IMÁGENES EN OSTEOLÓGÍA

PTH promueve la apoptosis en células epiteliales intestinales Caco-2:

PTH promotes apoptosis in Caco-2 intestinal epithelial cells.

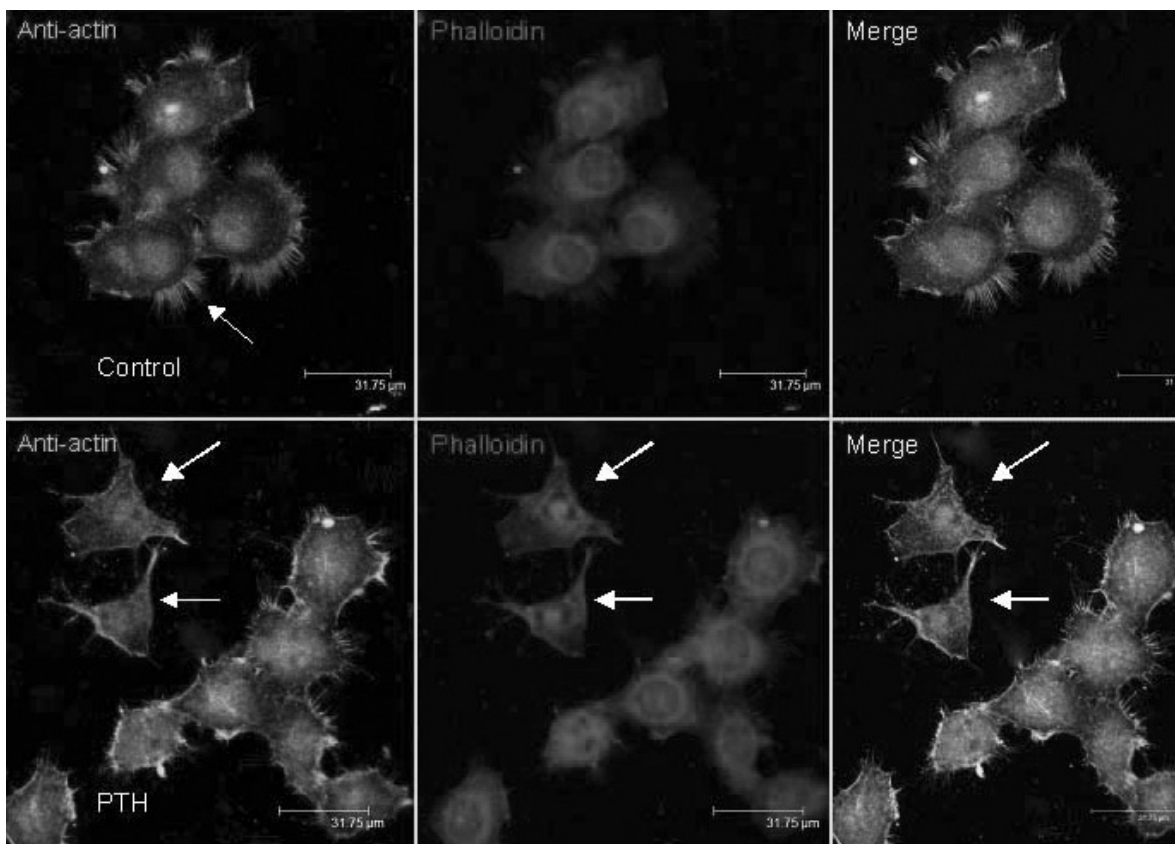
Claudia Gentili, Natalia Calvo, Ana Russo de Boland

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur

La hormona induce la desorganización de los filamentos de actina con cambios en la morfología celular, alteración de las conexiones célula-célula, externalización de fosfatidilserina en la membrana, condensación de la cromatina y fragmentación del ADN.

La imagen muestra la desorganización del citoesqueleto inducido por PTH (10^{-8} M; 72 horas). Las células fueron fijadas e incubadas

con el anticuerpo primario anti-actina o con faloidina. Luego se utilizaron los correspondientes anticuerpos secundarios conjugados con fluoróforos dirigidos contra el anticuerpo primario anti-actina (izquierda) o contra faloidina (centro) para visualizar la localización de los filamentos de actina por microscopía confocal. El tercer panel muestra la superposición de imágenes (merge, derecha).



COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Gabriela Picotto

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.

Hofbauer LC, Rachner T, Singh SK. Fatal attraction: why breast cancer cells home to bone. *Breast Cancer Res* 2008;10(4):101.

Las metástasis óseas son una complicación frecuente y severa de los tumores mamarios y se asocian a fracturas, dolor y disminución de calidad de vida de las pacientes. La mayoría de estas metástasis son osteolíticas, con evidencia histológica del aumento del número y actividad de osteoclastos. Desde hace mucho tiempo se sabe que los osteoclastos participan activamente en la destrucción ósea inducida por tumores. A su vez, las células tumorales producen un "factor activador de osteoclastos" que induce la resorción ósea y la liberación de otros factores desde la matriz ósea (PTHrP, IL-6, TGF- β) que actúan como factores de conservación tumoral. Un avance en el campo de la biología del hueso se produjo hace diez años¹ y fue la identificación de RANKL (activador del receptor del ligando NF-kB) como el factor inductor de osteoclastos. RANKL (también llamado OPGL, TRANCE u ODF), producido por osteoblastos, es un miembro de la familia de factores de necrosis tumorales (TNF) que se liga a su receptor (RANK), presente en los osteoclastos. La función de este factor es estimular el linaje, promover la maduración celular y prolongar la supervivencia de los osteoclastos, incrementando de esta manera la resorción ósea. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor soluble (no anclado a la membrana plasmática) producido también por los osteoblastos, que bloquea el ligado de RANKL a RANK y así bloquea la señal de diferenciación para los osteoclastos. Un amplio espectro de enfermedades óseas caracterizadas por aumento de la actividad de los osteoclastos como la osteoporosis, la artritis reumatoidea y las metástasis óseas, han sido relacionadas a una alteración del balance RANKL/OPG.

En 1999, se postuló que RANKL podría ser también el factor crítico expresado en las células tumorales mamarias que producía la activación de osteoclastos.² RANK se expresa constitutiva-

mente en la glándula mamaria normal y RANKL se induce durante el embarazo. Ambos son fundamentales para el desarrollo de la glándula para la futura lactancia. RANK y RANKL se expresan o pueden ser inducidos en muchas líneas celulares o cultivos primarios de células de cáncer de mama. Las lesiones óseas producidas en ratones susceptibles por inducción de tumores, pueden reducirse con análogos de OPG. Estos estudios sugieren que un incremento local de la relación RANKL/OPG es clave para el crecimiento en el hueso de metástasis mamarias y es un blanco potencial para una intervención terapéutica.

El sistema RANK/RANKL podría dirigir la migración preferencial de las células tumorales de mama hacia el hueso. Tomando en consideración la alta expresión constitutiva de RANK en distintos tipos de tumores mamarios, datos recientes sugieren que la expresión de RANK en las células de cáncer de mama determinaría si los tumores hacen metástasis en hueso, donde es abundante la expresión de su ligando correspondiente RANKL. Esta correlación expresión de RANKL vs. osteotropismo ha sido demostrada en distintos modelos de tumores murinos. El bloqueo del sistema con la administración externa de OPG redujo significativamente las lesiones tumorales en el esqueleto de estos animales.

En resumen, la interacción cáncer de mama y hueso se produciría mediante el sistema RANK/RANKL. La expresión de RANK le permite a las células tumorales migrar al hueso donde a su vez estimulan la expresión de RANKL a través de un contacto intercelular con osteoblastos. Esto crea un círculo vicioso: las células tumorales estimulan a los osteoclastos que degradan la matriz ósea liberando factores de crecimiento y citoquinas que a su vez le sirven al tumor como factores de supervivencia.



Qué podemos aprender de estos descubrimientos? El “ménage a trois” de células de cáncer de mama/ osteoblastos/ osteoclastos está ligado con el sistema RANK/ RANKL/OPG, lo que explicaría la migración preferencial hacia el hueso y el estímulo de su destrucción. Sería importante quizás evaluar a las pacientes con riesgo de metástasis identificándolas según la expresión de RANK en sus tumores primarios. Actualmente estas mujeres son tratadas con quimioterapia, radioterapia, bifosfonatos endovenosos o sus combinaciones. De ellos, sólo los bifosfonatos promueven la apoptosis de los osteoclastos. Recientemente se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal dirigido contra RANKL (denosumab) al que se evalúa en ensayos clínicos. El anticuerpo bloquea RANKL de manera similar a OPG. Se ha demostrado que disminuye la resorción ósea y el riesgo de fracturas³. Se necesitan más estudios a largo plazo para saber si nuestro conocimiento de la biología celular ósea y del sistema RANK/RANKL puede trasladarse a prevenir las metástasis óseas en mujeres que padecen cáncer de mama.

Referencias

1. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-76.
2. Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, et al. Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology* 1999; 140: 4451-8.
3. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25:4431-7.

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Ariel Sánchez

Centro de Endocrinología, Rosario

No hay duda de que cualquier tratamiento (preventivo o curativo) de la osteoporosis debe incluir un adecuado aporte de calcio y de vitamina D. Así se recomienda en las recientes Guías argentinas, que reflejan la posición de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.¹

Una cuestión aparte es si la suplementación con calcio y vitamina D tiene, *per se*, efectividad anti-fractura. Hace unos 5 años revisamos la evidencia disponible,² y si bien la respuesta a la duda planteada era positiva, la fuerza de la misma no era determinante y definitiva.

Quiero comentar acá un par de estudios recientes que se ocupan del tema.^{3, 4}

El primero es el trabajo de Nieves y col.,³ que analizaron el impacto de la suplementación con calcio y vitamina D en más de 76.000 mujeres americanas postmenopáusicas participantes en el estudio NORA (*North American Osteoporosis Assessment*). Ellas completaron un cuestionario a partir del cual se estimaron las ingestas de calcio (anterior y presente) y vitamina D, y la exposición solar. Unos tres años más tarde, más de 36.000 participantes contestaron otro cuestionario sobre nuevas fracturas ocurridas en ese período. El impacto del calcio y la vitamina D sobre el riesgo de osteoporosis y fracturas fue analizado por medio de regresión logística múltiple. La alta ingesta anterior de calcio dio un cociente de probabilidades (*odds ratio*, CP) de tener osteoporosis densitométrica periférica (SXA o DXA de dedo, antebrazo o talón) de 0,80, mientras que la alta ingesta corriente dio un CP de 0,75; asimismo, la alta ingesta de vitamina D dio uno de 0,73. Sin embargo, el riesgo de sufrir cualquier fractura a lo largo de los tres años (hubo 2.205 fracturas en ese lapso) no fue influenciado por la ingesta de calcio o vitamina D. Las mujeres que participaron en este

estudio eran de un buen nivel socioeconómico, y alrededor de un 20% consumían calcio en el rango actualmente recomendado. El resultado negativo de este estudio de cohorte se agrega a otros similares publicados en los últimos años.

El segundo artículo es un meta-análisis de estudios controlados, excluyendo aquéllos que incluían a sujetos menores de 50 años, o con osteoporosis secundarias, o que además tomaban otros fármacos para la osteoporosis, o que usaban sólo vitamina D.⁴ El análisis incluyó 29 estudios, representando casi 64.000 pacientes (92% mujeres, edad promedio 68 años). En 13 de los estudios se usó calcio en combinación con vitamina D. El punto final evaluado fue cualquier fractura (5 estudios), sólo la densidad mineral ósea –DMO– (12 estudios), y tanto fracturas como DMO (otros 12 estudios). En los 17 estudios que analizaron fracturas, el calcio solo o combinado con vitamina D disminuyó el riesgo fracturario en un 12%. En los 24 estudios que analizaron la DMO, el calcio disminuyó la tasa de pérdida ósea en la cadera y en la columna lumbar. Una buena tasa de cumplimiento (>80%) se asoció con una disminución de 24% de fracturas en cualquier sitio anatómico. El efecto tratamiento del calcio no fue afectado por el agregado de vitamina D, antecedentes de fractura previa, sitio de fractura, o sexo. Por el contrario, el efecto tratamiento del calcio fue favorablemente influenciado por la edad (> 70 años), baja ingesta previa de calcio, mayor suplementación con éste (≥ 1.200 mg/día) o con vitamina D (≥ 800 UI/día).

Dada la indudable importancia de ambos nutrientes (calcio y vitamina D) sobre la salud ósea, es notable que aún se discuta su eficacia antifracturaria. Un análisis del estudio WHI (*Women's Health Initiative*) –que comprendió 36.000 mujeres postmenopáusicas– publicado en 2006,⁵ concluyó

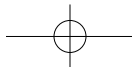


que el agregado de 1.000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D por día no sólo no protegía contra las fracturas, sino que incluso magnificaba el riesgo de nefrolitiasis. En el barullo que siguió a dicho estudio referente al riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben estrogenoterapia de reemplazo, se perdió el dato, tan pertinente para nosotros, de que las mujeres de mayor edad (> 60 años) que hacían suplementación cálcica y vitamínica tuvieron 29% menos fracturas de cadera que las controles. Este hecho ha sido remarcado por los mismos autores en una publicación posterior.⁶

Creo que no se harán en el futuro grandes estudios prospectivos para determinar sin lugar a dudas la eficacia antifractura del calcio y la vitamina D. Costarían muchísimo, y el bajo costo de estos suplementos los convierte prácticamente en “drogas huérfanas”, que no atraen la atención de las grandes firmas farmacéuticas. Pero me parece que tienen su lugar propio en el armamentario anti-osteoporótico –y no sólo como complementos de otros medicamentos más potentes–, sobre todo en la población añosa, que consume habitualmente una dieta hipocálcica, que sufre carencia de vitamina D, y que está institucionalizada.

Referencias

1. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis. *Actualiz Osteol* 2007; 3:117-36.
2. Sánchez A, Puche R, Zeni S, Oliveri B, Galich AM, Maffei L, et al. Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2002; 11:201-217, (Parte I). 2003; 12:14-29, (Parte II).
3. Nieves JW, Barrett-Connor E, Siris ES, Zion M, Barlas S, Chen YT. Calcium and vitamin D intake influence bone mass, but not short-term fracture risk, in Caucasian postmenopausal women from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Osteoporos Int* 2008; 19:673-9.
4. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:357-66.
5. Jackson RD, Lacroix AZ, Glass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83
6. Jackson RD, Shidham S. The role of hormone therapy and calcium plus vitamin D for reduction of bone loss and risk for fractures: lessons learned from the Women's Health Initiative. *Curr Osteoporos Rep* 2007; 5:153-9.



A.A.O.M.M.

XXV Reunión Anual Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

**"Bodas de Plata"
1983-2008**

**5-8 de noviembre de 2008
Regente Palace Hotel, Suipacha 964
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

Programa preliminar:

Tecnologías Complementarias en el Diagnóstico y

Seguimiento de las Enfermedades Metabólicas Óseas.

Tratamiento de las Fracturas Vertebrales

- 1) Tratamiento incruento de las fracturas vertebrales
- 2) Tratamiento quirúrgico de las fracturas vertebrales
- 3) Complicaciones a largo plazo de la vertebroplastia

Nuevos Tratamientos para la Osteoporosis

Agentes anti-catabólicos y anabólicos en hueso: mecanismos celulares y moleculares de acción
Osteocitos, esclerostina, y remodelamiento óseo

Hormona de Crecimiento y Hueso: Mitos y Realidades

Enfermedad Ósea y del Metabolismo Mineral en el Paciente con Insuficiencia Renal: Actualización

Consenso sobre Osteonecrosis de Mandíbula

Curso de Densitometría para Técnicos

Curso de Biología Molecular

Invitados extranjeros:

Paul D. Miller, MD

*Medical Director, Colorado Center for Bone Research, Lakewood,
Colorado, USA.*

Teresita M. Bellido, PhD

Professor, Dept. of Anatomy & Cell Biology, Adjunct Professor

Division of Endocrinology, Dept. of Internal Medicine

Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA

Auspicios

Sociedad Argentina de Nutrición

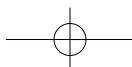
Sociedad Argentina de Reumatología

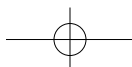
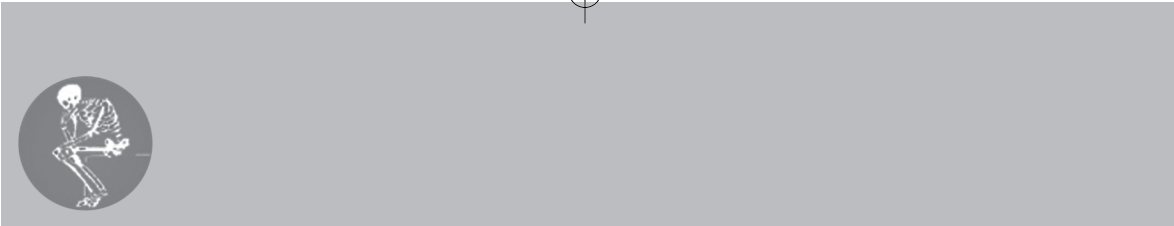
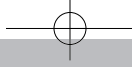
Sociedad Argentina de Pediatría

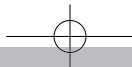
Sociedad Argentina de Investigaciones Odontológicas

Informes

Web: www.aaomm.org.ar **E-mail:** info@aaomm.org.ar







EVENTOS 2008

Nacionales

XVII Simposio Anual de la Fundación de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FOEMO) "Prevención de Osteoporosis en las distintas etapas de la vida"

10 de Octubre – 13.30 a 19.30hs. Centro Argentino de Ingenieros 1250, Ciudad de Buenos Aires.
Información: Sra. Laura Jofre. Tel/Fax: 5950-8972
foemo@ciudad.com.ar

Congreso de la Sociedad Argentina de Osteoporosis. SAO

6 al 8 de Agosto. Hotel Sheraton Libertador, Buenos Aires.
www.osteoporosis.org.ar

Congreso de FASEN (Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología).

3 al 6 de Septiembre. Bolsa de Comercio, Paraguay 755, Rosario.
ilsevg@ciudad.com.ar - www.fasen.org.ar

Internacionales

ASBMR 30th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research.

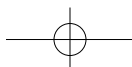
12 al 16 de Septiembre. Palais Des Congres. Montreal, Quebec, Canada.
www.asbmr.org

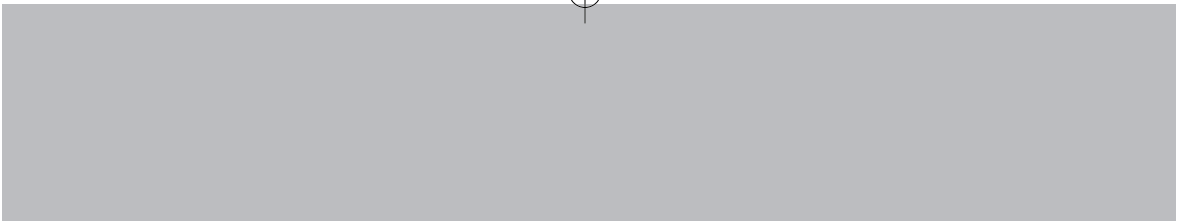
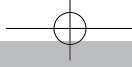
IOF International Osteoporosis Foundation - IOF World Congress on Osteoporosis.

3 al 7 de Octubre. Bangkok, Tailandia.
www.iofbonehealth.org/wco/2008/homepage.html

International Bone and Mineral Society- (IBMS).

15 al 18 de Octubre. Beijing, China.
www.chinamed.com.cn/icobr2008





MAEDICIONES
Somos parte de tu equipo.

