

Bisfosfonatos y fracturas atípicas de fémur

Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. N Engl J Med. 2011;364:1728-7.

Antecedentes: Recientemente se ha señalado la existencia de una posible relación entre el uso prolongado de bisfosfonatos y la aparición de fracturas subtrocantéreas y diafisarias atípicas de fémur.

Métodos: *Pacientes.* El estudio incluyó las 12.777 mujeres de 55 o más años de edad que habían sufrido una fractura de fémur en Suecia durante el año 2008. De ellas, 1.271 habían desarrollado una fractura subtrocantérea o diafisaria (CIE-10, códigos: S722 y S723). En la mayoría de estas pacientes (1.234) se pudieron revisar las radiografías digitales de las fracturas, observando que en 59 de ellas la fractura era atípica. Los datos sobre las características clínicas de esta población, así como sobre los tratamientos que estaban siguiendo, se obtuvieron del Registro Sueco Nacional de Pacientes.

Estudio de cohortes. Para estimar tanto los riesgos absolutos en las poblaciones tratadas y no tratadas, como el riesgo relativo de aquella en relación a ésta, se realizó un estudio de cohortes en que la población de referencia estuvo constituida por el millón y medio de mujeres de más de 55 años residentes en Suecia el año 2008, y la población expuesta por las 83.311 que recibieron bisfosfonatos durante este período de tiempo.

Estudio de casos y controles. Por otra parte, las 59 pacientes con fractura atípica se compararon con 263 pacientes que habían sufrido una fractura subtrocantérea o diafisaria no atípica (grupo control).

Resultados: *Estudio de cohortes.* El número de fracturas atípicas en las 83.311 mujeres que habían recibido bisfosfonatos fue de 46, y en las mujeres que no los habían recibido (1.437.820), fue de 13. Esto significa un riesgo anual absoluto en las primeras del 0,00055, y en las segundas del 0,0000090. Dicho en términos prácticos, la diferencia anual de riesgos absolutos es de 5 casos por 10.000 mujeres de más de 55 años, correspondiente a un NNH (número de mujeres que deben seguir tratamiento con bisfosfonatos durante un año para que se desarrolle una fractura atípica) de 2.000. El riesgo relativo ajustado por edad fue de 47,3 (25,6-87,3). Este valor fue distinto en las mujeres tratadas más de dos años (67) que en las tratadas menos de este tiempo (aproximadamente 18). También fue distinto en las mujeres que habían suspendido el tratamiento en el último año (42,9) que en las que lo habían hecho con anterioridad (en torno a tres).

Estudio de casos y controles. Habían recibido bisfosfonatos el 78% de las mujeres con fractura atípica, y solo el 10% de las pacientes con fractura no atípica, lo que supone una *odds ratio* (OR) ajustada de 33,3 (14,3-77,8). No se observaron diferencias entre las mujeres que habían recibido alendronato y las que habían recibido risedronato. El

riesgo de fractura atípica fue mayor en las pacientes que habían recibido bisfosfonatos durante más tiempo, con una OR de 1,3 (1,1-1,6) por cada 100 dosis diarias prescritas. En las pacientes tratadas más de dos años la OR fue de alrededor de 50, mientras que en las que habían recibido tratamiento menos tiempo se situó en torno a 10. Con la retirada del tratamiento disminuyó el riesgo en aproximadamente un 70% anual. La asociación entre fracturas atípicas y bisfosfonatos no fue mayor en los pacientes que recibieron corticoides.

Conclusiones: A pesar de que el riesgo relativo de fracturas atípicas en las pacientes tratadas con bisfosfonatos es alto (47 veces más que en las no tratadas), el riesgo absoluto es pequeño (5 por 10.000 enfermas tratadas durante un año).

Comentarios

Los autores analizan las características de las fracturas subtrocantéreas y diafisarias atípicas de fémur registradas en Suecia a lo largo de un año en las mujeres de 55 o más años de edad. Aunque la prevalencia de tratamiento con bisfosfonatos en las mujeres que desarrollan dichas fracturas atípicas es elevado (casi del 80%), el riesgo absoluto es pequeño (5 mujeres por 10.000 pacientes tratadas durante un año). A pesar de que con los datos proporcionados por este estudio no podemos conocer el número de fracturas evitadas por los bisfosfonatos, la capacidad de éstos para disminuir el riesgo de fracturas osteoporóticas en general (téngase en cuenta, por ejemplo, sus NNT respecto al conjunto de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera) hace suponer que la balanza riesgo/beneficio se desvía claramente a favor del segundo.

Además, el trabajo pone de manifiesto otra serie de aspectos como por ejemplo que el riesgo de fractura atípica es mayor en las pacientes que reciben bisfosfonatos durante más tiempo, lo que aconseja estar vigilantes cuando la duración del tratamiento se prolonga. Otro dato interesante es que la incidencia de fracturas atípicas no guardó relación con la coexistencia de otros procesos o de otros tratamientos, como los glucocorticoides o los inhibidores de la bomba de protones.

El presente trabajo viene a aportar más información acerca de la posible relación entre el uso de bisfosfonatos y el desarrollo de fracturas subtrocantéreas y diafisarias atípicas de fémur. En los últimos años se han descrito casos aislados y series de casos que sugieren esta posibilidad. Una debilidad de los mismos estaba proporcionada por el hecho de que en estos estudios el diagnóstico de fractura subtrocantérea o diafisaria se obtuvo a través de los códigos de ingreso, sin revisar las radiografías, por lo que se desconoce el porcentaje de pacientes que presentaban una fractura atípica. Por el contrario, en el presente trabajo se analizaron las radiografías digitales de la inmensa mayoría de las pacientes que sufrieron una fractura subtrocantérea o diafisaria de fémur a lo largo de un año en Suecia, clasificándose en típicas o atípicas según los criterios

publicados por la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral (J Bone Miner Res. 2010;25:2267-94). Esta circunstancia, así como el hecho de haber realizado un estudio a escala nacional durante un período de un año, avala los resultados obtenidos y constituye una de las fortalezas del trabajo.

J.M. Olmos Martínez, Grupo de Trabajo de Osteoporosis
Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario
Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, RETICEF,
Santander, España
Correo electrónico: miromj@humv.es

doi:10.1016/j.rce.2011.06.016

Vitamina D y prediabetes

Shankar A, Sabanayagam C, Kalidindi S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and prediabetes in subjects free of diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1114-9.
Shankar A, Sabanayagam C, Kalidindi S. Niveles séricos de 25 hidroxivitamina D y prediabetes en individuos no diabéticos. *Diabetes Care* 2011;34:1114-1119.

Objetivo: Analizar la relación entre los niveles séricos bajos de 25(OH)D y la presencia de prediabetes.

Diseño y métodos: Se analizaron 12.719 sujetos (52,5% mujeres), mayores de 20 años de edad y no diabéticos que participaron en el estudio NHANES III. Los niveles de 25(OH)D se dividieron en cuartiles ($\leq 17,7$; 17,8-24,5; 24,6-32,4 y $> 32,4$ ng/ml). Se definió la prediabetes como una concentración de glucosa de entre 140 y 199 mg/dl a las dos horas de una sobrecarga oral (intolerancia a la glucosa), o una glucemia basal en ayunas entre 110 y 125 mg/dl (glucemia basal alterada) o una HbA1c entre 5,7 y 6,4%.

Resultados: Los niveles bajos de 25(OH)D se asociaron con la presencia de prediabetes tras ajustar por la edad, el sexo, la raza, la estación del año, la región geográfica, el tabaquismo, la ingesta de alcohol, el IMC, la actividad física, el consumo de leche, la vitamina D en dieta, la presión arterial, los niveles de colesterol y de proteína C reactiva séricos, y la tasa de filtrado glomerular. Comparado con el cuarto cuartil (referencia) de 25(OH)D, la *odds ratio* de prediabetes asociada con el primer cuartil fue de 1,47 (IC 95%: 1,16-1,85; $p = 0,001$ para la tendencia). Estos resultados se mantuvieron en los análisis por subgrupos, incluyendo el género, la hipertensión y las categorías del IMC.

Conclusiones: Los niveles bajos de 25(OH)D se asociaron con la presencia de prediabetes en una muestra representativa de la población estadounidense adulta.

Comentario

La prediabetes es un estadio precoz en el continuo hiperglucemia/diabetes que define un incremento del riesgo de

desarrollar diabetes mellitus. Además, es bien conocido que las medidas encaminadas a la modificación de los estilos de vida e incluso el inicio de un tratamiento farmacológico durante el estadio de prediabetes puede retrasar o prevenir el desarrollo de diabetes franca. Por ello, es importante identificar las variables que pueden favorecer la aparición de diabetes mellitus.

Algunos estudios experimentales han señalado que la insuficiencia de vitamina D disminuye la síntesis y secreción de insulina. Un metanálisis reciente ha mostrado que los pacientes con niveles más altos de 25(OH)D presentaban una menor incidencia de diabetes tipo 2 que los individuos con niveles inferiores (Pittas AG, et al. Ann Int Med. 2010;152:307-14). Sin embargo, la suplementación con vitamina D no tuvo ningún efecto en la glucemia ni en la incidencia de diabetes, por lo que los autores concluyen que con los datos disponibles hasta el momento, la evidencia de una relación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y la diabetes es insuficiente.

El estudio de Shankar et al., es el primero que demuestra una asociación entre los niveles séricos bajos de 25(OH)D y la presencia de prediabetes, independiente de los factores de confusión relevantes. Sin embargo, esta relación parece dependiente de la raza, puesto que solo se observó en sujetos de raza caucásica, lo que sugiere una mayor sensibilidad de esta población a la deficiencia de 25(OH)D. El estudio tiene, no obstante, algunas limitaciones metodológicas que merece la pena considerar. En primer lugar, es un estudio transversal, por lo que no podemos establecer ninguna relación de causalidad entre las variables estudiadas. Por otra parte, no se han tenido en cuenta los niveles séricos de parathormona, ni tampoco si los pacientes tomaban suplementos orales de vitamina D (solo se analizaron los aportes dietéticos de la vitamina D). Finalmente, los coeficientes de variación del radioinmunoensayo de la 25(OH)D fueron elevados, en especial para los valores inferiores de vitamina D, por lo que no se puede descartar errores en la clasificación de los sujetos en los distintos cuartiles.

Sobre la posible etiopatogenia de la asociación prediabetes y niveles bajos de 25(OH)D, algún trabajo ha sugerido que el tratamiento con 25(OH)D₃, se asocia a una mayor sensibilidad a la insulina y por lo tanto, a una menor progresión de la insulinresistencia.

Respecto a la vitamina D restan aún muchas incógnitas que resolver, como por ejemplo, ¿cuáles son sus niveles séricos óptimos desde el punto de vista cardiovascular?, ¿los suplementos de vitamina D pueden prevenir o