

## Revisión sistemática y metaanálisis sobre la efectividad del uso de alendronato, en el control del avance de la osteoporosis en pacientes adultos con trauma raquímedular

### *Systematic review and meta analysis of the effective use of alendronate, in control of osteoporosis in adult patients with spinal cord injury*

Andrés Zamora Lara, Catalina Gómez, Henry Oliveros

#### RESUMEN

Recibido:  
20 de septiembre de 2012

Aceptado:  
11 de octubre de 2012

Autores:  
Andrés Zamora Lara  
Aspirante al título de Medicina  
Física y Rehabilitación,  
Universidad de La Sabana.  
Bogotá, Colombia.

Catalina Gómez  
Médico especialista en Medicina  
Física y Rehabilitación,  
Coordinadora del posgrado  
Medicina Física y Rehabilitación,  
Universidad de La Sabana.  
Bogotá, Colombia.

Henry Oliveros  
Asesor metodológico,  
Médico especialista  
en Anestesiología  
y Cuidado Intensivo.  
Magíster en Epidemiología.  
Docente de la Universidad  
de La Sabana.  
Bogotá, Colombia.

Correspondencia:  
andres.zamoralar@yahoo.com

Conflictos de interés:  
Ninguno

**Justificación:** Se calculan en cerca de cuarenta los casos de trauma medular por millón de habitantes en EE. UU., con consecuente alteración en la microarquitectura ósea de manera temprana en áreas sublesionales y riesgo de fractura que aumenta 2% cada año, con una prevalencia de fracturas estimada en 34%. En la literatura no hay consenso sobre el manejo farmacológico para la osteoporosis, por lo cual decidimos realizar una revisión sistemática para el uso del alendronato en paciente adulto con trauma raquímedular (TRM).

**Objetivo:** Realizar una revisión sistemática y metaanálisis de estudios con alendronato, determinando la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico en la progresión de la osteoporosis de los pacientes adultos con TRM cuando se compara con la terapia estándar.

**Método:** Se realizó una búsqueda de estudios clínicos aleatorizados y controlados en bases de datos, utilizando los términos «spinal cord injury, alendronate, bone loss, bone mineral density, osteoporosis y DEXA». La intervención con alendronato y calcio fue evaluada en un total de tres artículos, mediante el análisis estadístico realizado con el *software* Comprehensive MetaAnalysis 2.0. El T-Score para columna lumbar y miembros inferiores al inicio del tratamiento y a los seis meses del grupo control y experimental fue tomado para obtener las diferencias de las variables.

**Conclusión:** La alta heterogeneidad de los artículos (> 90%) no permite realizar una combinación de los mismos; la terapia con alendronato es efectiva y segura en la disminución de la pérdida de la DMO y este efecto se mantiene hasta seis meses después de suspender el tratamiento. El uso de manera rutinaria de calcio como única terapia en los pacientes con trauma medular no es efectivo para la disminución o prevención de la osteoporosis.

**Palabras clave:** traumatismos de la médula espinal, osteoporosis, alendronato, densidad ósea.

## ABSTRACT

**Justification:** It is estimated that the annual incidence of spinal cord injury cases is about 40 per million population in the U.S., with consequent early alteration in bone microarchitecture in sublesional areas and that the fracture risk increases 2% each year, with a prevalence of fractures estimated at 34%. Is not much consensus on the pharmacological management of osteoporosis in the literature, it has been decided to conduct a systematic review of the use of alendronate in adult patients with spinal cord injury (SCI).

**Objective:** To conduct a systematic review and meta-analysis of alendronate studies in order to determine the efficacy and safety of pharmacological therapy on the progression of osteoporosis in adult patients with SCI compared with standard therapy.

**Method:** A research was done on randomized controlled trials, using terms such as "spinal cord injury, alendronate, bone loss, bone mineral density, osteoporosis, DEXA". The intervention with alendronate and calcium was evaluated in a total of 3 articles. By statistical analysis performed with the Biostat Comprehensive MetaAnalysis 2.0. The control and experimental group were taken in order to evaluate the T-Score for lumbar spine and lower limbs at the beginning of the treatment and then after 6 months, to obtain the differences of the variables.

**Conclusion:** The high heterogeneity of the items does not allow a combination thereof. Alendronate therapy is effective and safe in reducing loss of BMD and this effect was maintained for 6 months after stopping treatment. The routinely use of calcium as monotherapy in patients with SCI is not effective in terms of reduction or prevention of osteoporosis.

**Keywords:** spinal cord injury, osteoporosis, alendronate, bone density.

## INTRODUCCIÓN

El TRM se describe como una lesión mixta del componente óseo y neurológico de la columna vertebral, que produce alteración de las funciones motoras, sensitivas y autonómicas, cuya etiología es por accidentes de tránsito en 40 y 50%; violencia, 14%, principalmente por heridas por arma de fuego; caídas, 28%; accidentes deportivos, 8%; otras causas, 6%. Su incidencia va entre 15 y 40 casos por millón de habitantes, estimándose así entre diez mil y doce mil casos nuevos de paraplejía o cuadriplejía por lesión medular. De esta manera el TMR se convierte en un problema de salud pública, ya que en un gran porcentaje afecta a población en edad productiva entre la segunda y tercera décadas de vida. Es más frecuente en los hombres que en las mujeres, en relación de 4:1; dicha relación se ha mantenido constante en las tres últimas décadas. Los costos anuales que genera el TRM por cada paciente,

según el Centro de Estadísticas Nacionales de Lesiones de Médula Espinal de Birmingham, Alabama, EE. UU., están calculados en un promedio anual de \$69.204 dólares para el 2012, pero esta cifra puede variar de acuerdo con la severidad de la lesión. La intensidad y gravedad del daño causado depende del nivel de la columna en el que se presente la lesión; son más frecuentes la tetraplejía incompleta (34%), la paraplejía completa (23%), la tetraplejía completa (18%) y la paraplejía incompleta (18%)<sup>1</sup>.

La osteoporosis, como condición patológica asociada al trauma raquímedular, se caracteriza por un deterioro en la microarquitectura del hueso, que magnifica la fragilidad esquelética incrementando el riesgo de fractura. La desmineralización ocurre por debajo del nivel de la lesión, predomina en el hueso trabecular de los huesos largos como la porción distal del fémur y proximal de la tibia<sup>2</sup>.

La falta de carga sobre los huesos no es el único factor predisponente para la osteoporosis; los cambios a nivel de la regulación del sistema nervioso simpático inducen a un estasis vascular secundario a las alteraciones vasomotoras, lo cual altera el intercambio gaseoso y de los nutrientes, promoviendo la formación de los osteoclastos, acelerando el proceso de la resorción, dando como resultado un mayor número de superficie erosionada. Si se cuantifican los marcadores bioquímicos óseos (hidroxiprolina o deoxiprolina), la resorción aumenta continuamente desde la primera semana hasta las semanas 10 a 16, con valores que sobrepasan hasta diez veces el límite superior de lo considerado como normal<sup>3,4</sup>.

Adicionalmente se presenta estado de hipercalcemia como complicación metabólica del TRM en su fase aguda, incrementándose en los primeros diez días, llegando a un pico máximo en el sexto mes. Se presenta disminución en los niveles de la hormona paratiroidea (PTH), lo cual depende del nivel neurológico del trauma, siendo mayor en los pacientes con niveles altos de lesión como consecuencia de la hipercalcemia. Después de un año de lesión, los niveles de la PTH aumentan por encima del rango normal de referencia, provocando una mayor resorción ósea; además hay un descenso de hasta un 60% en la vitamina D, exacerbando la pérdida de hueso.

La incidencia del riesgo de fractura en los pacientes con trauma medular es reportada entre el 1 y el 7%, y aumenta 2% cada año, con ejercicios de estiramientos, traslados o incluso con el uso de estimulación eléctrica funcional<sup>3</sup>.

Su detección radiológica es temprana, llegando a verse en las primeras seis semanas mediante la prueba estándar que es la densitometría ósea (DEXA), la cual puede reportar cerca del 4% de disminución del contenido mineral por mes en el hueso trabecular y hasta el 2% por mes en el hueso cortical.

El uso de los bifosfonatos como el alendronato, el etidronato y el pamidronato es una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de la osteoporosis, ya que estos medi-

camentos inhiben los osteoclastos y a largo plazo los reducen en número, disminuyendo de esta manera la resorción ósea. El alendronato ha demostrado superioridad ante los demás bifosfonatos y se convierte en una muy buena alternativa de manejo, por su seguridad y eficacia. Idealmente el tiempo de duración del tratamiento debe ser prolongado para una evaluación más precisa de la DMO. Se apoya esta hipótesis en los resultados del «Fosamax International Trial», en el cual, en tres meses de tratamiento para mujeres posmenopáusicas, se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en los marcadores bioquímicos y la DMO medida con DEXA.

En el manejo de la osteoporosis de pacientes con lesión medular no hay un protocolo estándar para terapia o estrategia de prevención. Se reporta que solo 19% de los casos son detectados rutinariamente y hasta en el 80% de los casos el diagnóstico se hace después de una fractura<sup>3,5</sup>. La DMO puede ser evaluada por ultrasonido cuantitativo de calcáneo<sup>6</sup>; este es un método de bajo costo y sin exposición a radiación.

La prueba de oro es la DEXA; sin embargo, no proporciona información sobre la calidad del hueso; en muchos casos el riesgo de fractura es mayor que el reportado por este examen. Tiene desventajas como son el alto costo, la necesidad de un equipo especializado y la dificultad de extrapolar los parámetros basados en el riesgo de fractura de cadera a otras partes del esqueleto como el carpo y la columna lumbar<sup>3,7,8</sup>.

Las mediciones realizadas son el contenido mineral óseo en gramos y el área proyectada del sitio anatómico en centímetros cuadrados (cm<sup>2</sup>), expresando de esta manera la DMO en (g/cm<sup>2</sup>)<sup>7</sup>. Los resultados se proporcionan como desviación estándar (DE) a través de T-score y Z-Score. El T-Score describe la diferencia entre la DMO del paciente y la del grupo de referencia para una persona joven en lugar de una persona de la misma edad que el paciente. Los valores de Z-Score pueden ser utilizados para comparar una medición a un valor de referencia, siendo el Z-Score el número de

DE que varía la DMO con respecto al valor medio del grupo de referencia que por lo general se compone de personas de la misma edad y sexo; a veces la raza y el peso también son tomados en cuenta. La OMS ha definido osteopenia con valores de T-Score entre -1 y -2,5 DE y osteoporosis con valores de T-Score iguales o inferiores a -2,5 DE. Los resultados se presentan como valores numéricos de T-Score y Z-Score y por una curva gráfica normalizada por sexo y edad. Esta definición se aplica a las mediciones hechas en la columna lumbar, el fémur proximal y el antebrazo. En TRM el fémur distal y la tibia proximal son las partes con mayor pérdida de la DMO y fracturas frecuentes; podrían utilizarse para predecir el riesgo de fractura, pues son sitios anatómicos sensibles para el seguimiento de la eficacia del medicamento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios clínicos controlados que evaluaron el tratamiento con alendronato en los pacientes adultos con TRM. En la estrategia de búsqueda se incluyeron las siguientes palabras claves: *spinal cord injury*, *alendronate*, *bone loss*, *bone mineral density*, *osteoporosis* DEXA, en las siguientes bases de datos: *Medline*, *Embase*, *Lilacs*, *Cochrane* y *PubMed*, sin restricción de idiomas a partir del año 1995 hasta la semana 20 del año

2012. Se seleccionaron ensayos clínicos, controlados, aleatorizados, que incluyen pacientes adultos con TRM de cualquier etiología, a cualquier nivel y de ambos sexos que recibieron terapia farmacológica con alendronato como parte de un grupo experimental (gráfico 1).

El estudio fue realizado de acuerdo con los estándares de calidad incluidos en el documento Quórum, se excluyeron estudios que incluían pacientes con osteoporosis previa al TRM, pacientes con menopausia, pacientes pediátricos, estudios que no tengan datos de densidad ósea obtenidos a través de técnica estándar o que no incluían el manejo con alendronato dentro de su intervención. El desenlace a estudiar fue la evaluación de los niveles de la densidad mineral ósea medida con DEXA en los grupos experimental y control, en periodos de tiempo establecidos en cada protocolo de los estudios revisados, comparándolos con los niveles de la DMO con DEXA realizados antes de la intervención con alendronato. Luego de revisar los estudios se encontró que los tres que cumplían los criterios de inclusión tenían como tiempo común de medición el sexto mes, por lo tanto es este el resultado a utilizar junto con la medida inicial.

De manera independiente cada investigador realizó una primera selección de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión basados en los títulos y *abstracts*. Las diferencias fueron dirimidas por consenso.

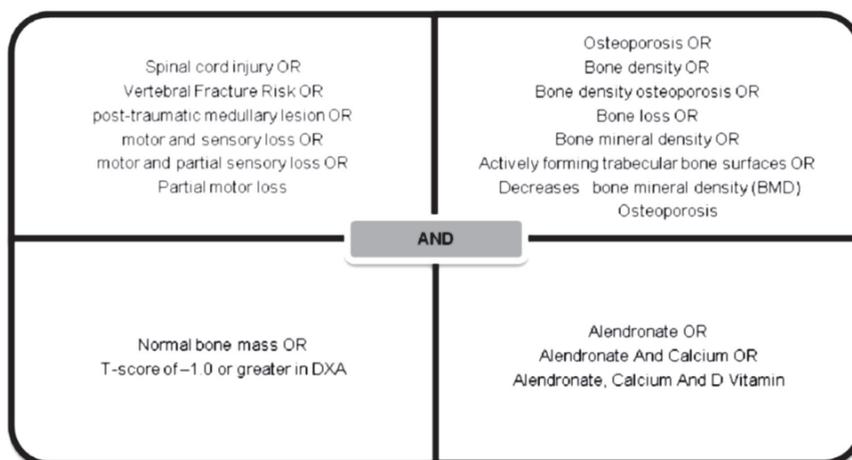


Gráfico 1.

Una segunda selección fue realizada sobre la base de los criterios de inclusión y evaluación del texto completo de los estudios, para luego proceder a la extracción de la información de cada uno de los estudios con los formularios que fueron creados para este fin.

Para la evaluación de la calidad de los artículos seleccionados se aplicó la escala Jadad; de la misma manera se utilizó la Escala Grade, como análisis individual de cada artículo.

## RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Encontramos un total de 307 artículos; 291 de ellos no cumplieron con los criterios de inclusión; 16 fueron seleccionados en una primera revisión, de los cuales se descartaron 13 por no cumplir con los criterios de inclusión; un total de 3 artículos fueron seleccionados para el metaanálisis.

Las características de los estudios elegidos se observan a continuación (ver tabla 1).

La medida que se tomará de base para comparar los desenlaces y llevar a cabo el modelo

son los resultados en las variaciones de la DMO de los grupos control y experimental, en cada uno de los artículos estudiados, en mediciones iniciales y del sexto mes. El análisis estadístico se realizó con el *software* Comprehensive MetaAnalysis 2 de Biostat. 14 North Dean Street, Englewood, NJ 07631 USA.

La evaluación de la heterogeneidad fue realizada mediante la Q de Cochran; su valor fue muy alto (> 90%); las posibles fuentes de dicho resultado son: inadecuado tamaño en las muestras; diferencias en los tiempos de inicio del tratamiento, encontrando así que Gilchrist (2007) inicia el manejo 10 días después del TRM, Zenhder (2004) y Moran de Brito (2005) en una media de 10 y 50 meses después del TRM, respectivamente; y diferencias en los tiempos definitivos para la medición de los resultados del tratamiento, ya que la medición final que encontramos en los estudios difiere entre el sexto mes, el mes 18 y el mes 24: los tamaños de la muestra, severidad de la lesión parcial vs. total, tiempo de administración del alendronato. Se propuso realizar estratificaciones a nivel de población, tratamientos y/o desenlaces buscando una disminución en el porcentaje de heterogeneidad;

Tabla 1. Características de estudios elegidos.

Autor, año, Ref	Población	N	Alendronato/ Dosis/ Frecuencia de admón.	Intervención en grupo control	Desenlaces	Comentarios
N. L. Gilchrist, C. M. Frampton, R. H. Acland et al., 2007	Adultos con TRM agudo < 10 días clasificados con la escala ASIA	31	70 mg semanal por 1 año.	Placebo	Después de 12 meses se encontró una diferencia de 5,3 % en la masa ósea corporal y de 17,6 % en cuello de fémur en los pacientes de placebo vs. Alendronato.	El alendronato en dosis de 70 mg semanal previene la pérdida de la densidad ósea; no se asoció con efectos adversos.
CM Moran de Brito, LR Battistella, ET Saito y H Sakamoto, 2005	Adultos con TRM crónico > 6 meses, clasificados con la escala ASIA (A, B, C)	19	10 mg alendronato/ 1 gr de calcio diario por 6 meses.	1000 mg calcio/día	Se evaluó la densidad ósea con DEXA en columna lumbar, miembros inferiores y superiores al inicio del tratamiento y al final el grupo de alendronato a los 6 meses presentó mejoría de la densidad ósea en mayor medida en miembros superiores.	El efecto del alendronato sobre la densidad ósea fue positivo, se considera herramienta potencial para el tratamiento de la osteoporosis en la población con trauma medular.
Yvonne Zehnder, Simone Risi, Dieter Michel, et al., 2004	Adultos con TRM crónico > 1 año, clasificados con la escala ASIA (A, B)	65	10 mg alendronato/ 500 mg de calcio/ diario por 24 meses.	500 mg calcio/día	La densidad mineral ósea se mantuvo estable con respecto a los valores iniciales del estudio en diáfisis y epífisis de tibia, radio distal y cadera. Aumento en columna lumbar en ambos grupos. Los marcadores de resorción ósea disminuyeron significativamente en el grupo experimental.	Alendronato a 10 mg/día por 24 meses puede disminuir la resorción ósea medida por debajo del sitio de la lesión en hueso cortical y trabecular.

sin embargo, esto no fue posible debido al bajo número de estudios con los que se estaba trabajando.

## ANÁLISIS DE DATOS

Para realizar el análisis de datos en Comprehensive Meta-Analysis, se utilizaron los valores informados de la DMO para columna lumbar y miembros inferiores en T-Score a los 0 y 6 meses y sus desviaciones estándar tanto en el grupo intervenido con alendronato como en el grupo control que recibió la terapia estándar que presentan los artículos de Moran de Britto y Gilchrist; en el caso del artículo de Zehnder, cuyos resultados están dados en Z-Score, se convertirá dicho valor a T-Score a través de la siguiente fórmula:  $T\text{-score} = Z\text{-score} + \text{Reference T-score}^{11}$ .

Convertidos todos los resultados a T-Score (tablas 2 y 3), se obtuvo la diferencia para cada grupo restando el valor de T-Score de los 0 meses a la T-Score de los 6 meses (gráfico 2, tablas 4 y 5), obteniendo las diferencias de los estimativos puntuales; luego se procedió a calcular la varianza combinada para el cálculo de diferencias en variables apareadas por tratarse de dos mediciones en la misma población.

Tabla 2. Conversión de Z-Score a T-Score de columna lumbar.

Columna lumbar			
Zenhder	Z - Score	T - Score esperado	T - Score
Mes 0 (Gr. Control)	1,107	-0,37	0,737
DE	0,028	-0,37	-0,342
Mes 6 (Gr. Control)	1,126	-0,37	0,756
DE	0,03	-0,37	-0,34
Mes 0 (Gr. Experiment)	1,139	-0,37	0,769
DE	0,037	-0,37	-0,333
Mes 6 (Gr. Experiment)	1,167	-0,37	0,797
DE	0,038	-0,37	-0,332

Tabla 3. Conversión de Z-Score a T-Score de columna lumbar.

Miembros inferiores			
Zenhder	Z - Score	T - Score esperado	T - Score
Mes 0 (Gr. Control)	0,693	-0,37	0,323
DE	0,017	-0,37	-0,353
Mes 6 (Gr. Control)	0,681	-0,37	0,311
DE	0,016	-0,37	-0,354
Mes 0 (Gr. Experiment)	0,732	-0,37	0,362
DE	0,037	-0,37	-0,333
Mes 6 (Gr. Experiment)	0,738	-0,37	0,368
DE	0,037	-0,37	-0,333



Gráfico 2. Creado por el autor.

Obtuvimos las diferencias de los dos grupos en relación con las diferencias intragrupo; esta vez se calculó la varianza combinada para muestras independientes (tablas 6 y 7).

Cálculo de la desviación estándar para grupos pareados o antes y después:

$$V_D = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} S_{pooled}^2$$

$$S_{pooled}^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Tabla 4. Delta de T-Score para columna lumbar.

Columna lumbar									
Estudio	Grupo control				Grupo experimental				Delta delta
	n	T Score_0	T Score_6	Delta T Score	n	T Score_0	T Score_6	DELTA T Score	
Glichrist	16	1,178	1,157	-0,021	15	1,196	1,231	0,035	0,056
Moran de Britto	8	0,74	-0,9	-1,64	9	-0,59	0,45	1,04	2,68
Zenhder	26	0,737	0,756	0,019	29	0,769	0,797	0,028	0,009

Tabla 5. Delta de T-Score para miembros inferiores

Miembros inferiores									
Estudio	Grupo control				Grupo experimental				Delta delta
	n	T Score_0	T Score_6	Delta T Score	n	T Score_0	T Score_6	DELTA T Score	
Glichrist	16	1,408	1,3	-0,108	15	1,364	1,327	-0,037	0,071
Moran de Britto	8	3,1	-3,2	-6,3	9	-3,71	3,73	7,44	13,74
Zenhder	26	0,323	0,311	-0,012	29	0,362	0,368	0,006	0,018

Tabla 6. Varianza y error estándar de columna lumbar

Columna lumbar			
Estudio	Media	Error estándar	Varianza
Glichrist	0,056	3,16E-02	0,001
Moran de Britto	2,68	0,304959014	0,093
Zenhder	0,009	4,47E-02	0,002
	5,91E-02	2,57E-02	6,62E-04

Tabla 7. Varianza y error estándar de miembros inferiores.

Miembros inferiores			
Estudio	Media	Error estándar	Varianza
Glichrist	0,071	2,83E-02	0,0008
Moran de Britto	13,74	0,37013511	0,137
Zenhder	0,018	0,05	0,0025
	0,118410702	2,46E-02	6,03E-04

Para grupos independientes:

$$S_{within} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$$V_D = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} S_{pooled}^2$$

$$S_{pooled}^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Los resultados anteriores se utilizaron para aplicar en la herramienta Comprehensive

MetaAnalysis, dando los resultados que se presentan en los gráficos 3 y 4.

### Miembros inferiores

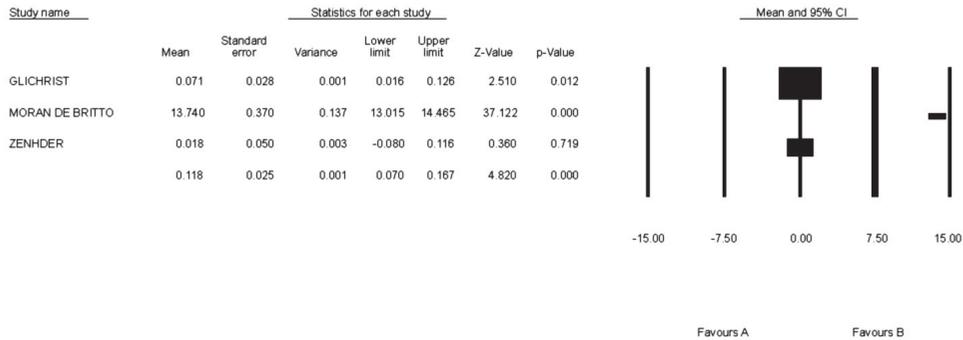
H<sub>0</sub> = El alendronato no es efectivo para el control de la osteoporosis en TRM para los MsIs.

H<sub>1</sub> = El alendronato sí es efectivo para el control de la osteoporosis en TRM para los MsIs.

En este metaanálisis se debe resaltar que es imposible combinar los estudios debido al alto

## Miembros inferiores

### DMO Miembros Inferiores

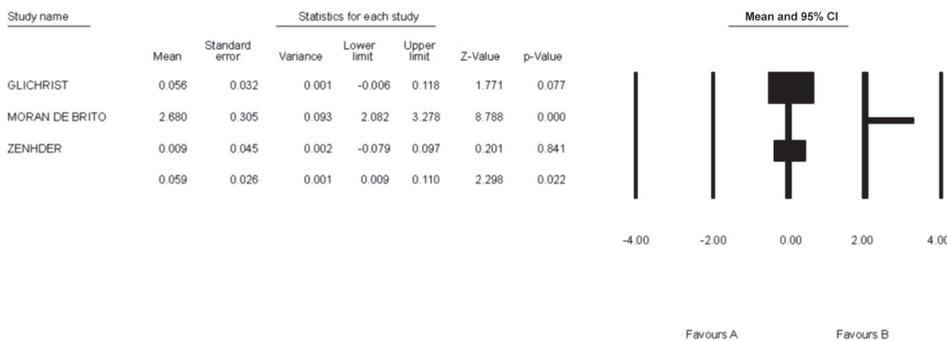


#### Meta Analysis

Gráfico 3. Gráfico resultado del Comprehensive Metaanalysis 2.0 para miembros inferiores.

## Columna lumbar

### DMO Columna Lumbar



#### Meta Analysis

Gráfico 4. Gráfico resultado del Comprehensive Metaanalysis 2.0 para columna lumbar.

nivel de heterogeneidad de los mismos (>90%), por motivos explicados anteriormente.

Sin embargo, podemos mencionar que la hipótesis alterna planteada es aceptada por el artículo Zenhder con una  $p = 0,719$  en un intervalo de confianza de 95%; mientras que Moran de Britto y Gilchrist la rechazan con  $p = 0,000$  y  $p = 0,012$ , respectivamente, bajo el mismo intervalo de confianza.

Además, según el gráfico y los resultados podemos afirmar que el artículo Moran de

Britto tiene un alto porcentaje de desviación con respecto a los otros estudios debido al límite inferior y superior que representa.

### Columna lumbar

$H_0$  = El alendronato no es efectivo para el control de la osteoporosis en TRM para columna lumbar.

$H_1$  = El alendronato sí es efectivo para el control de la osteoporosis en TRM para columna lumbar.

Podemos mencionar que la hipótesis alterna planteada es aceptada por el artículo Zenhder con una  $p = 0,841$  en un intervalo de confianza de 95%; mientras que Moran de Britto y Gilchrist la rechazan con  $p = 0,000$  y  $p = 0,077$ , respectivamente, bajo el mismo intervalo de confianza.

## CONCLUSIONES

En el análisis individual de los artículos se encuentra que Gilchrist (2007) afirma que el uso del alendronato 70 mg por semana es efectivo en la disminución de la pérdida de la DMO con una diferencia estadísticamente significativa mayor en cadera, cuello femoral y trocánter, demostrado por las mediciones con DEXA realizadas a los tres meses después del inicio de la terapia y, además, por la disminución en los niveles séricos de los marcadores de resorción ósea. La DMO no varía significativamente en la columna lumbar ni en los miembros superiores. Incluso el nivel de DMO obtenido a los doce meses del tratamiento se mantiene hasta seis meses después de suspender el alendronato. A pesar de los óptimos resultados obtenidos en miembros inferiores, no se demuestra que sea efectivo en la prevención de fracturas.

Moran de Britto (2005) tiene una limitación importante ya descrita, que es el tamaño de la muestra, además de que solo reporta dos mediciones de la DMO: al inicio y a los seis meses de tratamiento. Al contrario que Gilchrist (2007), el mejor resultado de la DMO obtenido fue en miembros superiores, afirmando que la respuesta del alendronato está influenciada por el nivel de movilidad y funcionalidad de las extremidades. Resalta que los resultados son mejores si el inicio del alendronato es durante el primer año del trauma.

Zendher (2004) afirma que el uso de alendronato más calcio previene la pérdida de la DMO en miembros inferiores y cadera hasta un 10% más que la terapia con calcio solamen-

te. No reporta ganancia o pérdida significativa de hueso en miembros superiores. En el nivel infralesional de la columna lumbar hay ganancia de la DMO con respecto al grupo control. A pesar de tener un delta positivo en la DEXA en los sitios anatómicos mencionados, los cambios en la DMO y en los niveles séricos de los marcadores de la resorción ósea fueron menores que en mujeres posmenopáusicas y hombres con osteoporosis. En el paciente con paraplejía los sitios de fractura más frecuentes son el fémur distal y la tibia proximal. Propone como sitio adecuado para una medición válida y sensible del manejo con alendronato la epífisis tibial. Afirma que el alendronato 10 mg día más calcio 500 mg día es efectivo para reducir el riesgo de fractura en miembros inferiores, así el objetivo del estudio no fuera demostrar la anterior premisa.

Descrito lo anterior, del análisis individual de los artículos de nuestra revisión se puede concluir que la terapia con alendronato resulta ser efectiva y segura en la disminución de la pérdida de la DMO en el hueso trabecular con respecto al beneficio que aporta la administración diaria de 500 mg o 1 gr calcio. En cuanto al hueso cortical, el alendronato reporta un efecto benéfico para el mantenimiento de su densidad mientras que la terapia únicamente con calcio no demuestra prevención de la pérdida de la densidad sobre este último, siendo estadísticamente significativa la diferencia de los niveles de la densidad medidos por DEXA si se compara con los valores de DMO de los pacientes incluidos en los grupos control. Por ende, el uso de manera rutinaria de calcio como única terapia en los pacientes con trauma medular no es efectivo para la disminución o prevención de la osteoporosis.

De los sitios anatómicos utilizados para la medición de la DMO, el mejor resultado obtenido para la evaluación de los resultados del medicamento fue en la cadera, pues pudieron ser observados de manera temprana (tres meses), como se reporta en Gilchrist (2007). Considerándose como el sitio más adecuado para determinar el riesgo de frac-

tura, ya que la medición de la DMO en el hueso esponjoso de la columna lumbar no demuestra variación significativa en los pacientes de lesión medular versus pacientes sin lesión medular. Esta última premisa está dada por el efecto benéfico que le proporciona la descarga de peso durante la posición sedente al esqueleto axial. Los resultados más positivos en cuanto a la microarquitectura del hueso son más evidentes por debajo del nivel de la lesión.

El suplemento con vitamina D en conjunto con calcio quedaría supeditado a los niveles en sangre de vitamina D reportados en cada paciente, de manera que su uso es pertinente cuando estos se encuentren bajos ( $< 6 \text{ nmol/Lt}$ ) (Gilchrist, 2007).

Podrá determinarse de manera más objetiva mediante la medición de los niveles séricos de los marcadores de resorción ósea (hidroxiprolina, telopeptidos N terminal, fosfatasa ácida tartrato resistente, calcio urinario) si las dosis de alendronato (10 mg día, 70 mg semana) pueden ser suficientes para inhibir la actividad de los osteoclastos en pacientes con trauma medular, ya que la fisiopatología de la osteoporosis es diferente con respecto a las endocrinopatías o posmenopausia.

Es claro que el manejo farmacológico para la osteopenia/osteoporosis en pacientes con TRM debe iniciar en la fase aguda; no se aclara el tiempo en el cual debe ser utilizado, aunque el efecto en los valores de la DMO se mantiene después de seis meses de suspender la terapia. Es incierto si la pérdida ósea se aumenta después de este periodo de tiempo al retirar el alendronato.

Para el metaanálisis tenemos en cuenta que siendo las poblaciones heterogéneas en edad, género, discapacidad motora, evolución de la lesión y tamaño de la muestra, luego de realizado el anterior metaanálisis, se puede concluir que no hay diferencia significativa en cuanto a la disminución de la pérdida de la DMO, utilizando alendronato vs. Calcio,

realizando la medición a los seis meses después de iniciada la intervención. El estudio de Moran de Britto (2005) muestra tendencia a un resultado positivo del tratamiento, pero por el tamaño de muestra, su peso es bajo y presenta mayor variabilidad en la medida del desenlace estudiado.

Los individuos con tetraplejía tienen valores de DMO menores en columna lumbar y cadera con respecto a los pacientes con paraplejía, diferencia que también se observa dependiendo del género de los mismos. Lógicamente los resultados en la línea del tiempo pueden ser significativamente diferentes según la evolución de la lesión; varía la medición de la DMO en la población de estudio además de la edad e incluso el género.

En Moran de Britto (2005) y Zendher (2004), la intervención se realizó en la fase crónica de la lesión, tiempo en el cual los marcadores bioquímicos de resorción ósea han vuelto a niveles cercanos a los basales. En Gilchrist (2007), la intervención farmacológica inicia en la fase aguda del trauma, donde se encuentra un importante aumento en la actividad de los osteoclastos, diferencia que marca una tendencia importante en la medición de los resultados de la DMO y, por ende, en la dificultad de medición de resultados combinados para el metaanálisis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The 2009 annual statistical report for the spinal cord injury model systems en url:[https://www.nscisc.uab.edu/public\\_documents/reports/pdf/2009%20nscisc%20annual%20statistical%20report%20-%20complete%20public%20version.pdf](https://www.nscisc.uab.edu/public_documents/reports/pdf/2009%20nscisc%20annual%20statistical%20report%20-%20complete%20public%20version.pdf)
2. Eser Prisca., Frotzler Angela., Zehnder Yvonne., Denoth Jachen., Fracture threshold in the femur and tibia of people with spinal cord injury as determined by peripheral quantitative computed tomography. Arch phys med rehabil 2005;86:498-504.

3. Sheng-Dan Jiang., Lei-Sheng Jiang., and Li-Yang Dai., Mechanisms of osteoporosis in spinal cord injury. *Osteoporos int.* 2006; 17: 180-192.
4. Maimoun L., C. Fatall., J-P. Micallef., E. Peruchon., and P. Rabischong., Bone loss in spinal cord-injured patients: from physiopathology to therapy. *Spinal cord* 2006;44:203-210.
5. Zehnder Yvonne., Risi Simone., Dieter Michel, Knecht Hans, Perrelet Romain, Kraenzlin Marius, Zach Guido and Lippuner Kurt, Prevention of bone loss in paraplegics over 2 years with alendronate, *Journal of bone and mineral research*, marzo 2004;19(6).
6. Bittar C., Cliquet A., Dos Santos A., Utility of quantitative ultrasound of the calcaneus in diagnosing osteoporosis in spinal cord injury patients. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, june 2011; 90(6).
7. Lentle Brian., Cheung Angela M., Hanley David A., Leslie William D., Lyons David., Papaioannou Alexandra and Cols., Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk. *Canadian Association of Radiologists Journal* 62, 2011;243-250.
8. Phaner, V; Charmetant, C; Condemine, A; Fayolle-minon, I; Lafage-proust, m-h mh. osteoporosis in spinal cord injury. screening and treatment. results of a survey of physical medicine and rehabilitation physician practices in france. proposals for action to be taken towards the screening and the treatment]. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 53, december 2010;615-620.
9. Gilchrist, N. L., Frampton C. M., Acland R. H., Nicholls M. G., March, R. L. Alendronate prevents bone loss in patients with acute spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Abril 2007.
10. Moran de Brito., Ir Battistella., et Saito and h Sakamoto., Effect of alendronate on bone mineral density in spinal cord injury patients: a pilot study. *Spinal Cord* 2005; 43:341-348.
11. HYPERLINK «<http://www.courses.washington.edu/bonephys/opbmdtz.html>» [www.courses.washington.edu/bonephys/opbmdtz.html](http://www.courses.washington.edu/bonephys/opbmdtz.html)

#### LECTURAS RECOMENDADAS

1. Andreas Ludwig Reiter, Andreas Volk , Jens Vollmar, Bernd Fromm, Hans Juergen Gerner. Changes of basic bone turnover parameters in short-term and long-term patients with spinal cord injury. *Eur Spine J* 2007;16:771-776.
2. Ashe Mc, Eng JJ, Krassioukov A. Physiatrists' opinions and practice patterns for bone health after SCI. *Spinal Cord* 2009;47:242-248.
3. Ashe Maureen, Craven Catharine, Eng Janice, Krassioukov Andrei, and The Scire Research Team. Prevention and treatment of bone loss after a spinal cord injury: a systematic review. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2007;123-145.
4. Belanger Marc, Stein Richard B, DPhill, Wheeler Garry D, Gordon Tessa, Leduc Bernard. Electrical Stimulation: Can it increase muscle strength and reverse osteopenia in spinal cord injured individuals? *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1090-8.
5. Bone mass measurement: What the numbers mean. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. [www.bones.nih.gov](http://www.bones.nih.gov). January 2012.
6. Brito CM, Battistella LR, Sakamoto H, Sato ET. Bone mineral status after spinal cord injury. *Acta Fisiatrica* 2002;9:127-133.
7. Bruin de Eling, Frey-Rindova Petra, Herzog Roland E, Dietz Volker, Dambacher Maximilian A, Stussi Edgar. Changes of tibia bone properties after spinal cord injury: effects of early intervention. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:214-20.

8. Charmetant C, Phaner V, Condemine A, Calmels P. Diagnosis and treatment of osteoporosis in spinal cord injury patients: A literature review. *Annals of Physical & Rehabilitation Medicine* 2010 Dec.; 53(10):655-68.
9. Chittiboina Prashant, Cuellar-Saenz Hugo, Notarianni Christina, Cardenas Raul, Guthikonda Bharat. Head and spinal cord injury: diagnosis and management. *Neurol Clin* 2012;30:241-276.
10. Clasey Jody L, Janowiak Adrienne L, Gater David R. Relationship between regional bone density measurements and the time since injury in adults with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:59-64.
11. Claus-Walker J, Halstead LS. Metabolic and endocrine changes in spinal cord injury: compounded neurologic dysfunctions. *Arch Phys Med Rehabil* 1982;63:632-638.
12. Demirel G, Yilmaz H, Paker N, Onel S. Osteoporosis after spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998;36:822-825.
13. Fattal Charles, Mariano-Goulart Denis, Thomas Eric, Rouays-Mabit Helene, Verollet Christine, Maimoun Laurent. Osteoporosis in persons with spinal cord injury: the need for a targeted therapeutic education. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:59-67.
14. Freehafer Alvin A. Limb fractures in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:823-7.
15. Garland Douglas E, Adkins Rodney H, Stewart Charles A, Ashford Roy, Vigil Daniel. Regional osteoporosis in women who have a complete spinal cord injury. *The Journal of Bone & Joint Surgery* August 2001;83-A(8).
16. Garland Douglas E, Adkins Rodney H, Stewart Charles A. Five-year longitudinal bone evaluations in individuals with chronic complete spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2008;31:543-550.
17. Griffiths HJ, Bushuef B, Zimmerman RE. Investigation of the loss of bone mineral in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1976;14:207-212.
18. Guè Lcè In Demirel., Huè Rriyet Yilmaz., Nurdan Paker and Selma Oè Nel. Osteoporosis after spinal cord injury. *International Medical Society of Paraplegia* 1998;822-825.
19. Hartkopp Andreas, Murphy René JL, Mohr Thomas, Kjoer Michael, Biering-Sorensen FIN. Bone fracture during electrical stimulation of the quadriceps in a spinal cord injured subject. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1133-6.
20. Hoffman Matthew. Bone scans and bone health screenings. *WebMD* 2009.
21. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-1733.
22. Krause James S, Zhai Yusheng, Saunders Lee L, Carter Rickey E. Risk of mortality after spinal cord injury: an 8-year prospective study. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1708-15.
23. Lazo MG, Shirazi P, Sam M, Giobbie-Hurder A, Blacconieremj, Muppidi M. Osteoporosis and risk of fracture in men with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001;39:208-214.
24. Liem Nathania R, Mccoll Mary Ann, King Will, Smith Karen M. Aging with a spinal cord injury: factors associated with the need for more help with activities of daily living. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1567-77.
25. Logan Jr. William, Sloane Richard, Lyles Kenneth W, Goldstein Barry, Hoening Helen M. Incidence of fractures in a cohort of veterans with chronic multiple sclerosis or traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:237-43.
26. Meadows Eric S, Mitchell Beth D, Bolge Susan C, Johnston Joseph A, Col Nananda F. Factors associated with treatment of women with osteoporosis or osteopenia from a national survey. *Biomed Central. BMC Women's Health* 2012;12:1.

27. Moreno García I. Síndrome del lesionado medular: tratamiento, rehabilitación y cuidados continuos. Madrid: Hospital Monográfico Asepeyo Coslada. 1999.
28. Morse Leslie R, Lazzari Antonio A, Battaglino Ricardo, Stolzmann Kelly L, Matthes Kirby R, Gagnon David R, Davis Samuel A, Garshick Eric. Dual energy X-ray absorptiometry of the distal femur may be more reliable than the proximal tibia in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:827-31.
29. Oliveros Henry. Manual de Investigación Biomédico-Clinico. Editorial Distribuna. Bogotá, 2011.
30. Otom Ali, Al-Ahmar. Osteoporosis Following Spinal Cord Injury. *JRMS* March 2012;19(1):68-71.
31. Qin W, Bauman W, Cardozo C. Bone and muscle loss after spinal cord injury: organ interactions. *Annals of The New York Academy of Sciences* 2010;66-84.
32. Ragnarsson KT. Functional electrical stimulation after spinal cord injury: current use, therapeutic effects and future directions. *Spinal Cord* 2008;46:255-274.
33. Rishi DS, Hurtado A, Bartels R. A clinical perspective of spinal cord injury. *Neuro Rehabilitation* 2010;27:129-139.
34. Rodriguez GP, Claus WJ, Kent MC, Garza HM. Collagen metabolite excretion as a predictor of bone and skin related complications in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70: 442-444.
35. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int* 2007; 18:1617-1624.
36. Shields Richard K, Schlechte Janet, Dudley-Javoroski Shauna, Zwart Bradley D, Clark Steven D, Grant Susan A. Bone mineral density after spinal cord injury: a reliable method for knee measurement. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1969-73.
37. Smith, Eimear M, Comiskey Catherine, Carroll Aine. A study of bone mineral density in adults with disability. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1127-35.
38. Sniger William, Garshick Eric. Alendronate increases bone density in chronic spinal cord injury: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83 :139-40.
39. Wolfe Dalton, Hsieh Jane, Mehta Swati. Rehabilitation practices. SCIRE. Version 3.0. 2012.
40. Yilmaz Bilge, Yasar Evren, Goktepe Salim A, Onder M. Erkut, Alaca Ridvan, Yazicioglu Kamil, Mohur Haydar. The relationship between basal metabolic rate and femur bone mineral density in men with traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:758-61.
41. [www.asia-spinalinjury.org/publications/2006\\_Classif\\_worksheet.pdf](http://www.asia-spinalinjury.org/publications/2006_Classif_worksheet.pdf)
42. [www.americanbonehealth.org/what-you-should-know/about-t-score](http://www.americanbonehealth.org/what-you-should-know/about-t-score)