

**REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS SOBRE LA EFECTIVIDAD
DEL USO DE ALENDRONATO, EN EL CONTROL DEL AVANCE DE LA
OSTEOPOROSIS EN PACIENTES ADULTOS CON TRAUMA
RAQUIMEDULAR**

Autor: Andrés Zamora Lara
Aspirante al título de Especialista en Medicina Física y Rehabilitación

Asesor Temático: Dra. Catalina Gómez
Coordinadora del post grado Medicina Física y Rehabilitación
Universidad de La Sabana

Asesor Metodológico: Dr. Henry Oliveros
Magister en Epidemiología
Universidad de La Sabana

**UNIVERSIDAD DE LA SABANA
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA FISICA Y
REHABILITACION
NOVIEMBRE 2012**

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCION.....	6
2. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	9
3. OBJETIVOS.....	9
3.1 Objetivo General.....	9
3.2 Objetivos Específicos.....	9
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
5. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	11
5.1 Evaluación de la calidad de los estudios.....	13
5.2 Análisis de datos.....	14
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	19
7. BIBLIOGRAFIA.....	22
ANEXOS.....	27

TABLA DE ANEXOS

ANEXO 1. Formulario de extracción de datos.....	27
ANEXO 2. Tabla de recolección de datos.....	30
ANEXO 3. Método GRADE para valoración de la calidad de los estudios incluidos.....	32
ANEXO 4. Presupuesto necesario para la realización de la revisión sistemática y meta análisis.....	35

TABLA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.....	10
Gráfico 2.....	12
Grafico 3.....	15

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características de estudios elegidos.....	13
Tabla 2: Escala de Jadad.....	13
Tabla 3: Conversión de Z-Score a T-Score de Columna Lumbar.....	15
Tabla 4: Conversión de Z-Score a T-Score de Miembros Inferiores.....	16
Tabla 5: Delta de T-Score para Columna Lumbar.....	16
Tabla 6: Delta de T-Score para Miembros Inferiores.....	16
Tabla 7: Varianza y error estándar de Columna Lumbar.....	16
Tabla 8: Varianza y error estándar de Miembros Inferiores.....	16

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS SOBRE LA EFECTIVIDAD DEL USO DE ALENDRONATO, EN EL CONTROL DEL AVANCE DE LA OSTEOPOROSIS EN PACIENTES ADULTOS CON TRAUMA RAQUIMEDULAR

Resumen

Introducción: Se calculan cerca de 40 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 fractura estimada en 34%. Sabiendo la importancia del problema, 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 raquimedular (TRM).

Objetivo: Realizar una revisión sistemática y meta análisis de los 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.

Métodos: realizamos una revisión sistemática y meta análisis de estudios aleatorizados y controlados en *Medline, Embase, Lilacs, Cochrane, PubMed*, utilizando los términos "*spinal cord injury, alendronate, bone loss, bone mineral density, osteoporosis, DEXA*". Los criterios de inclusión fueron: paciente adulto con TRM, osteoporosis secundaria, intervención con alendronato, medición de la DEXA y los criterios de exclusión, 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 incluyan el manejo con alendronato dentro de su intervención.

Resultados: La intervención con alendronato y calcio fue evaluada en un total de 3 artículos. Mediante el análisis estadístico realizado con el software Comprehensive MetaAnalysis 2.0 de Biostat, obtuvimos una heterogeneidad alta (>90%), las posibles fuentes de dicho resultado fueron: el género de los pacientes incluidos en el estudio, las diferencias en la fase de evolución de la enfermedad, tiempo de inicio del tratamiento y en los periodos para la medición de la densidad mineral ósea (DMO), lo cual dificultó la combinación de los estudios. El T-Score para columna lumbar y miembros inferiores al inicio del tratamiento y a los 6 meses del grupo control y experimental fueron tomados para obtener las diferencias (delta) de las variables, calculamos la desviación estándar para cada una de ellas, la varianza de las diferencias y la varianza común. En el análisis combinado de los artículos a los 6 meses no observamos diferencia significativa en la reducción de la pérdida de la DMO en columna lumbar y miembros inferiores [95 % de intervalo de confianza (CI)] cuando se administra alendronato vs calcio o inclusive placebo.

Conclusión: Con el análisis individual de los artículos concluimos que la terapia con alendronato es efectiva y segura en la disminución de la pérdida de la DMO y este efecto se mantiene hasta 6 meses después de suspender el tratamiento. Debe determinarse de manera más objetiva mediante la medición de los niveles séricos de los marcadores de resorción ósea si las dosis de alendronato (10 mg día, 70 mg semana) pueden ser suficientes para inhibir la actividad de los osteoclastos en pacientes con TRM, ya que la fisiopatología de

la osteoporosis es diferente con respecto a las endocrinopatías o post menopausia. 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: Trauma raquimedular, osteoporosis, alendronato, densidad mineral ósea.

SYSTEMATIC REVIEW OF THE EFFECTIVE USE OF ALENDRONATE, IN CONTROL OF OSTEOPOROSIS IN ADULT PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY

Summary

Introduction: 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%. Knowing the importance of the problem, and given that there 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.

Methods: we do a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials in Medline, Embase, Lilacs, Cochrane, PubMed, using terms such as "spinal cord injury, alendronate, bone loss, bone mineral density, osteoporosis, DEXA". In data bases (Medline, Embase, Lilacs, Cochrane y PubMed). The criteria of incorporation were: adult patient with TRM, secondary osteoporosis, intervention with alendronato, measurement of the DEXA and the following criteria of exclusion, patients with osteoporosis before the TRM, patients with menopause, pediatric patients, studies that don't have information of bony density obtained across standard technology or that were not including the managing with alendronate inside his intervention.

Results: 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 software, the result found was a high heterogeneity (> 90%), this might be caused by the sex of the patients included in the study, differences in the level of disease progression, time and treatment initiation and periods for measuring the bone mineral density (BMD).

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 (delta) of the dependent and independent variables, the standard deviation for each of them, the variance of the differences and the common variance were calculated. In the combined analysis of the items at 6 months, it shows no significant difference in reducing loss of BMD at the lumbar spine and lower limbs [95% confidence interval (CI)] when administered alendronate versus calcium or even placebo.

Conclusion: With the individual analysis of the articles, it was concluded that alendronate therapy is effective and safe in reducing loss of BMD and this effect was maintained for 6 months after stopping treatment. It must be determined objectively by measuring serum levels of markers of bone resorption if

alendronate dose (10 mg daily, 70 mg weeks) may be sufficient to inhibit osteoclast activity in patients with spinal trauma because the pathophysiology of osteoporosis is different with respect to endocrinopathies or post menopause. 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 mineral density.

1. 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, estimando así 10 mil y 12 mil casos nuevos de paraplejía o cuadriplejía por lesión medular. Convirtiéndose de esta manera en un problema de salud pública ya que en gran porcentaje afecta a población en edad productiva entre la 2° y 3° década de vida, siendo más frecuente en los hombres que en las mujeres, en relación de 4:1, la cual 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 E.E.U.U., está calculado en un promedio anual de \$69.204 dólares para el 2012 pero puede variar de acuerdo a la severidad de la lesión. La intensidad y gravedad del daño causado depende del nivel de la columna al que se presente la lesión, es más frecuente la tetraplejía incompleta 34%, paraplejía completa 23%, tetraplejía completa 18%, paraplejía incompleta 18%. Lógicamente la mortalidad es mayor en pacientes con tetraplejía que con paraplejía.

La osteoporosis, como condición patológica asociada al TRM, se caracteriza por un deterioro en la microarquitectura del hueso que magnifica la fragilidad esquelética incrementando el riesgo de fractura. Las complicaciones por fracturas aumentan la morbimortalidad propia de la patología base y consecuentemente incrementa los costos en el manejo de estos pacientes.

Dentro de la fisiopatología de la osteoporosis en TRM, se destaca que el patrón de pérdida de la densidad mineral es diferente a las causas comunes como en las enfermedades endocrinas, menopausia o secundaria a medicamentos etc. 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. Lógicamente el compromiso es más severo si la consecuencia del trauma es la tetraplejía, donde la desmineralización es en las cuatro extremidades y tronco.

Genera controversia los reportes de diversos estudios que implican una pérdida de la densidad ósea menor en los pacientes con espasticidad comparados con aquellos que no tienen aumento del tono muscular. Lo cual significaría que la carga que genera la espasticidad en los huesos juega un papel importante en el mantenimiento de la densidad mineral, convirtiéndose en factor protector para la progresión de la osteoporosis. No se ha dilucidado bien cual sería dicho efecto benéfico ya que es difícil de evaluar.

Sin embargo 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 la semana 10-16, con valores que sobrepasan hasta 10 veces el límite superior de lo considerado como normal.^{1,2}

Adicionalmente se presenta disminución en la absorción de calcio y aumento en la excreción por orina del mismo. Este estado de hipercalciuria es una complicación metabólica del trauma medular en su fase aguda incrementándose en los primeros 10 días, llegando a un pico máximo en el 6 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 hay hipercalcemia. Después del 1 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%, aumenta 2% cada año, con una prevalencia de fracturas estimada en 34 % y se producen como resultado de traumas menores que ocurren en la vida diaria, con ejercicios de estiramientos, traslados o incluso con el uso de estimulación eléctrica funcional.

Su detección radiológica es temprana, llegando a verse en las primeras 6 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.

Contradictoriamente a estos porcentajes, en la columna lumbar, que está compuesta principalmente de hueso trabecular, no se demuestra una reducción tan drástica de la DMO sin importar el tiempo de evolución o el nivel de la lesión; pudiendo ser explicado por la descarga de peso sobre la columna durante la posición en sedente.

En cuanto a la prevención y tratamiento de la osteoporosis en TRM, no hay una estrategia de manejo efectiva establecida. En la literatura es frecuente encontrar estudios que evalúan el papel del uso de ortesis y ejercicio como métodos de tratamiento y prevención sin encontrar resultados concluyentes. De la misma manera el uso de la estimulación eléctrica funcional demuestra pocos o inclusive ningún cambio en la densidad ósea.

El uso de los bifosfonatos como el alendronato, etidronato, pamidronato; es una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de la osteoporosis, ya que estos medicamentos inhiben a los osteoclastos y a largo plazo los

¹ Sheng-Dan Jiang, Lei-Sheng Jiang and Li-Yang Dai., Mechanisms of osteoporosis in spinal cord injury.

² L Mai'moun*,1,2, C Fattal1, J-P Micallef, E Peruchon and P Rabischong., Bone loss in spinal cord-injured patients: from physiopathology to therapy. Centre Mutualiste Neurologique Propara, Montpellier, France.

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. Además mejora las medidas densitométricas obtenidas en estos pacientes. 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 3 meses de tratamiento para mujeres post menopáusicas, se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en cuenta en los marcadores bioquímicos y la DMO medida con DEXA.

La intervención en los pacientes con TRM debe ser pronta, ya que la disminución de la densidad ósea puede variar entre 4% y 2% por mes, en áreas ricas en hueso trabecular y cortical respectivamente. Es así como podemos observar una pérdida hasta de 50% de DMO en la porción proximal de la tibia después de 18 meses.

La literatura avala que el riesgo de fractura para los pacientes con TRM, aumenta el doble por cada unidad que disminuye la DMO medida en el cuello del fémur, siendo este un sitio ideal para cuantificar el riesgo de fractura. En estos casos hay una disociación de la desmineralización entre la columna lumbar y la pelvis, considerándose como un hallazgo típico; a diferencia de la osteoporosis por endocrinopatías donde la mayor pérdida ósea se da en la columna vertebral, el estímulo mecánico sobre la columna favorece la actividad de los osteoblastos, mientras que en las extremidades predominan los osteoclastos por la ausencia del estímulo mecánico suficiente para tener un equilibrio entre la actividad de estas dos células.

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 sólo 19% de los casos son detectados rutinariamente y hasta en el 80% de los casos el diagnóstico se hace después de una fractura.

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.³ La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha determinado los umbrales de osteopenia y osteoporosis usando la técnica de la DEXA.

Las mediciones realizadas son el contenido mineral óseo en gramos y el área proyectada del sitio anatómico es medida en centímetros cuadrados (cm²), expresando de esta manera la DMO en g/cm². Los resultados se proporcionan como desviación estándar (DE) a través de T-score y Z-score. El T-score

³ Phaner, V V; Charmentant, C C; Condemine, A A; Fayolle-Minon, I 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]. et al.. Annals of physical and rehabilitation medicine 53. 10 (December 2010): 615-620.

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. 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, siendo sitios anatómicos sensibles para el seguimiento de la eficacia del medicamento.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

Evaluar la efectividad del tratamiento farmacológico con alendronato, para disminuir el avance de la osteoporosis en pacientes adultos con Trauma Raquimedular (TRM) cuando se comparara con la terapia estándar.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Mediante una revisión sistemática, evaluar la efectividad del tratamiento farmacológico con alendronato, para disminuir el avance de la osteoporosis en pacientes adultos con Trauma Raquimedular (TRM) cuando se compara con la terapia estándar.

3.2 Objetivos Específicos

Identificar los estudios que evalúen la efectividad del tratamiento farmacológico con alendronato en el manejo de la osteoporosis en pacientes adultos con TRM cuando se compara con la terapia estándar.

Identificar las fuentes de heterogeneidad de los estudios que comparan alendronato vs terapia estándar en el tratamiento de la progresión de la osteoporosis en los pacientes con trauma raquimedular.

Sintetizar la evidencia existente sobre la efectividad del tratamiento farmacológico con alendronato en el manejo de la osteoporosis en pacientes adultos con TRM a partir de estudios primarios.

Combinar los resultados de los estudios que comparan alendronato vs terapia estándar en la disminución de la densidad ósea en los pacientes con trauma raquimedular.

Determinar la consistencia de los resultados de los diferentes ensayos clínicos sobre la eficacia del alendronato en la disminución de la progresión de la pérdida de la densidad ósea en los pacientes con trauma raquímedular.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos una revisión sistemática y meta análisis de los estudios clínicos controlados que evaluaron el tratamiento con alendronato en los pacientes adultos con TRM, en la estrategia de búsqueda incluimos 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. El estudio lo realizamos de acuerdo con los estándares de calidad incluidos en el documento Quórum, los criterios de inclusión que tuvimos en cuenta fueron: 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. Ver gráfico 1.

Excluimos 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 que estudiamos fue la evaluación de los niveles de la densidad mineral ósea medida con DEXA en los grupos experimental y control, en períodos 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 encontramos que los 3 que cumplían los criterios de inclusión, tenían como tiempo común de medición el sexto mes, por lo tanto es éste el resultado que vamos a usar junto con la medida inicial.

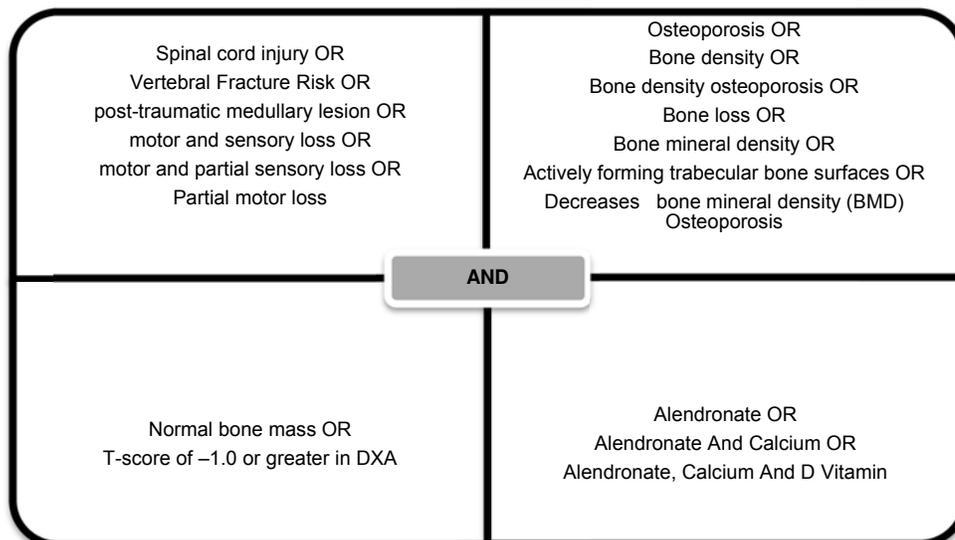


Gráfico 1

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.

Una segunda selección la realizamos sobre la base de los criterios de inclusión y evaluación del texto completo de los estudios, luego procedimos a la extracción de la información de cada uno de los estudios con los formularios que creamos para este fin (ANEXO 1) y la tabla de recolección de datos que sintetiza los mismos (ANEXO 2).

Para la evaluación de la calidad de los artículos seleccionados aplicamos la Escala Jadad y de la misma manera utilizamos la Escala Grade (ANEXO 3) como análisis individual de cada artículo.

5. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Encontramos un total de 307 artículos, 291 de ellos no cumplieron con los criterios de inclusión, 16 seleccionamos en una primera revisión, de los cuales descartamos 13 por no cumplir con los criterios de inclusión, un total de 3 artículos escogimos para el meta análisis.

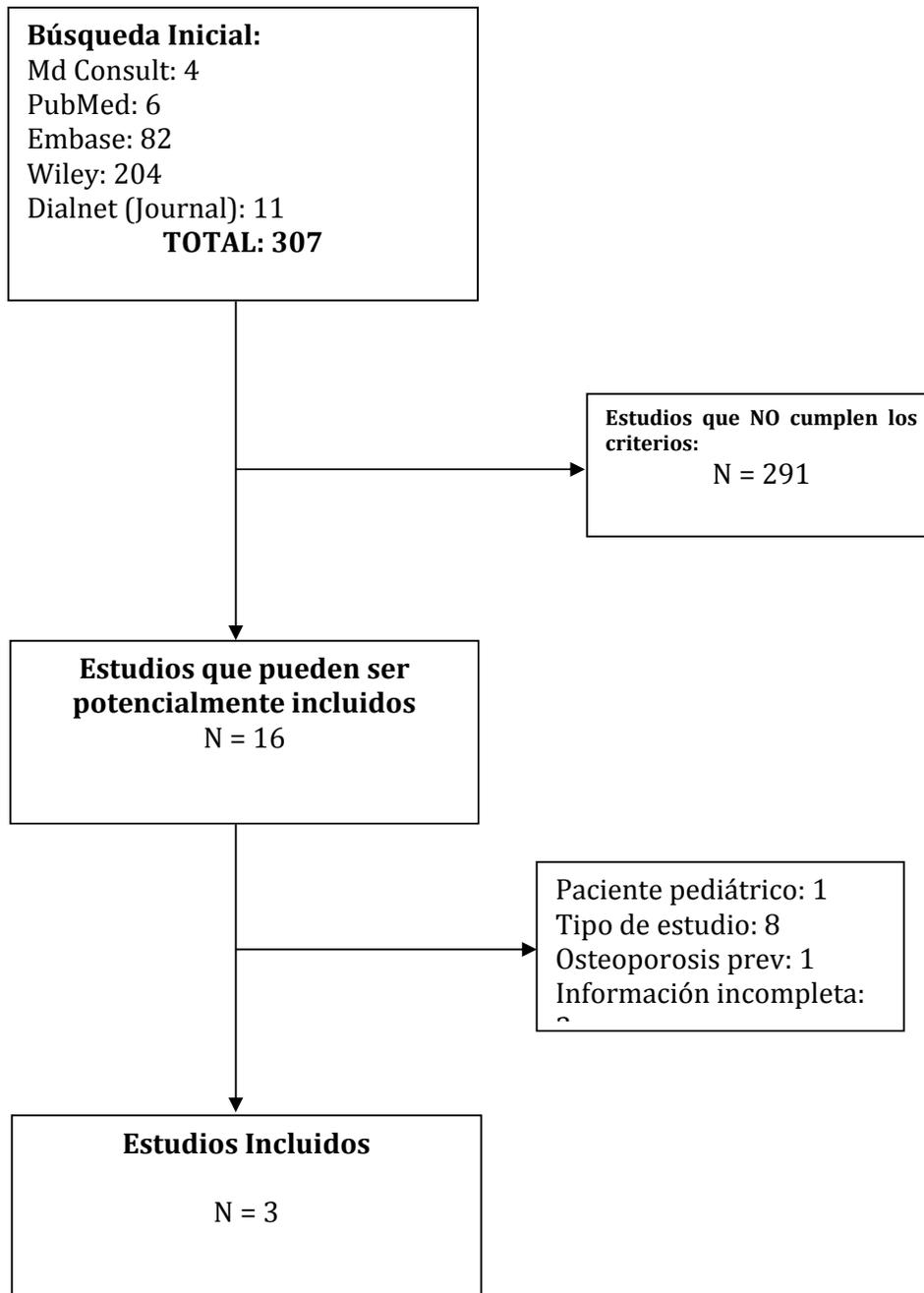


Gráfico 2

Las características de los estudios que elegimos se observan a continuación:

<i>Autor, Año, Ref</i>	<i>Población</i>	<i>N</i>	<i>Alendronato/ Dosis/ Frecuencia de admon.</i>	<i>Intervención en grupo control</i>	<i>Desenlaces</i>	<i>Comentarios</i>
N. L. Gilchrist, C. M. Frampton, R. H. Acland and cols, 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 and H Sakamoto, 2005	Adultos con TRM Crónico > 6 meses, clasificados con la escala ASIA (A, B, C)	19	10 mg alendronato/ 1gr de calcio Diaria 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 presento 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, And Cols., 2004	Adultos con TRM Crónico > 1 año, clasificados con la escala ASIA (A, B)	65	10 mg alendronato/ 500 mg de calcio/ Diaria 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 la 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

Tabla 1: Características de estudios elegidos.

5.1 Evaluación de la calidad de los estudios

<i>Artículo</i>	<i>¿El estudio se describe como randomizado?</i>	<i>¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de randomización y este método es adecuado?</i>	<i>¿El estudio se describe como doble ciego?</i>	<i>¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?</i>	<i>¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?</i>	<i>Total</i>
Gilchrist 2007	1	1	1	0	1	4
Moran de Britto 2005	1	1	0	0	1	3
Zendher 2004	1	1	0	0	1	3

Tabla 2: Escala de Jadad

Al finalizar la calificación de la calidad de los artículos aplicando el método Jadad, podemos concluir que los artículos *Effect of alendronate on bone mineral density in spinal cord injury patients: a pilot study* y *Prevention of bone loss in paraplegics over 2 years with alendronate* tienen una calificación de calidad metodológica sobre 3 puntos, esto debido a que no son claros en el uso del doble-ciego. El artículo *Alendronate prevents bone loss in patients with*

acute spinal cord injury: a randomized, double blind, placebo controlled study, obtiene un total de 4 puntos ya que es claro en haber usado el método doble ciego pero no en la metodología usada para llevarlo a cabo. Se podemos afirmar que los estudios tienen un planteamiento metodológico similar y que por ende pueden ser comparados entre sí con facilidad.

La medida que tomaremos 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 lo realizamos con el software Comprehensive MetaAnalysis 2 de Biostat. 14 North Dean Street, Englewood, NJ 07631 USA.

La evaluación de la heterogeneidad la realizamos mediante la Q de Cochrane, su valor fue muy alto ($> 90\%$) $I^2 > 90\%$, las posibles fuentes de dicho resultado son: el género de los pacientes incluidos en los estudios, diferencias en los tiempos de inicio del tratamiento, encontrando así que Gilchrist (2007) inicia el manejo 10 días después del TRM, Zehnder (2004) y Moran de Brito (2005) en una media de 10 y 50 meses después respectivamente después del TRM, 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 mes 24, los tamaños de la muestra, severidad de la lesión parcial vs total, tiempo de administración del alendronato. Planteamos realizar estratificaciones a nivel de población, tratamientos y/o desenlaces buscando una disminución en el porcentaje de heterogeneidad, sin embargo esta no fue posible debido al bajo número de estudios con los que estábamos trabajando.

5.2 Análisis de datos

Para realizar el análisis de datos en Comprehensive Meta-Analysis, utilizamos 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 alendronate como 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, convertimos dicho valor a T-Score a través de la siguiente fórmula:

$$\text{T-score} = \text{Z-score} + \text{Reference T-score}^4$$

Convertidos todos los resultados a T-Score (Tabla 3 y 4), obtuvimos la diferencia para cada grupo restando el valor de T Score de los 0 meses a la T Score de los 6 meses (Gráfico 3, Tabla 5 y 6), obteniendo las diferencias de los estimativos puntuales, luego procedimos a calcular la varianza combinada para el cálculo de diferencias en variables apareadas por tratarse de dos mediciones en la misma población. Obtuvimos las diferencia de los dos grupos

⁴ www.courses.washington.edu/bonephys/opbmdtz.html

en relación a la diferencias intragrupo, esta vez calculamos la varianza combinada para muestras independientes (Tabla 7 y 8).

Los valores de T-Score y Z-Score son medidas tomadas en máquinas de diferente fabricante así pues las maquinas Hologic, Lunar y Norland presentarían una variación de resultados aproximadamente de un 6% entre unas y otras. Sin embargo a partir de estudios realizados por la National Health and Nutrition Examination Survey NHANES, existen ecuaciones para convertir las medidas tomadas de una máquina a otra y estandarizarlas. Además la misma NHANES estandarizó los valores y resultados de T-Score y Z-Score para todas las maquinas en el área de la cadera, es decir todos los estudios que presentan estas medidas se encuentran estandarizados previamente.

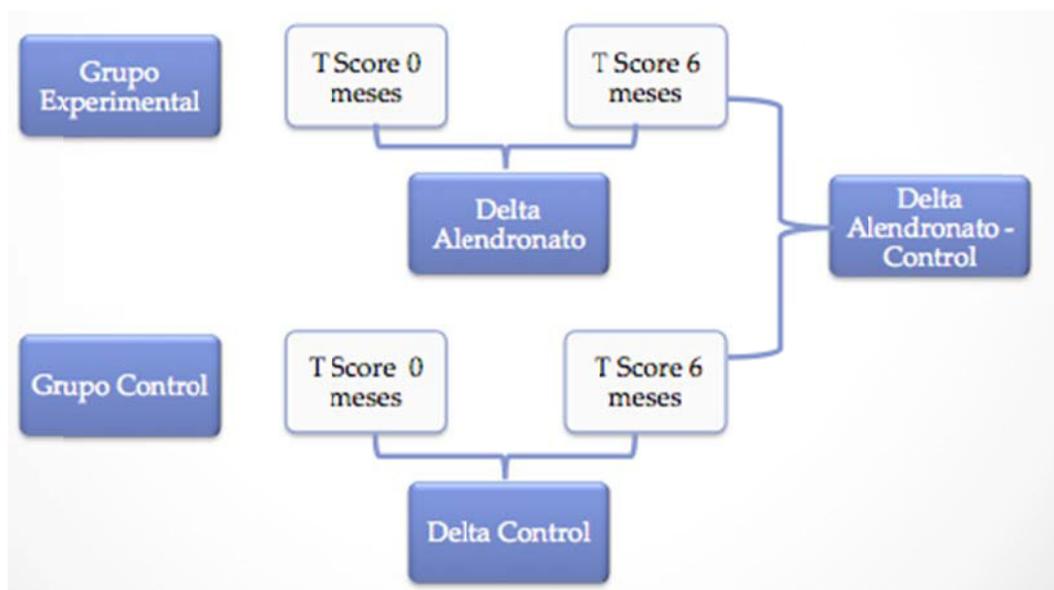


Gráfico 3⁵

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

⁵ Creado por el autor

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

Tabla 4: Conversión de Z-Score a T-Score de Miembros Inferiores

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 Columna Lumbar.

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: Delta de T-Score para Miembros Inferiores.

Columna Lumbar			
ESTUDIO	MEDIA	ERROR STANDARD	VARIANZA
GLICHRIST	0,056	3,16E-02	0,001
MORAN DE BRITO	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 Columna Lumbar.

Miembros Inferiores

ESTUDIO	MEDIA	ERROR STANDARD	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

Tabla 8: Varianza y error estándar de Miembros Inferiores.

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

$$S_{diff} = \sqrt{S_1^2 + S_2^2 - 2 \times r \times S_1 \times S_2} \quad V_D = \frac{S_{diff}^2}{n}$$

Para grupos independientes:

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

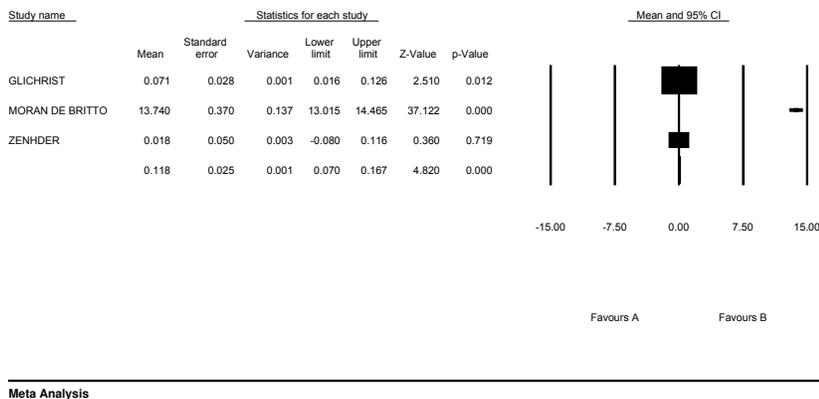
$$S_{pooled}^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

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

Los resultados anteriores los utilizamos para aplicar en la herramienta Comprehensive MetaAnalysis, dando los resultados que presentamos a continuación:

Miembros Inferiores

DMO Miembros Inferiores



6

En este meta análisis resaltamos que es imposible combinar los estudios debido al alto nivel de heterogeneidad de los mismos (>90%), por motivos explicados anteriormente.

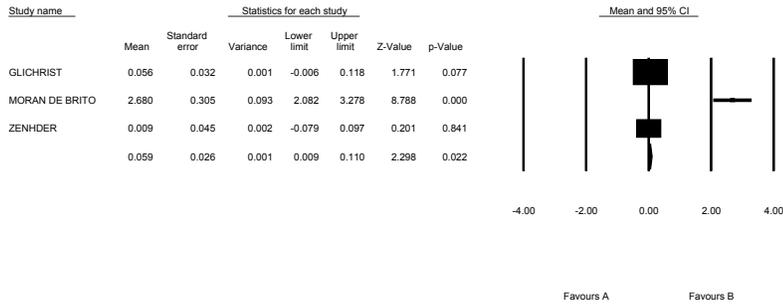
Sin embargo podemos mencionar que el artículo de Zenhder es el único que demuestra resultado positivo confiable en el control del manejo de la osteoporosis en paciente adulto.

Además, podemos indicar que el artículo de Moran de Britto presenta una alta variabilidad debido a la muestra tan pequeña que tiene y por ende una muy baja confiabilidad.

Columna Lumbar

⁶ Gráfica resultado del Comprehensive Metaanalysis 2.0 para Miembros inferiores.

DMO Columna Lumbar



Meta Analysis

7

Para la columna lumbar podemos mencionar que Zenhder muestra un resultado positivo confiable, sin embargo Glichrist también presenta un nivel alto de probabilidad de resultados positivos en el uso del alendronato en el manejo de la osteoporosis en el TRM.

Además, nuevamente resaltamos que el estudio de Moran de Britto presenta un bajo nivel de confiabilidad y una alta variabilidad debido a su muestra (n) pequeña.

6. DISCUSIÓN Y 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 realizada a los 3 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 columna lumbar ni en miembros superiores. Inclusive el nivel de DMO obtenido a los 12 meses del tratamiento se mantiene hasta 6 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 que solo reporta 2 mediciones de la DMO, al inicio y a los 6 meses de tratamiento. Al contrario que Gilchrist 2007, el mejor resultado de la DMO obtenido fue en miembros superiores afirmado 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 1° año del trauma.

⁷ Gráfica resultado del Comprehensive Metaanalysis 2.0 para Columna Lumbar.

Zehnder 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 solamente. 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 post menopáusicas 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 puede atenuar la disminución de la pérdida de la DMO en áreas sublesionales ricas en hueso trabecular con respecto al beneficio que aporta la administración diaria de 500 mg o 1 gr calcio. Su uso tendría un grado de evidencia moderada ya que más investigación puede modificar el grado de confianza en la estimación del efecto del medicamento, el grado de recomendación es débil, puesto que los estudios no tienen el cálculo de tamaño de muestra y hay gran variabilidad entre ellos.

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 en pacientes con lesión medular, ya que hay diferencias estadísticamente significativas en la variación de los niveles de la DMO medidos por DEXA en los grupos que recibieron calcio versus los grupos que recibieron alendronato.

El suplemento con vitamina D en conjunto con calcio quedaría supeditado a los niveles en sangre de vitamina D reportados en cada paciente, siendo pertinente su uso cuando estos se encuentren bajos (< 6 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 TRM, ya que la fisiopatología de la osteoporosis es diferente con respecto a las endocrinopatías o post menopausia.

La medición de la DMO en fémur distal y tibia proximal parecer ser más precisa en la población con lesión medular, pueden ser incluidos como sitios anatómicos de interés en un protocolo de DEXA ayudando a reproducir y recopilar datos para evaluar la efectividad de la terapia farmacológica, determinar el riesgo de fractura en pacientes con TRM crónico.

En Colombia como en otros países el tratamiento inicial de pacientes con TRM no incluye el uso de alendronato, ya que como este meta análisis identifica, hay falta de información sobre las ventajas o resultados positivos que pueda traer para el paciente el uso de este. De la misma manera es importante resaltar que este medicamento no hace parte del Plan Obligatorio de salud según el Acuerdo No. 029 de 2011; así como la realización de una DEXA para pacientes que no tienen cubrimiento del POS puede llegar a tener un precio aproximado de \$110.000 pesos en conjunto con el tratamiento con alendronato que tiene un valor mensual aproximado de \$202.000 y el calcio aproximadamente \$6.000 a \$7.000 pesos, un paciente con TRM tendría un costo promedio anual de \$4.500.000 pesos, refiriéndose únicamente al manejo básico de la osteopenia/osteoporosis como morbilidad asociada a la lesión medular (no incluyendo los costos asociados que su discapacidad implica), estos pueden ser considerados altos, sin embargo no se tiene en cuenta el rubro destinado para el mantenimiento de un paciente con TRM cuando se presenten casos de fractura y el manejo médico, hospitalario o quirúrgico que esta complicación deriva.

No hay consideraciones éticas a determinar ya que no hubo intervención directa sobre pacientes.

No hay conflictos potenciales ni financiación de laboratorios que pudieran sesgar el trabajo presentado.

7. BIBLIOGRAFIA

- ¹ANDREAS 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.
- ²ASHE MC., ENG JJ., KRASSIOUKOV A., Physiatrists' opinions and practice patterns for bone health after SCI. *Spinal Cord* (2009) 47, 242–248.
- ³ASHE 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.
- ⁴BELANGER 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.
- ⁵BITTAR 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*, Vol 90, No. 6, June 2011.
- ⁶BONE MASS MEASUREMENT: WHAT THE NUMBERS MEAN. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. www.bones.nih.gov. January 2012.
- ⁷BRITO CM., BATTISTELLA LR., SAKAMOTO H., SATO ET., Bone mineral status after spinal cord injury. *Acta Fisiatrica* 2002; 9: 127–133.

- ⁸. 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.
- ⁹. CHARMETANT C., PHANER V., CONDEMINA A., CALMELS P., Diagnosis and treatment of osteoporosis in spinal cord injury patients: A literature review. Annals of Physical & Rehabilitation Medicine. 53(10):655-68, 2010 Dec.
10. CHITTIBOINA PRASHANT., CUELLAR-SAENZ HUGO., NOTARIANNI CHRISTINA CARDENAS RAUL., GUTHIKONDA BHARAT., Head and Spinal Cord Injury: Diagnosis and Management. Neurol Clin 30 (2012) 241–276.
11. 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.
12. CLAUS-WALKER J., HALSTEAD LS., Metabolic and endocrine changes in spinal cord injury: compounded neurologic dysfunctions. Arch Phys Med Rehabil 1982; 63: 632–638.
13. CM MORAN DE BRITO., LR 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.
14. DEMIREL G., YILMAZ H., PAKER N., ONEL S., Osteoporosis after spinal cord injury. Spinal Cord 1998; 36: 822–825.
15. 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.
16. 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.
17. FREEHAFER ALVIN A., Limb Fractures in Patients With Spinal Cord Injury. Arch Phys Med Rehabil 1995;76:823-7.
18. 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. Vol. 83-A Num. 8. August 2001.

19. 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.
20. 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.
21. GRIFFITHS HJ., BUSHUEF B., ZIMMERMAN RE., Investigation of the loss of bone mineral in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1976; 14: 207–212.
22. GUÈ ICÈ IN DEMIREL., HUÈ RRIYET YILMAZ., NURDAN PAKER and SELMA OÈ NEL., Osteoporosis After Spinal Cord Injury. *International Medical Society of Paraplegia.* 1998; 822 – 825.
23. HARTKOPP ANDREAS., MURPHY RENÉ J.L., 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.
24. HOFFMAN MATTHEW, Bone Scans and Bone Health Screenings. *WebMD.* 2009.
25. JOHNELL O., KANIS JA., An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-1733.
26. 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.
27. L. MAIMOUN., 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.
28. LAZO MG., SHIRAZI P., SAM M., GIOBBIE-HURDER A., BLACCONNIEREMJ., MUPPIDI M., Osteoporosis and risk of fracture in men with spinal cord injury. *Spinal Cord* (2001) 39, 208 - 214.
29. 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.
30. 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.

31. LOGAN JR. WILLIAM., SLOANE RICHARD., LYLES KENNETH W., GOLDSTEIN BARRY., HOENIG 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.
32. 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
33. MORENO GARCÍA I. Síndrome del lesionado medular tratamiento, rehabilitación y cuidados continuos. Madrid: Hospital Monográfico Asepeyo Coslada. 1999.
34. MORSE LESLIE R., LAZZARI ANTONIO A., BATTAGLINO RICARDO., STOLZMANN KELLY L., MATTHESS 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.
35. OLIVEROS HENRY., Manual de Investigación Biomédico-Clínico. Editorial Distribuna. Bogotá 2011.
36. OTOM ALI., AL-AHMAR., Osteoporosis Following Spinal Cord Injury. JRMS March 2012; 19(1): 68-71.
37. 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.
38. 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.
39. RAGNARSSON KT., Functional electrical stimulation after spinal cord injury: current use, therapeutic effects and future directions, Spinal Cord 2008 46, 255-274.
40. RISHI D.S., HURTADO A., BARTELS R., A Clinical Perspective of Spinal Cord Injury, NeuroRehabilitation 27 (2010) 129-139.
41. 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.

42. 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.
43. SHENG-DAN JIANG., LEI-SHENG JIANG., and LI-YANG DAI., Mechanisms of osteoporosis in spinal cord injury. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 180-192.
44. 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.
45. 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.
46. SNIGER WILLIAM., GARSHICK ERIC., Alendronate Increases Bone Density in Chronic Spinal Cord Injury: A Case Report. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83 :139-40.
47. WOLFE DALTON., HSIEH JANE., MEHTA SWATI., Rehabilitation Practices. SCIRE. Version 3.0. 2012.
48. 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.
49. 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*, Vol19. No. 6, Marzo 2004.
50. www.asia-spinalinjury.org/publications/2006_Classif_worksheet.pdf
51. www.courses.washington.edu/bonephys/opbmdtz.html
52. www.americanbonehealth.org/what-you-should-know/about-t-scores

ANEXOS

Recolección de datos

Se revisó el texto completo de los estudios seleccionados por los investigadores con el fin de decidir si se incluirán definitivamente para la extracción de datos mediante la aplicación de una tabla creada exclusivamente para este fin.

Ver anexo 1 y 2

ANEXO 1: Formularios de extracción de datos

1. Estudio No. 1	2. Año del estudio 2007	3. Autores N. L. Gilchrist, C. M. Frampton, R. H. Acland and cols
4. Título Alendronate Prevents Bone Loss in Patients with Acute Spinal Cord Injury: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study		
5. Experimento Controlado	Clínico	Si (X) No
6. Tipo de Paciente Adulto; TRM agudo	<p>Escala de ASIA:</p> <p>Grupo de alendronato: ASIA A, 9 pacientes, ASIA B 1 pte., ASIA C 3 ptes., ASIA D 2 ptes.</p> <p>Grupo placebo: ASIA A 12 ptes., ASIA B 4 ptes.</p>	<p>Tetraplejía: (X)</p> <p>Paraplejía: (X)</p>
6.1: Número de pacientes 31		
7. Revisor: Dra. Gómez, A. Zamora		
8. Tratamiento con Alendronato	Dosis 70 miligramos/semana	T. administración 12 meses
9. Control	Calcio: (dosis y tiempo de administración): NO	
	Vitamina D: (dosis y tiempo de administración): 3 pacientes 0.25 mg dos veces día (Calcitriol) 3 pacientes 50000 UI dosis inicial, luego 50000 UI al mes (Calciferol Forte)	
	Calcio+Vit D: (dosis y tiempo de administración): NO	
10. Desenlace	Perdidas por seguimiento en cada grupo: 6 pacientes en total, 3 C/grupo, sus datos no se incluyen en la estadística del estudio	
	Número de pacientes con aumento de DMO en primeros 2 meses: El grupo de alendronato (N:15), mantiene los niveles de densidad mineral ósea medida por DEXA a los 3 meses en radio y cubito, cuello femoral, columna lumbar	
	Número de pacientes con efectos secundarios: Grupo de alendronato. Dolor abdominal 8 pres., estreñimiento 3 ptes., diarrea 4 ptes., náuseas 11 ptes., vómito 1 pte.	
11. Observaciones: La administración del medicamento inició 10 días después del trauma. Mediciones con DEXA a los 3, 6, 12 y 18 meses. Se evidenció al 3 mes mejoría en la densidad ósea medida con DEXA (cadera, cuello femoral, trocánter, diáfisis femoral). El efecto se mantuvo inclusive 6 meses después de retirar el medicamento. A los pacientes que se les administró Vit. D tenían niveles séricos de 25-hidroxivitamina D < 6 nmol/Lt.		

1. Estudio No. 2	2. Año del estudio 2005	3. Autores CM Moran de Brito, LR Battistella, ET Saito and H Sakamoto
4. Título Effect of alendronate on bone mineral density in spinal cord injury patients: a pilot study		
5. Experimento Clínico Controlado	Si (X)	No
6. Tipo de Paciente Adulto; TRM Crónico	Escala de ASIA: ASIA A, B y C No se especifica la distribución en cada grupo	Tetraplejía: (X) 7 Paraplejía: (X) 12
6.1: Número de pacientes 19, finalizan 17		
7. Revisor: Dra. Gómez, A. Zamora		
8. Tratamiento con Alendronato	Dosis 10 mg/día + 1 gr de calcio	T. administración 6 meses
9. Control	Calcio: (dosis y tiempo de administración): 1 gr día	
	Vitamina D: (dosis y tiempo de administración): NO	
	Calcio+Vit D: (dosis y tiempo de administración): NO	
10. Desenlace	Perdidas por seguimiento en cada grupo: 2 en total. 1 C/grupo, sus datos no se incluyen en la estadística del estudio. finalizan 17 pacientes	
	Número de pacientes con aumento de DMO en primeros 2 meses: Los niveles de densidad mineral ósea medida por DEXA fueron a los 6 meses	
	Número de pacientes con efectos secundarios: Grupo de alendronato. Ninguno	
11. Observaciones Limitaciones: La muestra es pequeña. Las mediciones solo se hicieron al inicio y a los 6 meses. El tiempo del tratamiento fue corto. La densidad ósea mejoró en las 4 extremidades y columna lumbar según las mediciones de DEXA. En los miembros superiores tuvieron una diferencia significativa con respecto al grupo de control.		

1. Estudio No. 3	2. Año del estudio 2004	3. Autores Yvonne Zehnder, Simone Risi, Dieter Michel, Hans Knecht, Romain Perrelet, Marius Kraenzlin, Guido A Za'ch, and Kurt Lippuner
4. Título Prevention of Bone Loss in Paraplegics Over 2 Years With Alendronate		
5. Experimento Clínico Controlado	Si (X)	No
6. Tipo de Paciente Adulto; TRM crónico	Escala de ASIA: ASIA A Y B	Tetraplejía: () Paraplejía: (X)
6.1: Número de pacientes 65, finalizan 55		
7. Revisor: Dra. Gómez, A. Zamora		
8. Tratamiento con Alendronato 33 pacientes	Dosis 10 mg/día + 500 mg calcio	T. administración 24 meses
9. Control 32 pacientes	Calcio: (dosis y tiempo de administración): 500 mg día por 24 meses	
	Vitamina D: (dosis y tiempo de administración): NO	
	Calcio+Vit D: (dosis y tiempo de administración): NO	
10. Desenlace	Perdidas por seguimiento en cada grupo: 10 pacientes en total, 6 del grupo experimental, 4 del grupo control Sus datos no se incluyen en la estadística del estudio	
	Número de pacientes con aumento de DMO en primeros 2 meses: Primera medición a los 6 meses, hay mayor densidad ósea en la columna lumbar. En la tibia y radio no hubo mayor incremento con respecto a la medición inicial	
	Número de pacientes con efectos secundarios: Grupo de alendronato. Estreñimiento 1 pte., diarrea 1 pte., pirosis 1 pte. Mareo 1 pte. Cefalea 1 pte.	
11. Observaciones Puede ser que la dosis de 10 mg día de alendronato sea subterapéutica para una inhibición efectiva de la actividad de los osteoclastos		

ANEXO 2: Tabla de recolección de datos

Autor, Año, Ref.	Población Tiempo de lección Género	Subgrupos	N	Alendronato/ Dosis/ Frecuencia de admón.	Intervención en grupo control	Subtipos de intervención	Desenlaces	Observaciones	Calidad del estudio (Jadad)
Gilchrist N. L., 2007	TRM agudo < 10 días clasificados con la escala ASIA 9 mujeres 22 hombres	Grupo de alendronato: ASIA A: 9 pacientes ASIA B: 1 Pte. ASIA C: 3 ptes ASIA D: 2 ptes Grupo placebo: ASIA A: 12 ptes. ASIA B: 4 ptes.	31	70 mg Semanal por 1 año	Placebo	3 pacientes 0.25 mg dos veces día (Calcitriol) 3 pacientes 50000 UI dosis inicial, luego 50000 UI al mes (Calciforol Forte) Intervención por niveles en sangre de Hidroxivitamina D < 6 nmol/Lt	Iniciando de manera aguda se disminuye la pérdida de la DMO en cadera y fémur total Reduce de manera significativa los marcadores séricos de resorción El efecto se mantiene > 6 m des pues de suspender terapia	El alendronato en dosis de 70 mg semanal, previene la pérdida de la densidad ósea, no se asocia con efectos adversos	4
Moran de Brío CM, 2005	Adultos con TRM Crónico 38 meses en el grupo control 61 meses en el experimental 4 mujeres 13 hombres	Grupo de alendronato: 8 ptes con paraplejía 2 ptes con cuadruplejía Grupo placebo: 4 ptes con paraplejía 5 ptes con cuadruplejía	17	10 mg alendronato/ 1gr de calcio diaria por 6 meses	1000 mg calcio/día	No aplica	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	3
Zehnder Y, 2004	TRM Crónico Duración de la lección entre 7 y 10 años grupo control 61 meses en el experimental	No aplica, todos los pacientes tiene paraplejía Población masculina	55	10 mg alendronato/ 500 mg de calcio/ Diaria por 24 meses	500 mg calcio/día	No aplica	La DMO se mantuvo estable en Msls en el grupo experimental y disminuyó en el grupo control 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	3



ANEXO 3: Método GRADE para valoración de la calidad de los estudios incluidos

Para valorar la calidad de los estudios, utilizamos el sistema GRADE, el cual nos permite revisar la calidad de la evidencia científica y clasificar las recomendaciones en fuertes o débiles de la siguiente manera:

Grado de Calidad de la Evidencia: Se califica según criterio del lector con una escala numérica de 0 a 4, siendo 4 el nivel más alto que se brinda como puntaje inicial a los meta análisis y los ensayos clínicos controlados. Posteriormente se restan puntos según la calidad metodológica llevada a cabo por los investigadores, la consistencia del estudio y sus resultados y la aplicabilidad del mismo en la población objetivo. Para finalizar se agregan o disminuyen puntos según la fuerza de asociación y los factores de confusión que el proceso del estudio pueda contener.

Grado	Definición	Metodología
Alto (4)	Estudios en los cuales es alta la confiabilidad en la estimación del efecto y no varía	Meta análisis y estudios de ensayos clínicos controlados
Moderado (3)	Estudios en los cuales el nivel de confiabilidad sobre la estimación del efecto puede variar de forma mínima	Estudios de observación
Bajo (2)	Estudios en los cuales es muy alta la probabilidad de que la estimación del efecto se modifique	Estudios de observación con grupos de control
Muy Bajo (1)	Estudios en los cuales la estimación del efecto es muy incierta	Otros como informes de casos

Criterios GRADE para Jerarquizar el Grado de Calidad de la Evidencia

Artículo	Paso 1 (Grado Inicial de evidencia según diseño)	Paso 2 (Reducir nivel por calidad metodológica, consistencia, aplicabilidad y otras)	Paso 3 (Subir nivel por fuerza de la asociación y factores de confusión)	NIVEL DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA (A,B,C,D)
Alendronate Prevents Bone Loss in Patients with Acute Spinal Cord Injury: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	4	-	-	4 ALTA
Prevention of Bone Loss in Paraplegics Over 2 Years With Alendronate	4	-	-	4 ALTA
Effect of alendronate on bone mineral density in spinal cord injury patients: a pilot study	4	-1	-	3 MODERADA

Estimación del grado de recomendación:

Para calificar el grado de recomendación, el sistema GRADE tiene en cuenta como primera medida el Grado de Calidad de la Evidencia, de la misma

manera se debe tener en cuenta el efecto para la salud de los estudios a recomendar, es decir la relación beneficio – daño; ya que pueden existir estudios en donde el Grado de Calidad de la Evidencia sea Bajo o Muy Bajo, pero que sin embargo el beneficio en la salud de los pacientes sea positivo y confiable lo que daría a dicho estudio en uno Recomendado.

Nivel de Recomendación	Descripción del Grado de Recomendación	Interpretación
Recomendación Fuerte	Recomendamos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Todos los pacientes deberían recibir los tratamientos dándoles a conocer previamente ventajas y desventajas del mismo. 2. En la mayoría de pacientes se darán los resultados positivos esperados. 3. Esta recomendación podría ser usada para formular protocolos y políticas.
Recomendación Débil	Sugerimos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Un porcentaje de los pacientes tendrá el resultado positivo esperado pero otro porcentaje no lo tendrá. 2. Los resultados del tratamiento tienen altos niveles de variación. 3. Será difícil crear protocolos o políticas de tratamiento a partir de los resultados.

Tabla 2: Criterios GRADE. Estimación del grado de la recomendación

Artículo	Grado	Prerrequisitos	Implicaciones
Alendronate Prevents Bone Loss in Patients with Acute Spinal Cord Injury: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Débil Nivel 1	Cumplió con nivel de calidad de la evidencia alta y su balance es favorable en beneficio/daño, el estudio no calcula el tamaño de la muestra	Las recomendaciones deben ser seguidas por los profesionales
Prevention of Bone Loss in Paraplegics Over 2 Years With Alendronate	Débil Nivel 1	Cumplió con nivel de calidad de la evidencia alta y su balance es favorable en beneficio/daño el estudio no calcula el tamaño de la muestra	Las recomendaciones deben ser seguidas por los profesionales
Effect of alendronate on bone mineral density in spinal cord injury patients: a pilot study	Débil Nivel 2	Calidad de evidencia moderada y balance favorable en la relación beneficio/daño el estudio no calcula el tamaño de la muestra	Las recomendaciones podrían ser seguidas por cualquier profesional aunque algunos no lo harían

ANEXO 4 Presupuesto necesario para la realización de la revisión sistemática y metanálisis.

Rubro	Cantidad	Valor unidad	Valor total
Recurso humano			
Investigador 1	150 horas	\$20.000	\$3.000.000
Asesor Académico	20 horas	\$50.000	\$1.000.000
Subtotal			\$4.000.000
Recurso físico			
Papel carta	2 resmas	\$10.000	\$20.000
Tinta para impresora	1 cartucho	\$45.000	\$45.000
Fotocopias del formato	100	\$100	\$10.000
Subtotal			\$75.000
Recurso tecnológico			
Computador	1	\$660.000	\$660.000
Impresora	1	\$30.000	\$30.000
Hora internet	100	\$1.000	\$100.000
Subtotal			\$790.000
Subtotal general			\$4.865.000
Imprevistos (10%)			\$ 486.500
Total			\$5.351.500

UNIVERSIDAD DE LA SABANA

RESUMEN ANALÍTICO DE INVESTIGACIÓN (R.A.I)		
No.	VARIABLES	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE
1	NOMBRE DEL POSTGRADO	ESPECIALIZACION EN MEDICINA FISICA Y REHABILITACION
2	TÍTULO DEL PROYECTO	REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS SOBRE LA EFECTIVIDAD DEL USO DE ALENDRONATO, EN EL CONTROL DEL AVANCE DE LA OSTEOPOROSIS EN PACIENTES ADULTOS CON TRAUMA RAQUIMEDULAR
3	AUTOR(es)	ANDRES ZAMORA LARA
4	AÑO Y MES	nov-12
5	NOMBRE DEL ASESOR(a)	Asesor Temático: Dra. Catalina Gomez. Asesor Metodológico: Dr. Henry Oliveros
6	DESCRIPCIÓN O ABSTRACT	<p>Se calculan cerca de 40 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 fractura estimada en 34%. Sabiendo la importancia del problema, 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 raquimedular (TRM). Con el análisis individual de los artículos concluimos que la terapia con alendronato es efectiva y segura en la disminución de la pérdida de la DMO y este efecto se mantiene hasta 6 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. 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%. Knowing the importance of the problem, and given that there 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). With the individual analysis of the articles, it was concluded that 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.</p>
7	PALABRAS CLAVES	Trauma raquimedular, osteoporosis, alendronato, densidad mineral ósea.
8	SECTOR ECONÓMICO AL QUE PERTENECE EL PROYECTO	
9	TIPO DE ESTUDIO	Meta análisis y revisión sistemática
10	OBJETIVO GENERAL	Mediante una revisión sistemática, evaluar la efectividad del tratamiento farmacológico con alendronato, para disminuir el avance de la osteoporosis en pacientes adultos con Trauma Raquimedular (TRM) cuando se compara con la terapia estándar

11	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	<p>1. Identificar los estudios que evalúen la efectividad del tratamiento farmacológico con alendronato en el manejo de la osteoporosis en pacientes adultos con TRM cuando se compara con la terapia estándar. 2. Identificar las fuentes de heterogeneidad de los estudios que comparan alendronato vs terapia estándar en el tratamiento de la progresión de la osteoporosis en los pacientes con trauma raquímedular. 3. Sintetizar la evidencia existente sobre la efectividad del tratamiento farmacológico con alendronato en el manejo de la osteoporosis en pacientes adultos con TRM a partir de estudios primarios. 4. Combinar los resultados de los estudios que comparan alendronato vs terapia estándar en la disminución de la densidad ósea en los pacientes con trauma raquímedular.</p> <p>5. Determinar la consistencia de los resultados de los diferentes ensayos clínicos sobre la eficacia del alendronato en la disminución de la progresión de la pérdida de la densidad ósea en los pacientes con trauma raquímedular</p>
12	RESUMEN GENERAL	<p>Introducción: Se calculan cerca de 40 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 fractura estimada en 34%. Sabiendo la importancia del problema, 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 meta análisis de los 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.</p> <p>Métodos: realizamos una revisión sistemática y meta análisis de estudios aleatorizados y controlados en Medline, Embase, Lilacs, Cochrane, PubMed, utilizando los términos "spinal cord injury, alendronate, bone loss, bone mineral density, osteoporosis, DEXA". Los criterios de inclusión fueron: paciente adulto con TRM, osteoporosis secundaria, intervención con alendronato, medición de la DEXA y los criterios de exclusión, 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 incluyan el manejo con alendronato dentro de su intervención. Resultados: La intervención con alendronato y calcio fue evaluada en un total de 3 artículos. Mediante el análisis estadístico realizado con el software Comprehensive MetaAnalysis 2.0 de Biostat, obtuvimos una heterogeneidad alta (>90%), las posibles fuentes de dicho resultado fueron: el género de los pacientes incluidos en el estudio, las diferencias en la fase de evolución de la enfermedad, tiempo de inicio del tratamiento y en los periodos para la medición de la densidad mineral ósea (DMO), lo cual dificultó la combinación de los estudios. El T-Score para columna lumbar y miembros inferiores al inicio del tratamiento y a los 6 meses del grupo control y experimental fueron tomados para obtener las diferencias (delta) de las variables, calculamos la desviación estándar para cada una de ellas, la varianza de las diferencias y la varianza común. En el análisis combinado de los artículos a los 6 meses no observamos diferencia significativa en la reducción de la pérdida de la DMO en columna lumbar y miembros inferiores [95 % de intervalo de confianza (CI)] cuando se administra alendronato vs calcio o inclusive placebo. Conclusión: Con el análisis individual de los artículos concluimos que la terapia con alendronato es efectiva y segura en la disminución de la pérdida de la DMO y este efecto se mantiene hasta 6 meses después de suspender el tratamiento. Debe determinarse de manera más objetiva mediante la medición de los niveles séricos de los marcadores de resorción ósea si las dosis de alendronato (10 mg día, 70 mg semana) pueden ser suficientes para inhibir la actividad de los osteoclastos en pacientes con TRM, ya que la fisiopatología de la osteoporosis es diferente con respecto a las endocrinopatías o post menopausia. 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.</p>

13	CONCLUSIONES.	<p>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 realizada a los 3 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 columna lumbar ni en miembros superiores. Incluso el nivel de DMO obtenido a los 12 meses del tratamiento se mantiene hasta 6 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. Descrito lo anterior del análisis individual de los artículos de nuestra revisión, se puede concluir que la terapia con alendronato puede atenuar la disminución de la pérdida de la DMO en áreas sublesionales ricas en hueso trabecular con respecto al beneficio que aporta la administración diaria de 500 mg o 1 gr calcio. Su uso tendría un grado de evidencia moderada ya que más investigación puede modificar el grado de confianza en la estimación del efecto del medicamento, el grado de recomendación es débil, puesto que los estudios no tienen el cálculo de tamaño de muestra y hay gran variabilidad entre ellos.</p> <p>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 en pacientes con lesión medular, ya que hay diferencias estadísticamente significativas en la variación de los niveles de la DMO medidos por DEXA en los grupos que recibieron calcio versus los grupos que recibieron alendronato. En Colombia como en otros países el tratamiento inicial de pacientes con TRM no incluye el uso de alendronato, ya que como este meta análisis identifica, hay falta de información sobre las ventajas o resultados positivos que pueda traer para el paciente el uso de este. De la misma manera es importante resaltar que este medicamento no hace parte del Plan Obligatorio de salud según el Acuerdo No. 029 de 2011; así como la realización de una DEXA para pacientes que no tienen cubrimiento del POS puede llegar a tener un precio aproximado de \$110.000 pesos en conjunto con el tratamiento con alendronato que tiene un valor mensual aproximado de \$202.000 y el calcio aproximadamente \$6.000 a \$7.000 pesos, un paciente con TRM tendría un costo promedio anual de \$4.500.000 pesos, refiriéndose únicamente al manejo básico de la osteopenia/osteoporosis como morbilidad asociada a la lesión medular (no incluyendo los costos asociados que su discapacidad implica), estos pueden ser considerados altos, sin embargo no se tiene en cuenta el rubro destinado para el mantenimiento de un paciente con TRM cuando se presenten casos de fractura y el manejo médico, hospitalario o quirúrgico que esta complicación deriva.</p>
----	----------------------	--

<p>14 FUENTES BIBLIOGRÁFICAS</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. <i>Eur Spine J</i> (2007) 16:771-776. 2. ASHE MC., ENG JJ., KRASSIOUKOV A., Physiatrists' opinions and practice patterns for bone health after SCI. <i>Spinal Cord</i> (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. <i>Top Spinal Cord Inj Rehabil</i> 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?. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> 2000;81:1090-8. 5. BITTAR C., CLIQUET A., DOS SANTOS A., Utility of Quantitative Ultrasound of the Calcaneus in Diagnosing Osteoporosis in Spinal Cord Injury Patients. <i>American Journal of physical Medicine and Rehabilitation</i>, Vol 90, No. 6, June 2011. 6. BONE MASS MEASUREMENT: WHAT THE NUMBERS MEAN. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. www.bones.nih.gov. January 2012. 7. BRITO CM., BATTISTELLA LR., SAKAMOTO H., SATO ET., Bone mineral status after spinal cord injury. <i>Acta Fisiatrica</i> 2002; 9: 127-133. 8. 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. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> 1999;80:214-20. 9. CHARMETANT C., PHANER V., CONDEMINE A., CALMELS P., Diagnosis and treatment of osteoporosis in spinal cord injury patients: A literature review. <i>Annals of Physical & Rehabilitation Medicine</i>. 53(10):655-68. 2010 Dec. 10. CHITTOBOINA PRASHANT., CUELLAR-SAENZ HUGO., NOTARIANNI CHRISTINA CARDENAS RAUL., GUTHIKONDA BHARAT., Head and Spinal Cord Injury: Diagnosis and Management. <i>Neural Clin</i> 30 (2012) 241-276. 11. 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. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> 2004;85:59-64.12. CLAUD-WALKER J., HALSTEAD LS., Metabolic and endocrine changes in spinal cord injury: compounded neurologic dysfunctions. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> 1982; 63: 632-638. 12. CLAUD-WALKER J., HALSTEAD LS., Metabolic and endocrine changes in spinal cord injury: compounded neurologic dysfunctions. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> 1982; 63: 632-638.13. CM MORAN DE BRITO., LR BATTISTELLA., ET SAITO and H SAKAMOTO., Effect of alendronate on bone mineral density in spinal cord injury patients: a pilot study. <i>Spinal Cord</i> 2005; 43, 341-348. 14. DEMIREL G., YILMAZ H., PAKER N., ONEL S., Osteoporosis after spinal cord injury. <i>Spinal Cord</i> 1998; 36: 822-825. 15. 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. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> 2005;86:498-504. 16. 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. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> 2011;92:59-67. 17. FREEHAFFER ALVIN A., Limb Fractures in Patients With Spinal Cord Injury. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> 1995;76:823-7. 18. GARLAND DOUGLAS E., ADKINS RODNEY H., STEWART CHARLES A., ASHFORD ROY., VIGIL DANIEL., Regional Osteoporosis in Women Who Have a Complete Spinal Cord Injury. <i>The Journal of Bone & Joint Surgery</i>. Vol. 83-A Num. 8. August 2001. 19. GARLAND DOUGLAS E., ADKINS RODNEY H., STEWART CHARLES A., Five-Year Longitudinal Bone Evaluations in Individuals With Chronic Complete Spinal Cord Injury. <i>J Spinal Cord Med</i>. 2008;31:543-550. 20. 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. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i>. Abril 2007. 21. GRIFFITHS HJ., BUSHUEF B., ZIMMERMAN RE., Investigation of the loss of bone mineral in patients with spinal cord injury. <i>Paraplegia</i> 1976; 14: 207-212. 22. GUÉ ICÉ IN DEMIREL., HUÉ RRIYET YILMAZ., NURDAN PAKER and SELMA OÉ NEL., Osteoporosis After Spinal Cord Injury. <i>International Medical Society of Paraplegia</i>. 1998; 822 - 825. 23. HARTKOPP ANDREAS., MURPHY RENÉ J.L., MOHR THOMAS., KJOER MICHAEL., BIERING-SORENSEN FIN., Bone Fracture During Electrical Stimulation of the Quadriceps in a Spinal Cord Injured Subject. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> 1998;79: 1133-6. 24. HOFFMAN MATTHEW, Bone Scans and Bone Health Screenings. <i>WebMD</i>. 2009. 25. JOHNNELL O., KANIS JA., An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. <i>Osteoporos Int</i>. 200;17:1726-1733. 26. KRAUSE JAMES S., ZHAI YUSHENG., SAUNDERS LEE L., CARTER RICKEY E., Risk of Mortality After Spinal Cord Injury: An 8-Year Prospective Study. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> 2009;90:1708-15.
----------------------------------	---

Vo Bo Asesor y Coordinador de Investigación: