

gico y clínico, y ausencia de respuesta a los inmunosupresores. Este ensayo abre una luz en la historia natural de este tipo de fibrosis progresivas y posiciona el rol del nintedanib para detener la caída de la FVC. Habrá que esperar a su publicación para ver los resultados definitivos.

Recientemente se ha publicado un artículo en el *New England Journal Medical* sobre la utilidad del nintedanib en la fibrosis pulmonar asociada a ES²³. Se trata de un ensayo en fase III (SENS-CIS trial), que recluta 576 paciente y los aleatoriza a placebo o nintedanib. Dos tercios de estos pacientes presentan en la tomografía computarizada de alta resolución un patrón radiológico de neumonía intersticial usual. El 59% de los pacientes presentaron una esclerosis sistémica difusa y el 48% estaban recibiendo concomitantemente micofenolato de mofetilo. El ensayo dura 52 semanas y se analiza durante este tiempo la caída de la FVC como objetivo principal. También se analizaron el *score* cutáneo de Rodnan y la calidad de vida mediante el cuestionario de calidad de vida de Saint George. Los pacientes de este ensayo que recibieron nintedanib presentaron menor caída anual de la FVC, sin observarse beneficio a nivel cutáneo. El efecto adverso más frecuente fue la diarrea, al igual que en los pacientes con FPI.

CONCLUSIONES

Durante la última década hemos observado cambios significativos en el tratamiento de la FPI tras la aparición en escena de dos tratamientos antifibróticos.

La pirfenidona y el nintedanib mejoran el pronóstico de esta enfermedad mortal con un perfil de seguridad aceptable.

Hay varios ensayos clínicos en marcha de tratamientos antifibróticos en formas

rápidamente progresivas de fibrosis no idiopáticas, que incluyen EAS.

Recientemente se ha publicado un estudio que demuestra un efecto beneficioso de nintedanib en la EIP asociada a ES. Todo ello abre la puerta a la utilización de estos nuevos fármacos en pacientes con EIP asociada a EAS, más allá de la FPI.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Food and Drug Administration (FDA). The Voice of the Patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Available online: <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM440829.pdf>.
- 2.- Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;46:795-806.
- 3.- Ley B, Collard HR, King TE. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:431-40.
- 4.- Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2229-42.
- 5.- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1968-77.
- 6.- Oku H, Shimizu T, Kawabata T, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol*. 2008;590:400-8.
- 7.- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377:1760-9.
- 8.- King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. (2014). A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2083-92.
- 9.- Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5:33-41.
- 10.- Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. (2015). Mode of action of nintedanib in the treatment

of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45:1434-45.

- 11.- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071-82.
- 12.- Maher TM, Flaherty KR, Noble PW, et al. Effect of baseline FVC on lung function decline with nintedanib in 32 patients with IPF. *Eur Respir J*. 2015;46:OA4499.
- 13.- Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1788-95.
- 14.- Hughes G, Toellner H, Morris H, et al. Real World Experiences: Pirfenidone and Nintedanib are Effective and Well Tolerated Treatments for Idiopathic Pulmonary 35. *Fibrosis. J Clin Med*. 2016;5:78.
- 15.- Galli JA, Pandya A, Vega-Olivo M, et al. Pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in clinical practice: 36. Tolerability and adverse drug reactions. *Respirology*. 2017;22:1171-8.
- 16.- Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, et al. Pirfenidone in 38. idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. *Adv Ther*. 2014;31:375-91.
- 17.- Cottin V, Crestani B, Valeyre D, et al. Diagnosis and 39. management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev*. 2014;23:193-214.
- 18.- Mazzei ME, Richeldi L, Collard HR. Nintedanib in the 40. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9:121-9.
- 19.- Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity. *Drug Saf*. 2011;34:821-37.
- 20.- Khanna D, Albera C, Fischer A et al. An open-label, phase II study and tolerability of Pirfenidone in patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTTUSS trial. *J Rheumatol*. 2016;1672-1679.
- 21.- Li T, et al. Pirfenidone in patients with rapidly progressive interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis. *Sci. Rep.* 6, 33226; doi: 10.1038/srep33226 (2016).
- 22.- Flaherty K, Wells A, Clerisme-Beaty E, et al. Characteristics of patient with progressive fibrosing interstitial lung disease (ILD) in the INBUILD trial of nintedanib. Poster presentado en ATS International conference. Dallas. USA. 17-22 de Mayo 2019.
- 23.- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019 May 20. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. [Epub ahead of print].

Efecto de la cirugía bariátrica y metabólica sobre el metabolismo óseo

AGUILAR ZAMORA M, MARTÍNEZ FERRER MA, MONTOLIO CHIVA L, ALEGRE SANCHO JJ
Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Dr. Peset. Valencia

Correspondencia: Dra. Marta Aguilar Zamora - Hospital Universitari Dr Peset - Avda. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 València
✉ marta.aguilar.1990@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La cirugía bariátrica no está exenta de complicaciones, ya que, además de la pérdida de peso, frecuentemente se observan deficiencias nutricionales y metabólicas. Estas complicaciones son particularmente frecuentes cuando se practican técnicas quirúrgicas mixtas o malabsortivas. Las deficiencias nutricionales incluyen la malabsorción de grasas y de vitaminas liposolubles, además de otros micronutrientes como el calcio. Como consecuencia, pueden desarrollarse alteraciones en el metabolismo mineral óseo con repercusiones esqueléticas que incluyen la reducción de la masa ósea, el aumento del remodelado y los trastornos de la mineralización ósea.

MECANISMOS ASOCIADOS A LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

Los cambios metabólicos que afectan al hueso pueden ocurrir también tras pérdida de peso convencional, pero son más significativos tras la pérdida de peso rápida y extrema causada por la cirugía bariátrica.

La malabsorción y su efecto en el metabolismo fosfocálcico

Las complicaciones nutricionales y metabólicas de la cirugía bariátrica en el metabolismo fosfocálcico dependen del tipo de técnica realizada y del grado de malabsorción provocada, siendo más frecuentes en las técnicas mixtas. El duodeno y el yeyuno proximal son los principales sitios de absorción del calcio por lo que su bypass provoca una malabsorción de este micronutriente y un hiperparatiroidismo secundario. En las técnicas res-

trictivas, aunque no exista este componente malabsortivo, la reducción de ácido gástrico también puede disminuir la absorción de calcio y, en muchos de estos pacientes, se desarrolla una intolerancia a la lactosa que condiciona en una menor ingesta oral de calcio.

Los pacientes obesos ya presentan por sí una mayor prevalencia de hipovitaminosis D, que se mantiene tras la cirugía bariátrica. Se debe al almacenamiento de la vitamina en el tejido adiposo (ya que se trata de una vitamina liposoluble), a la falta de exposición solar por el estilo de vida, a una alteración en la síntesis de la vitamina D a nivel hepático y a un aumento del aclaramiento de la vitamina D secundario a la carga inflamatoria que conlleva la obesidad.

El déficit de vitamina D y calcio tiene su repercusión en el mantenimiento de la masa ósea, pero también en la mineralización del hueso y, por lo tanto, es una de las principales causas del posible desarrollo de osteomalacia en estos pacientes.

Otro de los déficits nutricionales que puede intervenir en la salud del hueso es la pérdida de proteínas, dado que la sarcopenia puede influir en la disminución de la masa ósea.

Carga mecánica

La carga mecánica es un determinante importante de la masa y del tamaño óseo, así como de las propiedades biomecánicas del hueso. Los cambios en la carga pueden inducir aumentos del remodelado óseo, especialmente mediados por los osteocitos y la vía de la esclerostina. Esta pérdida de masa ósea se ha documentado en pacientes de otras

poblaciones como los lesionados medulares, e incluso tras el reposo prolongado. Incluso se ha observado esta pérdida de masa ósea a nivel de cadera tras una dieta hipocalórica en individuos que han perdido menor cantidad de peso.

Mecanismos neurohormonales

La cirugía bariátrica induce cambios en la síntesis de péptidos intestinales. Estos péptidos, también conocidos como hormonas intestinales o incretinas, desempeñan un importante papel a través de una compleja regulación neuroendocrina de la homeostasis energética, en la sensación de apetito y saciedad. Algunos de ellos, como la grelina, tienen actividad orexígena, mientras que otros, como el péptido YY, GLP-1, GIP y el polipéptido pancreático, son anorexígenos. Es interesante destacar que la pérdida de peso que se observa tras la cirugía bariátrica podría estar regulada, en parte, por estas hormonas y que éstas, a su vez, podrían tener un efecto en el remodelado óseo, aumentando la osteoblastogénesis. La disminución de los niveles de leptina y el aumento de los de adiponectina tras la cirugía bariátrica, se han relacionado con un incremento en la actividad de los osteoclastos.

Además, los niveles bajos de insulina tras la cirugía, pueden incrementar el reclutamiento de osteoclastos e inhibir la actividad de los osteoblastos. Por otra parte, en mujeres postmenopáusicas y en hombres la disminución de grasa corporal también puede comportar una disminución en la síntesis de estrógenos mediada por la aromatasa del tejido graso.

EFECTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS DEL METABOLISMO MINERAL Y DE LA MASA ÓSEA

Calcio y vitamina D

La deficiencia de vitamina D es un hallazgo frecuente en la población general y, todavía más, en la población obesa. En este sentido, más del 80% de los pacientes en los que va a realizarse cirugía bariátrica presenta algún tipo de hipovitaminosis D y, con frecuencia, un hiperparatiroidismo secundario. La administración de suplementos de calcio y vitamina D (400–800 UI/día), especialmente tras cirugía malabsortiva, se ha mostrado ineficaz en la prevención del déficit de vitamina D y del aumento secundario de PTH en varios estudios. El calcio y la vitamina D son necesarios para el mantenimiento de la masa ósea, pero, además, son fundamentales para la mineralización ósea. Así, el déficit de vitamina D es una de las principales causas de osteomalacia y el antecedente de intervenciones digestivas que cursan con malabsorción es uno de los procesos asociados más frecuentes.

Se considera adecuada una concentración de 25(OH) vitamina D >32 ng/ml, ya que esta es la que permite una absorción suficiente de calcio e inhibe la hipersecreción de PTH.

Marcadores de remodelado óseo

Tras la cirugía, se observa un marcado aumento de los marcadores de remodelado óseo como los telopéptidos aminoterminales (NTX) y carboxiterminales del colágeno tipo I (CTX) que se inicia de forma muy precoz, a los 10 días tras la intervención, y que presenta unos niveles máximos entre los 6 y los 12 meses tras la misma. Además, el aumento de los marcadores óseos es persistente, de forma que tanto al año como a los 2 años de la intervención se observan incrementos superiores al 100% respecto al valor basal. En cambio, se ha observado que el incremento en los marcadores de formación ósea suele ser de menor magnitud.

En general, estos cambios son más evidentes en las técnicas malabsortivas, aunque en las técnicas restrictivas tam-

bién se han detectado cambios variables en los niveles de estos biomarcadores.

Densidad mineral ósea (DMO)

La consecuencia del marcado aumento del recambio óseo es la reducción de la masa ósea y el posible desarrollo de fracturas en estos pacientes. Así, por ejemplo, tras la práctica de cirugía bariátrica se ha descrito una disminución de la DMO en fémur proximal del orden del 9% en el cuello del fémur y del 8% en el fémur total al año de la intervención. Esta disminución de la DMO suele ser más marcada durante el primer año de la intervención, que es cuando se asiste a la mayor pérdida ponderal. Además, depende mucho del tipo de cirugía: aquellos pacientes que se han sometido a una técnica malabsortiva tienen un mayor deterioro de la masa ósea durante el primer año tras la intervención que los pacientes con técnicas puramente restrictivas.

Sin embargo, la medición de la DMO tiene limitaciones en pacientes obesos. Muchos de los equipos utilizados en la práctica clínica habitual no soportan el peso de individuos con obesidad mórbida y, en muchos casos, su utilidad se limita a la exploración del antebrazo, localización con escasa repercusión clínica en este proceso. Además, la técnica presenta una alta variabilidad por el aumento del tejido subcutáneo y por los cambios muy marcados en el peso corporal.

Dadas las limitaciones de la densitometría ósea en este tipo de pacientes, se han valorado otras posibles técnicas para estudiar los cambios en la microarquitectura del hueso, mediante biopsia y tomografía computerizada de alta resolución.

Riesgo de fracturas

Actualmente se desconoce el efecto que puede tener la disminución de la DMO y el aumento del recambio óseo en el desarrollo de fracturas en estos pacientes. Es interesante destacar que, contrariamente a lo que cabría esperar, un estudio reciente indica que los individuos con obesidad extrema presentan un mayor número de caídas

y una mayor prevalencia de fracturas. Parece que el riesgo de fractura se incrementa especialmente entre los 2 y 5 años tras la cirugía.

RECOMENDACIONES EN EL SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO PREVIAS Y POSTERIORES A LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Consideraciones en el manejo

Dada la falta de ensayos clínicos, actualmente no existe un consenso para el manejo de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Recientemente se ha publicado una revisión de la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) que propone unas recomendaciones para el manejo, que se resumen en la Tabla 1.

Se recomienda la monitorización analítica de los niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, vitamina D, PTH y calciuria en orina de 24 horas previos a la cirugía y en el seguimiento posterior. Dado que la frecuencia de las determinaciones varía según las guías, parece razonable la realización de controles cada seis meses durante los dos primeros años y, luego, anualmente. Se recomienda corregir el déficit de vitamina D ya preoperatoriamente. La determinación de los marcadores de remodelado óseo puede resultar útil en algunos pacientes.

Tras cualquier procedimiento de cirugía bariátrica se debe recomendar una correcta ingesta de calcio, vitamina D y proteínas, así como ejercicio físico adecuado. Las guías de la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) sugieren una dosis inicial de 3.000 UI diarias de colecalciferol con el objetivo de alcanzar niveles séricos de 25OHD >30 ng/mL. Respecto a los suplementos de calcio se prefiere el pidolato sobre el carbonato cálcico en aquellos pacientes con mala tolerancia o una baja absorción del calcio oral (valorada, ésta última, a través de la calciuria) y el citrato cálcico en aquellos con historia de litiasis renal por oxalato cálcico. Se recomienda su administración en 2 o 3 dosis diarias separadas con el objetivo de conseguir un aporte diario (dieta más