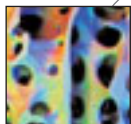


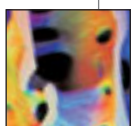
Revista de

# Osteoporosis y Metabolismo Mineral



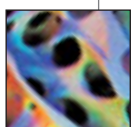
## EDITORIALES

- 5 Patología ósea de la enfermedad de Gaucher  
López-Herce Cid JA
- 7 El dilema de la deficiencia en vitamina D en regiones soleadas, en jóvenes, o en pacientes osteoporóticas tratadas con vitamina D, podría explicarse por variantes genéticas comunes. ¿Hemos encontrado la piedra Rosetta de esta aparente contradicción?  
Quesada Gómez JM



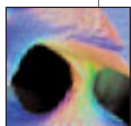
## ORIGINALES

- 11 Factores relacionados con insuficiencia de vitamina D en estudiantes de Medicina de Gran Canaria  
Groba Marco MV, Mirallave Pescador A, González Rodríguez E, García Santana S, González Padilla E, Saavedra Santana P et al
- 21 Efecto del ácido zoledrónico sobre los marcadores del remodelado óseo en la enfermedad de Paget  
Díaz Curiel M, Serrano Morales R, De la Piedra Gordo C, Moro Álvarez MJ, Andrade Poveda M
- 27 Vertebroplastia y cifoplastia como tratamiento de las fracturas vertebrales osteoporóticas  
Pérez-Núñez MI, Riancho Moral JA



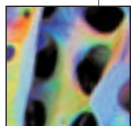
## REVISIONES

- 35 Importancia del tipo de formulación de los preparados de calcio y vitamina D en la prevención y tratamiento de la osteoporosis  
García Quetglas E, Urdaneta Abate M, Sádaba Díaz de Rada B, Landecho Acha M, Lucena Ramírez F, Azanza Perea JR
- 47 Enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis  
Reyes García R, Rozas Moreno P, Muñoz Torres M
- 55 Determinación de los metabolitos principales de vitamina D en suero mediante extracción en fase sólida en línea con cromatografía líquida espectrometría de masas en tándem  
Mata-Granados JM, Ferreiro-Verab C, Luque de Castro MD, Quesada Gómez JM



## DOCUMENTOS ESPECIALES

- 63 Perspectivas actuales del papel de la vitamina D y del calcio en el cuidado del paciente con osteoporosis: Discusión de un panel de expertos  
Jódar Gimeno E, González Macías J, Aguado Acín P, Quesada Gómez JM, Cáceres E, Nocea G
- 79 Conclusiones consensuadas del I Foro Multidisciplinar en el Manejo del Paciente con Alto Riesgo de Fractura (ARF) Osteoporótica  
Jódar Gimeno E en nombre de los componentes del I Foro Multidisciplinar en el Manejo del Paciente con Alto Riesgo de Fractura



## CARTA AL DIRECTOR

- 89 Codificación de fracturas de cadera  
Sosa Henríquez M, de Miguel Ruiz E, Arbelo Rodríguez A, Rodríguez Hernández A, García Bravo A



# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

*Director*  
**Manuel Sosa Henríquez**

*Redactora Jefe*  
**M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero**

**Sociedad Española de Investigación Ósea  
y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)**

*Presidente*  
**Manuel Sosa Henríquez**

*Vicepresidente*  
**Javier del Pino Montes**

*Tesorero*  
**Esteban Jódar Gimeno**

*Secretaria*  
**M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero**

Avda. Capitán Haya, 60 (1<sup>a</sup> planta)  
28020 Madrid

Tel: +34-917499512  
Fax: +34-915708911

e-mail: [seiommm@seiommm.org](mailto:seiommm@seiommm.org)  
<http://www.seiommm.org>

*Edición*



**ibáñez & Plaza** Asociados, S. L.  
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

Avda. Reina Victoria, 47 (6<sup>o</sup> D)  
28003 Madrid

Tel./Fax 915 537 462  
e-mail: [ediciones@ibanezyplaza.com](mailto:ediciones@ibanezyplaza.com)  
<http://www.ibanezyplaza.com>

*Maquetación*  
**Concha García García**

*Traducción inglés*  
**Andrew Stephens**

*Impresión*  
**Imprenta Narcea**

*Soporte Válido*  
**32/09-R-CM**

*Depósito Legal*  
**AS-4777-09**

**ISSN 1889-836X**

E-mail: [revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com](mailto:revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com)

Versión on-line: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>

## Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín  
Javier Alegre López  
María José Américo García  
Abdón Arbelo Rodríguez  
Miguel Arias Paciencia  
Emilia Aznar Villacampa  
Chesús Beltrán Audera  
Pere Benito Ruiz  
Santiago Benito Urbina  
Miguel Bernard Pineda  
Pedro Betancor León  
Josep Blanch i Rubió  
José Antonio Blázquez Cabrera  
Javier Calvo Catalá  
M<sup>a</sup> Jesús Cancelo Hidalgo  
Jorge Cannata Andía  
Antonio Cano Sánchez  
Cristina Carbonell Abella  
Jordi Carbonell Abelló  
Pedro Carpintero Benítez  
Enrique Casado Burgos  
Santos Castañeda Sanz  
Fidencio Cons Molina  
Sonia Dapia Robleda  
Manuel Díaz Curiel  
Bernardino Díaz López

Adolfo Díez Pérez  
Casimira Domínguez Cabrera  
Anna Enjuanes Guardiola  
Pedro Esbrit Argüelles  
Fernando Escobar Jiménez  
Jordi Farrerons Minguella  
José Filgueira Rubio  
Jordi Fiter Areste  
Juan José García Borrás  
Sergio García Pérez  
Juan Alberto García Vadillo  
Eduardo Girona Quesada  
Carlos Gómez Alonso  
M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero  
Jesús González Macías  
Emilio González Reimers  
Jenaro Graña Gil  
Silvana di Gregorio  
Daniel Grinberg Vaisman  
Nuria Guañabens Gay  
Federico Hawkins Carranza  
Diego Hernández Hernández  
José Luis Hernández Hernández  
Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca  
Esteban Jódar Gimeno  
Fernando Lecanda Cordero

Pau Lluch Mezquida  
José Andrés López-Herce Cid  
Carlos Lozano Tonkin  
M<sup>a</sup> Luisa Mariñoso Barba  
Guillermo Martínez Díaz-Guerra  
Julio Medina Luezas  
Leonardo Mellivobsky Saldier  
Manuel Mesa Ramos  
Pedro Mezquita Raya  
Ana Monegal Brancos  
Josefa Montoya García  
María Jesús Moro Álvarez  
Manuel Muñoz Torres  
Laura Navarro Casado  
Manuel Naves García  
José Luis Neyro Bilbao  
Xavier Nogués i Solán  
Joan Miquel Nolla Solé  
José Antonio Olmos Martínez  
Norberto Ortego Centeno  
Santiago Palacios Gil-Antuñano  
Esteban Pérez Alonso  
Ramón Pérez Cano  
José Luis Pérez Castrillón  
Luis Pérez Edo  
Pilar Peris Bernal

Concepción de la Piedra Gordo  
Javier del Pino Montes  
José Manuel Quesada Gómez  
Enrique Raya Álvarez  
Rebeca Reyes García  
José Antonio Riancho del Corral  
Luis de Rio Barquero  
Luis Rodríguez Arboleaya  
Minerva Rodríguez García  
Antonia Rodríguez Hernández  
Manuel Rodríguez Pérez  
Montaña Román García  
Inmaculada Ros Villamajó  
Rafael Sánchez Borrego  
Armando Torres Ramírez  
Antonio Torrijos Eslava  
Carmen Valdés y Llorca  
Carmen Valero Díaz de Lamadrid  
Ana Weruaga Rey  
Jaime Zubieta Tabernero

## METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saavedra Santana  
José María Limiñana Cañal

Revista de

# Osteoporosis y Metabolismo Mineral

## EDITORIALS

- 5 Bone Pathology of Gaucher's Disease  
López-Herce Cid JA
- 7 The phenomenon of vitamin D deficiency in sunny regions, in young people, or in osteoporotic patients treated with vitamin D, could be explained by common genetic variation. Have we found the Rosetta Stone to this apparent contradiction?  
Quesada Gómez JM

## ORIGINAL ARTICLES

- 11 Factors related to vitamin D deficiency in medical students in Gran Canaria  
Groba Marco MV, Mirallave Pescador A, González Rodríguez E, García Santana S, González Padilla E, Saavedra Santana P et al
- 21 Effect of zoledronic acid on the markers for bone remodelling in Paget's disease  
Díaz Curiel M, Serrano Morales R, De la Piedra Gordo C, Moro Alvarez MJ, Andrade Poveda M
- 27 Vertebroplasty and kyphoplasty as a treatment for osteoporotic fractures  
Pérez-Núñez MI, Riancho Moral JA

## REVIEWS

- 35 Importance of the type of formulation of the preparations of calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis  
García Quetglas E, Urdaneta Abate M, Sádaba Díaz de Rada B, Landecheo Acha M, Lucena Ramírez F, Azanza Perea JR

- 47 Cardiovascular disease, type 2 diabetes and osteoporosis  
Reyes García R, Rozas Moreno P, Muñoz Torres M

- 55 Determining the principal metabolites of vitamin D in the blood through on-line solid phase extraction with liquid chromatography-mass spectrometry in tandem  
Mata-Granados JM, Ferreiro-Verab C, Luque de Castro MD, Quesada Gómez JM

## SPECIAL DOCUMENTS

- 63 Current perspectives on the role of vitamin D and calcium in the patient care for osteoporosis: An expert panel discussion  
Jódar Gimeno E, González Macías J, Aguado Acín P, Quesada Gómez JM, Cáceres E, Nocea G
- 79 Consensual conclusions of the I Multidisciplinary Forum on the management of patients with High Risk of osteoporotic Fracture (HRF)  
Jódar Gimeno E and members of the Scientific Committee and participants in the I Multidisciplinary Forum on the management of patients with High Risk of osteoporotic Fracture

## LETTER TO THE EDITOR

- 89 Codification of hip fractures  
Sosa Henríquez M, de Miguel Ruiz E, Arbelo Rodríguez A, Rodríguez Hernández A, García Bravo A

### Revisores que han participado en el volumen 2 (números 1 y 2)

Pilar Aguado Acín  
Luis Arbolea Rodríguez  
Josep Blanch i Rubió  
José Ramón Caeiro Rey  
Pedro Carpintero Benítez  
Manuel Díaz Curiel

Bernardino Díaz López  
Jordi Fiter Arese  
Juan José García Borrás  
M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero  
Nuria Guañabens Gay  
José Luis Hernández  
Esteban Jódar Gimeno  
Pedro Mezquita Raya  
Manuel Muñoz Torres

Xavier Nogués Solán  
José Olmos Martínez  
Ramón Pérez Cano  
Concha de la Piedra Gordo  
Javier del Pino Montes  
Jose Manuel Quesada Gómez  
Luis del Río Barquero  
Manuel Sosa Henríquez  
Carmen Valero Díaz de Lamadrid

La Junta Directiva de la SEIOMM y la Dirección de la Revista les agradece su inestimable colaboración

# Patología ósea de la enfermedad de Gaucher

López-Herce Cid JA

Servicio de Medicina Interna - Hospital General Universitario Gregorio Marañón - Madrid

Correo electrónico: jalhcs@gmail.com

La enfermedad de Gaucher (EG) es un error congénito del metabolismo debido a deficiencia de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, también denominada beta glucosidasa ácida. Este déficit enzimático origina el acúmulo de sustrato no metabolizado en los lisosomas de varias líneas celulares del sistema monocito-macrófago. El depósito de material no degradado, el glucocerebrósido denominado glucosilceramida, es un metabolito intermedio en la síntesis y degradación de glucoesfingolípidos. Estos macrófagos cargados de lípidos, denominados “células de Gaucher”, están involucrados en la patogenia de la enfermedad<sup>1</sup>. La EG es una esfingolipidosis, que constituye la enfermedad lisosomal de depósito más frecuente. La EG es un trastorno multiétnico que se hereda de forma autosómica recesiva<sup>1</sup>. El *Gaucher Registry* es el registro cooperativo observacional más amplio del mundo. Hasta enero de 2007, se han registrado 4.585 pacientes de 56 países ([www.gaucherregistry.com](http://www.gaucherregistry.com)). Actualmente se estima que existen en España alrededor de 300 casos diagnosticados, aunque se calcula que existen muchos más. En la mayoría de los casos, la base molecular de la enfermedad está constituida por mutaciones en el gen GBA (beta glucocerebrosidasa ácida) situado en el cromosoma 1 (1q21) que codifica la glucocerebrosidasa. La EG tiene tres formas clínicas, y en todas ellas existe afectación ósea, de médula ósea y visceral. El *Neuropathic Gaucher Disease Task Force of the European Working Group on Gaucher Disease* clasifica la EG en tipo 1 o no neuropático. Tipo 2 ó neuropático agudo. Y tipo 3 o neuropático crónico<sup>2</sup>. La EG de tipo I que es la más frecuente, supone el 94% de todos los casos. La EG de tipo 2 es la forma denominada cerebral infantil. La EG de tipo 3 es muy rara y se da sobre todo en la región Norrbottnian del norte de Suecia. Es por ello que nos referimos siempre a la EG de tipo I. La EG, al igual que otras enfermedades raras, se caracteriza por ser multisistémica. Entre sus múltiples manifes-

taciones clínicas destacan la osteopenia, dolores óseos, fracturas óseas, anemia, trombopenia, hemorragias, retraso del crecimiento, hepatomegalia, esplenomegalia y alteración de las pruebas de función hepática. El pronóstico de la EG depende del grado de afectación de estas manifestaciones clínicas. La EG es una enfermedad de inicio en la infancia que no suele ser diagnosticada hasta los 16 años de edad<sup>2</sup>. Incluso en los enfermos diagnosticados en la edad adulta, los signos y síntomas se inician en la infancia<sup>3</sup>. Es así que cada enfermo es diferente en cuanto a su edad de presentación, sintomatología, diagnóstico y progresión de la enfermedad. Aunque existe una forma de presentación fulminante en la infancia, la enfermedad puede ser asintomática y diagnosticada casualmente en el adulto en quien suele tener un curso insidioso y progresivo. A pesar de tratarse de una enfermedad hereditaria, el diagnóstico de la EG de tipo I se realiza en el 74% de los casos en la edad adulta. Incluso en el 10% de los casos la EG se diagnostica por encima de los cincuenta años. Si no se piensa en ella, es casi imposible de diagnosticar. Inicialmente se presenta por una combinación de síntomas tales como dolores óseos, hematomas y astenia. Es por ello que suele ser erróneamente etiquetada como infección vírica inespecífica, “dolor asociado al crecimiento”, crisis de dolor óseo agudo con inflamación local y/o fiebre con necrosis en cadera catalogadas como enfermedad de Perthes, fracturas accidentales, epistaxis recidivantes por alteraciones inespecíficas de la coagulación y esplenomegalia. El paciente con EG establecida de tipo 1 suele ser pálido, de abdomen distendido, de extremidades delgadas y rodillas en valgo. Pueden fallecer por las secuelas de enfermedad ósea severa, hemorragias, infecciones, insuficiencia hepática o complicaciones pulmonares. Estos enfermos tienen además riesgo aumentado de sufrir mieloma múltiple.

La afectación esquelética cursa con osteopenia, crisis de dolor óseo similares a las de la anemia drepanocítica, lesiones osteolíticas, fracturas patológicas, compresiones vertebrales y osteonecrosis

(necrosis avascular) de los extremos proximal y distal de del fémur, extremo proximal de la tibia y del húmero<sup>4</sup>. Los datos del Registro Internacional de la EG en 1.698 pacientes, muestran que el 94% tienen EG de tipo 1, y de ellos, el 63% sufren dolor óseo, el 33% tienen crisis de dolor óseo, el 8% han precisado de reemplazamiento articular y el 94% tienen evidencia radiológica de enfermedad esquelética. El estudio radiológico puede sugerir el diagnóstico de la EG y/o sus complicaciones. Las radiografías de los huesos largos pueden mostrar en el 46% de los casos la deformidad en matraz de Erlenmeyer en el extremo distal del fémur, causada por anómalo remodelado metafisario<sup>3</sup>. Este hallazgo es sugerente pero no patognómico, obligando a su diagnóstico diferencial con osteopetrosis, enfermedad de Nieman-Pick, envenenamiento por metales pesados y displasia fibrosa. Las radiografías pueden también mostrar fracturas y lesiones líticas, que están presentes en un 15% y 8% respectivamente de los pacientes en el Registro de la EG<sup>3</sup>. La densitometría ósea con DXA muestra pérdida generalizada de masa ósea en todos los pacientes<sup>5</sup>. La osteopenia está presente en un 42% de los pacientes en el Registro de la EG<sup>3</sup>. La gammagrafía con tecnecio detecta presencia de isquemia durante las crisis de dolor óseo. La infiltración de la médula ósea, presente en el 40% de los pacientes, puede detectarse mediante resonancia magnética. Los infartos óseos y la osteonecrosis, presentes hasta en un 25% de los casos, también se detectan mediante resonancia magnética<sup>3</sup>. La afectación ósea ocasiona también una elevación de la fosfata ácida. El diagnóstico se basa en un alto índice de sospecha basada en los signos clínicos, radiológicos y de laboratorio arriba descritos. El diagnóstico de confirmación se basa en la demostración de un déficit en la actividad de la enzima glucocerebrosidasa (beta glucosidasa) en los leucocitos de sangre periférica (diagnóstico enzimático). También se puede realizar estudio de las mutaciones de ADN en las células del paciente que sirve para su clasificación y diagnóstico de estado de portador. Sirve además, para predecir signos clínicos y para identificar casos familiares y portadores heterocigotos. El control evolutivo de la EG incluye analítica sanguínea (quitotriosidasa, hemograma y bioquímica hemática), densitometría ósea, siguiendo las recomendaciones del ICGG ([www.gaucherregistry.com/](http://www.gaucherregistry.com/))<sup>3</sup>. La quitotriosidasa es un marcador de la estimulación de los macrófagos. Está aumentada en los enfermos de Gaucher y disminuye como respuesta al trata-

miento de reemplazo. Se utiliza en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. La EG es una de las pocas enfermedades raras que tienen tratamiento. Se trata de un tratamiento de reemplazo de la enzima deficitaria, glucocerebrosidasa, mediante la administración de imiglucerasa glucocerebrosidasa recombinante (imiglucerasa)<sup>3</sup>. El tratamiento precoz puede prevenir o retrasar la progresión de las complicaciones óseas y de otro tipo, de ahí la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad. Una vez desarrollada la osteoesclerosis, osteonecrosis y la compresión vertebral es irreversible<sup>3</sup>. En resumen, la EG es un raro trastorno multisintomático que precisa de un elevado índice de sospecha por parte del médico. Dado que afecta a múltiples órganos y sistemas, cualquier profesional al cuidado de enfermos debe estar al tanto de ella. La EG es uno de los pocos trastornos metabólicos hereditarios que puede ser tratado mediante terapia enzimática sustitutiva con enzima recombinante. Ya que el tratamiento precoz puede prevenir el desarrollo de incapacidades físicas irreversibles, el diagnóstico precoz es fundamental para mejorar la evolución del paciente. Es por ello que los estudios epidemiológicos observacionales son de ayuda para el médico en su aproximación al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Hemos creado en la SEIOMM un grupo de trabajo sobre enfermedad de Gaucher. Animamos a unirse al mismo, a todos aquellos asociados que estén interesados en el estudio de esta enfermedad.

## Bibliografía

1. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease. Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York, 2001, 3635-68.
2. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur T, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease. A European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:319-27.
3. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mystri P, Pastores G, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160:2835-43.
4. Rodrigue SW, Rosenthal DI, Barton NW, Zurakowski D, Mankin HJ. Risk factors for osteonecrosis in patients with type 1 Gaucher's disease *Clin Orthop Relat Res* 1999;362:201-7.
5. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in Type I Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996;11:1801-7.

# El dilema de la deficiencia en vitamina D en regiones soleadas, en jóvenes, o en pacientes osteoporóticas tratadas con vitamina D, podría explicarse por variantes genéticas comunes. ¿Hemos encontrado la piedra Rosetta de esta aparente contradicción?

**Quesada Gómez JM**

Unidad de Metabolismo Mineral - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Reina Sofía Córdoba - Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) - RETICEF Sanyres - Córdoba

Correo electrónico: jmquesada@uco.es

**L**as “epidemias” de raquitismo que asolaron a la humanidad parecían haber terminado con el descubrimiento de la vitamina D a comienzos del siglo pasado. Pero, la deficiencia severa y prolongada de vitamina D, con manifestaciones clínicas de raquitismo y osteomalacia vuelve a resurgir, sobre todo en minorías étnicas, en países occidentales<sup>1</sup>.

En este momento, la deficiencia en vitamina D constituye una pandemia que afecta a más de la mitad de la población de todo el mundo<sup>2</sup>, y es un importante factor asociado a la pérdida de masa ósea y músculo relacionadas con la edad, las caídas y las fracturas<sup>2,3</sup>.

Además, en las sociedades desarrolladas, la deficiencia en vitamina D se asocia con un riesgo mayor de enfermedades degenerativas y crónicas, como enfermedades autoinmunes: la diabetes mellitus, la esclerosis múltiple; cáncer: colon y mama; enfermedades infecciosas, como la tuberculosis y la gripe estacional; de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, hipertensión, e infarto agudo de miocardio, e incluso de un mayor riesgo de muerte cardiovascular o de cualquier otra causa<sup>2,3</sup>.

Aunque, en su gran mayoría se trata de estudios de asociación, y no de intervención, la plausibilidad biológica generada por el conocimiento de las acciones no hormonales, intracrinas y para-

crinas del sistema endocrino de la vitamina D, dan consistencia al potencial problema que para la Salud Pública puede constituir la deficiencia o insuficiencia en vitamina D<sup>3</sup>.

La “vitamina D” circulante está constituida por las vitamina D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub>, la primera adquirida en su mayoría por formación cutánea por irradiación ultravioleta B, y en menor cuantía por la ingesta de las pocas fuentes dietéticas naturales que la contienen y de alimentos fortificados o suplementados, la segunda solo a partir de estos últimos<sup>4</sup>.

Una vez adquirida la vitamina D, y después sus metabolitos, se transportan mediante una proteína transportadora de la vitamina D, también conocida por “gc-globulin, (*group-specific component*)”, que participa también en el transporte al interior de las células<sup>2,3</sup>.

En el hígado, por acción, sobre todo de la enzima microsomal CYP2R1, la “vitamina D” es convertida en 25 hidroxivitamina D (calcifediol), el metabolito más estable y abundante, biomarcador del estatus del organismo en vitamina D<sup>2,3</sup>.

Un estatus sérico adecuado de calcifediol es crítico para la salud humana porque es sustrato para formar 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol), mediante la acción de la enzima CYP27B1-hydroxilasa en el riñón. Dicha enzima está estimulada por la hormona paratiroidea e inhibida por el fósforo y por el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), producido por osteoblastos y osteocitos.

El calcitriol es una hormona clave en la homeostasis del hueso y el calcio que controla regulando la transcripción de los genes implicados uniéndose a un receptor de alta afinidad (VDR) en los órganos diana clásicos: intestino, riñones, hueso (osteoblastos-osteocitos)<sup>2,3</sup>.

El calcitriol se sintetiza también en otros órganos y tejidos, como músculo, corazón, cerebro, mama, colon, páncreas, próstata, piel, sistema inmune. Los cuales poseen la enzima CYP27B1-hidroxilasa activadora para la síntesis de calcitriol y la enzima inactivadora (24-hidroxilasa, CYP24A1), que propicia su catabolismo, y el receptor VDR.

El calcitriol regula aproximadamente el 3% del genoma humano, con tres efectos genéricos: regulación de la secreción hormonal, inhibiendo la renina, estimulando la secreción de insulina y su acción; regula el crecimiento y proliferación celular y modula la inmunidad adquirida e innata<sup>2</sup>.

En el momento actual, existe una importante controversia en tres aspectos relacionados con el calcifediol. Su cuantificación; el establecimiento de niveles mínimos adecuados y óptimos; y la aparente paradoja de la deficiencia en vitamina D en regiones soleadas, en jóvenes de las mismas y en pacientes osteopóricas, o no, tratadas con vitamina D.

Pese a su importancia, la medición del 25OHD siempre ha sido problemática y aún ahora genera preocupación<sup>5</sup>. De hecho, hasta hace relativamente poco tiempo estaba restringida a centros de investigación, que empleaban métodos basados en la competición proteica o cromatografía líquida de alta resolución (CLAR). A finales del siglo pasado se validaron para su uso asistencial otros métodos, como RIA, ELISA o quimioluminiscencia. La difusión de la disponibilidad de tecnologías de CLAR acopladas en tándem con espectrometría de masas (LC-MS/MS) ha mejorado el rendimiento de las mediciones de 25(OH)D, y está permitiendo la estandarización de los resultados con técnicas convencionales<sup>6</sup>.

Aún hoy en día, no existe un consenso unánime sobre los niveles séricos de 25(OH)D mínimos a recomendar para asegurar la salud ósea, y de otros objetivos de salud mediados por vitamina D. El pasado mes de octubre, se celebró en Brujas, Bélgica, durante el 14º "Workshop" sobre vitamina D una mesa redonda para establecer un consenso en ese aspecto<sup>7</sup>.

El debate se estableció sobre dos opciones, la europea liderada por Roger Bouillon y Paul Lips que defendían niveles séricos mínimos de calcifediol de 20 ng/ml y la americana defendida por las presentaciones de Robert Heaney y Reinhold Vieth, ambos defendían niveles de 25(OH)D mayores de 40 ng/ml<sup>7</sup>, sin llegar a un acuerdo. En cualquier caso, dichos niveles deberían ser siempre superiores a 20 ng/mL, lo que supondría unos niveles séricos poblacionales medios superiores a 30 ng/mL. Sorprendentemente se proponía un objetivo de niveles mínimos recomendados, pero no de niveles séricos máximos.

El límite sérico superior de vitamina D tampoco está claramente establecido. Pero en poblaciones muy expuestas al sol, no suelen encontrarse

niveles séricos de 25(OH)D mayores de 60 ng/mL, y no presentan complicaciones de hipercalcemia o hipercalciuria<sup>8</sup>. Por lo tanto, alcanzar niveles séricos de calcidiol entre 20 o 30 (mayores de 20 en cualquier caso) y 60 ng/mL, parece fisiológicamente recomendable. Sorprendentemente, incluso en una nación tan soleada como España, e independientemente de la región que consideremos, la insuficiencia e incluso franca deficiencia en vitamina D es lo descrito en publicaciones científicas<sup>9,10,11</sup> y lo que se encuentra en la práctica médica habitual. Por otra parte, en pacientes tratadas con calcio y vitamina D en osteoporosis postmenopáusica se evidencian niveles insuficientes de calcio y vitamina D en más del 60% de la población tanto en España<sup>11</sup> como de otros países<sup>12,13</sup>.

En este número de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral<sup>14</sup> se describe una prevalencia elevada de insuficiencia o deficiencia de vitamina D, en un grupo de estudiantes de Medicina de las Palmas de Gran Canaria, que confirman los datos encontrados en jóvenes Residentes que comenzaban su especialidad en el Hospital 12 de Octubre de Madrid<sup>15</sup>. Estos datos coinciden con las descripciones de jóvenes en países o regiones geográficas muy soleadas y con buen clima, como Hawai<sup>16</sup>, o de regiones más frías y menos soleadas<sup>17</sup>.

Estas descripciones y observaciones de niveles bajos de vitamina D aún en situaciones favorables para encontrar niveles adecuados producen una gran perplejidad a los investigadores y médicos prácticos, porque al menos teóricamente, una exposición a la luz del sol o ingesta suficiente de vitamina D debería bastar para mantener un estatus sérico de vitamina D adecuado.

Sabemos que los hábitos personales y los factores socio-culturales, que pueden modificar la dieta y la exposición al sol, son los mayores determinantes de la disponibilidad sérica de vitamina D. La concentración de 25(OH)D es más alta en verano y otoño y más baja en primavera e invierno<sup>18</sup>. Sin embargo, solo la cuarta parte de la variabilidad en los niveles séricos de 25(OH)D se puede atribuir a estación, latitud e ingesta de vitamina D<sup>19,20</sup>. Estudios de asociación de familiares y gemelos sugerían que factores genéticos contribuían mayoritariamente a la variabilidad individual observada, heredándose más del 50% de la misma<sup>21</sup>. De hecho, algunas alteraciones mendelianas raras, como el síndrome de Smith-Lemli-Opitz cursan con insuficiencia en vitamina D<sup>22</sup>.

Casi al tiempo de que en este número de Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral<sup>14</sup> se publica la aparente contradicción que supone ser joven, conocer la importancia de la toma del sol y vivir en una región soleada de España, y tener niveles bajos de vitamina D, Wang *et al.* en The Lancet, dan una posible explicación<sup>23</sup>, mediante un gran consorcio de expertos ("SUNLIGHT consortium"), en un estudio de unas 30.000 personas de cinco cohortes epidemiológicas destacadas, que luego se ampliaron a 15, publican que al menos 3 o 4 genes contribuyen a la variabilidad encontrada en las concentraciones séricas de 25(OH)D<sup>23</sup>.



Los genes involucrados codifican tres enzimas claves en el metabolismo de la vitamina D: la 7-dehidrocolesterol (7-DHC) reductasa (responsable de la disponibilidad de 7-DHC en la piel); la 25-hidroxilasa CYP2R1 hepática (involucrada en la conversión de la vitamina D en 25-hidroxivitamina D), y la CYP24A1 (enzima clave en el catabolismo de la vitamina D). Además, el gen GC que codifica la proteína transportadora de la vitamina D. Los polimorfismos en GC tenían el mayor efecto sobre la concentración sérica de 25(OH)D<sup>24</sup>.

Los autores proponen que los pacientes encontrados en el cuartil superior de un "score" construido con los genotipos estudiados multiplican por dos su riesgo de tener insuficiencia de vitamina D.

Este hallazgo, podría constituir la piedra de Rosetta para comenzar a descifrar el jeroglífico de la variabilidad encontrada en las concentraciones séricas de 25(OH)D en pacientes que por factores ambientales deberían tener niveles elevados y "sorprendentemente" los tienen bajos. De confirmarse, nos ayudaría a comprender las "inexplicables" variaciones en el estatus corporal de vitamina D antes citadas y demostraría que algunos polimorfismos podrían proteger o acelerar el paso a la deficiencia o insuficiencia en vitamina D. Planteando la pregunta siguiente: ¿esos genes modifican la respuesta a la suplementación con vitamina D?, la respuesta tiene importantes implicaciones fármaco o nutragenómicas.

En cualquier caso, la batalla contra la insuficiencia en vitamina D continúa y mientras conocemos en profundidad los mecanismos involucrados, debemos plantearnos como objetivo irrenunciable de la Salud Pública corregir las deficiencias de vitamina D desde la infancia y a lo largo de la vida, para prevenir las consecuencias sobre hueso y otros objetivos de salud, y en mujeres osteopóricas tratadas con fármacos anticatabólicos para optimizar la respuesta terapéutica a los mismos<sup>25</sup>.

### Bibliografía

- Prentice A, Vitamin D deficiency: a global perspective, *Nutr Rev* 2008;66:153-64.
- Holick MF. Vitamin D deficiency, *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
- Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Min Res* 2008;23:974-9.
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D<sub>2</sub> is as effective as vitamin D<sub>3</sub> in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 677-81.
- Carter GD, Carter R, Jones JJB. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D External Quality Assessment Scheme. *Clin Chem* 2004;50:2195-7.
- Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK. Correlation among 25-Hydroxy-Vitamin D Assays *J Clin Endocrinol Metab* 2008;89:3152-7.
- Henry HL, Bouillon R, Norman AW, Gallagher JC, Lips P, Heaney RP, et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* In Press, Corrected Proof, Available online 24 May 2010.
- Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4952-6.
- Quesada Gómez JM. Insuficiencia de calcifediol. Implicaciones para la salud. *Drugs today*. 2009;45:1-31.
- Quesada Gómez JM, Díaz Curiel JM. Vitamin D deficiency consequences for the health of people in Mediterranean countries in vitamin D. *Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Holick, Michael F. (Ed.) 2a ed. 2010, pp 453-68.
- Quesada Gómez JM, Mata Granados JM, Delgado J, Ramírez R. Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. *J Bone Miner Metab* 2007;22:S309.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3215-24.
- Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:620-5.
- Groba Marco MV, Mirallave Pescador A, González Rodríguez E, García Santana S, González Padilla E, Saavedra Santana P, et al. Factores relacionados con insuficiencia de Vitamina D en estudiantes de Medicina de Gran Canaria. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2;2:11-8.
- Calatayud M, Jodar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr* 2009;56:164-9.
- Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2130-5.
- Haney EM, Stadler D, Bliziotis MM. Vitamin D insufficiency in Internal Medicine Residents. *Calcif Tissue Int* 2005;76:11-6.
- Livshits G, Karasik D, Seibel MJ. Statistical genetic analysis of plasma levels of vitamin D: familial study. *Ann Hum Genet* 1999;63:429-39.
- Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB, et al. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63:458-64.
- Hunter D, De Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, et al. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res* 2001;16:371-8.
- Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, Brot C, Heickendorff L, Mosekilde L, et al. Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2005; 77:15-22.
- Rossi M, Federico G, Corso G, Parenti G, Battagliese A, Frascogna AR, et al. Vitamin D status in patients affected by Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:69-80.
- Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010; published online June 10. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
- Fu L, Yun F, Oczak M, Wong BY, Vieth R, Cole DE. Common genetic variants of the vitamin D binding protein (DBP) predict differences in response of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to vitamin D supplementation. *Clin Biochem* 2009;42:1174-7.
- Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:239-44.

**Groba Marco MV<sup>1</sup>, Mirallave Pescador A<sup>1</sup>, González Rodríguez E<sup>1</sup>, García Santana S<sup>1</sup>, González Padilla E<sup>1</sup>, Saavedra Santana P<sup>2</sup>, Soria López A<sup>3</sup>, Sosa Henríquez M<sup>4</sup>**

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Hospital Universitario Insular

2 Departamento de Matemáticas - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

3 Servicio de Bioquímica Clínica

4 Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea - Gran Canaria

## Factores relacionados con insuficiencia de vitamina D en estudiantes de Medicina de Gran Canaria

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas - Apartado 550 - 35080 Las Palmas de Gran Canaria  
Correo electrónico: msosa@ono.com

### Resumen

**Introducción:** Cada vez son mejor conocidas las funciones óseas y extraóseas de la Vitamina D. Por ello, se consideran óptimos los niveles de 25 hidroxivitamina D (25-HCC) superiores a 30 ng/mL.

**Objetivos:** Estudiar en una población de alumnos de Medicina de Gran Canaria, que factores nutricionales y de estilos de vida se asocian a unos niveles superiores de 25-HCC.

**Material y método:** Estudio transversal realizado en 98 alumnos de Medicina de ambos sexos de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Todos completaron un cuestionario sobre estilos de vida y hábitos nutricionales. Se les efectuó una exploración física general y se obtuvo sangre en ayunas para la determinación de varios parámetros bioquímicos, incluyendo marcadores de remodelado óseo, la PTH y el 25-HCC. Asimismo se determinó la densidad mineral ósea por absorciometría radiológica dual y los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo.

**Resultados:** No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre los alumnos que tenían unos niveles de 25-HCC superiores a 30 ng/mL y los que estaban por debajo de esta cifra, en ninguna de las variables estudiadas, con la excepción del sexo masculino y el consumo de suplementos vitamínicos.

**Conclusiones:** El género masculino en los alumnos de Medicina de Gran Canaria y el consumo de suplementos vitamínicos se asocian a niveles de vitamina D inferiores a 30 ng/mL.

**Palabras clave:** *Vitamina D, Niveles óptimos, Jóvenes, Estudiantes, Sol, Ejercicio, Islas Canarias, 25 hidroxicolecalciferol.*

# Factors related to vitamin D deficiency in medical students in Gran Canaria

## Summary

**Introduction:** The bone-related and non bone-related functions of vitamin D are becoming better known by the day. As a result, levels of 25 hydroxyvitamin D (25-HCC) above 30 ng/mL are considered optimum.

**Objectives:** To study in a population of medical students in Gran Canaria what nutritional and lifestyle factors are associated with high levels of 25-HCC.

**Material and method:** A transverse study carried out in 98 Medical students of both sexes at the University of Las Palmas de Gran Canaria. All completed a questionnaire about their lifestyles and nutritional habits. A general physical examination was carried out and blood in fasting was taken to determine various biochemical parameters, including markers for remodelled bone, PTH and 25-HCC. In addition, bone mineral density was determined by dual X-ray absorptiometry and using ultrasound parameters in the calcaneum.

**Results:** We did not find statistically significant differences between the students who had levels of 25-HCC higher than 30 ng/mL and those with levels below this figure, in any of the variables studied, with the exception of male sex and the consumption of vitamin supplements.

**Conclusions:** Male gender in students of medicine in Gran Canaria, and the consumption of vitamin supplements, are associated with levels of vitamin D lower than 30 ng/mL.

**Key words:** *Vitamin D, Optimum levels, Young people, Students, sun, Exercise, Canary Islands, 25 hydroxycholecalciferol.*

## Introducción

La Vitamina D tiene un papel crucial en el metabolismo mineral óseo siendo responsable de la absorción intestinal del calcio y de la mineralización ósea<sup>1</sup>. Sin embargo en los últimos años, además de reconocérsele un importante papel en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, se han descrito numerosas acciones extraóseas: disminución del riesgo de infecciones y enfermedades autoinmunes, aumento de la potencia muscular, disminución del riesgo de padecer neoplasias de colon, mama y próstata y mejorar el control de la diabetes y prevenir la aparición o mejorar el curso de otras enfermedades<sup>2-13</sup>.

En los últimos años se ha desarrollado un debate acerca de cuales son los niveles óptimos de Vitamina D. Se considera a su metabolito, la 25 hidroxivitamina D (25-HCC), como el mejor indicador del estado de sus reservas. Algunos autores llegan a recomendar cifras óptimas de 75 ng/mL de 25-HCC<sup>14</sup>. Otros, como Heaney, consideran niveles óptimos a aquellos superiores a 32 ng/mL<sup>15</sup> y como consecuencia de ello, se ha desarrollado una amplia corriente de opinión en situar los niveles óptimos de vitamina D como aquellos en los que el 25-HCC está por encima de 30 ng/mL, sobre todo para lo que se refiere a las acciones extraóseas<sup>1,16-19</sup>.

Hoy en día se consideran los niveles de vitamina D (25-HCC) como óptimos, cuando los valores de 25-HCC están por encima de 30 ng/mL, consi-

derando la mayoría de autores que existe insuficiencia cuando éstos están por debajo de 30 ng/mL y deficiencia cuando los mismos son inferiores a 20 ng/mL<sup>1,17-19</sup>. Sin embargo, una elevada proporción de la población, tanto de pacientes como de sujetos sanos, se encuentra por debajo de estos valores,

Los alumnos de Medicina de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), estarían teóricamente en unas condiciones ideales para tener unos valores óptimos de Vitamina D, dado que, por una parte, el clima de Gran Canaria es muy soleado, con una duración media anual de la insolación de 2.750 horas, siendo la radiación solar global media diaria en enero de 3,1 kWh/m<sup>2</sup> y en julio de 5,5 kWh/m<sup>2</sup>,<sup>20</sup> son jóvenes y sanos y tienen los conocimientos teóricos sobre el metabolismo de la Vitamina D y las consecuencias de su déficit. Sin embargo, en un estudio previo<sup>21</sup>, obtuvimos que sólo el 38,8% de los estudiantes de medicina de la ULPGC, (el 42,1% de los hombres y el 44,9% de las mujeres), mostraron valores de 25-HCC superiores a 30 ng/dl, observándose una deficiencia de vitamina D en el 32,6% de los alumnos e insuficiencia de vitamina D en el 61,2% de los estudiantes.

Por ello, en este trabajo, hemos tratado de identificar qué variables nutricionales y de estilos de vida podrían estar asociados a unos niveles óptimos de vitamina D.

## Material y método

Se trata de un estudio transversal, efectuado en alumnos de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UPLGC. El universo lo constituyó la totalidad de los alumnos de Medicina de esta Facultad (620 en el curso 2007-8). Todos ellos fueron invitados a participar en el estudio, sin limitaciones. Acudieron 103 alumnos, de todos los cursos, que firmaron su consentimiento informado en el momento de cumplimentar el cuestionario, descrito más adelante. A 2 alumnos no se les pudo extraer sangre y otros 3 no fueron incluidos, por no completar el cuestionario o no acudir a la cita para la determinación de la densidad mineral ósea. Completaron el estudio 98 alumnos.

## Cuestionario. Exploración física

A todos los participantes se les facilitó un cuestionario, que fue autocumplimentado, en los que se recogían datos sobre sus hábitos nutricionales y estilos de vida, con especial estudio de las actividades relacionadas con la exposición solar. Todos ellos fueron pesados y tallados con ropa ligera. La recogida de datos y la extracción de sangre se completó durante 3 días del mes de mayo de 2008.

El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo a partir de la fórmula:  $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$  (kg/m<sup>2</sup>).

## Recogida de muestras y técnicas de laboratorio

Las muestras de sangre y de orina se recogieron por la mañana, entre las 8:00 y las 9:00 horas, después de una noche de ayunas. La sangre se recogió en los oportunos tubos específicos para cada determinación, con la menor compresión venosa posible, fue centrifugada a 1.500 g durante 10 minutos, el suero fue separado en alícuotas y almacenado antes de una hora desde la extracción a -20° C hasta que los análisis bioquímicos fueran realizados, aunque la mayor parte de los mismos se efectuaron el mismo día de la extracción.

La glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo inorgánico, proteínas totales, colesterol total y sus fracciones y los triglicéridos, fueron medidas utilizando técnicas automatizadas en un autoanalizador (*Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slides*). El calcio sérico fue corregido de acuerdo a las proteínas totales por medio de la fórmula:

*Calcio corregido: Calcio previo (mg/dl)/0,55 + proteínas totales (g/L)/16*

La fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR) se determinó por espectrofotometría. La hormona paratiroidea (PTH), el 25-HCC, el *beta-crosslaps*, la osteocalcina, y el PINP se efectuó por inmunoquimioluminiscencia.

## Medición de la densidad mineral ósea

La densidad mineral ósea (DMO) se midió en la columna lumbar y en la extremidad proximal del fémur con un densitómetro Hologic QDR 1000 (Hologic Inc. Waltham, USA). Todas las mediciones fueron efectuadas por el mismo técnico por lo que no existen variaciones interobservador. El coefi-

ciente de variación en nuestro centro es del 0,75 ± 0,16% con un rango que oscila entre 0,6-1,13%<sup>22</sup>. Los valores de *T-score* fueron calculados a partir de los valores de normalidad previamente establecidos para la población española<sup>23</sup>.

## Determinación de los ultrasonidos en el calcáneo

Se estimaron los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo del pie dominante, por medio de un ultrasonógrafo Sahara® Hologic®, Bedford, MA, USA). Este aparato mide tanto la atenuación ultrasónica de banda ancha, (*Broadband Ultrasound Attenuation*, BUA), como la velocidad del sonido (*Speed Of Sound*, SOS) en la región de interés del calcáneo. El BUA y el SOS se combinan en un único parámetro denominado: Índice Cuantitativo Ultrasonico (*Quantitative Ultrasound Index*, QUI), conocido también como índice de consistencia, que se obtiene por medio de la fórmula:

$$QUI = 0,41(SOS) + 0,41 (BUA) - 571$$

## Estudio estadístico

El presente estudio tiene como finalidad identificar los factores que se asocian con los niveles óptimos de Vitamina D. Para tal fin, a partir de la determinación del marcador, (valores séricos de 25-HCC), los sujetos se clasificaron con o sin nivel ideal según el marcador fuera o no superior a 30 ng/mL. En cada uno los grupos de estudio, las variables numéricas se resumieron en medias y SD o medianas e IQR según se dieran o no los supuestos de normalidad, mientras que las categóricas se resumieron como porcentajes.

En orden a identificar factores asociados con el objetivo principal, se realizó un estudio de regresión logística multidimensional. Se introdujeron en el análisis todas las variables que mostraron asociación con  $p < 0,1$  y todas aquellas que tuvieran relación con la exposición frecuente al aire libre (senderismo, deporte y caminatas al aire libre). Se llevó a efecto una selección retrospectiva de variables utilizando la prueba de razón de verosimilitudes. Una variable se mantuvo en el modelo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0,1. El modelo logístico obtenido se resumió en p-valores y *odd-ratios* ajustadas las cuales se estimaron mediante intervalos de confianza al 95%. Los resultados de los análisis se resumen a continuación en tablas.

## Resultados

En la Tabla 1 se muestra el número de alumnos que fueron incluidos en cada grupo. Tenían unos niveles inferiores a 30 ng/mL de 25-HCC un total de 60 sujetos, quienes conformaron el grupo I, o grupo con niveles insuficientes. Los 38 restantes, cuyos niveles de 25-HCC eran iguales o superiores a 30 ng/mL constituyeron el grupo sin déficit o grupo con niveles óptimos. El estudio fue realizado en el mes de mayo. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la edad, peso, talla, IMC y perímetro abdominal. La proporción de varones que tenían niveles insuficientes de Vitamina D fue estadísticamente más elevado ( $p = 0,05$ ).

Tabla 1. Características basales de la población estudiada, clasificada en función de los niveles séricos de 25-HCC

	<b>Niveles insuficientes n = 60</b>	<b>Niveles óptimos n = 38</b>	<b>Valor de p</b>
Edad (años)	22,2 ± 3,3	22,4 ± 3,9	0,781
Hombre/mujer (%)	36,7 / 63,3	18,4 / 81,6	0,054
Peso (Kg)	65,1 ± 11,7	62,0 ± 9,9	0,185
Talla (cm)	168 ± 7,9	165 ± 8,2	0,092
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	22,2 ± 2,9	21,7 ± 2,1	0,372
Perímetro abdominal (cm)	74,5 ± 8,9	71,9 ± 7,0	0,134

Tabla 2. Comparación de una serie de parámetros relacionados con los hábitos nutricionales y los estilos, dependiendo de los niveles séricos de 25-HCC

	<b>Niveles insuficientes n = 60</b>	<b>Niveles óptimos n = 38</b>	<b>Valor de p</b>
Café (%)	46,7	65,8	0,064
Alcohol (%)	30,0	26,3	0,694
Tabaco (%)	3,3	2,6	0,844
2 ó más vasos de leche (%)	55,0	63,2	0,425
2 ó más veces carne/semana (%)	76,7	76,7	0,534
2 ó más veces pescado/semana (%)	70,0	60,5	0,334
Mantequilla (%)	8,3	5,3	0,565
Margarina (%)	6,7	15,8	0,146
Nº de ensaladas semanal*	4 (3-5)	4 (2-5)	0,577
Nº de verduras semanal*	3 (2-4)	3 (2-5)	0,950
Nº de frutas semanal*	6 (2-7)	7 (4-7)	0,223
Dieta* último año (%)	18,3	23,7	0,522
Suplementos vitamínicos (%)	21,7	7,9	0,072
Suplementos vitamínicos en los últimos 3 meses (%)	25,0	21,1	0,635
Caminar 30 minutos diarios (%)	76,7	76,3	0,968
Aire libre (caminar) (%)	65,0	65,8	0,936
Deporte (%)	51,7	55,3	0,728
Deporte aire libre (%)	11,7	21,1	0,408
Playa (últimos 3 meses) (%)	71,7	63,2	0,377
Crema protectora (%)	83,3	89,5	0,397
Senderismo (%)	8,3	13,2	0,442
Hábitat rural (%)	16,7	26,3	0,248
Enfermedad crónica (%) ‡	30,0	31,6	0,869

(\*) Mediana (IQR) ‡ Las enfermedades crónicas recogidas fueron básicamente alergias (rinitis, asma), acné y migraña

Tabla 3. Parámetros bioquímicos. Función renal, hepática, lípidos séricos e iones

	Niveles insuficientes n = 60	Niveles óptimos n = 38	Valor de p
Glucosa (mg/dl)*	85 (82-88)	86 (81-91)	0,532
Urea (mg/dl)*	25 (22-28)	25 (22-32)	0,669
Creatinina (mg/dl)*	0,96 (0,89-1,07)	0,96 (0,89-1,04)	0,881
Acido úrico (mg/dl)*	4,4 (3,7-5,3)	3,9 (3,3-4,8)	0,092
Proteínas totales (g/L)*	7,5 (7,3-7,8)	7,6 (7,4-7,9)	0,478
Sodio (mEq/L)*	141 (140-142)	141 (140-142)	0,153
Potasio (mEq/L)*	4,3 (4,2-4,5)	4,3 (4,1-4,6)	0,921
HDL (mg/dL)	55,6 ± 14,0	58,3 ± 11,1	0,313
LDL (mg/dL)	104,8 ± 28,1	103,3 ± 24,7	0,779
Triglicéridos (mg/dl)*	68 (53-107)	75 (59-91)	0,974
GPT (UI/L)*	15,7 (12,9-19,6)	15,3 (12,7-18,7)	0,904
GOT (UI/L)*	21,9 (20,0-24,6)	20,4 (16,6-23,2)	0,073
GGT (UI/L)*	15,6 (12,1-20,2)	14,3 (11,7-18,8)	0,314

(\*) Mediana (IQR)

Tabla 4. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. PTH y TSH

	Niveles insuficientes n = 60	Niveles óptimos n = 38	Valor de p
FATR (UI/L)	2,1 (1,9-2,4)	2,0 (1,8-2,3)	0,255
<i>Beta-crosslaps</i>	0,46 (0,38-0,60)	0,46 (0,35-0,57)	0,699
P1NP (µg/L)	57,7 (44,3-74,3)	49,2 (41,4-68,7)	0,185
Osteocalcina (ng/mL)	24,3 (20,7-28,6)	24,2 (19,0-29,0)	0,930
TSH (UI/L)	1,84 (1,31-2,32)	1,60 (1,15-2,27)	0,284
PTH (ng/mL)	27,7 (20,1-34,8)	24,1 (16,0-34,1)	0,380

Mediana (IQR) en todos los casos

En la Tabla 2 se recoge la descripción de los hábitos nutricionales y de los estilos de vida de los alumnos que formaron parte del estudio. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de estos parámetros entre los alumnos que tenían unos niveles de 25-HCC superiores a 30 ng/mL y los que no alcanzaron este nivel. Únicamente se obtuvo una tendencia, en el mayor uso de complejos vitamínicos entre aquellos alumnos que tenían unos niveles de 25-HCC inferiores a 30 ng/mL, p= 0,07.

En la Tabla 3 se muestran los resultados obtenidos al comparar una serie de parámetros bioquímicos:

función renal, función hepática, lípidos, colesterol, fracciones del mismo, triglicéridos, glucosa e iones. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ningún caso.

En la Tabla 4 presentamos los datos correspondientes a los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MBRO), así como la hormona paratiroidea (PTH) y la hormona estimulante del tiroides (TSH).

En la Tabla 5 presentamos los valores densitométricos. Se estimó la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar, (L2-L4) y en la extremidad proximal del fémur, en el cuello femoral, trocánter, intertrocánter y total de cadera. En

todos los casos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores obtenidos en los alumnos de ambos grupos.

En la Tabla 6, se muestran los resultados del análisis de la regresión logística. Se observa que tanto el sexo masculino como el consumo de suplementos vitamínicos se asociaron inversamente a los niveles óptimos de Vitamina D. Aunque el consumo de café parece tener un protector y parece existir un mayor número de senderistas, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

## Discusión

En la actualidad, existe una notable controversia sobre cuales son los niveles óptimos de Vitamina D. No hace muchos años, se consideraba como "deficiencia severa" valores inferiores a 8 ng/mL de 25 HCC<sup>24</sup>, pero más recientemente se consideran valores óptimos de vitamina D, aquellos a partir de los cuales se evita el incremento de la PTH y el desarrollo de un hiperparatiroidismo (HPT) secundario<sup>25,26</sup>. Si bien no se ha publicado hasta el momento un documento de consenso que aconseje sobre los valores mínimos de 25-HCC deseables, existe la tendencia actual a considerar los mismos como 30 ng/mL<sup>1,2,14-16,19,25</sup>.

Hemos realizado el presente estudio en una población de alumnos de Medicina de la ULPGC, porque consideramos que podrían ser considerados como la población "modelo" para tener unos niveles óptimos de Vitamina D por varias razones. Primero, porque son jóvenes y sanos, segundo, porque por sus estudios, conocen la fisiología de la Vitamina D y los métodos de obtención de la misma y tercero, porque en su residencia, Gran Canaria, además de su cercanía geográfica al Ecuador, situada a una latitud de 27 57 31 N°, tiene una abundante cantidad de horas de sol al año<sup>20</sup>. Sin embargo, al analizar la prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes canarios, obtuvimos que sólo el 38,8% de los estudiantes de medicina de la ULPGC, (el 42,1% de los hombres y el 44,9% de las mujeres), mostraron valores de 25-HCC superiores a 30 ng/dl, observándose una insuficiencia de vitamina D, (menos de 30 ng/mL) en el 61,2% de los alumnos y deficiencia de vitamina D, (menos de 20 ng/mL) en el 28,6% de los mismos<sup>21</sup>.

En este trabajo, hemos estudiado cuales pueden ser los factores que condicionen la existencia de unos niveles de 25-HCC por debajo de 30 ng/mL. Para ello, hemos agrupado a los alumnos según estuvieran por encima o debajo de este punto de corte. Las características basales de ambos grupos se muestran en la Tabla 1. En la misma se observa que existe un mayor número de varones con niveles bajos de vitamina D, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,05$ ) y confirmadas en el análisis de la regresión logística ( $p=0,047$ ), Tabla 6. No observamos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las demás variables mostradas en la Tabla 1: edad, talla, peso, IMC y perímetro abdominal. Desconocemos la razón por la que el sexo puede

jugar un papel en la obtención o no de niveles óptimos de Vitamina D. En un estudio realizado en sujetos sanos, concretamente en 116 médicos que comenzaban su especialidad (MIR), Calatayud y cols.<sup>27</sup> confirmaron la elevada prevalencia de insuficiencia de Vitamina D, pues tan solo un 4,3% de los varones y un 12% de las mujeres tenían niveles de 25-HCC superiores a 30 ng/mL. En otro estudio realizado en Hawái en jóvenes, Binkley y cols.<sup>28</sup>, no analizó la posible influencia del sexo en los niveles de 25-HCC, ni hace ninguna referencia al mismo, pese a que el estudio incluyó 60 varones y 30 mujeres.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los estilos de vida ni en los hábitos nutricionales, entre ambos grupos. En la comparación de medias o de frecuencias, obtuvimos tan solo una "tendencia" en el consumo de café, que fue menor entre los alumnos que tenían niveles insuficientes de 25-HCC,  $p=0,064$  y en el consumo de suplementos vitamínicos que fue mayor en los alumnos que tenían niveles más bajos de vitamina D,  $p=0,072$ . No hemos encontrado ninguna referencia bibliográfica acerca de las posibles razones por las que un menor consumo de café se asocie a unos niveles más bajos de vitamina D, o a la inversa, las razones por las que un mayor consumo de café se asocie a niveles más elevados de vitamina D. Quizá la única explicación plausible es que el café suele acompañarse de leche en nuestra cultura, y que la leche pudiera estar suplementada con vitamina D, pero en contra de la misma hemos observado en la misma Tabla 2, que el consumo de leche fue similar entre ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas. Tan solo hemos encontrado en la bibliografía, un estudio, publicado por Haney *et al.*<sup>29</sup>, que al contrario que nosotros, asocia el consumo de suplementos vitamínicos a mayores niveles de 25-HCC.

Curiosamente no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre los alumnos que tenían niveles más elevados de 25-HCC con los que mostraron valores inferiores a 30 ng/mL en ninguno de las siguientes variables: caminar 30 minutos diariamente, caminar al aire libre, practicar deporte, practicarlo al aire libre, haber acudido a la playa en los últimos 3 meses y el uso de cremas protectoras. Estos hallazgos nos sorprendieron, pues esperábamos que los alumnos que tenían unos niveles más elevados de 25-HCC tuvieran una mayor actividad física al aire libre o una mayor asistencia a la playa. En el estudio realizado con jóvenes de Hawái, los autores obtuvieron resultados similares a los nuestros<sup>28</sup>.

No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros bioquímicos que analizamos, los cuales fueron medidos básicamente para detectar algún tipo de patología asintomática. En el estudio de Hinckley *et al.*<sup>29</sup>, tampoco obtuvieron diferencias en los valores de creatinina en los dos grupos de jóvenes, con valores más elevados y más bajos de vitamina D. Al ser una población de adultos sanos, en los cuales la

Tabla 5. Valores densitométricos en columna lumbar y extremidad proximal del fémur. Parámetros ultrasonográficos en el calcáneo. Expresados como *Z-score* y *T-score*

	Nivel de vitamina D		Valor de p
	Insuficientes n = 60	Óptimos n = 38	
DXA. Columna lumbar y extremidad proximal del fémur			
<i>T-score</i> lumbar	-0,125 ± 0,919	-0,135 ± 1,340	0,970
<i>Z-Score</i> lumbar	-0,104 ± 0,821	-0,103 ± 1,188	0,994
<i>Z-Score</i> cuello femoral	0,209 ± 1,015	0,194 ± 1,209	0,947
<i>T-Score</i> cuello femoral	0,151 ± 1,037	0,202 ± 1,194	0,823
<i>T-Score</i> total de cadera	0,366 ± 1,114	0,265 ± 1,201	0,675
<i>T-Score</i> trocánter	0,311 ± 1,073	0,314 ± 1,176	0,987
<i>T-Score</i> intertrocánter	0,368 ± 1,161	0,149 ± 1,147	0,364
Ultrasonidos, Calcáneo			
<i>Z-Score</i> BUA	0,904 ± 0,774	0,904 ± 0,826	0,998
<i>Z-Score</i> SOS	1,372 ± 0,805	1,235 ± 0,823	0,483
<i>Z-Score</i> QUI	1,407 ± 1,032	1,184 ± 0,852	0,270
<i>T-Score</i> -BUA	-0,211 ± 0,781	0,903 ± 0,146	0,625
<i>T-Score</i> SOS	-0,097 ± 0,767	-0,199 ± 0,798	0,531
<i>T-Score</i> QUI	0,017 ± 1,030	-0,171 ± 0,858	0,351

Los valores expresan medias ± SD

Tabla 6. Análisis logístico multidimensional

Factor	Valor de p	OR (95% CI)
Consumo de café	0,081	2,23 (0,91;5,50)
Senderismo	0,058	4,51 (0,95;21,5)
Sexo masculino	0,047	0,319 (0,103;0,985)
Suplementos vitamínicos	0,048	0,233 (0,055;0,987)

existencia de enfermedades crónicas fue escasa, siendo ésta una patología menor (alergias, cefalea, etc.), tampoco obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en los valores de densidad mineral ósea medida por absorciometría radiológica dual (DXA) y tampoco en los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo, como se puede observar en las Tablas 3 y 5. Por la misma razón, no se encontraron diferencias en los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, tanto de formación como de resorción, Tabla 4, ni en los niveles de PTH.

Por último, realizamos un análisis de la regresión logística, estudiando qué variables se asociaban a la existencia de niveles de 25-HCC inferiores a 30 ng/mL, y obtuvimos una asociación estadísticamente significativa con el sexo masculino (p= 0,04).

Entre las limitaciones de nuestro estudio incluimos que se trata de un estudio transversal, con una población relativamente pequeña, así como que la recogida de datos sobre la exposición solar, estilos de vida y hábitos nutricionales fue obtenida en un cuestionario autocumplimentado. Pudiera ocurrir que algunos alumnos informaran



incorrectamente sobre estos datos. Finalmente, la 25-HCC se determinó por inmunoquimioluminiscencia, que es la técnica de que disponemos, en lugar de la cromatografía líquida de alta presión (HPLC), que está considerada como la técnica ideal para la medición de este metabolito<sup>30</sup>.

En conclusión, los estudiantes canarios de Medicina, pese a estar en unas condiciones idóneas para tener unos niveles óptimos de Vitamina D, muestran unas elevadas cifras de insuficiencia y de deficiencia, sin que hallamos podido identificar que factores se asocian a este hecho, con excepción del sexo masculino. Por ello, se precisan más estudios sobre este tema.

Por ello, se precisa profundizar en las causas que conducen a la "paradoja", de que en situaciones de disponibilidad para la adquisición de vitamina D se encuentren situaciones de insuficiencia o deficiencia de vitamina D.

### Agradecimientos

Queremos agradecer a José Manuel Quesada Gómez, del Hospital Reina Sofía de Córdoba y a Esteban Jódar Gimeno, del Hospital Quirón de Madrid sus comentarios y sugerencias.

### Bibliografía

- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19:73-8.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for non-skeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008;29:361-8.
- Holick MF. Diabetes and the vitamin D connection. *Curr Diab Rep* 2008;8:393-8.
- Holick MF. Prostate cancer survival: is there a dietary connection? *Nutr Rev* 2008;66:425-6; author reply 427.
- Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1548-54.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1949-56.
- Holick MF. Vitamin D: the other steroid hormone for muscle function and strength. *Menopause* 2009;16: 1077-8.
- Holick MF. Multiple myeloma and cancer: is there a D-lightful connection? *Am J Hematol* 2009;84:393-4.
- Holmoy T, Moen SM, Gundersen TA, Holick MF, Fainardi E, Castellazzi M, et al. 25-hydroxyvitamin D in cerebrospinal fluid during relapse and remission of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:1280-5.
- Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:96-102.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96:252-61.
- Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005;98:1024-7.
- Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10:94-111.
- Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23: 789-95.
- Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1535-41.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-6S.
- Canaria ITdCUdLPdG. Radiación y horas de sol en Canarias. Proyecto Mobican. 2001.
- González Padilla E, García Santana S, González Rodríguez E, Groba Marco MV, Mirallave Pescador A, Soria López A, et al. Prevalencia de insuficiencia de vitamina D en estudiantes de medicina canarios. *Rev Multidisciplinaria Gerontol* 2009;19 (Supl1):16.
- Sosa M, Hernandez D, Estevez S, Rodriguez M, Liminana JM, Saavedra P, et al. The range of bone mineral density in healthy Canarian women by dual X-ray absorptiometry radiography and quantitative computer tomography. *J Clin Densitom* 1998;1: 385-93.
- Diaz Curiel M, Carrasco de la Pena JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:59-64.
- Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1912-4.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
- Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, Hosking DJ. Hypovitaminosis D and 'functional hypoparathyroidism'-the NoNoF (Nottingham Neck of Femur) study. *Age Ageing* 2001;30:467-72.
- Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. [Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population]. *Endocrinol Nutr* 2009;56:164-9.
- Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130-5.
- Haney EM, Stadler D, Bliziotis MM. Vitamin D insufficiency in internal medicine residents. *Calcif Tissue Int* 2005;76:11-6.
- Carter GD, Carter R, Jones JJB. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D External Quality Assessment Scheme. *Clin Chem* 2004;50:2195-7.

**Díaz Curiel M<sup>1</sup>, Serrano Morales R<sup>1</sup>, De la Piedra Gordo C<sup>2</sup>, Moro Alvarez MJ<sup>1</sup>, Andrade Poveda M<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas - Universidad Autónoma de Madrid

<sup>2</sup> Laboratorio de Bioquímica Clínica - Fundación Jiménez Díaz - Madrid

## Efecto del ácido zoledrónico sobre los marcadores del remodelado óseo en la enfermedad de Paget

Correspondencia: Manuel Díaz Curiel - Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid  
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

### Resumen

**Antecedentes:** La llegada de los bisfosfonatos significó un adelanto en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (EOP), pero se necesitan agentes más eficaces y de uso más cómodo para aumentar el cumplimiento terapéutico. El ácido zoledrónico, un bisfosfonato administrado en forma de una única perfusión intravenosa, podría satisfacer estas necesidades.

**Método:** Hemos administrado una perfusión de 15 minutos de duración de 5 mg de ácido zoledrónico a pacientes con EOP. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la tasa de respuesta terapéutica a los 6 y a los 12 meses, definida como una normalización de los niveles de fosfatasa alcalina (FA), de propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP), como marcadores de formación y de telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo 1 (CTX) como marcador de resorción. Hemos valorado asimismo la respuesta de la FA, CTx y P1NP a los 18 y 24 meses.

**Resultados:** A los 6 meses y 12 meses, todos los pacientes que recibieron ácido zoledrónico presentaron una respuesta terapéutica con normalización de las cifras de FA, P1NP y CTx. La respuesta se mantuvo a los 18 y 24 meses aunque solo 1 paciente mostró elevación de la FA a los 24 meses coincidiendo con elevación de la gamma-glutamyltranspeptidasa hepática.

**Conclusiones:** Una perfusión única de ácido zoledrónico produce una respuesta rápida, completa y sostenida en la EOP.

**Palabras clave:** *Enfermedad de Paget, Ácido zoledrónico, Marcadores óseos.*

# Effect of zoledronic acid on the markers for bone remodelling in Paget's disease

## Summary

**Background:** The arrival of the biphosphonates signified an advance in the treatment of Pagets's disease of bone (PDB), but agents which are more efficacious and easier to use are needed to improve the complement of treatments. Zoledronic acid, a biphosphonate administered in the form of a single intravenous perfusion, could satisfy these requirements.

**Method:** We administered a perfusion of 15 minutes in duration of 5 mg of zoledronic acid to patients with PDB. The principal criterion for evaluating efficacy was the rate of therapeutic response at 6 months and 12 months, defined as a normalisation of the levels of alkaline phosphatase (AP), of amino-terminal propeptide of procollagen type 1 (P1NP), as markers for formation, and of carboxy-terminal telopeptide of collagen type 1 (CTX) as marker for resorption. We also evaluated the response of AP, CTx and P1NP at 18 months and 24 months.

**Results:** At 6 months and 12 months all the patients who received zoledronic acid presented a therapeutic response with normalisation of levels of AP, P1NP and CTx. The response was maintained at 18 and 24 months, although only one patient showed raised levels of AP at 24 months, coinciding with an elevation of hepatic gamma-glutamyl transpeptidase.

**Conclusions:** A single perfusion of zoledronic acid produces a rapid, complete and sustained response in PDB.

**Key words:** *Paget's disease of bone, Zoledronic acid, Bone markers.*

## Introducción

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un proceso de causa desconocida que afecta aproximadamente al 3% de la población mayor de 55 años. Es la segunda causa más frecuente de enfermedad metabólica ósea después de la osteoporosis. Padenen la EOP alrededor del 2% de los estadounidenses mayores de 60 años<sup>1</sup> y entre el 6% y el 7% de los ancianos de Europa occidental<sup>1,2</sup>.

Se caracteriza por ser una afectación localizada del remodelado óseo que se inicia con un aumento en la resorción ósea mediada por los osteoclastos, con un incremento compensatorio posterior en la formación del nuevo hueso. El resultado es un patrón mosaico desorganizado en huesos trabecular y cortical. Este cambio estructural produce un hueso aumentado de tamaño, menos compacto, más vascular y más susceptible de deformarse y fracturarse que el hueso normal.

Para evaluar la actividad de la enfermedad y supervisar la respuesta al tratamiento se utilizan los marcadores bioquímicos del recambio óseo.

Aunque se ha invocado el origen viral de la enfermedad o la existencia de alteraciones inmunológicas<sup>3</sup>, no se conoce la verdadera etiología de esta enfermedad, y no contamos con una terapéutica apropiada para su curación y tenemos que utilizar los agentes farmacológicos que suprimen la actividad de los osteoclastos pagéticos, esencialmente los antiresortivos. Por un lado, el grupo de

las calcitoninas, de salmón, humana o anguila, administradas principalmente por vía intramuscular o subcutánea y, en algún caso, por vía intranasal. Y por otro lado el grupo de los bisfosfonatos<sup>4</sup>.

La indicación del tratamiento y la elección de un agente terapéutico para tratar la EOP, continúa en la actualidad en debate. Mejorar los síntomas y prevenir futuras complicaciones deberían ser dos objetivos lógicos del tratamiento de la EOP. Está claramente demostrado que la supresión del proceso pagético por cualquiera de los agentes puede disminuir ciertos síntomas en la mayoría de los pacientes, tales como los dolores óseos el aumento de calor local, el dolor de cabeza, debido a la afectación del cráneo, la lumbalgia secundaria a alteraciones vertebrales pagéticas y algunos síndromes de compresión neuronal. El dolor debido a artropatía secundaria en columna lumbar, cadera, rodilla o brazo, no suele responder al tratamiento antipagético. Aunque es posible que las lesiones osteolíticas puedan recuperarse parcialmente, las deformidades de las extremidades no mejoran después del tratamiento, y la sordera es muy improbable que disminuya, aunque algunos estudios sugieren cierta lenta mejoría de la capacidad auditiva tras el tratamiento.

En los pacientes asintomáticos, la indicación para el tratamiento es menos clara. No hay pruebas de que una reducción sustancial en los índices bioquímicos de actividad de la EOP prevengan

las futuras complicaciones. Sin embargo, Meunier y cols. han observado una conversión a un patrón de hueso normal lamelar en las biopsias óseas, después de suprimir la actividad pagética<sup>5</sup>. Conocemos también que la enfermedad activa no tratada puede mantener un persistente grado de remodelado óseo anormal durante muchos años y desarrollar complicaciones óseas o en los tejidos cercanos. Por ello la presencia de una actividad moderada asintomática, como la FA dos o tres veces por encima del límite superior de la normalidad, es una indicación para el tratamiento.

Los bisfosfonatos, el tratamiento más usado para la EOP, a menudo normalizan los marcadores bioquímicos del recambio óseo y logran la sustitución del hueso fibroso caótico por hueso laminar normal<sup>6</sup> y pueden también reducir el dolor óseo<sup>7</sup>. Los bisfosfonatos orales que se utilizan en la actualidad deben administrarse diariamente por vía oral durante un periodo de dos a seis meses; además, los pacientes tienen que ayunar antes y después del tratamiento debido a la escasa biodisponibilidad de estos fármacos y mantenerse erguidos durante un mínimo de 30 minutos después de su administración a fin de reducir el riesgo de complicaciones gastrointestinales altas. Se usa también otro bisfosfonato intravenoso, pamidronato, que resulta poco práctico para los pacientes porque suele administrarse en varias perfusiones intravenosas lentas, de algunas horas de duración, y requieren múltiples visitas. El desarrollo de fármacos de uso más cómodo, más eficaces y de efecto más prolongado podría solucionar estos problemas.

De entre los bisfosfonatos que se han utilizado en los ensayos clínicos, el ácido zoledrónico fue muy eficaz en los modelos preclínicos<sup>8,9</sup>. Se administra como perfusión única de 15 minutos de duración y sus efectos sobre la densidad mineral ósea en las mujeres postmenopáusicas son similares a los que se logran con 12 meses de tratamiento con un bisfosfonato oral<sup>10</sup>. Un estudio reciente ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la EOP<sup>11</sup>. Este medicamento ofrece la posibilidad de importantes mejoras en lo que se refiere a comodidad del tratamiento y cumplimiento terapéutico, lo que, junto con su mayor eficacia, podría hacer aumentar las tasas de respuesta y la duración de los periodos de remisión.

En este estudio, hemos valorado los efectos del ácido zoledrónico sobre los índices bioquímicos de actividad de la enfermedad.

**Método**

**Pacientes**

Se estudiaron, en la Policlínica de Enfermedades Metabólicas Óseas de nuestro Hospital, a 18 pacientes (12 varones y 6 mujeres) mayores de 30 años de edad, diagnosticados de EOP mediante métodos tradicionales (gammagrafía ósea y marcadores bioquímicos de recambio óseo). La edad media de los pacientes era de 74 años (rango de 50-91 años), dos pacientes (11%) presentaban una forma monostótica y 16 pacientes (88%) correspon-

Figura 1. Cambios de los niveles séricos de Fosfatasa alcalina a los 6 y 12 meses de la infusión i.v. de 5 mgrs de ácido zoledrónico

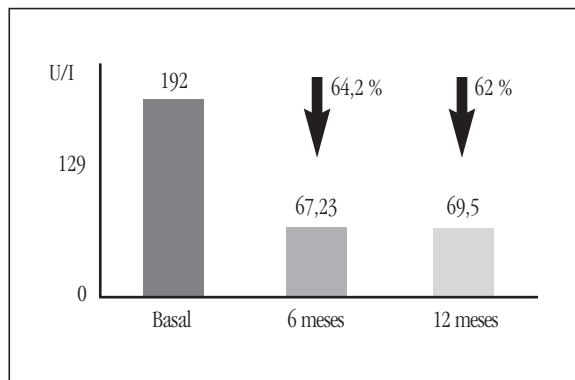


Figura 2. Cambios de los niveles séricos del Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) a los 6 y 12 meses de la infusión i.v. de 5 mgrs de ácido zoledrónico

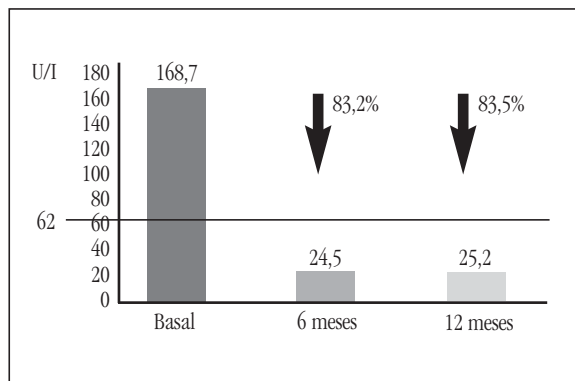
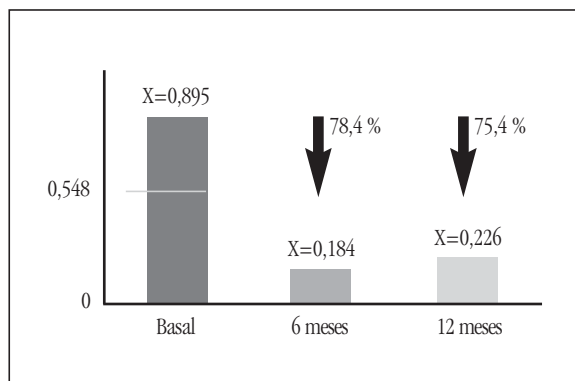


Figura 3. Cambios de los niveles séricos del Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo 1 (CTX) a los 6 y 12 meses de la infusión i.v. de 5 mgrs de ácido zoledrónico



dían a forma poliostótica. Los criterios de exclusión eran la existencia de hiperparatiroidismo primario; datos indicativos de enfermedad hepática o renal; antecedentes de uveítis, iritis, o nefropatía o retinopatía diabéticas; y uso de tratamientos específicos para la EOP en los 180 días precedentes.

## Tratamiento

Los pacientes recibieron una perfusión intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico durante un periodo de 15 minutos. De fondo se les administró por vía oral 1 g de calcio al día y entre 400 y 1.000 U de vitamina D al día.

## Criterios de valoración

Se hicieron determinaciones basales, a los 6 y a los 12 meses, los niveles de creatinina y FA mediante autoanalizador, (modular Roche DDPP), péptido aminoterminal del P1NP (ELISA) como otro marcador de formación y el telopéptido CTx (ELISA) como marcador de resorción. A seis pacientes se les realizó una valoración a los 18 meses y a cuatro a los 24 meses. Todos, excepto tres pacientes, tenían al inicio cifras elevadas de FA (media: 192 UI/l, normal hasta 129 UI/l). Todos tenían elevados las cifras de P1NP (media: 168,7 ug/l, normal hasta 62 ug/l). En 16 pacientes los valores de CTx estaban elevados (media: 0,895 ng/ml, normal hasta 0,548 ng/ml).

El criterio principal de valoración de la respuesta terapéutica fue la proporción de pacientes en los que se obtuvo una normalización de los niveles de FA, de P1NP y de CTx.

## Resultados

A los 6 meses y a los 12 meses, de la infusión de ácido zoledrónico, se observó la normalización de las cifras de FA, P1NP y CTx en todos los pacientes (100%).

A los 6 meses se observó una disminución de FA del 64,21%, de CTx del 78,4% y de P1NP del 83,2%. La respuesta a los 12 meses fue muy similar, manteniendo la normalidad de estos parámetros el 100% de nuestros pacientes. La reducción de la FA fue del 62%, del CTx del 75,4% y del P1NP del 83,5% (Figuras 1, 2 y 3). La respuesta a la infusión del ácido zoledrónico fue una importante reducción de los niveles séricos de los marcadores bioquímicos, aunque mayor para el P1NP y menor para CTx.

El número de pacientes estudiado a los 18 y 24 meses fue pequeño (6 y 4 pacientes) pero se observó que las cifras de FA, CTx y P1NP se mantuvieron normales en todos ellos, excepto 1 caso en el que se produjo una discreta elevación de la FA coincidiendo con aumento de la GGTP hepática. La reducción de la FA fue del 64,21% a los 18 meses y del 52,05% a los 24 meses, la del CTx fue del 81,9% a los 18 meses y del 75,2% a los 24 meses y la del P1NP fue del 75,0% a los 18 meses y del 80,7% a los 24 meses.

Todos los pacientes tuvieron una respuesta clínica aceptable sin efectos secundarios importantes, aunque algunos presentaron síntomas pseudogripales de intensidad leve, ni con otras alteraciones bioquímicas destacables excepto un paciente que desarrolló hipocalcemia tras la infusión.

## Discusión

Este estudio corrobora la seguridad y la eficacia de una terapia en dosis única para la EOP, ya demostrada en un estudio anterior<sup>11</sup>. Una sola perfusión

de 5 mg de ácido zoledrónico, administrada durante un periodo de 15 minutos, produjo cambios en diversos marcadores bioquímicos de actividad de la enfermedad.

El alendronato por vía oral produce una disminución de las concentraciones de FA del 73% al 79% a los 6 meses<sup>6,12,13</sup> con normalización de dicho índice en el 48-63% de los pacientes. Otros ensayos con risedronato han mostrado una disminución de las concentraciones de FA del 69% al 77% a los 6 meses, con normalización de sus niveles séricos hasta en el 73% de los pacientes<sup>7,14</sup>. El tiludronato reduce las concentraciones de FA en un 49-59% a los 6 meses, con normalización de los niveles en el 11-44% de los pacientes<sup>15</sup>. El ibandronato, administrado por vía intravenosa, reduce los niveles de FA en un 70% tras una o dos dosis<sup>16</sup>.

Cuando la EOP se trata con bisfosfonatos, la duración de la remisión depende en gran medida del nadir del recambio metabólico del hueso alcanzado, por lo que ante la mayor eficacia y la mayor duración del efecto con el ácido zoledrónico es probable que el intervalo entre tratamientos se prolongue mucho con este fármaco.

Este hecho podría acarrear beneficios para los pacientes tanto en lo que se refiere a la comodidad del tratamiento como sobre el riesgo de complicaciones a largo plazo, tales como la artropatía degenerativa.

En un estudio anterior, el ácido zoledrónico había mostrado una normalización de la FA del 88,6% a los 6 meses de la infusión<sup>11</sup>. En nuestro caso la normalización fue del 100% con una reducción de las cifras en un 64,21%. La normalización de las cifras de P1NP y del CTx fue también del 100% con una reducción del P1NP del 83,2%, mayor que la lograda por la FA, probablemente debido a que la concentración sérica del P1NP es un índice más específico de la actividad de los osteoblastos.

La resorción ósea, evaluada mediante la concentración sérica de CTx mostró reducciones de magnitud similar, aunque algo menores, al P1NP. Reid y cols.<sup>11</sup> encontraron una reducción mayor del CTx que del P1NP en las primeras semanas tras la infusión, en consonancia con el hecho de que los osteoclastos son la principal diana de los bisfosfonatos.

En dicho estudio, durante el seguimiento posterior al ensayo (mediana: 190 días), solo uno de los 113 pacientes tratados con ácido zoledrónico presentó una pérdida de la respuesta terapéutica. En nuestra serie el 100% de los pacientes mantenían cifras normales de FA, P1NP y CTx a los 12, 18 y 24 meses, aunque 1 paciente mostró un ligero aumento de la FA a los 24 meses coincidiendo con aumento de la GGT hepática. Estos datos concuerdan con la serie de Hosking y cols.<sup>17</sup> que han estudiado el seguimiento hasta los 2 años de los enfermos incluidos en el grupo de Reid y cols.<sup>11</sup>, en los cuales se mantenía la respuesta lograda a los 6 y 12 meses.

Nuestros resultados confirman la eficacia del ácido zoledrónico en los pacientes con EOP y

añaden información a los datos disponibles al observar que se pueden conseguir remisiones prolongadas.

La magnitud y la duración del efecto del ácido zoledrónico son, probablemente, el resultado de su administración en dosis única, la gran afinidad del fármaco por los minerales del hueso y su potente inhibición de la enzima farnesildifosfatasa<sup>18-20</sup>. La persistencia de su efecto lo hace especialmente adecuado para el tratamiento de la EOP, en la que la necesidad de repetir con frecuencia el tratamiento es un gran problema clínico.

Para alcanzar una reducción de la incidencia y la gravedad de las complicaciones a largo plazo puede ser necesaria una normalización persistente del recambio óseo a lo largo de muchos años, y esto parece en la actualidad una posibilidad realista con el empleo de ácido zoledrónico.

Los síntomas pseudogripales son frecuentes tras la administración intravenosa de aminobisfosfonatos y se han notificado en dos tercios de los pacientes tratados con pamidronato para la enfermedad de Paget.

La hipocalcemia asintomática es frecuente tras el uso de bisfosfonatos intravenosos en los pacientes con enfermedad de Paget<sup>21</sup> y raramente exige una intervención terapéutica, aunque los pacientes con hipocalcemia o déficit de vitamina D preexistentes deben ser tratados antes de recibir estos fármacos. Nuestros resultados indican que la utilización de suplementos de calcio es fundamental para reducir al mínimo la aparición de hipocalcemia sintomática.

En conclusión, hemos constatado que una perfusión única de ácido zoledrónico puede lograr remisiones rápidas y prolongadas, consiguiendo una excelente respuesta bioquímica a los 6 meses y 12 meses, logrando normalizar las cifras elevadas de los marcadores del remodelado óseo, normalización que se mantiene a los 18 y 24 meses.

El efecto se mantiene hasta los dos años del tratamiento. La larga duración de la remisión podría dar lugar a un control más completo de la actividad de la enfermedad que el que era posible conseguir hasta ahora.

El P1NP es el marcador que mejor responde a la administración de este compuesto y puede servir como marcador destacado en el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de la enfermedad de Paget.

### Bibliografía

- Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res* 2000;15:461-5.
- Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res* 1999;14:192-7.
- Rapado A, Yagüe M, Díaz Curiel M, Ortiz F, Palomino P, de la Piedra C, et al. Cellular Immunodeficiency in Paget's Disease of Bone: Changes induced by treatment with elcatonin. *Calcif Tissue Int* 1991;49:436-7.
- Díaz Curiel M. Tratamiento de la enfermedad de Paget. *Rev Clin Esp* 1993;193:463-6.
- Meunier P, Coindre J, Edouard CM, Arlott ME. Bone histomorphometry in Paget's disease. *Arthritis Rheum* 1980;23:1095-103.
- Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1996;101:341-8.
- Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1999;106:513-20.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:235-42.
- Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Pre clinical pharmacology of CGP 42'446, a new potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745-51.
- Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
- Reid IA, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single perfusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's Disease. *N Engl J Med* 2005;353:898-908.
- O'Doherty DP, Gertz BJ, Tindale W, Sciberras TT, Kanis J. Effect of five daily 1 h infusions of alendronate in Paget's disease of bone. *J. Bone Miner Res* 1992;7:81-7.
- Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:961-7.
- Roux C, Gennari C, Farrerons J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse HP, et al. Risedronate, a highly effective oral agent in the treatment of patients with severe Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1906-10.
- Reginster JY, Colson F, Morlock G, Combe B, Ethgen D, Geusens P. Evaluation of the efficacy and safety of oral tiludronate in Paget's disease of bone: a double-blind, multiple-dosage, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1992;35:967-74.
- Roux C, Gennari C, Farrerons J, et al. Comparative prospective double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1995;38:851-8.
- Fraser WD, Stamp TC, Creek RA, Sawyer JP, Picot C. A double-blind, multicentre, placebo-controlled study of tiludronate in Paget's disease of bone. *Postgrad Med J* 1997;73:496-502.
- Bauss F, Russell RGG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int* 2004;15:423-33.
- Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Díaz-Curiel M, et al. Long-Term Control of Bone Turnover in Paget's Disease With Zoledronic Acid and Risedronate. *J Bone Miner Res* 2007;22:142-8.
- Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003;9:2643-58.
- Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res* 2002;55:210-24.
- Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, et al. Pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999;14:Suppl 2:53-65.
- Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2003;348:1503-4.

**Pérez-Núñez MI<sup>1</sup>, Riancho Moral JA<sup>2</sup>**

1 Servicio de Traumatología y Ortopedia

2 Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - RETICEF - Santander

# Vertebroplastia y cifoplastia como tratamiento de las fracturas vertebrales osteoporóticas

Correspondencia: José A. Riancho Moral - Servicio Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander

Correo electrónico: rianchoj@unican.es

## Resumen

A lo largo de la última década, la vertebroplastia y la cifoplastia se han popularizado como opciones terapéuticas para las fracturas vertebrales. De hecho, en numerosos estudios no controlados se ha señalado que ambos procedimientos son muy eficaces para controlar el dolor asociado a las fracturas. Sin embargo, algunos ensayos aleatorizados publicados recientemente arrojan dudas sobre la efectividad real de esos procedimientos. Por otro lado, ciertas observaciones sugieren que el incremento de la rigidez que se produce tras la inyección de metacrilato en un cuerpo vertebral puede facilitar el colapso de las vértebras adyacentes. Por tanto, la vertebroplastia y la cifoplastia no deben considerarse una medida terapéutica rutinaria, sino que han de limitarse a pacientes cuidadosamente seleccionados, en los que los beneficios potenciales superen los riesgos y los costes del procedimiento. En todo caso, los pacientes han de insertarse en un programa global de tratamiento que incluya medidas farmacológicas y no farmacológicas tendentes a reducir el riesgo de futuras fracturas vertebrales y periféricas.

Recientemente se han publicado varios ensayos clínicos que suponen una contribución importante al conocimiento de la efectividad de la vertebroplastia. Los resultados han sido un tanto contradictorios entre si y en relación con estudios observacionales anteriores. Por ello, merece la pena revisar esta cuestión con la intención de ayudar a los clínicos que deben tomar las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con fracturas osteoporóticas. No trataremos en este momento la posible utilidad de la vertebroplastia en otros procesos, como las fracturas de causa tumoral o traumática.

**Palabras clave:** *Vertebroplastia, Cifoplastia, Fracturas vertebrales, Osteoporosis.*

## Vertebroplasty and kyphoplasty as a treatment for osteoporotic fractures

### Summary

Over the last decade vertebroplasty and kyphoplasty have become popular as therapeutic options for the treatment of vertebral fractures. In fact, numerous non-controlled studies have indicated that both procedures are very efficacious for the control of pain associated with fractures. However, some recently published randomised trials have cast doubt on the true effectiveness of these procedures. On the other hand, certain observations have suggested that the increase in the rigidity which is produced by the injection of metacrylate into a vertebral body could facilitate the collapse of the adjacent vertebra. Therefore, vertebroplasty and kyphoplasty should not be considered as a routine therapeutic measure, but should be limited to carefully selected patients, in whom the potential benefits surpass the risks and costs of the procedure. In any case, the patients should be put on a global treatment programme which includes pharmaceutical measures and non-pharmaceutical care to reduce the risk of future vertebral and peripheral fractures.

Various clinical trials have recently been published which were supposed to be an important contribution to knowledge regarding the effectiveness of vertebroplasty. The results have been rather contradictory both within themselves, and with earlier observational studies. For this reason it is worth reviewing these questions with the intention of helping clinicians who need to take decisions on the treatment of patients with osteoporotic fractures. We have not dealt with the possible utility of vertebroplasty in other processes, such as fractures caused by tumours or by trauma.

**Key words:** *Vertebroplasty, Kyphoplasty, Vertebral fractures, Osteoporosis.*

### Estudios no controlados

En la última década se ha popularizado la vertebroplastia para el tratamiento de las fracturas vertebrales agudas o subagudas. Esta técnica consiste en la inyección de una mezcla de polimetilmetacrilato (PMMA) y contraste radioopaco mediante trócares metálicos que se introducen a través de uno o ambos pedículos vertebrales (Figura 1). Este compuesto, inicialmente líquido, se solidifica después en el interior del cuerpo vertebral. Se asume que ello aumenta la resistencia y proporciona estabilidad mecánica al cuerpo vertebral fracturado, con lo que se evita el colapso progresivo del mismo. Además, desde los estudios iniciales se observó que muchos pacientes referían una notable mejoría del dolor inmediatamente tras el procedimiento, por un mecanismo incierto, quizá relacionado con la ablación química o térmica de las terminaciones nerviosas. Esos resultados llevaron a la implantación de la técnica en muchos centros. El procedimiento requiere anestesia general o sedación profunda. Es una técnica exigente, que debe ser realizada por personas entrenadas y con un equipo de fluoroscopia de alta resolución. Generalmente es bien tolerada y tiene pocos efectos secundarios. La principal complicación a corto plazo deriva del escape del PMMA hacia estructuras adyacentes. Si éste se produce en dirección al disco intervertebral puede ocasionar dolor y favorecer la lesión de la vértebra adyacente. Pero si es de pequeña cuantía no suele tener consecuencias.

Más grave es la fuga hacia el canal medular o hacia los forámenes, ocasionando compresión medular o radicular que puede obligar a la descompresión quirúrgica<sup>1</sup>. Las fugas hacia el torrente venoso pueden provocar problemas locales, embolias pulmonares o arritmias<sup>2</sup>.

Posteriormente, surgió una modificación de la técnica inicial, la llamada cifoplastia (Figura 2). Con ella, la inyección del material no se hace directamente en el hueso esponjoso vertebral, sino que previamente se crea una cavidad mediante el inflado de uno o dos balones en la zona central del cuerpo vertebral<sup>3,4</sup>.

En una búsqueda en Pubmed efectuada en septiembre de 2009 se encontraron 1.100 trabajos sobre vertebroplastia o cifoplastia. En los estudios iniciales, con series de pacientes con fracturas vertebrales osteoporóticas o tumorales, se vieron resultados muy favorables, de manera que más del 80% de los pacientes presentaban una mejoría muy importante del dolor. El dolor refractario al tratamiento médico era precisamente la indicación principal del procedimiento. No obstante, en algunos pacientes la indicación era profiláctica, es decir, se hacía con la intención de "fortalecer" una vértebra que presentaba una pequeña pérdida de altura y evitar así la progresión del hundimiento. Se ha sugerido que la presencia de edema óseo en la resonancia magnética (como marcador de fractura aguda o subaguda) se asocia a una mayor eficacia clínica del procedimiento. Sin embargo, en



un estudio de Voormolen *et al.* se observó una mejoría del dolor en el 94% de los pacientes que presentan edema y en el 71% de los que no lo presentaban<sup>5</sup>. Ello sugiere que la presencia de edema se asocia a una mayor eficacia de la vertebroplastia, pero su ausencia no la excluye. Sin embargo, al tratarse de un estudio no controlado, resulta difícil valorar la influencia que pudiera tener en los resultados la evolución espontánea del dolor tras las fracturas, por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas.

Es de destacar que la implantación creciente de la vertebroplastia tuvo lugar en ausencia de ensayos clínicos adecuados que demostraran su eficacia. De ahí que, aunque los estudios observacionales sugerían que el procedimiento era muy eficaz, no quedaba claro hasta qué punto se modificaba la historia natural de la enfermedad, ni cuál era el componente del efecto placebo de la intervención. En este sentido, no hay que olvidar que el dolor de las fracturas vertebrales tiende a mejorar al cabo de algunas semanas en la mayor parte de los pacientes, incluso en ausencia de tratamiento. Por otro lado, surgieron dudas sobre la seguridad a largo plazo del procedimiento, pues algunos autores observaron una alta tasa de aparición de nuevas fracturas en las vértebras adyacentes<sup>6</sup>. De hecho, algunos modelos biomecánicos predecían que al aumentar la rigidez de una vértebra, aumentaba el estrés al que eran sometidas las vértebras vecinas, con lo que teóricamente aumentaba el riesgo de que se fracturaran. Posteriormente, en varias series de casos se ha encontrado una mayor incidencia de nuevas fracturas en los pacientes tratados con vertebroplastia o cifoplastia que en los sometidos a tratamiento no invasivo<sup>7</sup>. Sin embargo, al no ser ensayos aleatorios, ambos grupos no son necesariamente comparables, por lo que estos estudios no permiten sacar conclusiones definitivas al respecto.

Aunque la generalización del uso de la vertebroplastia en ausencia de ensayos que demostraran su eficacia pudo verse favorecida por algunas prácticas comerciales agresivas, hay que tener en cuenta que resulta muy difícil efectuar ensayos aleatorios y ciegos en procedimientos de este tipo, en los cuales se analizan intervenciones invasivas. Afortunadamente, algunos investigadores han efectuado un esfuerzo notable en los últimos años para montar estudios controlados que intentan valorar mejor la eficacia real de la intervención.

### Estudios controlados no aleatorios

Entre los años 2003 y 2005 se publicaron 4 estudios controlados, pero no aleatorios. Es decir, se ofreció a los pacientes la posibilidad de realizar vertebroplastia (o cifoplastia) y se comparó la evolución de los que aceptaron el procedimiento con la de los que lo rechazaron (que pasaron a ser el grupo control).

Uno de estos estudios (publicado de manera preliminar en el año 2003 y después en 2005), incluyó pacientes con fracturas osteoporóticas recientes, de menos de 6 semanas de evolución.

Figura 1. Fractura de L3 tratada mediante vertebroplastia

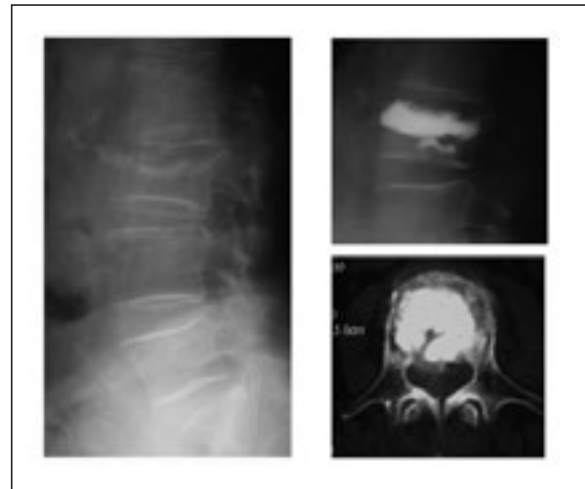
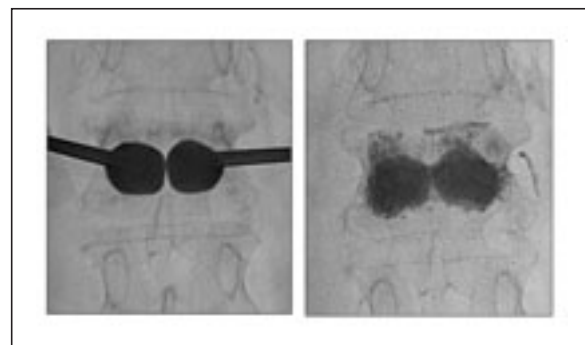


Figura 2. Cifoplastia. Balones inflados en el interior del cuerpo vertebral (izquierda) y control al finalizar el procedimiento (derecha)



En comparación con el grupo control, el grupo tratado mediante vertebroplastia experimentó una mejoría del dolor al día siguiente del procedimiento y a las 6 semanas. Sin embargo, al cabo de 6-24 meses no había diferencias<sup>8,9</sup>.

El grupo español de Álvarez *et al.*<sup>10</sup> efectuó un estudio similar, pero con pacientes con fracturas y dolor de evolución más prolongada, entre 6 semanas y 12 meses. Encontraron también que el grupo tratado mediante vertebroplastia refería menos dolor que el control al día siguiente y al cabo de 3 o 6 meses. De nuevo, al cabo de un año no había diferencias entre ellos. Por otro lado, el grupo tratado presentó una mayor tasa de nuevas fracturas vertebrales.

Por su parte, Kasperk *et al.* valoraron la utilidad de la cifoplastia en pacientes con fracturas vertebrales de más de 1 año de evolución. Encontraron que el procedimiento se asociaba a menor dolor y mejor calidad de vida en las medidas efectuadas durante los 6 meses de seguimiento. No hallaron diferencias en el riesgo de sufrir nuevas fracturas vertebrales<sup>11</sup>.

Al no ser aleatoria la asignación a los grupos de tratamiento en estos estudios, ambos grupos,

tratado y control, resultan difíciles de comparar. En varios casos, los autores muestran que no hay diferencias en sus características basales (una excepción es el trabajo de Álvarez, en el que el grupo sometido a vertebroplastia presentaba características de enfermedad más grave que el control). Pero resulta imposible decir hasta qué punto los pacientes eran comparables en cuanto a aspectos relacionados con su percepción de la enfermedad, de aversión al riesgo o de tolerancia al dolor, aspectos todos ellos muy importantes cuando la medida del resultado es esencialmente subjetiva, como ocurre con el dolor o la calidad de vida. Por otro lado, al no existir enmascaramiento, resulta difícil saber hasta qué punto la valoración del resultado puede tener algún sesgo involuntario, originado en los pacientes o en los evaluadores. Ciertamente, tampoco es posible separar el efecto real de la intervención del efecto placebo.

### Ensayos controlados aleatorios

El primer ensayo aleatorio fue publicado por Voormolen *et al.*, quienes compararon la evolución de un pequeño grupo de pacientes con fracturas osteoporóticas, con un tiempo de evolución entre 6 semanas y 6 meses<sup>12</sup>. Al día siguiente del procedimiento la intensidad del dolor era significativamente menor en los tratados con vertebroplastia que en los controles. A las 2 semanas seguía habiendo una cierta tendencia en el mismo sentido, pero la diferencia no era estadísticamente significativa. No obstante, dado el pequeño número de pacientes, la potencia del estudio era limitada. Llamativamente, en ese breve periodo de seguimiento aparecieron dos nuevas fracturas en el grupo tratado, y ninguna en el control.

En otro estudio aleatorio de 49 pacientes con fracturas osteoporóticas recientes y dolor refractario se encontraron resultados similares: el grupo sometido a vertebroplastia tenía menos dolor a las 24-48 horas del procedimiento, pero las diferencias habían desaparecido al cabo de 3 meses<sup>13</sup>.

Más recientemente, Wardlaw *et al.* han publicado un ensayo aleatorio sobre el efecto de la cifoplastia en 149 pacientes, que se compararon con 151 sometidos a tratamiento no invasivo<sup>14</sup>. A diferencia de otros estudios, estos autores incluyeron tanto fracturas osteoporóticas como tumorales (aunque estas últimas sólo suponían el 2% de los casos). Todas ellas eran relativamente recientes (según indicaba la presencia de edema en la RM), pero llevaban más de 3 meses de evolución. Durante los 12 meses de seguimiento los pacientes sometidos a cifoplastia presentaban menos dolor y mejor puntuación en las escalas de calidad de vida que los sometidos a tratamiento médico. Las diferencias se establecían precozmente y después tendían a decrecer un tanto. Aunque sin llegar a alcanzar significación estadística, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas fue mayor en el grupo de cifoplastia que en el control (33 frente a 25%). Asimismo, un 14% de los pacientes de este grupo presentó nuevas fracturas clínicas (frente a ninguno del grupo control).

Estos tres estudios presentan frente a los anteriores la ventaja de ser controlados, lo que tiende a asegurar la comparabilidad de los grupos control y tratado. Sin embargo, al no ser enmascarados, resulta difícil saber si existe alguna influencia de la subjetividad de los pacientes o los evaluadores en el análisis de la evolución. Por eso, resultan especialmente interesantes otros dos estudios publicados más recientemente, en los cuales por primera vez se hace un esfuerzo por enmascarar el tratamiento aplicado.

Uno de ellos, publicado por Kallness *et al.*, incluyó 131 pacientes con fracturas de menos de 1 año de evolución. De ellos, 68 fueron aleatorizados a vertebroplastia y 63 a tratamiento médico, precedido por una simulación de vertebroplastia, incluyendo la sedación y la inyección de un anestésico local en el periostio<sup>15</sup>. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto al dolor, o las escalas de calidad de vida durante los 3 meses de seguimiento. Ello era así con independencia del tiempo de evolución de la fractura. No obstante, el protocolo del estudio permitía que los pacientes solicitaran la otra intervención en caso de persistir con síntomas importantes; algo que hicieron el 43% de los pacientes del grupo control y el 12% de los del grupo sometido a vertebroplastia ( $p < 0,001$ ).

En un estudio similar, Buchbinder *et al.*, compararon 38 pacientes sometidos a vertebroplastia con 40 controles en los que se simuló el procedimiento. No se hallaron tampoco diferencias entre ambos grupos respecto al dolor o las escalas de calidad de vida, ni en el grupo global ni en los subgrupos resultantes de dividir a los pacientes en función del tiempo de evolución (más o menos de 6 semanas). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de nuevas fracturas<sup>16</sup>.

### Vertebroplastia, cifoplastia y biomateriales

Teóricamente la cifoplastia puede presentar algunas ventajas sobre la vertebroplastia simple. Por un lado, disminuye las fugas del material fuera del cuerpo vertebral. Por otro, el inflado de los balones levanta los platillos vertebrales, con lo que se recupera, en mayor o menor grado, el hundimiento vertebral, intentando corregir así el ángulo de cifosis vertebral. Aunque teóricamente el restablecimiento de la altura del cuerpo vertebral es beneficiosa, su repercusión clínica práctica continua siendo incierta. En una revisión sistemática de 69 estudios, Hulme *et al.* no encontraron diferencias claras en el grado de corrección de la altura del cuerpo vertebral conseguido con la vertebroplastia y la cifoplastia, pero las fugas de material fuera del cuerpo vertebral eran menos frecuentes con la cifoplastia (9% frente a 41%)<sup>17</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo en un pequeño número de estudios se efectuó una comparación directa de ambas técnicas y que no había ningún estudio aleatorizado. Se ha sugerido que el mayor número de fugas de cemento al disco intervertebral que ocurre con la vertebroplastia podría asociarse a una mayor frecuencia de fracturas en las vértebras adyacentes<sup>18</sup>.

Tabla 1. Resumen de los estudios controlados. VP: vertebroplastia. CP: cifoplastia

Autor, año	Promovido por industria	Inclusión	Tiempo evolución	Alea-torio	Enmas-carado	Grupos (n)	Resultado
Buchbinder 2009	no	Fracturas recientes (edema o línea frx en RM) Media edad: 76 Sexo: 80% mujeres	< 1 año	si	si	VP (n=38) Punción (n=40)	<ul style="list-style-type: none"> <li>No diferencias en dolor o calidad de vida a 1 semana, 1, 3 ó 6 meses</li> <li>No diferencias en nuevas fracturas</li> </ul>
Kallmes 2009	no	Fracturas clínicas con mala respuesta a analgésicos (VAS > 3/10) Media edad: 74 Sexo: 75% mujeres	< 1 año	si	si	VP (n=68) Punción (n=63)	<ul style="list-style-type: none"> <li>No diferencias en dolor o calidad de vida a día 3, 14, 30 ó 90</li> <li>Más cambios a la otra intervención en el grupo control (43 frente a 12%)</li> </ul>
Rousing 2009	no	Fracturas recientes con dolor refractario Media edad: 80 Sexo: 82% mujeres	< 2 meses	si	no	VP (n=25) Control (n=24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menos dolor en VP a las 24 h, sin diferencias a los 3 meses</li> <li>3 fracturas nuevas en VP y 1 en control</li> </ul>
Wardlaw 2009	si	Fracturas recientes (edema en RM), primarias o secundarias, con dolor intenso (VAS > 4/10) Media edad: 73 Sexo: 77% mujeres	> 3 meses	si	no	CP (n=149) Control (n=151)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor dolor y mejoría en calidad de vida en CP a 1 y 12 meses</li> <li>Tendencia a más frx, en CP (clínicas 14 vs. 0%; Rx 33 vs. 25%)</li> </ul>
Voormole 2007	¿	Fracturas recientes (edema en RM), con dolor refractario Media edad: 73 Sexo: 82% mujeres	6 semanas-6 meses	si	no	VP (n=18) Control (n=16)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor dolor en VP al día 1; tendencia no significativa al día 14</li> <li>2 fracturas nuevas en VP</li> </ul>
Kasperk 2005	si	Fracturas Media edad: 69 Sexo: 82% mujeres	< 1 año	no	no	CP (n=40) Control (n=20)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menos dolor a 3 y 6 meses y calidad</li> <li>No diferencia en nuevas fracturas</li> </ul>
Diamond 2006	no	Fracturas recientes Dolor refractario Media edad Sexo	< 6 semanas	no	no	VP (n=88) Control (n=38)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menos dolor a día 1 y 6 semanas, pero no a 6, 12 y 24 meses</li> <li>No diferencia en nuevas fracturas</li> </ul>
Álvarez 2006	no	Fracturas recientes con dolor refractario Media edad: 72 Sexo: 80% mujeres	6 semanas-1 año	no	no	VP (n=101) Control (n=27)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menos dolor día 1, mes 3 y 6, no al cabo de 12 meses</li> <li>Mejoría funcional inicial, pero no después</li> <li>Más fracturas en VP</li> </ul>

En los estudios controlados que hemos comentado en el apartado anterior, parece haber una tendencia a mejores resultados en los que han efectuado una cifoplastia que en los que valoraron la vertebroplastia. Esta cuestión ha sido también analizada en otra revisión de 168 estudios sobre vertebroplastia y cifoplastia, en la que se observó una menor tasa de fugas de cemento con la cifoplastia (7% frente a 20%) y una menor tasa de nuevas fracturas (14% frente a 18%), aunque paradójicamente la mejoría del dolor fue algo mayor tras la vertebroplastia<sup>18</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los estudios revisados no se efectuó una comparación directa entre ambos procedimientos y en consecuencia los pacientes incluidos no son necesariamente comparables. Por ello, resulta más interesante un estudio reciente de Liu *et al.*, quienes asignaron de manera aleatoria 100 pacientes con fracturas de la unión tóraco-lumbar a vertebroplastia o cifoplastia. En estos últimos se observó un mejoría de la altura vertebral y del ángulo de cifosis, pero no se hallaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al dolor a lo largo de 6 meses de seguimiento<sup>19</sup>. Unos resultados similares (menor incidencia de fuga de cemento y mejoría de la cifosis, pero sin diferencias en cuanto al dolor) se encontraron tras otro estudio en el que se compararon cifoplastia y vertebroplastia, tras una asignación de conveniencia, no aleatoria<sup>20</sup>.

Apenas se han realizado estudios de coste-efectividad con estos procedimientos<sup>21</sup>. Pero, en todo caso, hay que tener en cuenta que los costes materiales de la cifoplastia son notablemente superiores a los de la vertebroplastia.

En los últimos años se han utilizado biomateriales basados en el fosfato cálcico (CaP) como una alternativa al PMAA. Algunos autores han sugerido que esos materiales se reabsorberían con el tiempo e inducirían una potente respuesta osteogénica. Nuestra experiencia personal no apoya esa idea y tampoco lo hacen los estudios de otros autores. Así, Grafe *et al.* estudiaron una serie de pacientes tratados mediante cifoplastia y compararon los resultados de la inyección de PMMA con la de CaP (20 pacientes en cada grupo). No hallaron diferencias significativas a los 6, 12 y 36 meses respecto al dolor, la función física, la restauración de la altura del cuerpo vertebral, o la frecuencia de nuevas fracturas<sup>22</sup>. Por otra parte, Blatter *et al.* analizaron el efecto de la cifoplastia con PMMA o CaP en un estudio prospectivo de 60 fracturas osteoporóticas con asignación aleatoria. Encontraron una elevada tasa de fracaso del cemento basado en CaP en las fracturas por estallido, lo que sugiere que sus propiedades biomecánicas no lo hacen recomendable para este tipo de fracturas<sup>23</sup>. No obstante, se ha sugerido que los biomateriales basados en CaP serían preferibles al PMMA en pacientes jóvenes, con fracturas traumáticas y buena calidad de hueso, en los que se espera una buena respuesta osteoformadora y se desea evitar la presencia de un material extraño inerte a largo plazo.

## Conclusiones

A la vista de los estudios anteriores es evidente que aún tenemos lagunas importantes en nuestro conocimiento acerca del beneficio real de la vertebroplastia y la cifoplastia en cuanto a su capacidad para modificar la historia natural de las fracturas vertebrales. No obstante, es posible sacar algunas conclusiones, siquiera provisionales, de cara a ir definiendo el papel de estos procedimientos en la terapéutica de las fracturas vertebrales y orientar la práctica clínica:

- El dolor de las fracturas vertebrales tiende a mejorar con el tiempo, con independencia del tratamiento aplicado.

- Los ensayos de mayor calidad metodológica, con asignación aleatoria y enmascaramiento, no demuestran un claro beneficio de la vertebroplastia frente al tratamiento convencional de las fracturas osteoporóticas. Por tanto, no debe recomendarse la vertebroplastia como tratamiento estándar. Estos pacientes deben recibir tratamiento adecuado con analgésicos, educación sobre las actividades a realizar, medidas de prevención de caídas y fármacos encaminados a aumentar la resistencia ósea. En ocasiones se pueden beneficiar de tratamientos fisioterápicos y ortesis que limiten la flexión, encaminados a permitir una movilidad precoz del paciente, evitando así la pérdida de masa ósea secundaria al encamamiento.

- En dos ensayos aleatorios pero no enmascarados, promovidos por la industria, la cifoplastia ha mostrado beneficio sintomático en pacientes con fracturas osteoporóticas, junto a una tendencia a un aumento en el número de nuevas fracturas. En consecuencia, tampoco puede recomendarse en este momento la cifoplastia de manera generalizada como tratamiento estándar.

- En comparación con la vertebroplastia, la cifoplastia mejora el ángulo de cifosis y presenta menos riesgo de fuga de contraste, pero no hay evidencia de que ello suponga un beneficio claro desde el punto de vista clínico.

- No hay evidencia definitiva sobre si estos procedimientos aumentan o no la incidencia de nuevas fracturas. Tampoco hay estudios que demuestren su valor preventivo. Por tanto, en la actualidad no está justificada su utilización con el objetivo único de prevenir la progresión de los hundimientos vertebrales en pacientes sin dolor importante.

- Numerosos estudios observacionales (además de la experiencia personal de muchos médicos, incluidos los autores de este artículo) indican que en algunos pacientes estos procedimientos consiguen un rápido y acusado alivio sintomático. En consecuencia, creemos que pueden suponer una alternativa terapéutica para algunos pacientes concretos, como:

- Los que presentan fracturas recientes, con dolor intenso que persiste durante más de 6 semanas a pesar de tratamiento analgésico adecuado (incluyendo opiáceos).

- Los que presentan intolerancia o contraindicación a los analgésicos potentes.

- Los que presentan enfermedades concomitantes que hacen especialmente desaconsejable la inmovilización o la limitación de las excursiones respiratorias.

- En pseudoartrosis de fracturas vertebrales de más de tres meses de evolución en la que se constata cifosis progresiva y dolorosa.

• Las fracturas vertebrales son un marcador bien conocido de riesgo elevado de otras fracturas. En consecuencia, el tratamiento invasivo debe ir siempre acompañado de otras medidas terapéuticas que reduzcan la posibilidad de sufrir nuevas fracturas, vertebrales o periféricas.

### Bibliografía

- Chen YJ, Tan TS, Chen WH, Chen CC, Lee TS. Intradural cement leakage: a devastatingly rare complication of vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31:E379-E382.
- Kim YJ, Lee JW, Park KW, Yeom JS, Jeong HS, Park JM, et al. Pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: incidence, characteristics, and risk factors. *Radiology* 2009;251:250-9.
- Ledlie JT, Renfro M. Balloon kyphoplasty: one-year outcomes in vertebral body height restoration, chronic pain, and activity levels. *J Neurosurg* 2003;98:36-42.
- Voggenreiter G. Balloon kyphoplasty is effective in deformity correction of osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:2806-12.
- Voormolen MH, van Rooij WJ, Sluzewski M, van der GY, Lampmann LE, Lohle PN, et al. Pain response in the first trimester after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral compression fractures with or without bone marrow edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1579-85.
- Donovan MA, Khandji AG, Siris E. Multiple adjacent vertebral fractures after kyphoplasty in a patient with steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:712-3.
- Mudano AS, Bian J, Cope JU, Curtis JR, Gross TP, Allison JJ, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty are associated with an increased risk of secondary vertebral compression fractures: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2009;20:819-26.
- Diamond TH, Bryant C, Browne L, Clark WA. Clinical outcomes after acute osteoporotic vertebral fractures: a 2-year non-randomised trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. *Med J Aust* 2006;184:113-7.
- Diamond TH, Champion B, Clark WA. Management of acute osteoporotic vertebral fractures: a nonrandomized trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. *Am J Med* 2003;114:257-65.
- Alvarez L, Alcaraz M, Perez-Higueras A, Granizo JJ, de M, I, Rossi RE, et al. Percutaneous vertebroplasty: functional improvement in patients with osteoporotic compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31:1113-8.
- Kasperk C, Hillmeier J, Noldge G, Grafe IA, Dafonseca K, Raupp D, et al. Treatment of painful vertebral fractures by kyphoplasty in patients with primary osteoporosis: a prospective nonrandomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005;20:604-12.
- Voormolen MH, Mali WP, Lohle PN, Fransen H, Lampmann LE, van der GY, et al. Percutaneous vertebroplasty compared with optimal pain medication treatment: short-term clinical outcome of patients with subacute or chronic painful osteoporotic vertebral compression fractures. The VERTOS study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:555-60.
- Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, Thomsen K, Lauritsen J. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:1349-54.
- Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Tillman JB, Ranstam J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:1016-24.
- Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009;361:569-79.
- Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wrieldt C, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009;361:557-68.
- Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, Berlemann U. Vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:1983-2001.
- Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. *Spine J* 2008;8:488-97.
- Liu JT, Liao WJ, Tan WC, Lee JK, Liu CH, Chen YH, et al. Balloon kyphoplasty versus vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a prospective, comparative, and randomized clinical study. *Osteoporos Int* 2010;21:359-64.
- Schofer MD, Efe T, Timmesfeld N, Kortmann HR, Quante M. Comparison of kyphoplasty and vertebroplasty in the treatment of fresh vertebral compression fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129:1391-9.
- Masala S, Ciarrapico AM, Konda D, Vinicola V, Mammucari M, Simonetti G. Cost-effectiveness of percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J* 2008;17:1242-50.
- Grafe IA, Baier M, Noldge G, Weiss C, Da Fonseca K, Hillmeier J, et al. Calcium-phosphate and polymethylmethacrylate cement in long-term outcome after kyphoplasty of painful osteoporotic vertebral fractures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:1284-90.
- Blattert TR, Jestaedt L, Weckbach A. Suitability of a calcium phosphate cement in osteoporotic vertebral body fracture augmentation: a controlled, randomized, clinical trial of balloon kyphoplasty comparing calcium phosphate versus polymethylmethacrylate. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:108-14.

**García Quetglas E<sup>1</sup>, Urdaneta Abate M<sup>1</sup>, Sádaba Díaz de Rada B<sup>1</sup>, Landecho Acha M<sup>2</sup>, Lucena Ramírez F<sup>2</sup>, Azanza Perea JR<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Farmacología Clínica - Clínica Universidad de Navarra

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna - Clínica Universidad de Navarra

## Importancia del tipo de formulación de los preparados de calcio y vitamina D en la prevención y tratamiento de la osteoporosis

Correspondencia: Emilio García Quetglas - Servicio de Farmacología Clínica - Clínica Universidad de Navarra - Avda. Pio XII, s/n - 31008 Pamplona  
Correo electrónico: egquetglas@unav.es

### Resumen

La mayoría de los ciudadanos europeos no cumplen con un adecuado aporte de calcio y vitamina D en sus dietas, por lo que los suplementos de ambos pueden ayudar a cubrir las necesidades. El déficit de vitamina D puede conducir a una menor absorción de calcio, un aumento del remodelado óseo y un incremento de la pérdida de masa ósea; además, el déficit de vitamina D reduce la función muscular y aumenta el riesgo de caídas. El carbonato de calcio es la forma farmacéutica de uso más común, debido a su perfil coste/eficacia, de administrar suplementos de calcio en nuestro medio. Otras sales como el lactato y gluconato presentan una menor concentración del elemento y son poco prácticas. El objeto del presente artículo es poner de manifiesto la relevancia de la asociación calcio-vitamina D, su protagonismo en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, así como las formas farmacéuticas más frecuentes y útiles para su uso clínico.

**Palabras clave:** *Suplementos calcio, Vitamina D, Osteoporosis, Postmenopausia.*

# Importance of the type of formulation of the preparations of calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis

## Summary

Most Europeans do not meet the adequate intake for calcium and vitamin D; supplementation of both can help to meet requirements. Inappropriate intake can lead to reduced calcium absorption, higher bone remodeling rates and increased bone mass loss. Also, vitamin D deficit has been linked to reduced muscle function and increased risk of falling. Calcium from carbonate is the most common form, due to its cost-effectiveness profile, of calcium supplement for choice. Calcium lactate and gluconate are less concentrated forms of calcium and are not practical oral supplements. The purpose of the present article is to examine the importance of the combination calcium-vitamin D its role in the prevention and management of osteoporosis and the most common and useful formulations for its clinical use.

**Key words:** *Calcium supplements, Vitamin D, Osteoporosis, Postmenopause.*

## 1. Introducción

La prevención de la osteoporosis continúa siendo una de las asignaturas pendientes de salud pública y que va adquiriendo mayor relevancia conforme la población envejece. Este trastorno se caracteriza por una mayor fragilidad ósea y el incremento del riesgo de presentar fracturas, localizadas con mayor frecuencia a nivel de columna y cadera aunque cualquier hueso puede verse afecto<sup>1</sup>. En nuestro país, la incidencia anual de fracturas de cadera por este motivo es de 400 casos por 100.000 mujeres mayores de 50 años. La fractura vertebral es la fractura osteoporótica con una mayor incidencia en la mujer y en el varón. Su incidencia anual es de 1.250 casos por 100.000 mujeres y ha demostrado ser un importante factor de riesgo de otras fracturas osteoporóticas e incluso de mortalidad<sup>2</sup>.

El calcio y la vitamina D son los nutrientes de mayor importancia y absolutamente imprescindibles para adquirir y mantener una óptima salud ósea. El aporte de calcio y vitamina D resulta crítico durante toda la vida; primero para conseguir una masa ósea adecuada en cantidad y calidad y, posteriormente, cuando a partir de los 30 años ésta comienza a disminuir. Desafortunadamente, al menos entre la población de los países teóricamente desarrollados, un 85-90% de la población femenina no ingiere suficiente calcio y más de un 50% de la población de mujeres postmenopáusicas osteoporóticas presenta cifras de vitamina D inadecuadas<sup>3,4</sup>.

Al margen de su relevancia en el metabolismo óseo, el calcio es esencial para la actividad neuromuscular, coagulación sanguínea y adecuada función cardíaca. Como ya se ha señalado es un componente vital de la arquitectura ósea y necesario para el correcto depósito de minerales a lo largo

de toda la vida. Más de un 99% del calcio presente en el organismo se encuentra en los huesos y dientes, ejerciendo la función de reservorio. Cuando el aporte dietético no es adecuado para el mantenimiento de los niveles del líquido extracelular (LEC) y plasma, necesarios para el mantenimiento de las funciones vitales en las que participa, se activan los mecanismos para la obtención del calcio a partir del reservorio óseo, por lo se produce un balanceo óseo negativo. El calcio se absorbe en el intestino delgado con la ayuda de la vitamina D. Se elimina a través de excreción renal aunque en una pequeña proporción se encuentra en heces. El riñón no solo participa en la excreción, sino en el conjunto del manejo de calcio, aumentando la excreción o la reabsorción según convenga a la homeostasis corporal de calcio.

## 2. Calcio

### 2.1. Déficit de calcio en la nutrición

Las necesidades de calcio para un adulto se reflejan en el aporte diario necesario para mantener la homeostasis del calcio y la integridad del esqueleto. El aporte necesario para un europeo adulto es de 800 mg diarios<sup>5</sup>. Tras la menopausia, los requerimientos aumentan hasta al menos 1.000 mg/día<sup>6,7</sup>, aunque la OMS cifra su recomendación para la mujer europea postmenopáusica en 1.300 mg/día<sup>8,9</sup>.

Aquellas personas que no obtienen calcio suficiente del aporte dietético deben suplementar éste con el fin de alcanzar los requerimientos diarios mínimos. La evidencia sugiere que el ciudadano medio no alcanza ni el límite bajo del aporte diario recomendado. Las mujeres que se encuentran en la década de los cuarenta refieren un aporte cálcico de un 50% del recomendado en mujeres postmenopáusicas<sup>10</sup>. En un estudio realizado en nueve países europeos para constatar el aporte

Tabla 1. Formulaciones de suplementos de calcio actualmente comercializadas en nuestro país

Formulación	Contenido en calcio (%)	Dosis diaria recomendada (mg de Ca)	Intervalo de administración (h)	Dosis contenida en unidad (mg de Ca)	Forma en asociación o no con vit. D
Carbonato	40	500-1.200	24	500	- Sin asociación - Vitamina D
Fosfato	38,8	1.200	24	1.200	- Sin asociación - Vitamina D
Pidolato	13,5	1.000-1.500	8-12	500	- Sin asociación - Vitamina D
Lactato	12,9	500-1.000	6-12	250	- Vitamina D
Lactogluconato	6,8	1.000	24	500	- Carbonato + Vitamina D
Glubionato	6,5	500-1.500	24	500	- Carbonato

dietético de calcio en la mujer postmenopáusicas y osteoporóticas europeas, los resultados indican que únicamente un 37,2% de la población estudiada se encuentra en tratamiento con suplementos de calcio (64,2% de la población española). Sin embargo, exclusivamente el 19,1% de las encuestadas alcanza los 1.300 mg diarios recomendados por la OMS (en nuestro país, un 50% de las pacientes en tratamiento con suplementos, reciben entre 800-1.300 mg y un 28%, dosis superiores a 1.300 mg/día). Entre la población de edad superior a 75 años, solamente un 17,1% cumplen con los requisitos recomendados mientras que entre las menores de 75 años la cifra se sitúa en un 20,5%<sup>4</sup>.

## 2.2. Suplementos de calcio

Con el fin de asegurar un correcto aporte de calcio, existen un variado grupo de suplementos cálcicos actualmente comercializados en nuestro país (Tabla 1). Los más comúnmente utilizados y mejor estudiados son las formas carbonato y citrato, aunque ésta última no se encuentra disponible en nuestro medio; si bien es verdad que algunos preparados contienen ácido cítrico como excipiente que puede facilitar la transformación de carbonato en citrato. La biodisponibilidad del ión calcio es de un 20-30%, absorbiéndose en duodeno y yeyuno, a través de un mecanismo de transporte activo dependiente del calcitriol y de un mecanismo de difusión pasiva. El mecanismo de absorción del calcio es un proceso saturable, por lo que a dosis próximas a los 500 mg, la absorción disminuye intensamente. La absorción presenta una eficiencia variable ya que depende de multitud de factores, entre otros: dieta, edad, tasa de crecimiento, vitamina D contenida en la dieta y requerimientos de calcio. Los alimentos ricos en glucosa, lactosa o galactosa incrementan notablemente la biodisponibilidad del calcio.

La absorción de una determinada sal de calcio depende por una parte, de su capacidad de disociación, distinta para las diversas sales y ligeramente favorable a las formas citrato y pidolato, y por otra de su capacidad de disolución. Existen marcadas diferencias en la disolución de los preparados de los suplementos cálcicos, en principio supuestamente debidas a diferencias en la formulación farmacéutica, aunque la experiencia demuestra que tampoco todas las preparaciones de una misma sal exhiben equivalente absorción<sup>11-13</sup>.

El carbonato cálcico posee la proporción de calcio elemento más elevada entre las distintas sales<sup>14</sup>. Esto se traduce, desde la perspectiva del paciente, en la necesidad de un menor requerimiento de comprimidos diarios para alcanzar la dosis prevista. La manera de asegurar una absorción óptima es ingerir los comprimidos con las comidas, dividiendo aquellas dosificaciones superiores a 500 mg en varias tomas. La secreción ácida gástrica y, en definitiva, el pH gástrico, juega un papel muy importante en la disociación intestinal del carbonato, siendo que en estas circunstancias la biodisponibilidad de las formas carbonato y citrato resulta ser equivalente<sup>11,15</sup>. Sin embargo, otros estudios señalan que la forma citrato, incluso bajo estas circunstancias presenta una mejor biodisponibilidad que el carbonato, aunque los propios autores señalan que estas diferencias pueden deberse a déficits de la secreción ácida gástrica en los individuos participantes en el estudio<sup>16</sup>. Este hecho adquiere una relativa importancia en pacientes ancianos, con hipo o aclorhidria o gastrectomizados, en los que la biodisponibilidad de la forma carbonato puede encontrarse disminuida. Un estudio cruzado y aleatorizado, demuestra que el inhibidor de la bomba de protones, omeprazol, disminuye notablemente la fracción de calcio



absorbido a partir de carbonato cálcico, en mujeres postmenopáusicas, tras ayunas de 12 horas<sup>17</sup>. Además, otro estudio de casos-controles pone de manifiesto que tratamientos a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones, especialmente cuando se utilizan a dosis elevadas, se asocian con un incremento del riesgo de fractura de cadera<sup>18</sup>.

Los suplementos de calcio son generalmente bien tolerados. Sin embargo, un informe reciente de la Iniciativa por la Salud de la Mujer (WHI) de EEUU, desvela la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos gastrointestinales (gases, distensión abdominal, estreñimiento) entre las pacientes a las que se administró placebo y a las que se administró la combinación calcio/vitamina D<sup>19</sup>. En la práctica clínica, hasta un 50% de los pacientes refieren síntomas gastrointestinales: estreñimiento, flatulencia y distensión abdominal tras la ingesta de estos preparados. Habitualmente la forma carbonato se asocia con una mayor frecuencia a estos efectos adversos, aunque también se recomienda la sustitución de la forma citrato por carbonato, si estos síntomas aparecen asociados a la primera<sup>20</sup>. Adicionalmente, en los pacientes que refieren mala tolerancia, se recomienda iniciar la asociación calcio/vitamina D a dosis bajas, para posteriormente ir incrementándola, hasta alcanzar la dosis requerida en el plazo de 1-2 meses.

Precisamente, ciertos estudios sobre la seguridad de estos compuestos<sup>19</sup> han generado controversia en referencia hasta que punto los suplementos de calcio y vitamina D incrementan el riesgo de litiasis renal. Las pacientes aleatorizadas a recibir 1.000 mg/día de calcio y 400 UI/día de vitamina D<sub>3</sub> presentaron un riesgo de un 17% superior de padecer litiasis renal con respecto al grupo placebo. Sin embargo, aparentemente las mujeres incluidas en el grupo tratado con suplementos se automedicaban en una proporción importante, alcanzando una ingesta de calcio diaria próxima a los 2.000 mg/día. Estudios recientes sugieren que una dieta pobre en calcio si que puede incrementar el riesgo de litiasis<sup>21</sup>. Es recomendable ingerir los suplementos con comida para facilitar la unión del calcio a oxalatos en el intestino y no exceder la dosis máxima recomendada.

Un estudio recientemente publicado ha otorgado a los suplementos de calcio el dudoso protagonismo de transformarse en un factor de riesgo cardiovascular independiente, aunque esta afirmación se encuentra lejos de estar demostrada<sup>22</sup> y ha sido posteriormente enjuiciada por otros autores<sup>23</sup>. En todo caso, no debe obviarse considerar la ingesta alimentaria de calcio asumida por cada paciente antes de calcular la dosis necesaria de suplementos.

### 3. Vitamina D

#### 3.1. Fisiología

La vitamina D influye notablemente en la adecuada salud ósea. Entre sus funciones destacan: la regulación de la absorción intestinal de calcio y la estimulación de la resorción en el caso que sea necesario aumentar la concentración de calcio

sérico; también contribuye a mantener las cifras normales de calcio y fósforo en sangre. La radiación UV B es absorbida por el 7-dehidrocolesterol que reside en la piel para formar la previtamina D<sub>3</sub>. La previtamina D<sub>3</sub>, compuesto por otro lado inestable, es rápidamente transformada por efecto del calor en vitamina D<sub>3</sub><sup>24</sup>. La vitamina D<sub>3</sub> alcanza el espacio extracelular y desde aquí los capilares donde se une a la proteína transportadora de vitamina D (DBP)<sup>25</sup>. Una vez en los capilares, la vitamina D alcanza el hígado, donde sufre una hidroxilación que resulta en la formación de 25-hidroxivitamina D [25(OH) D]. La 25(OH) D nuevamente se une a la DBP y progresa hasta el riñón donde es transportada y liberada en la célula tubular renal e hidroxilada, nuevamente, formando la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub> D]<sup>26</sup>. Esta es la forma biológicamente activa de la vitamina D y que es responsable de la homeostasis del calcio. La vitamina D contenida en los alimentos alcanza el sistema linfático por los quilomicrones, entrando en el torrente circulatorio y fijándose a la DBP<sup>26</sup>. Desde aquí alcanzará posteriormente el hígado y riñón para transformarse en la forma activa de la vitamina D.

Las fuentes naturales principales de vitamina D son la luz solar y la dieta alimentaria (< 10%) que incluye fundamentalmente: pescados azules como el salmón, jurel, atún, bonito, caballa, sardinas y otros alimentos fortificados como leche, yogures y algunos cereales<sup>25,27</sup>. Pese al gran consumo de pescados azules, las encuestas de hábitos alimentarios en España, demuestran que la ingesta de vitamina D es notoriamente insuficiente, 208 ± 4 UI/día, mientras que en mujeres postmenopáusicas está entre 168 ± 14 UI/día, cuando en éstas debería alcanzar los 800-1.000 UI/día<sup>28</sup>; y lo que es más importante, es insuficiente desde la infancia. En niños catalanes y canarios la ingesta de diaria de vitamina D es 120-96 y 60-75 UI/día, respectivamente<sup>29</sup>.

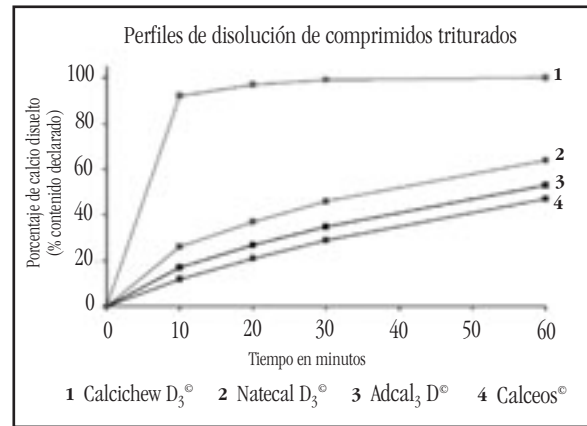
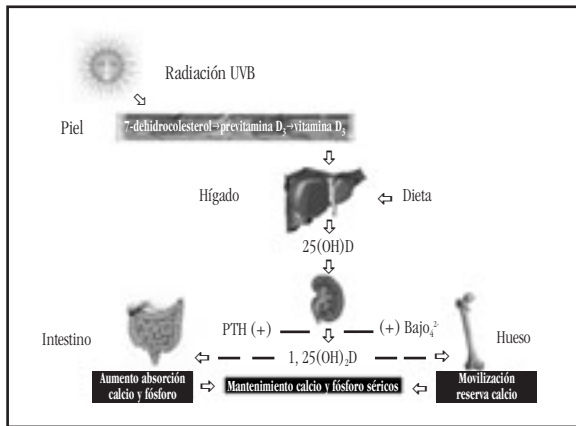
El calcidiol sérico [25(OH) D] es el mejor metabolito de la vitamina D para ser dosificado y sus valores séricos son considerados un índice de gran utilidad para manejar niveles óptimos de vitamina D. Se considera por diferentes autores que el límite inferior de la normalidad 10 a 15 ng/ml, aunque se sabe que los niveles de PTH aumentan con valores de calcidiol de 25 a 30 ng/ml; por todo lo anterior puede concluirse que valores deseables de calcidiol serían por encima de 40 ng/ml<sup>30,31</sup>.

Aproximadamente el 95% de las españolas de edad superior a 70 años no obtienen un aporte suficiente de vitamina D de la dieta; afortunadamente, lo benigno de nuestro clima con una generosa exposición a la radiación solar, disminuye el déficit hasta un 56% en invierno e incluso hasta un 28% durante los meses de verano<sup>32</sup>.

No obstante, en los últimos tiempos el hincapié efectuado en el uso necesario de protección solar contrarresta de alguna manera lo enunciado por diversos autores sobre los potenciales beneficios de un país soleado como el nuestro, y que puede ser una de las causas de la alta prevalencia de défi-

Figura 1. Actividad biológica de la vitamina D

Figura 2. Perfil de disolución de Mastical D<sup>®</sup> (Calcichew D<sub>3</sub><sup>®</sup>) y otros productos de referencia (Natecal D<sup>®</sup>, Adcal D<sup>®</sup> e Ideos<sup>®</sup>) una vez triturados. La composición de las 4 formulaciones es de: vitamina D<sub>3</sub>, 400 UI y carbonato de calcio, 500 mg para Mastical D<sup>®</sup> e Ideos<sup>®</sup> y 600 mg para Natecal D<sup>®</sup> y Adcal D<sup>®</sup>)



cit de vitamina D. Actualmente, las recomendaciones de los paneles de expertos se centran en recomendar la ingesta de 1.000-2.000 UI/día para prevenir el desarrollo de esta deficiencia<sup>33</sup>.

En la Figura 1 se representa la actividad biológica de la vitamina D, responsable de la homeostasis del calcio.

**3.2. Interacción calcio-vitamina D**

El aumento de la administración de vitamina D y de la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) conlleva el consiguiente incremento de los metabolitos 1,25-dihidroxi-vitamina D y 24,25-dihidroxi-vitamina D y como consecuencia de la absorción de calcio y de la concentración de calcio iónico circulante<sup>34</sup>. Cuando la cifras de paratohormona (PTH) son bajas, cesa el estímulo que facilita la resorción ósea por lo que durante mucho tiempo se ha creído que éste era un mecanismo fundamental para que la vitamina D contribuyese a mejorar la masa y fortaleza óseas. No obstante, se ha observado que en otras ocasiones, es el aumento del aporte de calcio en la dieta, el responsable del aumento de la absorción gastrointestinal de este ion y de la concentración de calcio iónico circulante mientras que las cifras de PTH y marcadores bioquímicos de "turnover" óseo disminuyen. Un estudio reciente ha contribuido a clarificar la relación existente entre el calcio, PTH y 25(OH)D<sup>35</sup>. De acuerdo con los resultados del mismo, parece claro que la supresión de la PTH depende más de las cifras de calcidiol sérico que de la ingesta de calcio, y por tanto, cuando las cifras de calcidiol sérico son adecuadas (≥ 25 nM) una ingesta de calcio de 800 mg puede ser suficiente para mantener la homeostasis del calcio. Por otra parte, otro estudio correspondiente al mismo periodo de tiempo indica que el aporte de calcio no presenta impacto alguno sobre la relación existente entre el aporte de vitamina D y la concentración sérica de 25(OH)D<sup>36</sup>.

Por lo tanto, estas evidencias sugieren que los requerimientos de vitamina D son independientes del aporte de calcio externo. Las cifras de vitamina D se relacionan con la masa ósea en adultos jóvenes y mayores y su suplementación disminuye el porcentaje de pérdida de masa ósea en adultos<sup>37</sup>.

**4. Administración del calcio combinado con vitamina D**

Como ya se ha referido con anterioridad, la asociación de carbonato de calcio con vitamina D en la gran mayoría de las presentaciones comerciales conlleva un incremento de la absorción de calcio a resultas de la interacción de estos dos compuestos. De hecho, un estudio realizado con el fin de cuantificar la absorción de calcio promovida por el colecalciferol, objetiva en hasta un 16,6% superior la excreción acumulada de este ion cuando se administra en combinación con suplementos de vitamina D<sup>38</sup>. No obstante, también se ha mencionado en otro capítulo de este mismo artículo que pueden existir marcadas diferencias en la disolución de los preparados de los suplementos cálcicos, supuestamente debidas a la formulación farmacéutica, aunque tampoco todas las preparaciones de una misma sal exhiben equivalente absorción. Entre otros factores, la posibilidad de que los comprimidos de la combinación sean masticables hace que el test de disolución de la USP (Farmacopea Norteamericana) permita una disponibilidad perfectamente correlacionable *in vitro-in vivo*<sup>39,40</sup>.

Estos resultados animaron a los autores a realizar un segundo en las mismas condiciones que el anterior y que todavía no ha sido publicado, comparando el perfil de disolución de esta formulación frente a 2 lotes de otras 2 formulaciones entre las que se encontraba una forma de liberación flas, bucodispersable, que cuando se coloca sobre la lengua se disuelve con rapidez en la boca, liberando los microgránulos contenidos en el interior de la cubierta entérica (Figuras 3 y 4;

Figura 3. Perfil de disolución de Mastical D<sup>o</sup> (Calcichew D<sub>3</sub><sup>o</sup>) y otros productos de referencia [Natecal D<sup>o</sup> (lotes 06384 y 07073) y Natecal D Flas<sup>o</sup> (lotes 08051 y 08057)] en forma de comprimidos intactos. La composición de las 3 formulaciones es de: vitamina D<sub>3</sub>, 400 UI y carbonato de calcio, 500 mg para Mastical D<sup>o</sup> y 600 mg para Natecal D<sup>o</sup> y Natecal D Flas<sup>o</sup>)

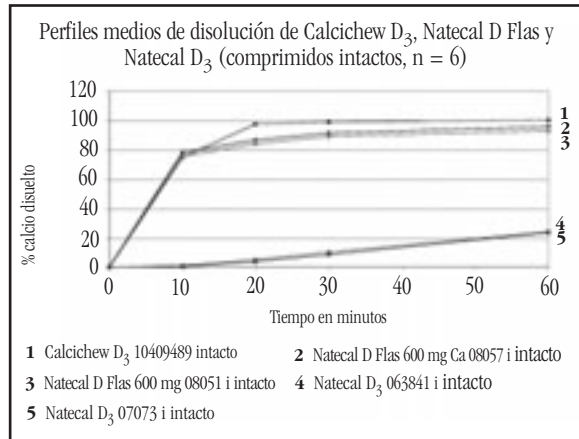
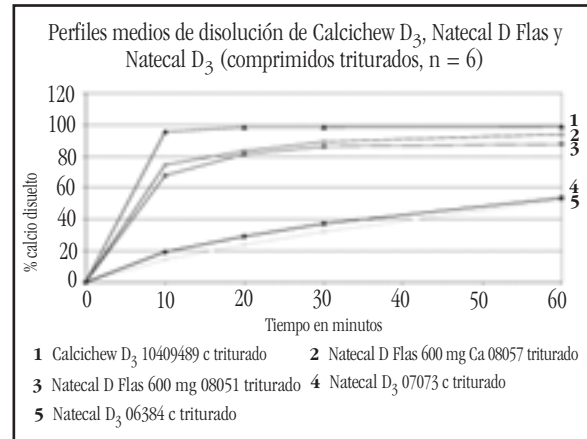


Figura 4. Perfil de disolución de Mastical D<sup>o</sup> (Calcichew D<sub>3</sub><sup>o</sup>) y otros productos de referencia [Natecal D<sup>o</sup> (lotes 06384 y 07073) y Natecal D Flas<sup>o</sup> (lotes 08051 y 08057)] en forma de comprimidos triturados. La composición de las 3 formulaciones es de: vitamina D<sub>3</sub>, 400 UI y carbonato de calcio, 500 mg para Mastical D<sup>o</sup> y 600 mg para Natecal D<sup>o</sup> y Natecal D Flas<sup>o</sup>)



Tablas 2 y 3). Una vez más, se objetivaron mínimas diferencias en el perfil de disolución entre las formas intacta y triturada, con la formulación masticable de carbonato de calcio. La liberación de calcio desde el comprimido fue también considerablemente más rápida con esta formulación durante la primera hora, por lo que la velocidad de absorción y, posiblemente, la cantidad de calcio biodisponible sea superior en el ser humano.

## 5. Evidencia clínica sobre su utilización

Los suplementos de calcio combinados con vitamina D deben considerarse en todas las personas que: no refieren una adecuada ingesta de calcio, presentan osteopenia u osteoporosis, mujeres peri- y postmenopáusicas, madres en fase de lactancia natural tras un parto múltiple, vegetarianos, mujeres amenorréicas, ancianos institucionalizados, intolerantes a lactosa, pacientes sometidos a corticoterapia crónica y que padecen una enfermedad inflamatoria intestinal. Concretamente, la asociación de carbonato de calcio y vitamina D se encuentra indicada en: prevención y tratamiento de la deficiencia de calcio y vitamina D en ancianos y como adyuvante del tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes con riesgo de deficiencia de calcio y vitamina D.

Durante la infancia y la adolescencia se ha puesto de manifiesto el aporte subóptimo de calcio debido al reemplazo de la ingesta láctea por un desmesurado consumo de refrescos<sup>42</sup>. En el año 2006, la Academia Americana de Pediatría publicó un informe en el que proporcionaba una guía con el fin de optimizar la salud ósea en niños y adolescentes<sup>43</sup>. En él se recomienda la ingesta de fuentes diarias de calcio debido a su prevalencia en la dieta y otros nutrientes que contienen. La suplementación se sugiere como forma alternativa a la

alimentación diaria. En cualquier caso, se hace un especial hincapié para que los pediatras concienticen a las familias en el beneficio que el calcio y vitamina D presentan en la disminución del riesgo de padecer osteoporosis en el futuro, así como de padecer fracturas en la infancia y adolescencia.

Los suplementos de calcio pueden estimular el crecimiento óseo de manera significativa en mujeres jóvenes<sup>44</sup>. En un estudio aleatorizado y controlado de 4 años de duración, se estudiaron 352 mujeres en estadio 2 de la pubertad, siendo que el grupo en el que se suplementó calcio presentó un crecimiento óseo significativo durante la fase más acelerada de desarrollo. Los autores concluyen en la posible implicación de estos suplementos en la prevención de osteoporosis y fracturas secundarias a fragilidad ósea durante el crecimiento.

Las necesidades de calcio se exageran en la menopausia. Las bajas cifras de estrógenos favorecen la resorción ósea, a la vez que disminuye la eficiencia de la absorción intestinal de calcio y de la conservación renal del mismo. A los 65 años la absorción de calcio es el 50% de la que se producía en la adolescencia. Una inadecuada situación de la vitamina D puede también limitar la absorción de calcio y afectar negativamente la salud ósea. Con la edad, diversos factores contribuyen a que la concentración en el suero sea inadecuada: ingesta inadecuada, escasa exposición al sol, disminución de la eficacia de la transformación renal de la vitamina D en 1,25(OH)D y disminución de la respuesta intestinal a la vitamina D.

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) recomienda 1.200 mg de calcio diarios y un aporte adecuado de vitamina D, que permita unas cifras séricas de 25(OH)D  $\geq$  30 ng/ml. La fuente primaria de calcio recomendada es la ali-

Tabla 2. Porcentaje de calcio liberado en estudio de disolución de Mastical D<sup>®</sup> (Calcichew D<sub>3</sub><sup>®</sup>) y otros productos de referencia [Natecal D<sup>®</sup> (lotes 06384 y 07073) y Natecal D Flas<sup>®</sup> (lotes 08051 y 08057)] en forma de comprimidos intactos. La composición de las 3 formulaciones es de: vitamina D<sub>3</sub>, 400 UI y carbonato de calcio, 500 mg para Mastical D<sup>®</sup> y 600 mg para Natecal D<sup>®</sup> y Natecal D Flas<sup>®</sup>)

Tiempo (min)	% calcio disuelto (media)		
	Mastical <sup>®</sup>	Natecal D <sup>®</sup>	Natecal D Flas <sup>®</sup>
10	75,1	0,8-1,5	75,7-78,3
20	97,7	4,1-5,4	84,1-87,0
30	98,9	8,8-10,4	89,1-91,7
60	100,4	23,5-24,2	92,8-96,1
120	100,0		95,2-97,8

Tabla 3. Porcentaje de calcio liberado en estudio de disolución de Mastical D<sup>®</sup> (Calcichew D<sub>3</sub><sup>®</sup>) y otros productos de referencia [Natecal D<sup>®</sup> (lotes 06384 y 07073) y Natecal D Flas<sup>®</sup> (lotes 08051 y 08057)] en forma de comprimidos triturados. La composición de las 3 formulaciones es de: vitamina D<sub>3</sub>, 400 UI y carbonato de calcio, 500 mg para Mastical D<sup>®</sup> y 600 mg para Natecal D<sup>®</sup> y Natecal D Flas<sup>®</sup>)

Tiempo (min)	% calcio disuelto (media)		
	Mastical <sup>®</sup>	Natecal D <sup>®</sup>	Natecal D Flas <sup>®</sup>
10	95,6	14,7-19,3	67,7-74,6
20	98,5	23,8-29,3	81,5-83,2
30	98,3	32,2-37,2	86,1-89,2
60	98,6	52,3-53,6	87,7-93,8
120	99,0		90,5-95,2

mentación pero como alternativas se recomiendan los suplementos o alimentos reforzados<sup>45</sup>.

El calcio y la vitamina D se recomiendan como adyuvantes en todos los tipos de tratamientos farmacológicos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis. Los ensayos clínicos con suplementos cálcicos, aunque sean de corta duración, demuestran una reducción de la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas y del riesgo de fractura. Un metaanálisis de 15 ensayos clínicos que incluye un total de 1.806 pacientes aleatorizadas a suplementos cálcicos o ingesta cálcica dietética habitual durante un periodo de 2 años muestra un aumento de la densidad ósea a nivel lumbar de un 1,66%, 1,64% para la cadera y un 1,91% para el radio distal en el grupo suplementado con calcio<sup>46</sup>.

Un análisis de 20 ensayos clínicos en mujeres postmenopáusicas también demuestra que la suplementación con calcio (500-1.200 mg/día) disminuye la pérdida de masa ósea anual desde un 1%, en las mujeres que no recibieron suplementos, hasta un 0,014%, en las que si los recibieron<sup>47</sup>.

Un meta-análisis que incluye 29 ensayos clínicos aleatorizados (n= 63.897) concluye que la evidencia apoya la utilización de calcio o calcio/vitamina D en el tratamiento preventivo de la osteoporosis en pacientes de más de 50 años. La disminución del riesgo de fractura se hace significativa en aquellos estudios en los que el grado de cumplimiento de los pacientes es más elevado. Asimismo, el efecto terapéutico es superior cuando se emplean dosis  $\geq$  1.200 mg/día de calcio y  $\geq$  800 UI/día de vitamina D<sup>48</sup>.

En una línea similar, un estudio doble-cego, controlado con placebo sobre 1.460 mujeres de edad superior a 70 años, seguidas durante 5 años, concluye que los suplementos de carbonato cálcico a dosis de 1.200 mg/día, como medida de intervención sobre la salud pública, son únicamente eficaces en aquellas pacientes que demuestran un adecuado cumplimiento terapéutico a largo plazo<sup>49</sup>. Más allá, otro meta-análisis sobre 7 ensayos prospectivos concluye que el aporte de calcio exclusivo no solo no demuestra una reducción del riesgo de fractura de cadera sino que puede incrementarlo<sup>50</sup>.

La Iniciativa por la Salud de la Mujer (WHI) en un largo ensayo aleatorizado, que estudia más de 36.000 mujeres de edad comprendida entre 50-79 años durante un periodo de 7 años ha evaluado los efectos del calcio y vitamina D sobre la prevalencia de fracturas<sup>20</sup>. Los investigadores han objetivado una disminución relativa del 29% (por protocolo) en fracturas de cadera en aquellas mujeres que cumplían diariamente con el tratamiento de 1.000 mg de carbonato de calcio y 400 UI de vitamina D.

Otro interesante metaanálisis es el realizado sobre ensayos clínicos aleatorizados en pacientes (9.083) a las que se administró vitamina D oral con o sin suplementos de calcio frente a placebo o no. De acuerdo con los resultados sobre 4 ensayos clínicos (9.083 pacientes), el riesgo relativo balanceado de fractura de cadera es de 1,10 (IC 95%: 0,89-1,36) con monoterapia con vitamina D. Para otros 6 ensayos clínicos (45.509 pacientes), con la asociación calcio/vitamina D el riesgo relativo disminuye hasta un 0,82 (IC 95%: 0,71-0,94) lo que sugiere que la vitamina D únicamente disminuye el riesgo de fractura de cadera en asociación con suplementos de calcio<sup>51</sup>.

Sin embargo, un efecto adicional que se objetiva con un aporte adecuado de vitamina D es la disminución en la incidencia de caídas. Los individuos con cifras más elevadas de 25(OH)D son capaces de caminar e incorporarse desde un asiento más rápidamente. Estas actividades mejoran rápidamente cuando las cifras de 25(OH)D aumentan desde cifras muy bajas hasta el ecuador del rango de referencia. La mejoría continúa, aunque más lentamente, hasta que las cifras se sitúan en el límite superior de dicho rango<sup>52,53</sup>.

Muy recientemente, en la 31 Reunión Anual de la Sociedad Americana para el Desarrollo Óseo y Mineral (ASBMR), se han revelado los resultados de un metaanálisis realizado sobre 5 ensayos clínicos aleatorizados europeos, en los que se concluye que el calcio acompañado de vitamina D no solo disminuye la mortalidad de los pacientes ancianos al disminuir el riesgo de fractura de cadera, sino que incluso disminuye la mortalidad entre el grupo de pacientes que ya la han sufrido<sup>54</sup>.

## 6. Conclusiones

Los suplementos de calcio juegan un importante papel en la salud ósea durante todo el ciclo vital. Para todos los que tratamos la pérdida de masa ósea es un objetivo no sólo asegurarnos de una ingesta adecuada de calcio sino también de vitamina D y otros nutrientes indispensables para la buena salud del hueso. La mejor manera, desde el punto de vista farmacológico, de suplementar calcio es en su forma carbonato. El carbonato de calcio es coste-eficaz aunque debe ingerirse con las comidas con el fin de optimizar su biodisponibilidad y la dosis de absorción más inmediata no debe exceder los 500 mg (lo que no conlleva que pueda superarse esta dosis en preparados de liberación sostenida). No obstante, no debe obviarse

el hecho de que pueden existir marcadas diferencias en la disolución de los preparados de los suplementos cálcicos, supuestamente debidas a la formulación farmacéutica, aunque tampoco todas las preparaciones de una misma sal exhiben equivalente absorción.

## Bibliografía

1. Ismail AA, Silman AJ, Reeve J, Kaptoge S, O'Neill TW. Rib fractures predict incident limb fractures: results from the European prospective osteoporosis study. *Osteoporos Int* 2006;17:41-5.
2. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2003;14:520-4.
3. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
4. Bruyere O, De Cock C, Mottet C, Neuprez A, Malaise O, Reginster JY. Low dietary calcium in European postmenopausal osteoporotic women. *Public Health Nutr* 2009;12:111-4.
5. Hautvast JG, Baya C, Amorim Cruz JA, de Backer GG, Ducimetière P, Durin JV, et al. Recommended dietary allowances for Europe. *Lancet* 1989;2:1220.
6. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in bone remodeling. *J Lab Clin Med* 1978;92:964-70.
7. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994;272:1942-8.
8. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization Human vitamin and mineral requirements 2002. <http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e0h.htm#bm17.6> (accessed April 2010).
9. Heaney RP. Calcium needs of the elderly to reduce fracture risk. *J Am Coll Nutr* 2001;20Suppl:192-7.
10. Sunycz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:827-36.
11. Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, Hale CA, Bendich A. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J Am Coll Nutr* 2001;20:239-46.
12. Kobrin SM, Goldstein SJ, Shangraw RF, Raja RM. Variable efficacy of calcium carbonate tablets. *Am J Kidney Dis* 1989;14:461-5.
13. Shangraw RF. Factors to consider in the selection of a calcium supplement. *Public Health Rep* 1989;104 Suppl:46-50.
14. Weisman SM. The calcium connection to bone health across a woman's lifespan: a roundtable. *J Reprod Med* 2005;50(11 Suppl):879-84.
15. Heaney RP, Dowell MS, Barger-Lux MJ. Absorption of calcium as the carbonate and citrate salts, with some observations on method. *Osteoporos Int* 1999;9:19-23.
16. Heller HJ, Greer LG, Haynes SD, Poindexter JR, Pak CY. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1237-44.
17. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005;118:778-81.
18. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
19. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.

20. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 2007;22:286-96.
21. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalcaemia. *N Engl J Med* 2002;346:77-84.
22. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
23. Tang BM, Nordin BE. Calcium supplementation does not increase mortality. *Med J Aust* 2008;188:547.
24. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D<sub>3</sub> and its photoisomers in human skin. *Science* 1982;216:1001-3.
25. Holick MF. Vitamin D. In *Modern nutrition in health and disease*. 10th edition. Shriks M et al (eds) Baltimore, MA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:329-45.
26. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1689-96.
27. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*. Philadelphia, PA: WB Saunders 2001, pp1009-28.
28. Ubeda N, Basagoiti M, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. [Dietary food habits, nutritional status and lifestyle in menopausal women in Spain]. *Nutr Hosp* 2007;22:313-21.
29. Serra Majem L, García Alvarez A, Ngo de la Cruz J. [Mediterranean diet. Characteristics and health benefits]. *Arch Latinoam Nutr* 2004;54(2 Suppl 1):44-51.
30. Delaney MF, Wade J, LeBoff MS. Osteoporosis y trastornos reumáticos (cap. 40) *Kelley's Tratamientos en Reumatología segunda edición* Ed. Marbán 2001.
31. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
32. Rodríguez M, Beltrán B, Quintanilla L, Cuadrado C, Moreiras O. [The contribution of diet and sun exposure to the nutritional status of vitamin D in elderly Spanish women: the five countries study (OPTIFORD Project)]. *Nutr Hosp* 2008;23:567-76.
33. Reichrath J. Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin D-deficiency? *Br J Dermatol* 2009;168Suppl 39:54-60.
34. Devine A, Wilson SG, Dick IM, Prince RL. Effects of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and bone turnover in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:283-8.
35. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336-41.
36. Goussous R, Song L, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Lack of effect of calcium intake on the 25-hydroxyvitamin D response to oral vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:707-11.
37. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991;115:505-12.
38. Scotti A, Bianchini C, Abbiati G, Marzo A. Absorption of calcium administered alone or in fixed combination with vitamin D to healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 2001;51:493-500.
39. Whiting SJ, Pluhator MM. Comparison of in vitro and in vivo tests for determination of availability of calcium from calcium carbonate tablets. *J Am Coll Nutr* 1992;11:553-60.
40. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995;12:413-20.
41. Riffbjerg-Madsen S, Greisen H, Tolleshaug M, Jensen UK, Pinstrup Jensen M, Jorgensen EV. Differences in dissolution profiles of selected calcium D<sub>3</sub> chewable tablets. 9th ECCEO. Athenas, 18-21 March 2009:111.
42. Bowman SA. Beverage choices of young females: changes and impact on nutrient intakes. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1234-9.
43. Greer FR, Krebs NF; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006;117:578-85.
44. Matkovic V, Goel PK, Badenhop-Stevens NE, Landoll JD, Li B, Ilich JZ, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2005;81:175-88.
45. North American Menopause Society. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13:862-77.
46. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9.
47. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000;19(2 Suppl):83-99.
48. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
49. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-75.
50. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1780-90.
51. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
52. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-8.
53. Zhu K, Dick I, Devine A, Bruce D, Prince R. An RCT of vitamin D or placebo on falls in elderly women with low vitamin D status and a falling history. *J Bone Miner Res* 2006;21:1227.
54. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Étude de la mortalité au cours d'un suivi moyen de 3 ans chez les patients recevant du calcium + vitamine D ou de la vitamine D. American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 31st Annual Meeting. Denver, September 12 2009:Abstract 1028.

**Reyes García R<sup>1</sup>, Rozas Moreno P<sup>2</sup>, Muñoz Torres M<sup>3</sup>**

1 Servicio de Endocrinología - Hospital Rafael Méndez - Murcia

2 Servicio de Endocrinología - Hospital General de Ciudad Real

3 Unidad de Metabolismo óseo - Servicio de Endocrinología - Hospital Universitario San Cecilio - Granada

## Enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis

Correspondencia: Rebeca Reyes García - Palas Atenea, 9 - 04009 Almería  
Correo electrónico: rebecarg@yahoo.com

### Resumen

En los últimos años diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación independiente de la edad entre diabetes tipo 2 y osteoporosis, así como un incremento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con disminución de la DMO y/o fractura osteoporótica. Las investigaciones más recientes se han centrado en los aspectos implicados en la fisiopatología de ambas enfermedades. En general, los estudios que han investigado la relación entre factores de riesgo cardiovascular, el metabolismo óseo, la masa ósea y riesgo de fractura han mostrado resultados no concluyentes y contradictorios. En pacientes con DM2 existe un incremento del riesgo de fracturas a pesar de una mayor DMO, condicionado fundamentalmente por un aumento del riesgo de caídas asociado a la presencia de complicaciones vasculares si bien las alteraciones en la calidad ósea son también un factor determinante. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos comunes a estas patologías no solo ayudaría a un mejor manejo de los pacientes sino que también podría contribuir al desarrollo de fármacos activos sobre ambos procesos.

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus tipo 2, Osteoporosis, Enfermedad cardiovascular.*

# Cardiovascular disease, type 2 diabetes and osteoporosis

## Summary

In recent years various epidemiological studies have shown an independent association of age between type 2 diabetes and osteoporosis, as well as an increase in cardiovascular mortality in patients with a reduction in BMD and/or osteoporotic fracture. The most recent research has focussed on factors involved in the physiopathology of the two diseases. In general, the studies which have investigated the relationship between cardiovascular risk factors, bone metabolism, bone mass and risk of fracture have shown inconclusive and contradictory results. In patients with DM2 there is an increase in risk of fractures in spite of a higher BMD, caused essentially by an increased risk of falls associated with the presence of vascular complications, although changes in bone quality are also a determining factor. Knowledge of the physiopathological mechanisms common to these pathologies will not only help better management of patients, but also could contribute to the development of drugs which would act on the two processes.

**Key words:** Type 2 diabetes *mellitus*, *Osteoporosis*, *Cardiovascular disease*.

**Abreviaturas:** DMO: densidad mineral ósea; CT: colesterol total; C-HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad; C-LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; TG: triglicéridos; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DM2: diabetes mellitas tipo 2; PTH: parathormona; NO: óxido nítrico; MGP: proteína matricial Gla; OPN: osteopontina; GIM: grosor íntima-media carotideo; OPG: osteoprotegerina; ECV: enfermedad cardiovascular; DE: desviación estándar; OR: *odds ratio*; HbA1c: hemoglobina glicosilada; GIP: *gastric inhibitory polypeptide*; GLP-1 *Glucagon like peptide-1*.

La diabetes mellitus tipo 2 y la osteoporosis constituyen dos entidades con importantes repercusiones sociosanitarias a nivel mundial derivadas fundamentalmente de la aparición de enfermedad cardiovascular en la primera y de fractura por fragilidad en la segunda. Aunque tradicionalmente ambas enfermedades y sus complicaciones asociadas se habían considerado procesos independientes, en los últimos años ha despertado gran interés el estudio de los factores y mecanismos comunes entre ambas.

## 1. Enfermedad cardiovascular y osteoporosis

En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación independiente de la edad entre ambos procesos<sup>1</sup> y un incremento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con disminución de la DMO y/o fractura osteoporótica. Aunque desde hace tiempo se sabe que ambas enfermedades comparten factores de riesgo que podrían justificar la asociación de ambas, como la edad, la depleción estrogénica, el sedentarismo, el consumo de alcohol y tabaco, y factores dietéticos<sup>2</sup> las investigaciones más recientes se

han centrado en los aspectos implicados en la fisiopatología de ambas enfermedades.

### 1.1. Factores de riesgo cardiovascular

Los estudios que han investigado la relación entre factores de riesgo cardiovascular, el metabolismo óseo, la masa ósea y riesgo de fractura han mostrado resultados no concluyentes y contradictorios en la mayoría de los casos.

### Dislipemia

En estudios *in vitro* el C-HDL parece mostrar un efecto inhibitorio de la actividad osteoblástica inducida por citoquinas inflamatorias a nivel de la pared vascular<sup>3</sup> y concentraciones elevadas de LDL oxidadas tiene un efecto apoptótico sobre células osteoblásticas<sup>4</sup>, inhibiendo su diferenciación y promoviendo la actividad osteoclástica<sup>5</sup>. La mayoría de los estudios realizados no encuentran relación entre C-LDL y DMO, aunque en un estudio reciente los valores de CT y LDL-c mostraron una correlación positiva con la DMO lumbar y de cadera en varones<sup>6</sup>. Además, valores elevados de TG tras ajustar por IMC se han asociado de forma positiva con la DMO<sup>7</sup>. En cuanto a la asociación entre lípidos y fractura vertebral, los resultados de los estudios difieren en función del sexo. Así, en mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral los niveles de CT, LDL-c y TGs fueron inferiores que en aquellas mujeres sin fractura<sup>8</sup> aunque en otros casos no se ha demostrado asociación<sup>9</sup>. Los estudios realizados en varones no han mostrado asociación entre lípidos y fractura vertebral<sup>6,9</sup>. En el estudio realizado por Hernández y cols. en una cohorte española de varones los niveles de LDL-c y CT fueron inferiores en aquellos sujetos con fractura no vertebral<sup>6</sup>. La discrepancia entre estudios podrá reflejar la influencia de factores genéticos, dietéticos y geográficos en esta asociación.



### Hipertensión arterial

En la HTA se ha descrito una mayor tasa de pérdida ósea en relación con un aumento de la excreción de calcio en orina que eleva los niveles de PTH<sup>10</sup>. Se ha propuesto una relación positiva entre la DMO y la presencia de HTA<sup>11,12</sup>, mientras que otros autores describen una asociación negativa o independiente<sup>13</sup>. En lo que respecta a la fracturas los datos son más consistentes y sabemos que la HTA es un factor de riesgo de fractura de cadera en mujeres<sup>14</sup> y para otras localizaciones en ambos sexos<sup>15</sup> siendo uno de los posibles factores patogénicos el aumento del riesgo de caídas condicionado en gran medida por el efecto hipotensor de los fármacos antihipertensivos. Otros autores han descrito como efecto clase de los fármacos hipotensores una discreta reducción del riesgo global de fractura que podría estar en relación con una disminución de la excreción urinaria de calcio<sup>15</sup>.

También se ha evaluado la influencia de diferentes tratamientos hipotensores sobre la DMO y otros factores relacionados. Así, en mujeres postmenopáusicas con HTA en tratamiento con tiazidas los niveles de marcadores de remodelado fueron inferiores respecto al grupo control y la DMO en columna fue superior<sup>12</sup>.

### Obesidad

Los mecanismos patogénicos responsables de la relación entre grasa y hueso son múltiples: péptidos gastrointestinales como GLP-1 y GIP, niveles circulantes de insulina y adipocinas. En muchas ocasiones esta relación es compleja y ha mostrado resultados discordantes. La leptina, adipocina aumentada en obesidad, a nivel hipotalámico frena la formación ósea por inhibición de la proliferación de los osteoblastos<sup>16</sup> mientras que sobre el hueso estimula la diferenciación osteoblástica e inhibe la osteoclástica<sup>17</sup>. Los resultados de los estudios clínicos también son contradictorios encontrándose una relación positiva entre los niveles plasmáticos de leptina con la DMO en mujeres<sup>18</sup> y negativa en varones<sup>19</sup>. Por otro lado la adiponectina suprime la osteoclastogénesis en estudios *in vitro*<sup>20</sup> y en DM2 los niveles séricos se relacionan negativamente con la DMO<sup>21</sup>.

Diferentes estudios han mostrado una relación positiva entre peso corporal y DMO. Esta relación es mayor en mujeres, postmenopáusia y en aquellos sujetos sedentarios<sup>22</sup>. Así mismo un metaanálisis reciente muestra el efecto protector de la obesidad sobre el riesgo de global de fractura<sup>23</sup>. Analizando los diferentes tipos de fracturas, se demuestra este efecto protector sobre fractura de cadera y fractura vertebral<sup>24</sup>, pero no sobre fractura de radio distal<sup>25</sup>.

### Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia es un marcador de riesgo cardiovascular que se ha asociado a una mayor tasa de resorción ósea<sup>26</sup> y a un mayor riesgo de fracturas<sup>27</sup>. Sin embargo, la terapia activa para controlar sus niveles séricos no fue capaz de disminuir la incidencia de fracturas<sup>28</sup>.

### Síndrome metabólico

Uno de los componentes fundamentales del síndrome metabólico es la hiperinsulinemia y la insulinoresistencia. La insulina ha demostrado estimular la proliferación de osteoblastos y la secreción de otros factores implicados en la formación ósea como BMPs e IGF-1, por lo que sería esperable una mayor DMO en estos pacientes. Así en pacientes con síndrome metabólico se ha descrito una mayor DMO en cadera<sup>29</sup>. La presencia de síndrome metabólico se han relacionado además con un menor riesgo de fracturas no vertebrales tanto en hombres como en mujeres en un estudio transversal<sup>30</sup>, mientras que en un estudio prospectivo las fracturas clínicas incidentes fueron 2,6 veces más frecuentes en aquellos pacientes con síndrome metabólico respecto a controles<sup>31</sup>. En pacientes con DM2 la presencia añadida de otros componentes de síndrome metabólico se asoció a una menor prevalencia de fractura vertebral<sup>32</sup>.

### 1.2. Factores implicados en el metabolismo óseo y la enfermedad cardiovascular

#### Estrógenos

El efecto protector de los estrógenos sobre el sistema vascular en la mujeres premenopáusicas y el incremento de la enfermedad vascular después de la menopausia sugieren un papel de la depleción estrogénica en el desarrollo de la aterosclerosis en la mujer. En relación con este hecho, se ha observado que el gen del receptor alfa estrogénico se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular<sup>33</sup> y a su vez, ciertos polimorfismos del receptor beta parecen ser un factor de riesgo de infarto agudo de miocardio en varones españoles<sup>34</sup>.

#### Vitamina D

La relación entre vitamina D y enfermedad vascular ha sido estudiada con profundidad mostrando resultados contradictorios. En animales de experimentación concentraciones altas de vitamina D en la dieta favorecen el desarrollo de arterioesclerosis coronaria y aórtica<sup>35</sup>. En humanos, varios estudios han encontrado una asociación de riesgo entre ciertas variantes del gen del receptor de la vitamina D y la presencia de enfermedad coronaria<sup>36</sup>, mientras que otros no han encontrado asociación alguna<sup>37</sup>. Un estudio epidemiológico en EEUU mostró que la suplementación de los alimentos con vitamina D incrementaba la incidencia de enfermedad arterioesclerótica. Sin embargo, otros trabajos plantean la relación en sentido contrario y se ha asociado el déficit en vitamina D con la presencia de enfermedad arterial periférica<sup>38</sup> y de infarto de miocardio<sup>39</sup>, así como una relación inversa entre la 1-25 dihidroxivitamina D y el grado de calcificación coronaria<sup>40</sup>.

#### Parathormona (PTH)

Se han constatado receptores para la PTH a nivel de células cardíacas y células musculares lisas, atribuyéndose un efecto trófico sobre las mismas y sugiriéndose que podría ser la responsable de la hipertrofia del ventrículo izquierdo observado en

pacientes dializados. Por otro lado, en ratones con infarto agudo de miocardio el tratamiento con PTH favorece la migración de células progenitoras angiogénicas a la zona dañada lo que puede atenuar el daño isquémico<sup>41</sup> y recientemente también se ha objetivado que la PTH incrementa a nivel endotelial la expresión de NO<sup>42</sup>.

### Parámetros de remodelado

El déficit de MGP favorece la presencia y la extensión de calcificación vascular en animales de experimentación y determinados polimorfismos de ésta se asocian con un mayor riesgo de infarto de miocardio en humanos<sup>43</sup> por lo que se ha sugerido su papel en la inhibición de la calcificación vascular<sup>44</sup>. A su vez, la osteocalcina se expresa en tejido vascular y sus niveles séricos se han relacionado con parámetros de arterioesclerosis en pacientes con DM2<sup>45</sup>. La osteopontina (OPN) se expresa en lesiones ateromatosas calcificadas y ratones con niveles elevados OPN presentan un mayor GIM<sup>47</sup>. La proteína morfogenética ósea tipo 2 y su mediador osteogénico CbFa-1 (*core-binding factor  $\alpha$  1*) están aumentados en lesiones arterioscleróticas humanas pero no en vasos sanos<sup>47</sup>. La catepsina K, principal enzima implicada en la resorción ósea, podría estar involucrada en la desestabilización de la placa ya que se ha observado que en ratones *knockout* para ApoE el déficit de catepsina K preserva la estabilidad y la integridad arterial y disminuye la vulnerabilidad de la placa arteriosclerótica<sup>48</sup>.

### OPG

La OPG se expresa en las células musculares lisas y endoteliales de la pared arterial donde parece ser un factor autocrino de supervivencia de la célula endotelial<sup>49</sup>. El aumento de los niveles de OPG en suero se ha asociado a la presencia y severidad de calcificaciones arteriales en varias localizaciones y en distintas patologías: insuficiencia renal en hemodiálisis<sup>50</sup>, calcificación coronaria en artritis reumatoide<sup>51</sup> y calcificación aórtica abdominal en arteriopatía periférica<sup>52</sup>. Si la elevación sérica de la OPG es simplemente un marcador de daño vascular, representa un mecanismo de defensa o por el contrario es un mediador activo de progresión de la enfermedad permanece por aclarar.

El valor predictivo de los niveles séricos de OPG en la incidencia y mortalidad de la ECV se ha confirmado en distintas poblaciones de estudio. Así, se ha descrito que el aumento de las concentraciones séricas de OPG es un factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en condiciones de aterosclerosis acelerada como son mujeres de edad avanzada<sup>53</sup>, pacientes hemodializados<sup>54</sup> y diabéticos tipo 1<sup>55</sup> pero también en población general<sup>56</sup>. Los niveles plasmáticos elevados de OPG se asocian con la presencia y severidad de la enfermedad coronaria<sup>57</sup> y con la severidad de la arteriopatía periférica<sup>58</sup>. La OPG también se ha relacionado con marcadores subrogados de enfermedad arteriosclerótica subclínica. En mujeres postme-

nopáusicas sin ECV las cifras elevadas de OPG se relacionan de forma positiva con la disfunción endotelial, la rigidez arterial y el GIM<sup>59</sup>.

### 1.3. Marcadores subrogados de ECV y osteoporosis

La mayoría de los estudios transversales realizados han descrito una asociación inversa entre la presencia, severidad y progresión de la calcificación arterial y la DMO, tanto en mujeres postmenopáusicas<sup>60,61</sup> como en varones<sup>62</sup>, así como un aumento del riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas con calcificación aórtica<sup>63</sup>. La ateromatosis carotídea, otro marcador subrogado de ECV, se ha asociado con una menor masa ósea lumbar en mujeres postmenopáusicas<sup>64</sup> y mayor riesgo de fractura<sup>65</sup>. La presencia de osteoporosis y/o fractura también se han relacionado con un riesgo incrementado de enfermedad arteriosclerótica subclínica<sup>66</sup>.

### 1.4. Eventos cardiovasculares y osteoporosis

En mujeres osteoporóticas o con fractura vertebral se ha descrito un riesgo relativo de 3,9 y 3 respectivamente de eventos cardiovasculares, siendo este riesgo proporcional a la severidad de la osteoporosis al diagnóstico<sup>67</sup>. De la misma forma, la DMO lumbar está reducida en pacientes con enfermedad cardiovascular independientemente de la edad<sup>68</sup> y la presencia de enfermedad arterial periférica y/o cardiopatía isquémica se asocia a un mayor riesgo de fractura de cadera<sup>69</sup>. También se ha descrito una asociación significativa entre la presencia de infarto de miocardio y una baja masa ósea<sup>70</sup> y entre la presencia de osteoporosis/osteopenia y un riesgo incrementado de enfermedad coronaria obstructiva en ambos sexos<sup>71</sup>. Por otro lado, el descenso de 1 DE en la DMO en calcáneo y cuello femoral incrementa el riesgo de enfermedad cerebrovascular entre 1,3 y 1,9 respectivamente<sup>72</sup>.

## 2. Diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis y riesgo de fractura

### 2.1. Diabetes y masa ósea

El efecto deletéreo de la DM sobre el hueso varía en función del tipo de diabetes. En pacientes con DM2, aunque los resultados son dispares, parece existir un incremento del riesgo de fracturas a pesar de una mayor DMO, condicionado fundamentalmente por un aumento del riesgo de caídas asociado a la presencia de complicaciones vasculares si bien las alteraciones en la calidad ósea son también un factor determinante<sup>73</sup>.

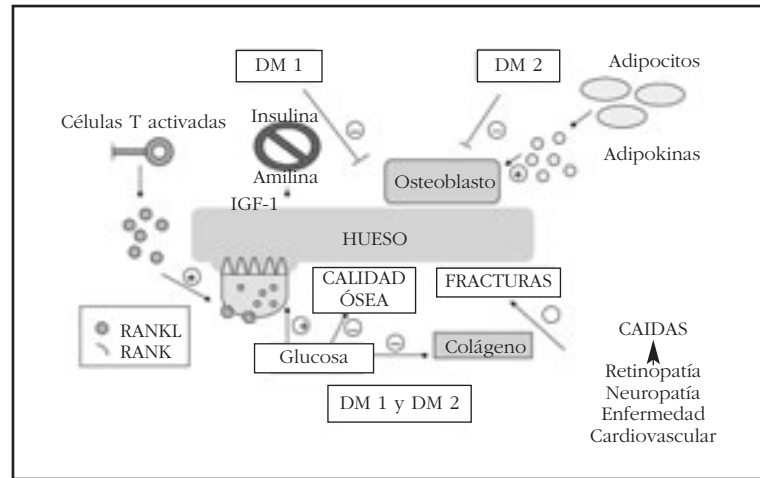
Los estudios que han evaluado la DMO en pacientes con DM2 muestran resultados discordantes. A nivel lumbar se ha descrito un efecto positivo<sup>74</sup> negativo<sup>75</sup> o neutro<sup>76</sup>. En cadera los resultados se muestran algo más uniformes observándose en la mayoría de los estudios una mayor DMO para ambos sexos<sup>77</sup>, y en tercio distal de radio se ha descrito un efecto negativo<sup>76</sup> o neutro<sup>78</sup>. Los resultados de los estudios arriba indicados constatan de forma mayoritaria que los principales determinantes de la DMO en pacientes con DM2

son la edad y el IMC. Aunque no todos, algunos de esos estudios han encontrado una relación negativa con el grado de control metabólico<sup>76</sup> y la duración de la enfermedad<sup>71</sup>. En población española con DM2 el ejercicio, el IMC y el consumo adecuado de calcio parecen ser factores protectores de osteoporosis, por el contrario, la edad y el consumo de cinc son factores de riesgo<sup>79,80</sup>.

## 2.2. Riesgo de fracturas en pacientes con DM2

La mayoría de los estudios muestran un aumento del riesgo de fractura a pesar de una mayor DMO. Así, se ha descrito una incidencia de fractura en pacientes con DM2 similar al grupo control a pesar de una mayor DMO<sup>81</sup> y un aumento del riesgo de fracturas no vertebrales del 69% para ambos sexos en la población diabética<sup>74</sup>. El hecho de que en este estudio el incremento del riesgo se circunscribiera a los pacientes con DM2 tratados y que éstos sufrieran un mayor porcentaje de caídas ha hecho pensar que el mayor riesgo de fractura en estos pacientes es debido a una mayor tasa de caídas. De hecho se ha corroborado que el riesgo de caídas está aumentado sólo en aquellos pacientes tratados con insulina (OR 2,76) y que los principales factores de riesgo para este incremento son la edad, las alteraciones del equilibrio, la neuropatía y retinopatía diabética y la enfermedad coronaria<sup>82</sup>. Otro factor de riesgo de caídas en este grupo de pacientes es la alta prevalencia de hipovitaminosis D que padecen<sup>83</sup>. En una revisión reciente se ha demostrado un aumento global del riesgo de cualquier fractura del 30%, siendo del 70% para fractura de cadera<sup>84</sup>. Los resultados fueron consistentes en Europa y EEUU y existía una relación con el seguimiento ya que aquellos con más de 10 años de evolución tienen un riesgo aún mayor de fractura de cadera. Por el contrario no se encontró un riesgo aumentado de fractura vertebral, húmero proximal ni de tercio distal de radio pero sí del 30% para fractura de los huesos del pie. En contra de estos resultados, en un estudio de cohortes retrospectivo sí se encuentra un riesgo incrementado de fractura vertebral y de húmero proximal siendo los principales factores de riesgo la edad, la fractura previa, la neuropatía y el tratamiento con insulina, mientras que el ejercicio, el IMC y el uso de biguanidas fueron factores protectores<sup>85</sup>. Al igual que con la DMO la mayoría de los estudios no observan una asociación entre el grado de control metabólico determinado por la HbA1c y el riesgo de fractura salvo un estudio japonés donde la presencia de HbA1c > 9% se asoció a un incremento del riesgo de fracturas vertebrales<sup>21</sup>. Por el contrario los niveles séricos de pentosidina (un

Figura 1. Potenciales mecanismos responsables de la osteoporosis y la fractura osteoporótica en ambos tipo de diabetes (Adaptado de Hofbauer *et al.* 2007)



producto de la glicación no enzimática) son un factor de riesgo independiente de fractura vertebral tanto en mujeres como varones con DM2<sup>82</sup>. En España, en el GIUMO *Study* realizado en mujeres postmenopáusicas con obesidad y DM2 no se observa una prevalencia incrementada de fracturas vertebrales, de cadera ni del conjunto de no-vertebrales<sup>86</sup>. Finalmente, se ha propuesto un efecto bifásico sobre el riesgo de presentar fractura de cadera, ya que los pacientes con intolerancia hidrocarbonada o con diagnóstico reciente de DM2 han mostrado un menor riesgo de fractura<sup>74,87</sup> mientras que aquellos con una duración mayor de la enfermedad tienen un riesgo incrementado<sup>85,87</sup>. En base a esta teoría inicialmente el sobrepeso y la obesidad jugarían un papel protector mientras posteriormente la el desarrollo de complicaciones propias de la diabetes elevaría el riesgo de fractura.

## 2.3. Potenciales mecanismos patogénicos de la osteoporosis en la DM2

La hiperglucemia tiene efectos adversos directos sobre el metabolismo óseo en ambos tipos de DM (Figura 1). Al ser la principal fuente de energía del osteoclasto, aumenta de manera dosis dependiente su actividad *in vitro*<sup>88</sup>. Por otro lado, la glicosilación no enzimática de diversas proteínas óseas incluyendo el colágeno tipo 1 altera y disminuye la calidad ósea<sup>89</sup>. Así, en modelos animales de diabetes el contenido de pentosidina en hueso se incrementa con el curso de la enfermedad disminuyendo las propiedades biomecánicas del hueso a pesar de mantener una DMO estable<sup>90</sup>. La elevación de la glucemia tiene también efectos indirectos sobre el esqueleto ya que favorece la hipercalcemia e interfiere con el sistema PTH/vitamina D. Por el contrario, la mejoría del control glucémico en DM2 mal controlados reduce la excreción urinaria de calcio y fósforo<sup>91</sup>. Además, en los últimos años ha cobrado interés la investigación del efecto de las incretinas sobre el metabolismo óseo. Se

ha sugerido que el GIP y la GLP-2 podrían ser responsables de la inhibición de la resorción ósea tras la ingesta de alimentos y se ha observado que los pacientes con DM2 tienen una disminución de este efecto tras la sobrecarga oral de glucosa<sup>92</sup>. En un estudio español realizado en ratas diabéticas se ha constatado que el GLP-1 tiene un efecto anabólico sobre el hueso de forma independiente a la insulina<sup>93</sup>. No obstante, si las alteraciones en el sistema incretina presentes en la DM2 son responsables de los cambios en la DMO en este grupo de pacientes está todavía por dilucidar.

### 3. Conclusión

La aterosclerosis y la osteoporosis son enfermedades crónicas degenerativas con una alta incidencia en países desarrollados y cuya prevalencia aumenta con la edad. Ambas entidades son procesos silentes con un elevado coste económico especialmente cuando aparecen las complicaciones agudas que incluyen enfermedad cardiovascular y fracturas. El sistema OPG/RANKL se ha sugerido como un mediador común para ambos procesos, pero su significado preciso se desconoce. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos comunes a estas dos patologías no solo ayudaría a un mejor manejo de los pacientes sino que también podría contribuir al desarrollo de fármacos activos sobre ambos procesos. La investigación en el modelo de la diabetes tipo 2 puede aportar datos relevantes sobre esta compleja asociación.

### Bibliografía

- Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schoppert M, Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis: from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 2007;18:251-9.
- Valero Díaz de la Madrid C, González Macías J. Osteoporosis y Arterioesclerosis. *Rev Esp Enf Metab* 2004;13:34-45.
- Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002;91:570-6.
- Yamauchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002;49:211-7.
- Parhami F, Garfinkel A, Demer LL. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2346-8.
- Hernández JL, Olmos JM, Ramos C, Martínez J, De Juan J, Valero C, et al. Serum lipids and bone metabolism in men: The Camargo Cohort Study. *Endocr Journal* 2010;57:51-60.
- Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int* 2004;74:136-42.
- Yamauchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Journal* 2002;49:211-7.
- Sivas F, Alemdaroglu E, Elverici E, Lulug T, Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Reumatol Int* 2009;29:885-90.
- Cirillo M, Strazzullo P, Galletti F, Siani A, Nunziata V. The effect of an intravenous calcium load on serum total and ionized calcium in normotensive and hypertensive subjects. *J Clin Hypertens* 1985;1:30-4.
- Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, Olszynski WP, Ioannidis G, Berger C. Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross sectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2003;18:784-90.
- Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, Castillo J, Valero C, Pérez Pajares I, et al. Bone turnover markers and bone mineral density in hypertensive postmenopausal women on treatment. *Maturitas* 2010;65:396-402.
- Mussolino ME, Gillum RF. Bone mineral density and hypertension prevalence in postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol* 2006;16:395-9.
- Pérez-Castrillón JL, Martín-Escudero JC, Álvarez Manzanares P, Cortes Sancho R, Iglesias Zamora S, García Alonso M. Hypertension as a risk factor for hip fracture. *Am J Hypertens* 2005;18:146-7.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Hypertension is a risk factor for fractures. *Calcif Tissue Int* 2009;84:103-11.
- Takeda S. Central control of bone remodelling. *J Neuroendocrinol* 2008;20:802-7.
- Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002;17:200-9.
- Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzawa M, Yano S, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:341-7.
- Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, et al. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:S273-6.
- Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 2006;99:196-208.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Combination of obesity with hyperglycemia is a risk factor for the presence of vertebral fractures in type 2 diabetic men. *Calcif Tissue Int* 2008 83:324-31.
- Reid IR. Relationship between fat and bone. *Osteoporos Int* 2008;19:595-606.
- De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330-8.
- Johnell O, Oneill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ, et al. Anthropometric measurements and vertebral deformities. *Am J Epidemiol* 1997;146:287-93.
- Vogt MT, Cauley JA, Tomaino MM, Stone K, Williams JR, Herndon JH. Distal radius fractures in older women: A 10-year follow-up study of descriptive characteristics and risk factors. The study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:97-103.
- Koh JM, Lee YS, Kim YS, Kim DJ, Kim HH, Park JY, et al. Homocysteine enhances bone resorption by stimulation of osteoclast formation and activity through increased intracellular ROS generation. *J Bone Miner Res* 2006;21:1003-11.
- Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004;350:2033-41.
- Sawka AM, Ray JG, Yi Q, Josse RG, Lonn E. Randomized clinical trial of homocysteine level lowering therapy and fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:2136-9.
- Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based US sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4161-4.
- Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fonnebo V, Joakimsen RM. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: The Tromso study. *Osteoporos Int* 2006;17:426-32.

31. Von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svatberg J, Barret-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int* 2007;18:1337-44.
32. Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, Kurioka S, Yamauchi M, Yano S, et al. Associations between component of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone* 2009;45:174-9.
33. Lazaros L, Markoula S, Xita N, Giannopoulos S, Gogou P, Lagos G, et al. Association of estrogen receptor-alpha gene polymorphisms with stroke risk in patients with metabolic syndrome. *Acta Neurol Scand* 2008;117:186-90.
34. Domingues-Montanari S, Subirana I, Tomás M, Marrugat J, Sentí M. Association between ESR2 genetic variants and risk of myocardial infarction. *Clin Chem* 2008;54:1183-9.
35. Kunitomo M, Kinoshita K, Bandô Y. Experimental atherosclerosis in rats fed a vitamin D, cholesterol-rich diet. *J Pharmacobiodyn* 1981;4:718-23.
36. Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M, von Korff A, Vesper K, Schmitz F, et al. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin-6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. *Int J Cardiol* 2005;20:105: 90-5.
37. Ortlepp JR, von Korff A, Hanrath P, Zerres K, Hoffmann R. Vitamin D receptor gene polymorphism BsmI is not associated with the prevalence and severity of CAD in a large-scale angiographic cohort of 3441 patients. *Eur J Clin Invest* 2003;33:106-9.
38. Fahrleitner A, Prender G, Leb G, Tscheliessnigg K.H, Pinswanger-Solkner C, Obermsyer-Pietsch B, et al. Serum osteoprotegerin levels is a major determinant of bone density development and prevalent vertebral fracture status following cardiac transplantation. *Bone* 2003;32:96-106.
39. Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernández G, et al. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 2007;99:903-5.
40. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R. Demer Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755-60.
41. Zaruba MM, Huber BC, Brunner S, Deindl E, David R, Fischer R, et al. Parathyroid hormone treatment after myocardial infarction promotes cardiac repair by enhanced neovascularization and cell survival. *Cardiovasc Res* 2008;77:722-31.
42. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial nitric oxide synthase through protein kinase A and C pathways. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2831-7.
43. Herrmann SM, Whatling C, Brand E, Nicaud V, Garipey J, Simon A, et al. Polymorphisms of the human matrix gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2386-93.
44. Boström K. Insights into the mechanism of vascular calcification. *Am J Cardiol* 200;88(2A):20E-22E.
45. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Combination of obesity with hyperglycemia is a risk factor for the presence of vertebral fractures in type 2 diabetic men. *Calcif Tissue Int* 2008;83:324-31.
46. Isoda K, Nishikawa K, Kamezawa Y, Yoshida M, Kusuhara M, Moroi M, et al. Osteopontin plays an important role in the development of medial thickening and neointimal formation. *Circ Res* 2002;9:77-82.
47. Engelse MA, Neele JM, Bronckers AL, Pannekoek H, de Vries CJ. Vascular calcification: expression patterns of the osteoblast-specific gene core binding factor alpha-1 and the protective factor matrix gla protein in human atherogenesis. *Cardiovasc Res* 2001;52:281-9.
48. Samokhin AO, Wong A, Saftig P, Brömme D. Role of cathepsin K in structural changes in brachiocephalic artery during progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2008;200:58-68.
49. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM. Osteoprotegerin is an alpha vbeta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 2000;275:20959-62.
50. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Takei T, Yumura W, et al. Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1886-9.
51. Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, et al. Serum Osteoprotegerin is increased and independently associated with coronary-artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2007;195:135-41.
52. Clancy P, Oliver L, Jayalath R, Buttner P, Golledge J. Assessment of a serum assay for quantification of abdominal aortic calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2574-6.
53. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:631-7.
54. Morena M, Terrier N, Jaussent I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:262-70.
55. Rasmussen LM, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Plasma osteoprotegerin levels are associated with glycaemic status, systolic blood pressure, kidney function and cardiovascular morbidity in type 1 diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 2006;154:75-81.
56. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:2175-80.
57. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:1192-4.
58. Ziegler S, Kudlacek S, Luger A, Minar E. Osteoprotegerin plasma concentrations correlate with severity of peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2005;182:175-80.
59. Shargorodsky M, Boaz M, Luckish A, Matas Z, Gavish D, Mashavi M. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2009;204:608-11.
60. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, Hofman A, Witteman JC. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1926-32.
61. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001;68:271-6.
62. Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol* 2009;169:186-94.
63. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med* 2006;259:598-605.
64. Frost ML, Grella R, Millasseau SC, Jiang BY, Hampson G, Fogelman I, et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int* 2008;83:112-20.
65. Jørgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. 2001;32:47-51.
66. Kim SM, Lee J, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with inflammation and pulse wave velocity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:594-8.

67. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20:1912-20. Epub 2005 Jul 18. Erratum in: *J Bone Miner Res* 2006;21:352-60.
68. Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, Boudreau R, Schwartz AV, et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int* 2007;18:999-1008.
69. Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int* 2007;18:1355-62.
70. Magnus JH, Brossard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. *Osteoporos Int* 2005;16:2053-62.
71. Varma R, Aronow WS, Basis Y, Singh T, Kalapatapu K, Weiss MB, et al. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101:1103-4.
72. Jørgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke* 2001;32:47-51.
73. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in Patients with Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res* 2007;22:1317-28.
74. De Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005;16:1713-20.
75. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993;14:29-33.
76. Majima T, Komatsu Y, Yamada T, Koike Y, Shigemoto M, Takagi C, et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int* 2005;16:907-13.
77. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Zmuda JM, et al. Health ABC Study Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1084-91.
78. Bridges MJ, Mochhala SH, Barbour J, Kelly CA. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study. *Acta Diabetol* 2005;42:82-6.
79. De Luis Román DA, Aller R, Perez Castrillon JL, De Luis J, González Sagrado M, et al. Effects of dietary intake and life style on bone density in patients with diabetes mellitus type 2. *Ann Nutr Metab* 2004;48:141-5.
80. Pérez-Castrillón JL, De Luis D, Martín-Escudero JC, Asensio T, del Amo R, Izaola O. Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors. *J Diabetes Complications* 2004;18:317-21.
81. Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Roth M, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3355-63.
82. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002;25:1749-54.
83. Cigolini M, Miconi V, Soffiati G, Fortanato A, Iagulli MP, Lombardi S, et al. Hypovitaminosis D among unselected medical inpatients and outpatients in Northern Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:475-81.
84. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166:495-505.
85. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008;23:1334-42.
86. Sosa M, Saavedra P, Jódar E, Lozano-Tonkin C, Quesada JM, Torrijos A, et al. GIUMO Study Group. Bone mineral density and risk of fractures in aging, obese post-menopausal women with type 2 diabetes. The GIUMO Study. *Aging Clin Exp Res* 2009;2:27-32.
87. Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, Derksen S, Metge C, O'Neil J. Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone* 2007;40:1595-1601.
88. Williams JP, Blair HC, McDonald JM, McKenna MA, Jordan SE, Williford J, et al. Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;235:646-51.
89. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001;28:195-201.
90. Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 2006;17:1514-23.
91. Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, Ajima M, Miura M, Hirota Y, et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2915-20.
92. Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Rajatanavin R, Ongphiphadhanakul B. Reduced attenuation of bone resorption after oral glucose in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:858-62.
93. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, Dapía S, Caeiro JR, Cancelas J, et al. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states. *Calcif Tissue Int* 2009;84:453-61.

**Mata-Granados JM<sup>1,2,3</sup>, Ferreiro-Verab C<sup>2</sup>, Luque de Castro MD<sup>2</sup>, Quesada Gómez JM<sup>1,3</sup>**

1 Departamento de I+D+i - Grupo Sanyres - Córdoba

2 Departamento de Química Analítica - Campus de Rabanales - Universidad de Córdoba - RETICEF - Córdoba

3 Unidad de Metabolismo Mineral - Hospital Reina Sofía - RETICEF - Córdoba

## Determinación de los metabolitos principales de vitamina D en suero mediante extracción en fase sólida en línea con cromatografía líquida espectrometría de masas en tándem

Correspondencia: José Manuel Quesada Gómez - Unidad de Metabolismo Mineral - Hospital Reina Sofía - Avda. de Menendez Pidal, s/n - RETICEF - 14004 Córdoba  
Correo electrónico: jmquesada@uco.es

### Resumen

La determinación de metabolitos de vitamina D es muy importante en el metabolismo óseo, en enfermedades coronarias, cáncer, inmunología innata, etc. Desafortunadamente, la variabilidad entre los métodos para la determinación de los metabolitos de la vitamina D limita la capacidad de los clínicos para monitorizar el estado, la suplementación y la toxicidad de vitamina D.

En este trabajo se presenta un método automático para la determinación de los metabolitos más importantes de la vitamina D. Se inyectan 0,2 ml de suero en una plataforma XLC-MS/MS (*eXtraction Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry*) para ser limpiados y preconcentrados mediante extracción en fase sólida (SPE). Los analitos retenidos en el cartucho de SPE son eluidos directamente por la fase móvil cromatográfica que contiene un 10% de agua en metanol con 5 mM de formato amónico como agente ionizante a un flujo de 0,3 ml/min para la separación de los analitos y posterior detección mediante espectrometría de masas (MS/MS) triple cuádrupolo.

Los límites de detección oscilaron entre 3,5 y 8,2 pg/ml. Los coeficientes de variación oscilaron entre un 1,5 y 2,3% intra-ensayo en un mismo día y 2,5-3,9% inter-ensayo realizado durante una semana. La recuperación osciló entre 97 y 99,7% para todos los analitos. El tiempo total de análisis fue de 20 minutos. Por tanto, el método propuesto es robusto, barato y adecuado para su uso en laboratorios clínicos y de investigación.

**Palabras clave:** *Metabolitos de la vitamina D, Población sana, Deficiencia en vitamina D.*

# Determining the principal metabolites of vitamin D in the blood through on-line solid phase extraction with liquid chromatography-mass spectrometry in tandem

## Summary

The determination of metabolites of vitamin D is very important in bone metabolism, in coronary disease, cancer, innate immunology, etc. Unfortunately, variation in methods for determining the metabolites of vitamin D limits the ability of clinicians to monitor the status, supplementation and toxicity of vitamin D. In this work, an automatic method of determining the most important metabolites of vitamin D is presented. 0.2 ml of serum is injected into an XLC-MS/MS (eXtraction Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry) platform to be cleaned and preconcentrated through extraction in the solid phase (SPE). The analytes retained in the SPE cartridge are eluted directly by the mobile chromatographic phase containing 10% water in methanol, with 5 mM of ammonium formate as ionizing agent, at a flow of 0.3 ml/min for the separation of the analytes, and their later detection through triple quadrupole mass spectrometry (MS/MS).

The limits of detection varied between 3.5 and 8.2 pg/ml. The coefficients of variation within the trial varied between 1.5 and 2.3% during the same day, and between 2.5-3.9% over a week. The recuperation varied between 97 and 99.7% for all analytes. The total time taken for the analysis was 20 minutes.

Thus, the proposed method is robust, cheap and appropriate for use in clinical and research laboratories.

**Key words:** *Metabolites of vitamin D, Healthy population, Deficiency in vitamin D.*

## Introducción

La deficiencia en vitamina D constituye una de las situaciones carenciales más prevalentes en el mundo. Afecta a más de la mitad de la población: niños, jóvenes, adultos, mujeres postmenopáusicas y ancianos, en los cuales, si tienen fracturas osteoporóticas, la prevalencia de niveles bajos de vitamina D llega hasta el 100%. En España, pese a que su localización geográfica y climatológica facilita una adecuada insolación, se reproduce fielmente esta situación<sup>23</sup>.

La deficiencia en vitamina D, además de su papel en la etiopatogenia y tratamiento del raquitismo u osteomalacia y osteoporosis, contribuye a múltiples patologías extra-esqueléticas<sup>1,2</sup>. De hecho, la deficiencia en vitamina D se asocia con aumento del riesgo de padecer diabetes mellitus<sup>4</sup>, hipertensión arterial<sup>5</sup>, insuficiencia cardíaca<sup>6</sup>, enfermedad cardiovascular<sup>7</sup>, enfermedad arterial periférica, infarto agudo de miocardio<sup>8</sup>, cáncer<sup>9</sup>, así como del riesgo de padecer infecciones<sup>10</sup>, enfermedades autoinmunes e inflamatorias<sup>11</sup> y mortalidad<sup>12,13</sup>. Además la toma de las dosis habituales en el tratamiento de la osteoporosis se asocia con una disminución en las tasas de mortalidad<sup>14</sup>. Todo lo cual ha aumentado el interés por el metabolismo del sistema endocrino de la vitamina D y la cuantificación de sus metabolitos más destacados.

El estado de la vitamina D está determinado por la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]<sup>1,2</sup>, que incluye la concentración de 25(OH)D<sub>3</sub> y 25(OH)D<sub>2</sub>, aunque no está claro que

ambas tengan la misma actividad ni el mismo peso de la vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> en el mantenimiento del estado de 25(OH)D en humanos<sup>15,16</sup>. Para su cuantificación se utilizan normalmente métodos basados en cromatografía líquida (LC)<sup>17,18</sup>, en ensayo competitivo de proteínas por quimioluminiscencia<sup>19</sup>, en radioinmunoensayo de alta y baja frecuencia de muestreo<sup>20,21</sup>, en métodos automáticos de quimioluminiscencia<sup>19</sup> y en cromatografía líquida espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)<sup>22,23</sup>. Estos nuevos métodos han generado mucha controversia debido a que los estudios interlaboratorio realizados no han mostrado unos resultados concordantes entre los distintos métodos, ni entre sí los basados en inmunoensayo<sup>24-26</sup>.

La aplicación clínica de LC-MS/MS ha mejorado la selectividad en la determinación de 25(OH)D, aunque los coeficientes de variación siguen siendo altos (20%) entre los distintos laboratorios que la emplean debido a la inexistencia de procedimientos estandarizados para el análisis de vitamina D, ya que son métodos desarrollados y, generalmente, muy dependientes del operador. La puesta en marcha de medidas internacionales de estandarización que certifiquen la calidad de la metodología como la llevada a cabo por la DEQAS (*vitamin D External Quality Assessment Scheme*)<sup>27</sup> ha puesto de manifiesto las diferencias en la determinación de vitamina y ha desarrollado medidas para la estandarización, como el uso de los mismo estándares para el calibrado del método<sup>28</sup>.



Tabla 1. Método de extracción en fase sólida

	Caudal	Volumen	Solvente	Comentario
Nuevo cartucho				
Automuestreador				Carga muestra
Solvatación	5 mL/min	2 mL	Metanol	
Solvatación	5 mL/min	4 mL	30% ACN-0,2% FA	
Equilibración	0,4 mL/min	0,4 mL	30% ACN-0,2% FA	
Carga de muestra	0,4 mL/min	2 mL	30% ACN-0,2% FA	
Lavado	2 mL/min	4 mL	30% ACN	
Elución			Fase móvil	7 min
Limpieza tubos	5 ml/min	2 mL	Metanol	
Limpieza tubos	5 mL/min	2 mL	Agua	

La determinación de 1,25(OH)<sub>2</sub> dihidroxivitamina D<sub>3</sub> es necesaria en casos de insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, cribado de hipercalcemia, etc. Dicha determinación es más complicada que la de 25(OH)D, debido a que la concentración es mucho más pequeña y su estabilidad menor. La mayoría de métodos usan I<sup>25</sup> como marcador en radioinmunoensayo después de un proceso de extracción. La similitud estructural entre los metabolitos de la vitamina D provoca que la especificidad del método esté siempre en entredicho, ya que no hay un estudio de interferencias robusto debido a la dificultad de encontrar un método de referencia. La LC-MS/MS se ha utilizado para la determinación de calcitriol, utilizando una precipitación de proteínas y extracción en fase sólida previa<sup>29</sup> y, recientemente, aplicando la derivación de Diels-Alder para mejorar la eficiencia de la ionización<sup>30</sup>.

A pesar de que los métodos actuales basados en la LC-MS/MS proporcionan una alta sensibilidad y selectividad, se demanda una plataforma consistente, totalmente automatizada, que permita una alta frecuencia de muestreo, precisión y exactitud que haga innecesaria la presencia de operadores expertos. Desde la experiencia del grupo se cree que la plataforma adecuada es XLC-MS/MS (*eXtraction Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry*), ya que es un sistema cerrado que evita la pérdida de analitos, y es totalmente automática, por lo que proporciona unos coeficientes de variación bajos.

La presente investigación quiere rellenar este hueco mediante el desarrollo de un método automático basado en el acoplamiento en línea de extracción en fase sólida con cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem para determinar las vitaminas D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub>, los metabolitos 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub> dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, y 1,25(OH)<sub>2</sub> dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, y su aplicación en suero de donantes de sangre.

## Material y Método

### Disolventes y estándares

El formato amónico, la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> y las 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> (25(OH)D<sub>2</sub>), vitamina D<sub>2</sub> y vitamina D<sub>3</sub>, se obtuvieron de Sigma (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). Las 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) y 24,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) fueron proporcionados por Roche (Basilea, Suiza). El metanol, el acetonitrilo y el ácido fórmico, se obtuvieron de Scharlau (Barcelona, España).

Las disoluciones de reserva se prepararon disolviendo una cantidad conocida de analitos (25(OH)D<sub>2</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>, vitamina D<sub>3</sub>, vitamina D<sub>2</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) en metanol. A partir de las disoluciones de reserva se prepararon las disoluciones de trabajo por dilución de un volumen adecuado en metanol, calculando la concentración exacta por fotometría.

### Instrumentación

La separación cromatográfica se efectuó en modo fase reversa con un cromatógrafo Agilent 1200 Series (Palo Alto, CA, USA) seguida por ionización *electrospray* (ESI) en modo positivo y la detección mediante espectrometría de masas en tándem (Agilent 6410 Triple cuádrupolo). Los análisis se procesaron mediante el programa informático *MassHunter Workstation Software* (Agilent) para análisis cualitativo y cuantitativo. El extractor en fase sólida automático empleado fue un sistema Prospekt2 (Spark Holland, Emmen, Holanda) y un automuestreador (Midas) con un bucle de muestra de 0,2 ml. El cartucho de extracción en fase sólida fue un Hysphere C18 (Spark Holland) de 10 x 2 mm. La columna analítica utilizada fue Synergi Hydro-RP (Phenomenex, Torrance, CA, USA) de 2,5 µm de tamaño de partícula, 100 x 2,0 mm.

La extracción de la sangre se efectuó mediante el proceso estándar. Una vez obtenido el suero

Tabla 2. Figuras de mérito. \*Expresado como porcentaje de la desviación estándar relativa

Analito	LOD (ng/mL)	LOQ (ng/mL)	Coefficiente de correlación	Repetitividad* (%)	Reproducibilidad* (%)
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	0,055	0,184	0,9978	1,6	2,5
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	0,0035	0,012	0,9977	1,8	2,9
25(OH)D <sub>3</sub>	0,082	0,272	0,9987	1,5	3,1
25(OH)D <sub>2</sub>	0,080	0,267	0,9973	1,7	2,8
Vitamina D <sub>2</sub>	0,084	0,284	0,9943	2,3	3,9
Vitamina D <sub>3</sub>	0,085	0,281	0,9915	2,1	3,5

LOD: Límite de detección; LOQ: Límite de cuantificación

por centrifugado a 4° durante 10 minutos se alícuotó y congeló a -80° C hasta su uso.

### Procedimiento

El automuestreador llena el bucle de muestra (0,2 ml) e inicia la secuencia de operaciones descritas en la Tabla 1. Básicamente, el proceso de extracción comienza con una preparación del cartucho mediante una activación de la fase estacionaria con metanol, acondicionamiento y equilibración con una disolución acuosa de 0,2% de ácido fórmico en un 30% de acetonitrilo. Con esta misma disolución, la muestra es arrastrada hacia el cartucho. En estas condiciones los analitos son retenidos en el absorbente contenido en el cartucho, y a continuación se usa un 30% de acetonitrilo como disolución de lavado de interferencias. Posteriormente, comienzan las etapas de elución y separación cromatográfica poniendo la fase móvil en contacto con el cartucho de extracción mediante el giro de una válvula. El tiempo de elución es de 7 minutos.

La fase móvil inicial era 5 mM de formato amónico contenido en 90% de metanol a un caudal de 0,3 ml/min. En el minuto 2 se programó un gradiente lineal en 5 minutos para obtener 5 mM de formato amónico en 100% de metanol. La temperatura de la columna fue de 15° C. El tiempo total de análisis fue de 20 minutos.

El eluido de la columna cromatográfica fue ionizado mediante ESI en modo positivo y monitorizado por MS/MS en modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM). El flujo y la temperatura del gas (nitrógeno) de secado en el ESI fueron 13 l/min y 350° C, respectivamente. Mientras que presión del nebulizador fue de 35 psi y el voltaje del capilar de 4.000 V. El tiempo de barrido de cada transición de MS/MS fue de 50 minutos.

### Resultados

El límite de detección (LOD) según la definición de la IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) es la mínima cantidad de ana-

lito detectable y se calcula experimentalmente como la concentración que corresponde a 3 veces la desviación estándar de la señal del ruido calculado en 10 muestras. El límite de cuantificación (LOQ) según la IUPAC es la mínima cantidad cuantificable de analito, generalmente corresponde a la concentración más pequeña de la recta de calibrado y se calcula como la concentración que corresponde a una señal 10 veces la desviación estándar de la señal del ruido calculado en 10 muestras. Los valores individuales de dichos límites y los coeficientes de regresión se encuentran en la Tabla 2.

### Evaluación de la precisión del método

Los coeficientes de variación intra- (repetitividad) e inter-ensayo (reproducibilidad) se calcularon durante siete días realizando dos medidas por día con replicas a un suero de concentración conocida<sup>31</sup>. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

### Evaluación de la exactitud del método

La exactitud del método y el efecto matriz se estudiaron utilizando muestras con y sin fortificar con disoluciones patrón. La recuperación fue calculada con dos configuraciones en el Prospekt2, una de doble cartucho para muestras sin fortificar y otra de un solo cartucho para muestras fortificadas<sup>32</sup>. Esto se hizo porque la recuperación puede no ser adecuada por dos motivos: uno por una mala retención en el cartucho del compuesto en estudio, que se ve en la configuración de doble cartucho porque lo que no se retiene en el primer cartucho lo hace en el segundo; el segundo motivo es una baja elución, que se puede probar mediante una muestra fortificada cuya concentración es conocida.

La recuperación en el sistema de doble cartucho se calcula como cantidad del primer cartucho/[cantidad en el cartucho 1+cantidad en el cartucho 2]. La configuración de un solo cartucho, se calcula como [concentración final- concentración inicial]/concentración añadida evaluada en una

única muestra en cinco repeticiones en un mismo día bajo idénticas condiciones. Se entiende que la concentración inicial es la concentración de analito presente en la muestra antes de añadir una cantidad conocida del mismo, es decir, la cantidad en una muestra blanco. Los resultados se encuentran en la Tabla 3.

#### Aplicación del método

Se analizaron muestras provenientes de 92 donantes de sangre. Un cromatograma representativo de una muestra fortificada con disoluciones estándares aparece en la Figura 1. No se detectan niveles de vitamina D<sub>2</sub>, pero sí de vitamina D<sub>3</sub>: 10,4 ± 4,8 ng/ml. Los niveles séricos de 25(OH)D (21,3 ± 5,7 ng/ml) corresponden a la suma de 25(OH)D<sub>2</sub> y 25(OH)D<sub>3</sub>. La participación de la 25(OH)D<sub>2</sub> al total de la 25(OH)D es 1,9 %. El 5% de la población estudiada tenían niveles séricos de 25(OH)D < 10 ng/mL, el 42% < 20 ng/ml, el 40% entre 20 y 30 ng/ml, y sólo un 18% fue > 30 ng/ml. Los niveles séricos de 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> fueron 4,1 ± 1,6 ng/ml y de los de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 48,2 ± 11,4 pg/ml.

#### Discusión

El análisis de la vitamina D y sus metabolitos representa un gran reto debido al alto carácter lipofílico de dichos compuestos, lo que condiciona que se encuentren fuertemente unidos a sus proteínas transportadoras; uniones que se deben romper para su análisis mediante cromatografía líquida. La limpieza de los extractos es fundamental, ya que otros lípidos endógenos van a co-extraerse con los metabolitos de la vitamina D, lo que provoca extractos sucios que pueden distorsionar la forma de los picos cromatográficos y acortar la vida de la columna. Se hace necesario el uso de sistemas selectivos y altamente sensibles como la espectrometría de masas para una cuantificación exacta. También resulta crítico el uso de un sistema cerrado, que evite la degradación de los metabolitos de la vitamina D por la luz. El avance en metodologías para

Figura 1. Cromatograma de una muestra de suero fortificada. (1) 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; (2) 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; (3) 25(OH)D<sub>3</sub>; (4) 25(OH)D<sub>2</sub>; (5) vitamina D<sub>2</sub>, (6) vitamina D<sub>3</sub>

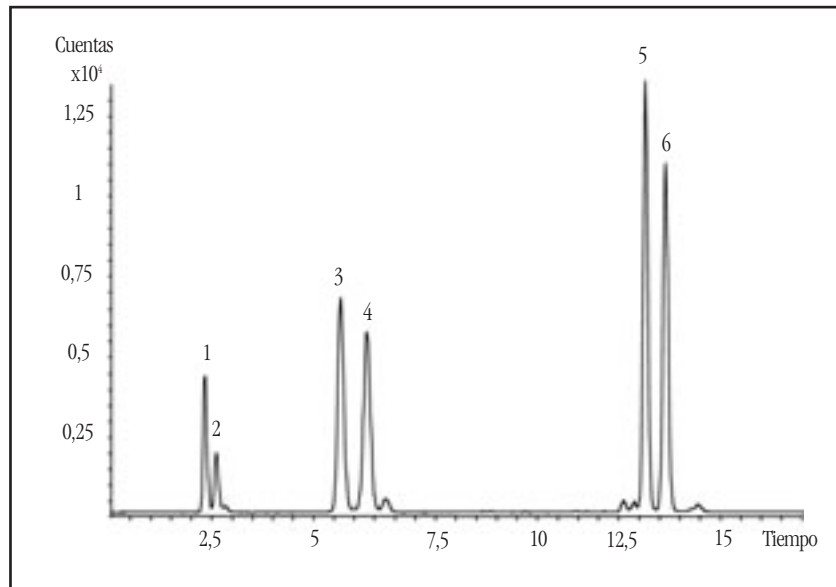


Tabla 3. Recuperación de cada analitos: (1) configuración de dos cartuchos, (2) configuración de un cartucho

Analito	Recuperación (1)	Recuperación (2)
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	97,0	96,5
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	100,2	99,5
25(OH)D <sub>3</sub>	99,8	99,3
25(OH)D <sub>2</sub>	98,9	99,0
Vitamina D <sub>2</sub>	99,1	99,4
Vitamina D <sub>3</sub>	98,3	98,4

asegurar la determinación de vitamina D no ha mejorado las variaciones previamente puestas de manifiesto en la medida de 25(OH)D<sup>24,25</sup>.

La disparidad en los resultados afecta a todos los laboratorios con las mismas o con diferentes metodologías. El uso de métodos con bajo nivel de automatización provoca que la medida de vitamina D sea altamente dependiente del usuario y requiere un riguroso control de calidad para asegurar los resultados. Los métodos basados en RIA no son todos iguales, dando diferente especificidad para 25(OH)D<sub>3</sub> y 25(OH)D<sub>2</sub>; por tanto, hay unos que sobreestiman niveles de 25(OH)D y otros que dan valores más bajos para alguno de los metabolitos<sup>26,33</sup>.

La HPLC es comúnmente reconocida como técnica patrón oro para la determinación de metabolitos de vitamina D<sup>3,17,18,34</sup>, pero tiene un elevado

coste de equipamiento y posee una baja frecuencia de muestreo debido a la obligatoria precipitación de proteínas y/o extracción líquido-líquido de los métodos previamente descritos, lo que ha dificultado su implantación en los laboratorios como técnica de rutina.

Los métodos existentes para la cuantificación de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  son laboriosos y consumen mucho tiempo; por tanto, se requieren métodos más rápidos, baratos y simples, y que reduzcan el riesgo para la salud asociado al uso de isótopos radiactivos. En estudios recientes, un kit EIA tenía una pobre correlación con un análisis típico por RIA<sup>35</sup>. Kissmeyer y cols.<sup>29</sup> publicaron en 2001 un método mediante LC-MS/MS para determinar  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , pero el mismo requería 1-mL de suero, además de una precipitación previa de proteínas y una etapa de secado con corriente de nitrógeno y posterior reconstitución, lo que derivaba en una baja frecuencia de muestreo y en relativamente altos coeficientes de variación, porque todas las etapas de tratamiento de muestra previa al análisis cromatográfico eran manuales.

Como conclusiones, el método propuesto mejora a los existentes ya que permite determinar de forma rápida y automática la concentración de la vitaminas  $\text{D}_3$  y  $\text{D}_2$ , y los metabolitos  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  y  $25(\text{OH})\text{D}_2$  empleando una pequeña cantidad de suero, permitiendo tanto la investigación en la fisiología y fisiopatología del sistema endocrino de la vitamina D, como estudios clínicos de asociación o su utilización en la práctica habitual.

El uso de un sistema en línea para la extracción, permite que no se produzcan pérdidas de analitos por degradación, y la automatización total del proceso de análisis hace que se mejore la precisión y la exactitud y evita la necesidad de un usuario experto.

Por tanto el método propuesto es rápido, con una alta sensibilidad, exactitud y precisión. El mayor inconveniente que presenta es el elevado coste de la instrumentación utilizada, aunque la aplicación del método es barata.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a Sanyres la financiación de la investigación y al centro regional de donación de sangre por su colaboración en la recogida de muestras. A laboratorios Roche por proporcionarnos amable y desinteresadamente los metabolitos  $1,25$  dihidroxivitamina  $\text{D}_3$  y  $24,25$  dihidroxivitamina  $\text{D}_3$ .

### Bibliografía

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Quesada JM. Insuficiencia de calcifediol. Implicaciones para la salud. *Drugs of Today* 2009;(supl A):1-31.
- Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin  $\text{D}_3$  and 24,25 dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$  levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem* 2008;41:676-80.
- Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine* 2009;35:11-7.
- Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-9.
- Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927-35.
- Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009;205:255-60.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.
- Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19:468-83.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137-42.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-9.
- Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *Am Geriatr Soc* 2009;57:1595-603.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7.
- Armas LAG, Hollis B, Heaney RP. Vitamin  $\text{D}_2$  is much less effective than vitamin  $\text{D}_3$  in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-91.
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin  $\text{D}_2$  is as effective as vitamin  $\text{D}_3$  in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:677-81.
- Álvarez JC, De Mazancourt PJ. Rapid and sensitive high-performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol, 25-hydroxyvitamin  $\text{D}_3$  and 25-hydroxyvitamin  $\text{D}_2$  in human plasma with photodiode-array ultraviolet detection. *J Chromatogr B* 2001;755:129-35.
- Lensmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N, Drezner MK. HPLC method for 25-hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. *Clin Chem* 2006;52:1120-6.
- Roth HJ, Zahn I, Alkier R, Schmidt H. Validation of the first automated chemiluminescence protein-binding assay for the detection of 25-hydroxycalciferol. *Clin Lab* 2001;47:357-65.
- Hollis BW, Kamerud JQ, Selvaag SR, Lorenz JD, Napoli JL. Determination of vitamin D status by radioimmunoassay with an  $^{125}\text{I}$ -labeled tracer. *Clin Chem* 1993;39:529-33.
- Ersfeld DL, Rao DS, Body JJ, Sackrison Jr. JL, Miller AB, Parikh N, et al. Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the LIAISON automated analyzer. *Clin Biochem* 2004;37:867-74.
- Maunsell Z, Wright DJ, Rainbow SJ. Routine isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for simultaneous measurement of the 25-hydroxy metabolites of vitamins  $\text{D}_2$  and  $\text{D}_3$ . *Clin Chem* 2005;51:1683-90.

23. Priego Capote F, Ruiz Jiménez J, Mata-Granados JM, Luque de Castro MD. Identification and determination of fat-soluble vitamins and metabolites in human serum by liquid chromatography/triple quadrupole mass spectrometry with multiple reaction monitoring. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007;21:1-10.
24. Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem* 2004;50:2195-7.
25. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3152-7.
26. Souberbielle JC, Fayol V, Sault C, Lawson-Body E, Kahan A, Cormier C. Assay-specific decision limits for two new automated parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D assays. *Clin Chem* 2005;51:395-400.
27. Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK. Correlation among 25-hydroxy vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1804-8.
28. Carter GD, Jones JC. Use of a common standard improves the performance of liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods for serum 25-hydroxyvitamin-D. *Ann Clin Biochem* 2009;46:79-81.
29. Kissmeyer AM, Sonne K. Sensitive analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in biological fluids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2001;935:93-103.
30. Aronov PA, Hall LM, Dettmer K, Stephensen CB, Hammock BD. Metabolic profiling of major vitamin D metabolites using Diels-Alder derivatization and ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2008;391:1917-30.
31. Massart DL, Vandeginste BGM, Buydens LMC, De Jong S, Lewi PJ, Smeyers-Verbeke J. *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics, Part A*. Amsterdam: Elsevier, 1997.
32. Bert Ooms JA, Mark Van Gils GJ, Duinkerken AR, Halmingh O. Development and validation of protocols for solid-phase extraction coupled to LC and LC-MS. *Am Lab* 2000;32:52-7.
33. Leventis P, Garrison L, Sibley M, Peterson P, Egerton M, Levin G et al. Underestimation of serum 25-hydroxyvitamin D by the Nichols Advantage Assay in patients receiving vitamin D replacement therapy. *Clin Chem* 2005;51:1072-4.
34. Turpeinen U, Hohenthal U, Stenman UH. Determination of 25-hydroxyvitamin D in serum by HPLC and immunoassay. *Clin Chem* 2003;49:1521-4.
35. Kimball SM, Reinhold V. A comparison of automated methods for quantitation of serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Clin Biochem* 2007;40:1305-10.

**Jódar Gimeno E**

Coordinador

Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Quirón y Hospital Universitario 12 de Octubre - Universidad Complutense - Madrid

**González Macías J<sup>1</sup>, Aguado Acín P<sup>2</sup>, Quesada Gómez JM<sup>3</sup>, Cáceres E<sup>4</sup>, Nocea G<sup>5</sup>**

Panel de expertos

1 Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - Santander

2 Servicio de Reumatología - Hospital Universitario La Paz - Madrid

3 Unidad de I+D+i Sanyres - Centro CEDOS - Unidad de Metabolismo Mineral - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Reina Sofía - Córdoba - Red temática de investigación cooperativa en envejecimiento y fragilidad (RETICEF)

4 Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología - IMAS Hospitales Universitario del Mar y de la Esperança - Universitat Autònoma de Barcelona

5 Gerente Ejecutivo Outcomes Research - Merck Sharp &amp; Dhome de España - Madrid

# Perspectivas actuales del papel de la vitamina D y del calcio en el cuidado del paciente con osteoporosis: Discusión de un panel de expertos

Correspondencia: Esteban Jódar Gimeno - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Quirón - Diego de Velázquez 1, E - 28223 Somosaguas - Pozuelo de Alarcón - Madrid  
Correo electrónico: esteban.jodar@gmail.com

**Resumen**

**Introducción:** Un mejor conocimiento de la amplia variedad de las acciones de la vitamina D es un paso esencial para mejorar la calidad del tratamiento de la osteoporosis. Esta revisión de la evidencia actual del binomio "vitamina D-osteoporosis" es el resultado de una reunión de un día de un panel de expertos que tuvo lugar en Madrid en 2008. El panel estaba formado por expertos en osteoporosis y metabolismo óseo pertenecientes a diferentes especialidades clínicas y procedentes de diversos puntos del estado español.

**Método:** Se efectuó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE de ensayos clínicos, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis de artículos publicados entre 2007 y 2008, utilizando los términos de osteoporosis, vitamina D y calcio. Los artículos resultantes constituyeron el material utilizado para las discusiones en pequeños grupos durante el día de la reunión.

**Resultados:** Alendronato y risedronato por vía oral son los aminobisfosfonatos de elección por su eficacia demostrada en las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cuello de fémur. La dosis adecuada de vitamina podría definirse como 800 UI/día en adultos sanos y como 1.000 UI/día en pacientes con osteoporosis y la ingestión adecuada de calcio de 1.000-1.200 mg/día. Las dosis necesarias para un correcto funcionamiento de las acciones extraesqueléticas de la vitamina D pueden ser superiores. La suplementación de calcio puede lograrse a través de la dieta, pero en presencia de suplementación de vitamina D se hace necesario administrar suplementos medicamentosos de calcio.

**Conclusiones:** La optimización del aporte nutricional de vitamina D y calcio es el primer paso en el cuidado del paciente osteoporótico. La suplementación con vitamina D no excluye la actuación sobre otros factores que pueden influir sobre el riesgo de caídas.

**Palabras clave:** *Vitamina D, Calcidiol, Calcitriol, Calcio, Osteoporosis, Receptor de la vitamina D, Riesgo de fracturas, Aminobisfosfonatos, Alendronato, Risedronato, Debilidad muscular.*

# Current perspectives on the role of vitamin D and calcium in the patient care for osteoporosis: An expert panel discussion

## Summary

**Background:** A better knowledge of the wide variety of actions of vitamin D is an essential step to improve the quality of osteoporosis care. This review of the current evidence of the binomium 'vitamin D-osteoporosis' is the result of a one-day expert panel meeting held in Madrid in 2008. The panel consisted of experts in osteoporosis and mineral bone metabolism pertaining to a range of clinical disciplines and drawn from throughout Spain.

**Method:** A literature search was performed on the MEDLINE database for clinical trials, randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyses for articles published between 2007 and 2008, using the terms osteoporosis, vitamin and calcium. The resulting articles were the material used for small-group discussions at the meeting.

**Findings:** Oral alendronate and risedronate are the aminobisphosphonates of choice because of their proven efficacy in vertebral, nonvertebral and hip fractures. The adequate dose of vitamin D could be defined as 800 IU/day for healthy adults and as 1000 IU/day for osteoporotic patients, and the adequate amount of calcium intake is 1000-1200 mg/day. The dose required for correct functioning of extraskeletal actions of vitamin D may be higher. Calcium supplementation could be secured through the diet but drug administration is required when vitamin D supplementation is given.

**Conclusions:** Optimization of the nutritional supply of vitamin D and calcium is the first step in the care of the patient with osteoporosis. Vitamin D supplementation does not exclude the intervention on other factors that may influence the risk of falls.

**Key words:** *Vitamin D, Calcidiol, Calcitriol, Calcium, Osteoporosis, Vitamin D receptor, Risk of fracture, Aminobisphosphonates, Alendronate, Risedronate, Muscular weakness.*

## Introducción

Desde antaño se conoce que la vitamina D interviene en la regulación de los niveles de calcio y fósforo en sangre y que su carencia produce raquitismo, pero recientemente se ha hecho necesario revisar el estado actual del conocimiento sobre esta vitamina, dadas las evidencias que otorgan a la acción de la vitamina D efectos extraóseos de gran relevancia y que demuestran su papel fundamental en la salud músculo-esquelética. No obstante, carecemos de datos de suficiente calidad para tener certidumbre acerca de su intervención tanto en la génesis como en el tratamiento de la osteoporosis. A la vista de este escenario y con el propósito de debatir específicamente algunos puntos de controversia, se creyó oportuno reunir a un grupo de expertos en el campo de la osteoporosis y del metabolismo mineral y que por sus diferentes especialidades (medicina interna, endocrinología, reumatología, traumatología y cirugía ortopédica, ginecología, atención primaria, rehabilitación o economía de la salud) contemplaran el papel de la vitamina D desde el amplio abanico de sus distintas competencias. En marzo de 2008, Merck Sharp & Dhome de España patrocinó, en Madrid, un simposio de una jornada como foro de discusión para que un panel de expertos identificara los desafíos actuales del binomio "vitamina D-osteoporosis" respaldados por un análisis de la

bibliografía basada en la evidencia y consensuara las conclusiones finales. La síntesis de este trabajo constituye el propósito de la presente revisión.

## Método

A fin de revisar los temas planteados en la reunión, se llevó cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE. Se incluyeron artículos en español y en inglés publicados de enero de 2007 a febrero de 2008. Los términos descriptores en inglés utilizados fueron "osteoporosis", "vitamin D" y "calcium" (términos principales MeSH). Otros límites para la búsqueda fueron "clinical trial", "meta-analysis", "randomized controlled trial" y "review" como tipo de artículo, así como "all adult: 19+ years" para la edad.

Expertos clave en diferentes áreas pertenecientes a diversas sociedades científicas, incluyendo la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Reumatología (SER), Sociedad Española de Epidemiología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) y la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) fueron

invitados para tomar parte en un simposio, de un día de duración, con el propósito de desarrollar el presente documento de consenso. Las copias en papel de los artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica se distribuyeron entre los participantes antes de la reunión. El día de la reunión, los participantes se dividieron en pequeños grupos y discutieron los temas de interés, previamente asignados a cada uno de ellos, basándose en la información proporcionada. Seguidamente, los líderes de los grupos presentaron a la audiencia general las conclusiones elaboradas por cada grupo, iniciándose un turno de discusión abierta. Las recomendaciones finales aquí descritas fueron aceptadas por consenso de todos los participantes.

La búsqueda bibliográfica fue actualizada con las publicaciones relevantes aparecidas de abril de 2008 a abril de 2009.

## Discusión

### **Eficacia de los aminobisfosfonatos y de la vitamina D en la reducción de fracturas por osteoporosis**

La osteoporosis es una enfermedad muy frecuente en las personas mayores y se asocia a un aumento del riesgo de fractura. Las fracturas por osteoporosis representan un enorme problema de salud pública en términos no solo de costes sanitarios, sino de aumento de la morbilidad y mortalidad y disminución de la calidad de vida. Asimismo, su creciente prevalencia debido en parte al envejecimiento gradual de la población, ha renovado el interés en la eficacia y seguridad de los fármacos disponibles para el tratamiento de la disminución de la densidad mineral ósea asociada a la osteoporosis<sup>1</sup>.

Con respecto a la eficacia del tratamiento anti-resortivo, además de la guía de práctica clínica del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM)<sup>2</sup> algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis resumen la evidencia derivada de ensayos clínicos y otros tipo de estudios.

En un ya clásico metaanálisis de ensayos clínicos randomizados y revisiones sistemáticas de Cranney y cols.<sup>3</sup>, los aminobisfosfonatos alendronato y risedronato mostraron el mayor efecto sobre la reducción de las fracturas vertebrales en comparación con la vitamina D, calcitonina, raloxifeno y etidronato. Asimismo, se demostraba un impacto positivo del tratamiento hormonal sustitutivo sobre la incidencia de fracturas vertebrales, pero la existencia de sesgos de selección en los ensayos analizados podía sobreestimar la magnitud del efecto del tratamiento. Con respecto a las fracturas no vertebrales, únicamente se obtuvo evidencia convincente para risedronato y alendronato. La magnitud de la reducción del riesgo se estimó en un 50% para alendronato tanto en fracturas vertebrales como no vertebrales y en algo más del 33% para las fracturas vertebrales y del 25% para las fracturas no vertebral en el caso de risedronato. Otro metaanálisis posterior ha confir-

mado la eficacia de alendronato en la disminución del riesgo de fracturas de cadera (45-55%) en diferentes poblaciones de mujeres postmenopáusicas<sup>4</sup>. Asimismo, una revisión de ensayos aleatorizados y controlados con placebo sobre la eficacia de diversos agentes anti-resortivos<sup>5</sup>, nuevamente, alendronato mostraba una gran eficacia con una reducción del riesgo de fractura de cadera y fractura no vertebral de un 45-55%; también mostraron eficacia el tratamiento hormonal sustitutivo (25-36%) y risedronato (26-27%). Por último, otra reciente revisión sistemática<sup>6</sup> también apoya la eficacia del tratamiento con alendronato, risedronato y estrógenos para prevenir las fracturas de cadera en varones y mujeres con osteoporosis o disminución de la densidad mineral ósea.

En relación con la vitamina D, en una extensión de los hallazgos del metaanálisis de Bischoff-Ferrari y cols.<sup>7</sup> en el que se demostraba una disminución del riesgo de fracturas de fémur en sujetos mayores de 60 años con una dosis diaria de vitamina D de 700-800 UI, Boonen y cols.<sup>8</sup> pusieron de manifiesto que el tratamiento con vitamina D por vía oral solamente era eficaz para reducir el riesgo de fracturas de cadera (y de cualquier fractura no vertebral) cuando se asociaba a un suplemento diario de 1.000-1.200 mg de calcio elemental. Para aumentar un poco más la incertidumbre de los efectos de calcio, también han aparecido metaanálisis sugiriendo incluso un aumento del riesgo de fractura de cadera al utilizar suplementos de calcio<sup>9</sup> y aumento del riesgo de eventos cardiovasculares<sup>10</sup> o, más recientemente, metaanálisis y ensayos controlados que muestran efectos beneficiosos independientes de la vitamina D<sup>9,11</sup>.

En síntesis, los ensayos clínicos de estudios publicados en la literatura y el análisis conjunto de los mismos en forma de revisiones sistemáticas y metaanálisis proporcionan resultados concluyentes sobre la eficacia de los aminobisfosfonatos alendronato y risedronato en la reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera por osteoporosis. Con respecto a la seguridad del tratamiento a largo plazo, los mejores datos disponibles corresponden a alendronato. La extensión del ensayo FIT (*Fracture Intervention Trial*) a 10 años (*FIT Long-term Extension*, FLEX)<sup>12</sup> ha demostrado que la continuación del tratamiento con alendronato en mujeres postmenopáusicas (tanto 5 como 10 mg/día) durante 10 años no aumenta el riesgo de fractura, manteniendo la masa ósea y reduciendo el remodelado óseo en comparación con la suspensión del tratamiento a los 5 años. Los datos del estudio FLEX han llevado a recomendar proseguir la administración de alendronato durante más de 5 años en mujeres con riesgo elevado de fractura osteoporótica.

Existe consenso acerca de la indicación del tratamiento con aminobisfosfonatos, incluyendo edad avanzada (más de 65 años) en presencia de riesgo significativo de fractura. En cuanto a los suplementos de calcio y vitamina D, las pruebas disponibles no permiten pronunciarse con certidumbre sobre sus efectos en la reducción del ries-



go de fractura osteoporótica. Por otra parte, desde 2008, se dispone en Internet de una nueva herramienta (índice FRAX) para evaluar el riesgo absoluto de fractura osteoporótica desarrollado por expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>13</sup>. La herramienta FRAX que está disponible en [http://www.shef.ac.uk/FRAX/index\\_SP.htm](http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_SP.htm) utiliza modelos individuales que combinan e integran factores clínicos de riesgo con la densidad mineral ósea del cuello femoral –si es conocida–, valorando los siguientes factores: edad, sexo, índice de masa corporal, fractura previa, fractura de cadera en los padres, fumador activo, tratamiento con corticoides, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, consumo diario elevado de alcohol y densidad mineral ósea en el cuello femoral. Los algoritmos de FRAX estiman la probabilidad de fractura de cadera y de las fracturas osteoporóticas más importantes (fractura clínica vertebral, húmero proximal, antebrazo y cadera) a 10 años. Esta herramienta tendrá probablemente una significativa repercusión sobre la valoración del paciente osteoporótico y la indicación y selección de tratamientos.

En relación a la influencia del déficit de vitamina D como factor de riesgo de las fracturas osteoporóticas, en un estudio de 2.546 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que habían sido incluidas en los grupo placebo de tres ensayos prospectivos controlados de risedronato<sup>14-16</sup>, seis factores de riesgo presentes en situación basal mostraron una asociación significativa con el riesgo de fractura no vertebral en el análisis de regresión logística, entre ellos, la concentración sérica de 25-hidroxi-vitamina D que mostró un elevado impacto, similar al de la edad muy avanzada (más de 80 años)<sup>17</sup>. En el estudio LASA (*Longitudinal Aging Study Amsterdam*)<sup>18</sup>, llevado a cabo en una cohorte representativa de 1.311 varones y mujeres holandeses en los que se determinó el valor de la vitamina D y la presencia de fracturas durante 6 años de seguimiento, los niveles  $\leq 12$  ng/mL se asociaron a un incremento del riesgo de fractura en el grupo de edad de 65-75 años, pero no en el grupo de 75-89 años. Para otros puntos de corte ( $< 10$  ng/mL, 10-19,9 ng/mL, 20-29 ng/mL,  $\geq 30$  ng/mL) no se observaron asociaciones estadísticamente significativas tras el ajuste por variables confusoras.

En el grupo de 159.579 mujeres de 50-79 años de edad incluidas en el *Women's Health Initiative* (WHI) procedentes de un estudio observacional y tres ensayos clínicos de tratamiento hormonal, modificación de la dieta y tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, en las que se analizaron los factores de riesgo de fractura, el tratamiento con calcio/vitamina D no mostró un efecto beneficioso probablemente porque la ingestión de calcio era elevada y había muy pocas mujeres con ingestiones  $< 400$  mg<sup>19</sup>. Sin embargo, un metaanálisis de cinco ensayos clínicos de fractura de fémur (n= 9.294) y siete ensayos clínicos de fracturas no vertebrales (n= 9.820), concluía que la suplementación oral con vitamina D, a dosis de

700 a 800 UI al día, reducía el riesgo de fractura de cadera en un 26% y de cualquier fractura no vertebral en un 23% frente a calcio o placebo en sujetos ancianos institucionalizados o ambulatorios<sup>7</sup>. Una dosis oral de vitamina D de 400 UI diarias no parecía ser suficiente para la prevención de fracturas. Por este motivo, los autores recomendaban aumentar las dosis usuales de 400-500 UI/día de vitamina D a 700-800 UI/día.

Los datos de dos metaanálisis confirman la eficacia de la suplementación con vitamina D en la prevención del riesgo de fracturas únicamente en combinación con la administración del calcio. En el metaanálisis de Boonen *et al.*<sup>8</sup> en el que se analizaron las cohortes del estudio RECORD (*Randomized Evaluation of Calcium OR vitamin D*)<sup>20</sup> y del *Women's Health Initiative*<sup>21</sup> de calcio y vitamina D, la combinación de vitamina D y calcio proporcionaba una reducción del riesgo de fractura de cadera del 18% en comparación con placebo o ningún tratamiento y del 25% en comparación con la administración sola de vitamina D. Para optimizar la eficacia clínica de este tratamiento, los autores recomiendan dosis de vitamina D de 700-800 UI/día y de 1.000-1.200 mg diarios de calcio elemental total. En el metaanálisis de Tang *et al.*<sup>11</sup> en el que se identificaron 29 ensayos clínicos randomizados con un total de 63.897 sujetos de 50 o más años de edad, el tratamiento con calcio o con la combinación de calcio y vitamina se asoció a una reducción del riesgo de todos los tipos de fractura del 12%, siendo significativamente superior (24%) en los ensayos en los que la adherencia al tratamiento era alta. El efecto del tratamiento fue mejor frente a dosis de calcio diarias  $\geq 1.200$  mg y de vitamina D  $\geq 800$  UI/día en comparación con dosis inferiores de ambos compuestos. Los autores concluyen recomendando la combinación de calcio (800 mg/día) y vitamina D (800 UI/día) para el tratamiento profiláctico de la osteoporosis en personas mayores de 50 años. La conveniencia del tratamiento combinado de calcio y vitamina D también está respaldada por los resultados del metaanálisis de Bischoff-Ferrari *et al.*<sup>7</sup>

En un reciente metaanálisis sobre la eficacia de la suplementación oral con vitamina D para prevenir las fracturas no vertebrales y de cadera en sujetos de  $\geq 65$  años de edad, se incluyeron 12 ensayos aleatorizados y doble ciego para las fracturas no vertebrales (n= 42.279) y 8 para las fracturas de cadera (n= 40.886), comparando la administración por vía oral de vitamina D, con o sin calcio, con calcio o placebo<sup>22</sup>. Para incorporar la variable de adherencia al tratamiento, la dosis se multiplicaba por el porcentaje de adherencia para estimar la dosis media recibida en cada ensayo. El riesgo relativo (RR) global era de 0,86 (intervalo de confianza del 95% (IC 95% 0,77-0,96) para la prevención de fracturas no vertebrales y del 0,91 (IC 95% 0,78-1,05) para la prevención de las fracturas de cadera, aunque existía una heterogeneidad significativa para ambos resultados. En ambos casos, incluyendo todos los ensayos, la eficacia anti-fractura aumentó significativamente con dosis

altas y concentraciones plasmáticas altas de 25-hidroxi-vitamina D. Para la dosis más alta (> 400 UI/día), el RR global era de 0,80 (IC 95% 0,72-0,89) para las fracturas no vertebrales y del 0,82 (IC 95% 0,69-0,97) para las fracturas de cadera. Las dosis más altas redujeron las fracturas no vertebrales en sujetos mayores tanto si vivían en la comunidad como en centros geriátricos y su efecto era independiente de la suplementación adicional con calcio. Los autores concluían que la prevención de las fracturas no vertebrales asociada a la vitamina D era dosis-dependiente y que una dosis alta podía reducir el riesgo de fractura al menos en un 20% en sujetos de 65 o más años de edad.

En una población de varones y mujeres (de más de 20 años de edad) de la población de estudio del U.S. NHANES III, el estatus de la vitamina D parecía ser el factor predictor dominante de la densidad de masa corporal relativa a la ingestión de calcio. Solamente las mujeres con concentraciones de vitamina D < 50 nM (19,4 ng/mL) parecían beneficiarse de una ingestión elevada de calcio<sup>23</sup>. En otro estudio, el tratamiento con fármacos anti-resortivos durante 13 meses se asoció con una disminución de tres a cuatro veces de la densidad mineral ósea y con un aumento de 1,5 veces del riesgo de incidencia de fractura en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas con insuficiencia de vitamina D en comparación con las mujeres con niveles de vitamina D normales<sup>24</sup>. Finalmente, en una cohorte prospectiva de 175 pacientes que habían respondido previamente a los aminobisfosfonatos, 39 mostraron una disminución significativa de la densidad mineral ósea durante el seguimiento. Un total de 21 de estos pacientes (51%) tenían insuficiencia de vitamina D. La corrección de dicha insuficiencia (100.000 UI/semana durante 5 semanas) se asoció con aumentos significativos de la densidad mineral ósea en la columna lumbar y cuello femoral<sup>25</sup>.

### **Influencia del calcio dietético en el tratamiento de la osteoporosis**

La relación del calcio con la osteoporosis puede sistematizarse en cinco puntos: ¿es necesaria la administración de calcio en el tratamiento de la osteoporosis?, en caso afirmativo, ¿qué cantidad se debe administrar?, ¿qué cantidad de calcio ingieren los españoles?, ¿es preferible administrar el calcio como suplemento medicamentoso o como alimento? y, por último ¿se puede dar una pauta orientativa?

Con respecto a la cuestión acerca de la necesidad de administrar calcio en el tratamiento de la osteoporosis, los resultados de numerosos estudios pueden ser utilizados como argumentos a favor o en contra. En un estudio de 1.471 mujeres postmenopáusicas tratadas con 1 g diario de citrato de calcio durante 5 años, no se observó una disminución del riesgo de fracturas, aunque la densidad mineral ósea aumentó<sup>26</sup>. En una serie de 208 mujeres afroamericanas postmenopáusicas, la administración de 1.200 mg de calcio con o sin suplemento de 800 UI de vitamina D no modificó

la densidad mineral ósea<sup>27</sup>. En un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 5 años de duración, en el que 1.460 mujeres mayores de 70 años fueron randomizadas a recibir 1.200 mg/día de carbonato cálcico o placebo, el tratamiento no fue efectivo en la prevención de las fracturas clínicas, aunque los autores lo atribuyen a la mala adherencia<sup>28</sup>. En un ensayo controlado, doble ciego de 2 años de duración efectuado en 323 varones sanos, la administración de 1.200 mg/día de calcio demostró un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea, comparable al observado en mujeres postmenopáusicas, pero la dosis de 600 mg/día fue ineficaz<sup>29</sup>.

El análisis de estudios prospectivos de cohortes incluidos en un metaanálisis<sup>9</sup> señalaba que la administración de calcio no se asociaba con el riesgo de fractura en mujeres o varones, mientras que el análisis de ensayos clínicos controlados mostraba que el uso de suplementos de calcio no reducía el riesgo de fractura de cadera, sino que más bien lo aumentaba. Para las fracturas no vertebrales el efecto observado en los ensayos clínicos era neutro. De hecho, estos estudios y algunos otros<sup>30,31</sup> demuestran que el calcio aumenta la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas, pero por sí solo no disminuye el riesgo de fractura, aunque en combinación con la vitamina D puede ser de utilidad. Sin embargo, a pesar de que la evidencia indica que la administración de suplementos de calcio no reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas, los datos del metaanálisis de Tang *et al.*<sup>11</sup>, por el contrario, demuestran que la administración de suplementos de calcio, solos o en combinación con vitamina D es eficaz como prevención de las fracturas por osteoporosis (RR = 0,90, IC 95% 0,80-0,100). La inconsistencia entre los trabajos a favor y en contra puede explicarse por el efecto discreto (~ 15%) y la variabilidad con el estado basal de ingestión de calcio (efecto umbral)<sup>32</sup> y con la coexistencia o no de otros factores, tales como la dotación de vitamina D<sup>33</sup>, la capacidad de absorción intestinal<sup>34</sup> o la adherencia<sup>21</sup>.

Pese a las dudas respecto a la eficacia del calcio, los ensayos clínicos de los fármacos que disminuyen el riesgo de fracturas se han efectuado contemplando la administración de calcio (más vitamina D), por ello la combinación de calcio y vitamina D parece adecuada como medida acompañante al tratamiento específico de la osteoporosis, siendo, además, necesario en sujetos con bajo consumo dietético (p. ej., ancianos, ingresados en asilos).

Se ha sugerido la hipótesis de que los alimentos lácteos y el calcio dietético pueden jugar algún papel en el cáncer. Recientemente, en el *National Institutes of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study*<sup>35</sup>, se ha valorado la influencia del consumo de lácteos y calcio dietético en relación a la presentación global de cáncer y cáncer de determinadas localizaciones. Durante una media de seguimiento de 7 años, se identificaron un total de 36.965 casos de cáncer en varones y 16.605 en mujeres. Tanto en varones como en mujeres, la

ingestión de productos lácteos y calcio de hasta 1.300 mg/día se asociaba con una disminución del riesgo de cáncer del aparato digestivo, especialmente de cáncer de colon.

Aceptado que la administración de calcio en un adulto con osteoporosis es necesaria, ¿en qué cantidad debe administrarse? Sobre esta cuestión hay una falta histórica de acuerdo debido, entre otros factores, a la aplicación de diferentes criterios para valorar el aporte necesario (balance calcio, masa ósea y/o niveles de hormona paratiroidea [PTH]) ya que, por otra parte, la cantidad exacta a administrar depende de la dotación en vitamina D, el grado de absorción (que varía con la edad), la forma de administración, etc. Asimismo, a la hora de decidir la cantidad de calcio a administrar, hay que tener en cuenta los posibles efectos secundarios con dosis en la parte alta del espectro (> 1.500 mg/día), incluyendo (sorprendentemente) fractura de cadera<sup>26,36</sup>, infarto de miocardio<sup>10</sup>, litiasis renal<sup>21</sup> y cáncer de próstata<sup>37</sup>.

En relación a la cantidad de calcio que ingiere la población española, diversos estudios<sup>38,39</sup> indican que la media de ingestión de calcio en forma de productos lácteos es del orden de 600 mg, por lo que suponiendo una ingestión de calcio con los alimentos no lácteos (resto de la dieta) de unos 300 mg, la ingestión media diaria total de calcio es de unos 900 mg (por lo tanto, habitualmente unos dos tercios de la ingestión corresponde a alimentos lácteos). De todos modos, en otros estudios se han descrito ingestiones de calcio diarias inferiores<sup>40,41</sup> y superiores<sup>42,43</sup>. En síntesis, la cifra media de ingestión de calcio en nuestro país se sitúa en torno a 900 mg/día, de los que dos tercios corresponden a ingestión de lácteos y el resto a la dieta no láctea. De todas formas, existen amplias diferencias, por lo que cada paciente precisa una evaluación individualizada.

A la pregunta de si es preferible administrar el calcio como suplemento medicamentoso o como alimento, el calcio procedente de fuentes alimentarias tiene las ventajas siguientes: el pH gástrico no interfiere la absorción (como ocurre con el medicamentoso); el enfermo no siente que está siendo medicado, lo que significa un beneficio sobre la calidad de vida; probablemente facilita la adherencia; algunos nutrientes favorecen su absorción (hidratos de carbono); y algunos estudios indican que tiene un efecto sobre la densidad mineral ósea superior al del calcio medicamentoso<sup>44</sup>. Por otra parte, la administración del calcio en forma de suplemento medicamentoso tiene otras ventajas: es más fácil conocer con exactitud la cantidad ingerida, también resulta más fácil su distribución a lo largo del día, así como alcanzar la cantidad necesaria y conlleva una menor cantidad de ingestión proteica (proteínas de la leche), lo que tiene su importancia porque las proteínas en exceso aumentan la calciuria. A este respecto, los resultados de diferentes estudios<sup>44,45</sup> parecen desestimar la posibilidad de que las proteínas de la leche puedan ser perjudiciales para el metabolismo óseo.

En vista a dar una pauta orientativa, puede calcularse con facilidad la ingestión habitual de un paciente, y por tanto conocer las necesidades de aumentar la ingestión de calcio para conseguir un aporte adecuado, teniendo en cuenta que la dieta que podríamos llamar "basal" (sin ingestión de lácteos en absoluto) proporciona una cantidad de calcio que varía con la cantidad de alimentos ingeridos (en definitiva, con el aporte calórico), a su vez muchas veces dependiente de la edad y actividad física del paciente. En principio podría calcularse una cantidad diaria de 300 mg para las personas de más edad y de unos 400 para personas más jóvenes. Por otra parte, se puede calcular que un vaso de leche no enriquecida en calcio (desnatada o no) tiene en torno a 250 mg de calcio; un vaso de leche rica en calcio puede tener en torno a 350 mg; y un yogur entre 125 y 150 mg. Una vez conocida la cantidad de calcio que ingiere una persona a través de la historia dietética, es posible determinar la cantidad que debe suplementarse, sea en forma de leche o de calcio medicamentoso.

Hay algunos aspectos prácticos a tener en cuenta: a) dado que el intestino disminuye el porcentaje de calcio que absorbe a medida que aumenta la cantidad total ingerida, el organismo aprovecha mejor tomas pequeñas de calcio repartidas a lo largo del día (p. ej., 500 mg cada 12 h) que dosis altas en una única toma (p. ej., 1.000 mg una vez al día); b) si el sujeto opta por tomar suplementos de calcio en vez de leche, dichos suplementos deben tomarse con los alimentos (cena, o comida y cena), salvo que la dieta sea rica en ácido fítico; c) se considera (aunque no esté demostrado) que para evitar el pico nocturno de la PTH es preferible que una de las tomas de calcio se realice con la cena; y d) si el enfermo está tratado con inhibidores de la bomba de protones y por alguna razón toma el calcio con el estómago vacío, es preferible que lo haga en forma de citrato cálcico, el cual no precisa un pH ácido para su absorción.

### **Vitamina D, función muscular y disminución del riesgo de caídas**

La hipovitaminosis D es muy frecuente en la población general, especialmente en los ancianos y sujetos con osteoporosis. Entre las causas, se ha aducido la baja ingestión dietética de esta vitamina, baja exposición a la luz solar y disminución de la eficiencia cutánea en la producción de vitamina D, así como reducción de la capacidad renal para la conversión del metabolito activo 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol) y una cierta resistencia de los mayores con osteoporosis a los efectos de la vitamina D activa<sup>46</sup>. La prevalencia de niveles bajos de vitamina D aumenta con la edad, especialmente en ancianos confinados en su domicilio o institucionalizados, se asocia a debilidad muscular, pérdida de masa ósea por hiperparatiroidismo secundario y mayor riesgo de caídas y fractura de cadera, responsable de una elevada morbilidad y mortalidad<sup>47,48</sup>. Muchos trabajos han demostrado un

aumento de la prevalencia de fracturas con la edad y las expectativas van en aumento debido al progresivo envejecimiento de la población en los países industrializados<sup>49</sup>. Por ejemplo, en las mujeres con menos déficit funcional del *Women's Health and Ageing Study*, la hipovitaminosis D grave aumentaba significativamente del 8,3% en las edades de 65 a 74 años al 14% entre 75 y 84 años y 17,4% para 85 años o mayores<sup>50</sup>. La evidencia científica fundamenta la importancia de corregir el déficit de vitamina D con un aporte suplementario (dosis mínima 800 UI/día) como estrategia para reducir el riesgo de caída<sup>7,51</sup>.

Numerosos estudios en los últimos años avalan la hipótesis de que el déficit de vitamina D altera la función muscular y por lo tanto, aumenta el riesgo de caídas, lo que es muy relevante en la población anciana. La debilidad muscular es un signo prominente de hipovitaminosis D y puede existir un compromiso muscular importante antes de que aparezcan alteraciones bioquímicas de compromiso óseo<sup>49</sup>. Clínicamente, la debilidad muscular asociada a hipovitaminosis D es de predominio proximal, con pérdida de masa muscular, hipotonía y dolor con los movimientos. Histológicamente se observa atrofia de las fibras musculares tipo II, las cuales se requieren en actividades motrices intensas, rápidas y de duración breve, por lo cual su correcta función es esencial para realizar esfuerzos musculares súbitos como por ejemplo, evitar las caídas. La deficiencia de vitamina D se asocia a debilidad muscular comparativamente de forma similar a la osteomalacia.

Los efectos de la vitamina D sobre el músculo estriado parecen estar más relacionados con la  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  que con el calcitriol o  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . La vitamina D ejerce una acción directa sobre el músculo esquelético a través de tres mecanismos: la clásica acción genómica por la unión de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  a su receptor nuclear, no genómicas (son rápidas) y mediadas por un receptor de vitamina D en la membrana de la célula muscular y por las variantes alélicas del receptor de la vitamina D (VDR)<sup>46,52</sup>. Los polimorfismos de vitamina D pueden afectar la función muscular con una diferencia del 23% en la fuerza del cuádriceps entre los genotipos del bb y BB del VDR en mujeres no obesas mayores de 70 años<sup>53</sup>.

En un estudio de los factores de riesgo relacionados con la salud del hueso y con el riesgo de caídas, todos pacientes de ambos sexos, mayores de 50 años, con una fractura clínica atendidos en el servicio de urgencia o ingresados en el hospital universitario de Maastrich a causa de una fractura clínica a lo largo de un año fueron contactados para participar en un programa de cribaje sistemático de evaluación de factores de riesgo<sup>54</sup>. En todos los participantes se practicó una densitometría ósea. La población de estudio estaba formada por 354 mujeres y 101 varones (mediana de edad 67 años). Las mujeres se compararon con un grupo control de mujeres postmenopáusicas sin fractura. Entre los factores de riesgo relacionados con el hueso se incluyeron los siguientes: historia de frac-

tura después de los 50 años de edad, madre con historia de fractura, peso corporal < 60 kg, inmovilidad grave, tratamiento con corticoesteroides, fractura vertebral y más de un factor óseo. Con respecto al riesgo de caídas se consideró más de una caída en el último año, consumo de fármacos psicoactivos, nivel bajo de actividades de la vida diaria antes de la fractura, síntomas articulares, alteración de la visión, incontinencia urinaria, enfermedad de Parkinson y más de un factor de riesgo de caídas. La presencia de osteoporosis se definió como un *T-score*  $\leq -2,5$  en la columna vertebral y/o cadera. La prevalencia de factores de riesgo de caídas era del 75%, de factores de riesgo óseo del 53% y de osteoporosis en el momento de la fractura del 35%. En un 50% de los pacientes los factores de riesgo de caídas y óseos se solapaban. Tras ajustar por edad, peso y altura, las mujeres con fracturas en comparación con el grupo control, habían sido diagnosticadas de osteoporosis más frecuentemente (*odds ratio* 2,9; 95% IC 2,0-4,1) y tenían una historia más extensa de caídas (*odds ratio* 4,0; 95% IC 2,7-5,9). Este estudio permite concluir que los factores de riesgo relacionados con las caídas en pacientes mayores de 55 años con fracturas recientes son mayores que el riesgo previsto por su osteoporosis. Por otra parte, los factores de riesgo se superponen, son heterogéneos y se encuentran en múltiples combinaciones. Los hallazgos de este estudio, no obstante, deben interpretarse considerando el bajo número de pacientes, la ausencia de determinaciones analíticas, la no inclusión de algunos factores de riesgo óseo, el hecho de que los factores de riesgo se han reclutado durante el periodo de tratamiento de la fractura y que el grupo control estaba formado exclusivamente por mujeres.

En un estudio transversal, en Valladolid, de individuos mayores que vivían en su domicilio, en una residencia de ancianos o que estaban hospitalizados se evaluaron 454 personas con el propósito de determinar la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en estos tres grupos<sup>55</sup>. La deficiencia de vitamina D se definió cuando los niveles de 25-hidroxicolecalciferol eran inferiores 10 ng/mL y la insuficiencia para niveles inferiores a 20 ng/mL. Los niveles séricos de 25-hidroxicolecalciferol constituyen el mejor indicador del estatus de vitamina D porque tienen una vida media superior a 3 semanas y no están sometidos a regulación enzimática. Los sujetos que vivían en su domicilio mostraron una prevalencia del 79% de insuficiencia y del 31% de deficiencia de vitamina D, los pacientes que vivían en una residencia del 91% de insuficiencia y del 32% de deficiencia y los pacientes hospitalizados del 92% de insuficiencia y del 52% de deficiencia. Asimismo, las concentraciones séricas medias de  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  eran de  $14,8 \pm 8$  ng/mL,  $13,2 \pm 6,8$  ng/mL y  $10,8 \pm 5,6$  ng/mL en cada uno de los respectivos grupos, lo que estaba muy alejado del umbral de 30 ng/mL recomendado para conseguir una adecuada salud ósea y reducir el riesgo de fractura. Dada la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D, los pacientes

mayores de 65 años constituyen un grupo de riesgo de caídas y fracturas por la debilidad muscular asociada a la hipovitaminosis D, por lo que son necesarias recomendaciones dietéticas destinadas a incrementar la ingestión y el uso de suplementos de vitamina D para corregir este déficit.

El efecto de la vitamina D sobre las caídas se ha evaluado en un metaanálisis en el que se analizaron solo ensayos, controlados, randomizados y doble ciego con definición explícita de caída en mayores de 60 años<sup>56</sup>. En base a los datos de cinco ensayos con 1.237 participantes (81% mujeres, edad media 70 años), la administración de vitamina D disminuyó el riesgo de caída en un 22% en comparación con suplemento de calcio solo o placebo, siendo necesario el tratamiento de 15 personas para evitar la caída de una. La inclusión de cinco estudios adicionales con 10.001 pacientes, sugiere que el tamaño del efecto es independiente del suplemento de calcio, tipo de vitamina D, sexo y duración del tratamiento. Dicho metaanálisis permite concluir que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de caídas en más del 20% en pacientes ambulatorios e institucionalizados.

En un análisis secundario de un ensayo randomizado, controlado y doble ciego en el que se incluyeron 64 mujeres institucionalizadas de edades entre 65 y 97 años, se valoraba si la suplementación con vitamina D y calcio actuaba evitando el riesgo de caída a través del equilibrio postural o equilibrio dinámico<sup>57</sup>. Se demostró que ambos tipos de equilibrio eran predictores de riesgo de caídas y que la suplementación con vitamina D y calcio redujo en un 60% la frecuencia de caídas, con una participación del 22% del equilibrio postural y del 14% del dinámico. En un estudio de 242 personas mayores, el suplemento de 1.000 mg de calcio más vitamina D determinó un descenso del número de sujetos con primeras caídas del 27% al cabo de 12 meses y del 39% al cabo de 20 meses en comparación con la suplementación de calcio sola. Así pues, la combinación de suplementación de calcio y vitamina D demostró ser superior al calcio solo en la reducción del número de caídas y en la mejoría de la función muscular en sujetos mayores no institucionalizados<sup>58</sup>.

Asimismo, se han analizado las diferencias en términos de coste-efectividad del tratamiento combinado de alendronato 70 mg y de vitamina D<sub>3</sub> 5.600 UI/semana frente a no tratamiento y a risedronato 35 mg/semana en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas, mayores de 60 años de edad, con historia de fracturas vertebrales<sup>59</sup>. Para este estudio recientemente llevado a cabo en Holanda, se utilizaron datos procedentes de un metaanálisis previo de ensayos randomizados que incluían vitamina D<sub>3</sub> 800 UI/día, alendronato y risedronato, incorporados a un modelo Markov para evaluar el coste-efectividad en términos de coste por QALY (años de vida ajustados por calidad) ganados de las diferentes opciones. Para un horizonte a 10 años, en comparación con no tratamiento, el tratamiento combinado de alendronato y vitamina D evitaba entre 13,2 fracturas

por 100 mujeres tratadas para el segmento de edad de 60 años hasta 22,5 para el segmento de edad de 80 años. Por otra parte el tratamiento combinado de alendronato y vitamina D evitaba entre 0,6 y 2,6 fracturas adicionales en comparación con risedronato. Por lo tanto, se concluye que el tratamiento con alendronato y vitamina D es la opción económicamente dominante frente a risedronato en mujeres postmenopáusicas mayores de 60 años con historia de fractura vertebral.

### **Beneficios adicionales de la vitamina D en otras patologías**

La vitamina D está implicada en un amplio número de procesos endocrinos y metabólicos, siendo el mantenimiento de la homeostasis del calcio uno de los más importantes. Tiene un doble origen, exógeno al ser ingerido con la dieta y endógeno mediante la radiación ultravioleta de la luz solar que convierte el 7-dehidrocolesterol presente en la piel en previtamina D; esta última sufre una isomerización térmica y se transforma en vitamina D que es biológicamente inerte y debe sufrir dos hidroxilaciones, una en el hígado para convertirse en 25-OH-D<sub>3</sub> o calcidiol (cuya concentración sérica define el reservorio de vitamina D del organismo) y otra en el riñón, mediante la actividad enzimática de la 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1), para convertirse en la hormona biológicamente activa 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol.

Las acciones biológicas del calcitriol se ejercen a través del receptor nuclear de vitamina D (VDR) que se encuentra distribuido por una gran diversidad de tejidos y células<sup>60,61</sup>. El calcitriol transportado por la *vitamin D binding protein* (DBP) y probablemente introducido en la célula por endocitosis, se une al VDR y se heterodimeriza con otros receptores hormonales, en particular con la familia de los receptores retinoides X. Este complejo se liga a la secuencia de DNA, llamadas elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) en las regiones promotoras de los genes que regula. Los heterodímeros VDR/RXR activados forman complejos con una proteínas adicionales llamadas coactivadoras, para formar un puente en el complejo VDR/RXR que une los VDRE a las proteínas responsables de la transcripción, induciendo a que la maquinaria celular inicie la transcripción del RNA respectivo, para que finalmente se traduzca una proteína específica codificada por él. Por lo tanto el VDR actúa como un factor de transcripción que cuando es activado por su ligando calcitriol, induce una respuesta de síntesis proteica en genes regulados por la vitamina D.

Los VDR no se encuentran restringidos sólo a tejidos diana clásicos de la vitamina D, como intestino, hueso, riñón y paratiroides, relacionados con la homeostasis fosfocálcica, sino que se encuentran en casi todas las células de tejidos normales y neoplásicos, lo que justifica la gran variedad de acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas del calcitriol en el organismo. La amplia distribución del VDR y de la enzima  $\alpha$ -1-hidroxilasa (CYP27B1), la enzima requerida para convertir el

calcidiol circulante en calcitriol, capacita a numerosos tipos celulares a formar su propio calcitriol si se aseguran unos niveles circulantes adecuados de calcidiol sérico<sup>62</sup>.

Los efectos del calcitriol sobre los tejidos que contienen el VDR son pleiotrópicos y comprenden gran parte de las expectativas actuales para el uso de la vitamina D y sus compuestos análogos. El mejor conocimiento de los diversos mecanismos de acción de la vitamina D y las bases moleculares de los mismos en las actividades autocrina/paracrina, capacidad para controlar genes relacionados con la respuesta inmune innata o adquirida, crecimiento proliferación y diferenciación celular, inhibición de la angiogénesis y regulación de la apoptosis, así como secreción de diversas hormonas, ha sido crucial para estimar la importancia de adquirir y mantener niveles adecuados de  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  para el funcionamiento idóneo de múltiples procesos biológicos<sup>63-68</sup>.

Alrededor del 75% de la población mundial presenta niveles bajos de vitamina D, lo cual resulta alarmante en vista de las múltiples funciones y propiedades fisiológicas de la vitamina D más allá de los beneficios reconocidos sobre el metabolismo óseo y mineral<sup>69-71</sup>. En España, existe una elevada prevalencia de insuficiencia de vitamina D en ambos sexos, independientemente de la estación del año o de la localización geográfica, hasta un 50% para el umbral de una concentración sérica  $< 20 \text{ ng/mL}$  y hasta un 70% para el umbral de  $< 30 \text{ ng/mL}$ . Aunque el déficit de vitamina D es importante en todas las etapas de la vida, esta alta prevalencia es especialmente relevante en pacientes con osteoporosis, en mujeres postmenopáusicas y en personas de edad avanzada. En estas circunstancias urge tomar medidas para aumentar la ingestión y corregir la hipovitaminosis D. La trascendencia del aporte de un suplemento de vitamina D se refleja en los datos de un metaanálisis de 18 ensayos clínicos controlados, con un total de 57.311 participantes<sup>72</sup>. En dichos estudios, las dosis diarias de vitamina D oscilaron entre 300 y 2.000 IU (media 528 UI/día) y la duración media del seguimiento fue de 5,7 años. En comparación con el grupo control, el grupo de la intervención mostró un riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa de 0,93 (IC 95% 0,87-0,99), aunque dicha disminución del riesgo no variaba en relación con la administración concomitante de suplementos de calcio en el grupo de la intervención. Estos resultados permiten concluir que la ingestión de dosis suplementarias de vitamina D parece asociarse a una disminución de las tasas globales de mortalidad.

Las implicaciones de las acciones no clásicas de la vitamina D ligadas a la presencia de VDR en todo el organismo y a la expresión de la  $1\alpha$ -hidroxilasa en células inmunes como células dendríticas, macrófagos, células B, ciertas subpoblaciones de células T y en otros tipos celulares, especialmente a través de la interacción con los receptores TLR (*Toll-like receptors*)<sup>73-75</sup>, tienen una amplia repercusión clínica relativa a la participación de la

vitamina D en aspectos tales como, mecanismos de inmunidad innata ante las infecciones (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*)<sup>76</sup>, capacidad inmunomoduladora, disminución del riesgo de enfermedades autoinmunes, de determinados cánceres y del riesgo cardiovascular, así como aumento de la secreción y sensibilidad a la insulina.

En referencia a las consideraciones terapéuticas de la vitamina D en las enfermedades por autoinmunidad, estudios en diferentes modelos animales han demostrado el efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D, entre ellos, encefalomiélitis autoinmune, artritis inducida por colágeno, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal y lupus eritematoso sistémico<sup>77</sup>. La prevalencia de estas dos últimas enfermedades muestra, además, una relación con la exposición a la luz solar y consecuentemente con concentraciones séricas bajas de vitamina D<sup>77</sup>. En un estudio prospectivo caso-control anidado de 257 pacientes con esclerosis múltiple emparejados por edad, sexo, raza y fechas de obtención de las muestras sanguíneas para determinar las concentraciones de vitamina D con dos controles, se observó que el riesgo de esclerosis múltiple disminuía significativamente con niveles crecientes de vitamina D, sugiriendo que concentraciones séricas elevadas de vitamina D pueden asociarse a un menor riesgo de esclerosis múltiple<sup>78</sup>. Recientemente, una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales y estudios caso-control que habían evaluado el efecto de la suplementación con vitamina D sobre el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1, demuestra una reducción del riesgo (*odds ratio* 0,71, IC 95% 0,60-0,84) en el grupo con suplemento de vitamina D frente al grupo que no lo recibía. Asimismo, se observó un efecto dosis dependiente, con mayor reducción del riesgo a mayores dosis de vitamina D<sup>79</sup>. Con respecto a la diabetes tipo 2, la hipovitaminosis D se asocia a resistencia a la insulina y disfunción de las células<sup>80</sup>.

Igualmente existe evidencia de que una inadecuada fotosíntesis o ingestión insuficiente de vitamina D se relacionan con una elevada incidencia de cáncer de colon<sup>81,82</sup>, mama<sup>83</sup> y próstata<sup>84</sup>. El análisis de diferentes gradientes dosis-respuesta procedentes de diversos estudios observacionales indica que la dosis de vitamina D de 1.000 UI/día se asociaría a una reducción del 50% del cáncer colorrectal en comparación con una dosis de referencia de 100 UI/día<sup>85</sup>. En el caso del cáncer de mama, se ha señalado que una ingestión diaria de vitamina D de 4.000 UI (la dosis de 2.000 UI disminuía la incidencia en un 30%) podría aumentar las concentraciones séricas a 52 ng/mL, umbral que se asociaría a una disminución del 50% en la incidencia de cáncer de mama<sup>82</sup>. Por último, diferentes estudios han descrito un aumento del riesgo cardiovascular en hipovitaminosis D moderada o grave<sup>86-88</sup>. Este hecho podrá tener importantes implicaciones de salud pública dada la alta prevalencia de hipovitaminosis D en los países desarrollados, la contribución del estilo de vida y zona geográfica al estatus de la vitamina D y la seguri-

dad, facilidad y bajo coste del tratamiento de los estados carenciales de dicha vitamina.

Finalmente, se ha estudiado la asociación de niveles bajos de  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  con todas las causas de mortalidad, mortalidad por cáncer y por enfermedad cardiovascular en una muestra representativa de 13.331 adultos como mínimo de 20 años de edad del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)<sup>99</sup>. Los datos sobre los niveles de vitamina D se recogieron de 1994 a 1998 y los sujetos fueron seguidos pasivamente hasta el año 2000. En comparación con el cuartil superior, pertenecer al cuartil inferior (valores de vitamina D < 17,8 ng/mL) se asociaba a un incremento del 26% de todas las causas de mortalidad (tasa de mortalidad 1,26; IC 95% 1,08-1,46). En un estudio prospectivo de una cohorte de 3.258 pacientes consecutivos de ambos sexos<sup>90</sup>, se establecieron valores de  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  según los cuartiles. El riesgo relativo (*bazard ratio*, HR) ajustado en los análisis multivariados para los pacientes en los dos cuartiles inferiores para la  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (mediana 7,6 y 13,3 ng/mL) era mayor para la mortalidad por cualquier causa (HR= 2,08, IC 95% 1,60-2,70 y HR= 1,53, IC 95% 1,17-2,01, respectivamente) y mortalidad cardiovascular (HR= 2,22, IC 95% 1,57-3,13 y HR= 1,82, IC 95% 1,29-2,58, respectivamente) en comparación con pacientes del cuartil superior de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (mediana 28,4 ng/mL). El estudio concluía que los niveles bajos de  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  mostraban una asociación independiente con la mortalidad por todas las causas y la mortalidad de causa cardiovascular.

## Conclusiones

La optimización del aporte nutricional de vitamina D y calcio es el primer paso en el cuidado del paciente con osteoporosis. Aunque las guías para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis incluyen recomendaciones sobre la ingestión de calcio y vitamina D, el uso de una suplementación adecuada a menudo es deficiente en la práctica cotidiana. En este sentido, es del todo necesario aumentar la toma de conciencia por parte de los médicos y la educación de los pacientes sobre el importante papel de la vitamina D y el calcio en la salud ósea<sup>91,92</sup>. De acuerdo con una revisión de la bibliografía actual basada en la evidencia, los expertos participantes en los foros de discusión de la mesa redonda de Madrid consensuaron los siguientes puntos:

- Los aminobisfosfonatos orales, alendronato y risedronato, son el tratamiento de elección en la osteoporosis por su probada eficacia en fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.
- La evidencia científica relativa al impacto del déficit de vitamina D en el riesgo de fractura vertebral y no vertebral es de menor calidad y menos concluyente que la evidencia referente al tratamiento con alendronato. Las dosis adecuadas de vitamina D podrían establecerse en 800 IU/día para los adultos sanos y 1.000 IU/día para los pacientes con osteoporosis a fin de lograr el umbral óptimo de 20-30 ng/mL.

- Pese a las incertidumbres respecto a la eficacia del calcio *per se* para disminuir el riesgo de fractura, la administración de calcio y vitamina D debe acompañarse al tratamiento específico de la osteoporosis.

- La cifra media de ingestión de calcio en nuestro país se sitúa en torno a 900 mg, de los que dos tercios corresponden a ingestión de lácteos y el resto a la dieta no láctea. Debido a que existen amplias diferencias, cada paciente debe analizarse individualmente.

- En principio parece preferible ingerir el calcio a través de los alimentos (fundamentalmente leche). Sin embargo, si existe dificultad para alcanzar la cantidad adecuada, debe recurrirse a los suplementos medicamentosos.

- La cantidad de calcio a ingerir es de 1.000-1.200 mg/día; ello significa tomar dos vasos de leche diarios y algún yogur, pero si solo se ingiere parte de esta cantidad de lácteos, debe darse un comprimido de calcio. Si el paciente no toma leche, deben administrársele dos comprimidos de calcio (una de las dos tomas de calcio debe ser nocturna). El calcio se debe tomar con alimentos, salvo que éstos sean ricos en oxalato o ácido fítico, en cuyo caso es preferible que la ingestión de calcio sea independiente.

- La etiología de las fracturas con perfil osteoporótico es multifactorial y los factores de riesgo de fragilidad ósea y de caída influyen en su etiología de forma tan relevante como la disminución de la densidad mineral ósea. Los pacientes mayores de 65 años presentan una elevada prevalencia de déficit de vitamina D. La hipovitaminosis D se asocia a debilidad muscular y la corrección del estado carencial mejora la fuerza muscular. La corrección del déficit de vitamina D disminuye el riesgo de caída (dosis mínima de 800 UI/día). Si bien la suplementación de calcio podría conseguirse a través de la dieta, la suplementación de vitamina D precisa administración farmacológica. La suplementación con vitamina D no excluye la actuación sobre otros factores que pueden influir sobre el riesgo de caídas.

- En términos de salud ósea, se necesita una dosis diaria al menos de 800-1.200 UI para alcanzar los niveles adecuados de  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Sin embargo, la dosis necesaria para mantener una óptima concentración de  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  que permita el resto de las acciones extraesqueléticas se desconoce, pero en base a las pruebas disponibles pudieran ser mayores. Hace falta un esfuerzo multidisciplinar para precisar las dosis y niveles de vitamina D para disminuir el riesgo de padecer las enfermedades vinculadas a las acciones no calcémicas de la vitamina D.

## Agradecimientos

### Declaración de financiación

Este artículo se basa en los resultados de la reunión del grupo de trabajo de expertos que tuvo lugar el 29 de marzo de 2008 en Madrid, España. La reunión fue financiada por una beca educativa libre de Merck Sharp & Dohme de España. Los

autores asumen toda la responsabilidad por los puntos de vista expresados en este artículo, los cuales podrían no ser compartidos por el patrocinador.

#### Declaración de conflictos de interés

Esteban Jódar Gimeno es consultor de Merck Sharp & Dohme, ha recibido honorarios por consultoría de Amgen, Lilly y Novartis y forma parte del panel de conferenciantes de Lilly, Nycomed y Merck Sharp & Dohme España. Jesús González-Macías ha participado como ponente en el panel de conferenciantes esponsorizado por Merck Sharp & Dohme España. Pilar Aguado Acín ha recibido honorarios por consultoría de Merck Sharp & Dohme España. José Manuel Quesada Gómez ha servido en los comités asesores de Roche Pharma, Merck Sharp & Dohme España y Procter & Gamble; ha sido conferenciante en reuniones de formación continuada esponsorizadas por Merck Sharp & Dohme España, Procter & Gamble, Roche Pharma y Ferrer; y ha llevado a cabo investigación extramural patrocinada por Roche Pharma, Merck Sharp & Dohme, Procter & Gamble, Ferrer y Faes. Enric Cáceres es consultor de DePuy Spine y Surgival, S.A. Gonzalo Nocea está empleado a tiempo completo en Merck Sharp & Dohme España.

Los autores agradecen a Marta Pulido, editora médica independiente, su trabajo en la redacción del manuscrito y ayuda editorial. La tarea de redacción médica fue financiada por Merck Sharp & Dohme de España.

#### Los expertos que participaron en la discusión de los diferentes grupos fueron los siguientes:

Pilar Aguado Acín, Juan José Aliende Miranda, María José Amerigo García, Francesc Baró Mariné, Mariano Blasco Vallés, José Ramón Caeiro Rey, Esteban Jódar Gimeno, Joaquim Calaf Alsina, María Jesús Cancelo Hidalgo, Antonio Cano Sánchez, Cristina Carbonell Abella, Santos Castañeda Sanz, Ramón Costa Dalmau, Javier del Pino Montes, Adolfo Díez Pérez, Jesús González-Macías, Iñigo Etxebarría Foronda, José María Fernández Moya, Antonio Fuertes Fortea, Alberto García Vadillo, Manuel García Alonso, Enrique Gil Garay, Francisco Gomar Sancho, José Manuel Quesada Gómez, Francisco Gómez Martín, Carlos Gómez Alonso, Misericordia Guinot Gasull, Daniel Hernández Vaquero, Miguel Ángel Hernández García, Ricardo Larrainzar Garijo, Enric Cáceres, Marta Larrosa Padró, Francisco Javier Maestro Saavedra, Gonzalo Nocea, Fernando Marqués López, Javier Millán Soria, Luis Morillas López, Manuel Muñoz Torres, José Luis Neyro Bilbao, Joan Miquel Nolla Soler, Esther Pagés Bolívar, José Sebastián Pérez Martínez, José Luis Pérez Castrillón, Francisco José Quereda Seguí, Daniel Roig Vilaseca, Inmaculada Ros Vilamajó, José Carlos Rosas Gómez de Salazar, Miguel Rubí Jaume, Elena Ruíz Domingo, Juan Saavedra Miján, Juan Sánchez Bursón, José Sanfélix Genovés,

Antonio Torrijos Eslava, Carmen Valdés Llorca, Mónica Vázquez Díaz, José Villero Anuarbe, Nuria Guañabens Gay, Manuel Díaz Curiel, Javier Ferrer Barriendos, y Jorge Malouf Sierra.

#### Bibliografía

1. Cummings SR, Melton III LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-7.
2. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008; 208(Supl1):1-24. Disponible en <http://www.seiom.org>
3. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.
4. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:468-74.
5. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P, Shah A, Lin J, Chattopadhyay A, et al. Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents: Evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2006;60:1394-400.
6. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197-213.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
8. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
9. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1780-90.
10. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
11. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
12. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
13. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
14. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
15. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with esta-



- blished postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
16. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
  17. Roux C, Briot K, Horlait S, Varbanov A, Watts NB, Boonen S. Assessment of non-vertebral fracture risk in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2007;66:931-5.
  18. van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008;42:260-6.
  19. Cauley JA, Wu L, Wampler NS, Barnhart JM, Allison M, Chen Z, et al. Clinical risk factors for fractures in multi-ethnic women: the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res* 2007;22:1816-26.
  20. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
  21. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
  22. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2009;169:551-6.
  23. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Mineral Res* 2009;24:935-42.
  24. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-44.
  25. Geller JL, Hu B, Reed S, Mirocha J, Adams JS. Increase in bone mass after correction of vitamin D insufficiency in bisphosphonate-treated patients. *Endocrin Pract* 2008;14:293-7.
  26. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Reid HE, Bava U, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-85.
  27. Aloia JF, Arunabh-Talwar S, Pollack S, Yeh JK. The remodeling transition and the calcium economy. *Osteoporos Int* 2008;19:1001-9.
  28. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-75.
  29. Reid IR, Ames R, Mason B, Reid HE, Bacon CJ, Bolland MJ, et al. Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men. *Arch Intern Med* 2008;168:2276-82.
  30. NIH State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-science conference statement: multivitamin/mineral supplements and chronic disease prevention. *Ann Intern Med* 2006;145:364-71.
  31. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:504-11.
  32. Ferrari SL, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms? *J Bone Miner Res* 1998;13:363-70.
  33. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336-41.
  34. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. *Ann Intern Med* 2000;132:345-53.
  35. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2009;169:391-401.
  36. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int* 2008;19:1119-23.
  37. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 2007;22:286-96.
  38. Orozco López P, Zwart Salmerón M, Vilert Garrofa E, Olmos Domínguez C. Predicción de la ingesta total de calcio a través del consumo de lácteos en la población adulta de España. Estudio INDICAD 2001. *Aten Primaria* 2004;33:237-43.
  39. Riancho JA, Pérez-Castrillón JL, Valero C, González-Macías J. Ingesta inadecuada de calcio en pacientes con fractura de cadera. *Med Clin (Barc)* 2007;128:355.
  40. del Pozo S, Cuadrado C, Moreiras O. Age-related changes in the dietary intake of elderly individuals. The Euronut-SENECA study. *Nutr Hosp* 2003;18:348-52.
  41. Schoppen S, Carbajal A, Pérez-Granados AM, Vivas F, Vaquero MP. Food, energy and macronutrient intake of postmenopausal women from a menopause program. *Nutr Hosp* 2005;20:101-9.
  42. Quesada Gómez JM, Mata Granados JM, Delgado J, Ramírez E. Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain: The Previcad Study. *ASBMR 29th Annual Meeting, Abstract T316, p. S309.*
  43. Úbeda N, Basagoiti M, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Hábitos alimentarios, estado nutricional y estilo de vida en una población de mujeres menopáusicas españolas. *Nutr Hosp* 2007;22:313-21.
  44. Napoli N, Thompson J, Civitelli R, Armamento-Villareal RC. Effects of dietary calcium compared with calcium supplements on estrogen metabolism and bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1428-33.
  45. Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C. Calcium and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:397-405.
  46. Guadalix S, Jódar E. Vitamina D y función muscular. *Rev Esp Enf Metab* 2007;16:41-4.
  47. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. *Osteoporos Int* 2007;18:401-7.
  48. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;72:1529-34.
  49. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66:419-24.
  50. Semba RD, Garrett E, Johnson BA, Guralnik JM, Fried LP. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1529-34.
  51. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005;330:524-6.
  52. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187-94.
  53. Geusens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Cassiman JJ, Boonen S, Raus J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly nonobese women. *Bone Miner Res* 1997;12:2082-8.
  54. van Helden S, van Geel AC, Geusens PP, Kessels A, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Brink PR. Bone and fall-related fracture risks in women and men with a recent clinical fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:241-8.
  55. Niño Martín V, Pérez Castrillón JL. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *Rev Esp Enf Metab* 2008;17:1-4.
  56. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.

57. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Stähelin HB, Dick W, Carpenter MG, Adkin AL, et al. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006;17:656-63.
58. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporosis Int* 2009;20:315-22.
59. Bergman GJD, Fan T, Sen SS, Jansen JP. Cost-effectiveness of once weekly alendronate plus vitamin D3 5,600 IU combination therapy in the prevention of fractures in postmenopausal women with history of vertebral fractures in the Netherlands. *Osteoporos Int* 2008;19 (Suppl 1): S170.
60. Quesada Gómez J. Deficiencia de vitamina D. En: *Osteoporosis. Prevención y tratamiento*. Roux C, Vellas B, eds., Barcelona: Glosa Ediciones 2000;47-64.
61. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
62. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:383-8.
63. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res* 2008;127:256-62.
64. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8-28.
65. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491-9.
66. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006;147:5542-8.
67. Banerjee P, Chatterjee M. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs-a brief overview. *Mol Cell Biochem* 2003;253:247-54.
68. Masuda S, Jones G. Promise of vitamin D analogues in the treatment of hyperproliferative conditions. *Mol Cancer Ther* 2006;5:797-808.
69. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135:2739-48.
70. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.
71. Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin* 2005;21:579-86.
72. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7.
73. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
74. Liu PT, Krutzik SR, Modlin RL. Therapeutic implications of the TLR and VDR partnership. *Trends Mol Med* 2007;13:117-24.
75. O'Neill LA. How Toll-like receptors signal: what we know and what we don't know. *Curr Opin Immunol* 2006;18:3-9.
76. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:793-8.
77. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137-42.
78. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-8.
79. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
80. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
81. Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, Willett WC, Hollis BW, Giovannucci EL. A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1120-9.
82. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-6.
83. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-11.
84. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:423-30.
85. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:179-94.
86. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-65.
87. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
88. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-9.
89. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
90. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-9.
91. Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1363-70.
92. Resch H, Walliser J, Phillips S, Wehren LE, Sen SS. Physician and patient perceptions on the use of vitamin D and calcium in osteoporosis treatment: a European and Latin American perspective. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1227-37.

**Jódar Gimeno E**

En nombre de los componentes del I Foro Multidisciplinar en el Manejo del Paciente con Alto Riesgo de Fractura Osteoporótica\*

# Conclusiones consensuadas del I Foro Multidisciplinar en el Manejo del Paciente con Alto Riesgo de Fractura (ARF) Osteoporótica

Correspondencia: Esteban Jódar Gimeno - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Quirón - Diego de Velázquez, 2 - Pozuelo de Alarcón - Madrid  
Correo electrónico: ejodar.mad@quiron.es

## Resumen

Los días 12 y 13 de febrero del presente año se celebró en Madrid el primer Foro de Alto Riesgo de Fractura coordinado por el Prof. Díaz Curiel con el auspicio de la SEIOMM y con el patrocinio de Nycomed.

Alrededor de 100 especialistas en reumatología, traumatología, rehabilitación, geriatría, unidades de metabolismo óseo, medicina interna y endocrinología discutieron, desde una visión multidisciplinar, las presentaciones preparadas por los coordinadores de los grupos, basadas en la revisión de los datos publicados y que habían sido previamente discutidas en dos reuniones por los miembros del comité científico.

Con las consiguientes dificultades para abordar un tema tan complejo, se desarrolló un documento consensuado para plasmar la realidad clínica y multidisciplinar del concepto "alto riesgo de fractura osteoporótica" cuyo extracto se presenta aquí resumido con el fin de recoger las visiones desde las diversas especialidades implicadas en el manejo de la enfermedad en nuestro país de este tipo de paciente de riesgo.

## \* Comité Científico y Expertos Participantes

Coordinador del Comité Científico: **Díaz Curiel M (Madrid)**

Coordinador Grupo de expertos de Traumatología: **Gaeiro Rey JM (La Coruña)**

**Calvo Crespo E (Madrid), Carpintero Benítez P (Córdoba)**

Grupo de expertos de Reumatología: **Carreño Pérez L (Madrid) Coordinador; Torrijos Eslava A (Madrid); Del Pino Montes J (Salamanca)**

Grupo de expertos de Rehabilitación: **Martínez Rodríguez E (Madrid) Coordinadora; Miguens Vázquez X (Lugo)**

Grupo de expertos de Geriatría: **Molina Hernández MJ (Madrid)**

Grupo de expertos de Especialistas en Hueso: **Sosa Henríquez M (Las Palmas de Gran Canaria) Coordinador; Jódar Gimeno E (Madrid); Moro Álvarez MJ (Madrid)**

## Consensual conclusions of the I Multidisciplinary Forum on the management of patients with High Risk of osteoporotic Fracture (HRF)

### Summary

On the 12th and 13th of February this year the first Forum on High Risk of Fracture was held in Madrid, coordinated by Prof. Díaz Curiel under the auspices of SEIOMM, and with the sponsorship of Nycomed. Around 100 specialists in rheumatology, traumatology, rehabilitation, geriatrics, units of bone metabolism, internal medicine and endocrinology discussed, from a multidisciplinary perspective, the presentations prepared by the group coordinators based on the review of data published and having been previously discussed in two meetings by the members of the scientific committee.

With the difficulties consequent to tackling such a complex theme, a consensus document was developed to reflect the clinical and multidisciplinary reality of the concept of "high risk of osteoporotic fracture". An extract of this document is presented here in summary, with the aim of bringing together the views from the different specialisms involved in the management of disease in this type of at risk patient in our country.

### Introducción

En las últimas décadas se ha producido un importante avance en los conocimientos relacionados con la osteoporosis fruto de los cuales es, entre otros hechos, la definición operativa desde el año 2000 de la Conferencia de Consenso del *National Institute of Health* de los Estados Unidos<sup>1</sup> que la define como una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que provoca un incremento en el riesgo de fractura. Esta misma definición ya pone de manifiesto que la baja densidad mineral ósea, en base a la que se venía diagnosticando la enfermedad, es sólo uno de los múltiples factores de riesgo que se asocian al desarrollo de fracturas osteoporóticas. Esto nos permite explicar que las fracturas pueden aparecer en sujetos sin criterios densitométricos de osteoporosis y, a la inversa, que muchos pacientes con criterios densitométricos de osteoporosis no sufren fracturas.

Entre estos factores de riesgo de fractura, el sexo femenino, la mayor edad, la delgadez, la presencia de fracturas previas vertebrales o no vertebrales, la baja masa ósea o la presencia de enfermedades o tratamientos adversos para el hueso (artritis reumatoide o tratamiento con corticoides por ejemplo) han sido consistentemente identificados en diferentes estudios, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica<sup>1-11</sup>. Esto ha permitido el desarrollo de modelos que integran la información de diferentes factores de riesgo independientes para el desarrollo de fractura osteoporótica con las que calcular el riesgo absoluto de fractura en los próximos años<sup>10,11</sup>. Esta información sobre el riesgo absoluto de fractura en los próximos 5 ó 10 años ha recibido importantes críticas por su imprecisión en algunas poblaciones pero, desde

luego, supone un avance a la hora de dar un valor absoluto que es mucho más informativo para los pacientes y para médicos no expertos en osteoporosis que conceptos como el *T-score*, el gradiente de riesgo o el riesgo relativo. También permiten estas fórmulas el cálculo de los umbrales en los que determinadas intervenciones diagnósticas –por ejemplo solicitar una densitometría– o terapéuticas –iniciar un determinado tratamiento– resultan coste-efectivas.

Según recientes estudios, se estima que en nuestro país existen actualmente 2.500.000 de mujeres osteoporóticas y unos 500.000 hombres, contabilizándose 90.000 fracturas de cadera, 500.000 vertebrales y 150.000 fracturas de Colles anuales. Los costes estimados, sólo en el ámbito hospitalario, rebasan los 120 millones de euros. Son especialmente llamativos hechos como que sólo el 15% de las mujeres que tienen osteoporosis en España están siendo tratadas, o que casi el 50% de las personas que sufrieron fracturas de cadera o muñeca, no recibieron un tratamiento anti-osteoporótico tras dicha fractura. Se hace por lo tanto necesario definir algunos perfiles de riesgo que se asocian a una mayor probabilidad de presentar fracturas osteoporóticas.

### Material y método

Los días 12 y 13 de febrero del presente año se celebró en Madrid el primer Foro de Alto Riesgo de Fractura auspiciado por la SEIOMM y con el patrocinio de Nycomed. Unos 100 especialistas en Reumatología, Traumatología, Rehabilitación, Geriátrica, Unidades de Metabolismo Óseo, Medicina Interna y Endocrinología discutieron, desde una visión multidisciplinar, el perfil de riesgo desde cada una de sus especialidades.

Tabla 1. Perfil de Alto Riesgo de Fractura (ARF). Grupo de Traumatología y Cirugía Ortopédica

<b>En pacientes con fractura previa. Uno o más de:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de <math>\geq 2</math> fracturas vertebrales</li> <li>• Presencia de <math>\geq 2</math> fracturas no vertebrales que aumentan el riesgo de fracturas osteoporóticas subsiguientes</li> <li>• Presencia de una fractura vertebral y una de las no vertebrales que aumentan el riesgo de fracturas osteoporóticas subsiguientes</li> <li>• Existencia de una fractura de cadera</li> <li>• Presencia de una fractura vertebral o una fractura no vertebral que aumente el riesgo de fractura osteoporótica subsiguiente asociada a la disminución de una desviación estándar en la puntuación T a nivel de la cadera con respecto a controles de misma edad y sexo en pacientes de <math>&gt; 70</math> años</li> <li>• Un paciente con fractura por fragilidad y una DMO en cadera <math>&lt; -3</math> DE debe ser considerado como de ARF</li> </ul>
<b>En pacientes con Artritis Reumatoide. Uno o más de:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres postmenopáusicas (especialmente con más de 65 años)</li> <li>• DMO similar al riesgo de osteoporosis postmenopáusica</li> <li>• Tratada con corticoides a dosis superiores a 15 mg/día</li> <li>• Índice de discapacidad alto</li> <li>• Enfermedad extendida</li> <li>• Poca actividad física</li> </ul>
<b>En pacientes sin fractura previa. Dos o más de:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad <math>&gt; 70</math> años</li> <li>• DMO en cadera <math>&lt; -3</math> DE</li> <li>• Existe más de un factor de riesgo mayor (antecedentes paternos de fractura osteoporótica, artritis reumatoide, consumo de corticoides a dosis <math>&gt; 7,5</math> mg/día durante más de 3 meses, menopausia precoz)</li> <li>• Insuficiencia de vitamina D (<math>&lt; 30</math> ng/ml)</li> <li>• Caídas: Deben ser tenidas en cuenta sólo como factor desencadenante de la fractura osteoporótica y no intrínsecamente como definidor de ARF</li> </ul>

Los integrantes del comité científico, en dos reuniones previas en los meses anteriores discutieron tanto el objeto del Foro –la identificación de perfiles de alto riesgo de fractura (ARF)–, la metodología a emplear –revisiones de las evidencias publicadas– y las presentaciones introductorias que se harían en la primera parte del Foro.

Tras las presentaciones de los coordinadores de los grupos, los asistentes al foro se agruparon según las áreas de trabajo: Traumatología, Reumatología, Rehabilitación y Geriátrica y Unidades de Metabolismo Óseo donde discutieron las evidencias presentadas y se alcanzó un consenso dentro de cada grupo. Finalmente, ya en una sesión general, se discutieron los acuerdos alcanzados por cada uno de los grupos y se alcanzó un consenso general que es el que se expone en este artículo.

## Perfiles de alto riesgo de los Grupos de Trabajo

### Traumatología y Cirugía Ortopédica

El Grupo de Expertos de Cirugía Ortopédica y Traumatología señaló que aunque no se dispone de una definición clara del perfil exacto y estándar de lo que es el ARF, sí que se podría identificar satisfactoriamente en la práctica clínica diaria a estas personas. Se propuso la estratificación de los factores de riesgo en dos grandes grupos: los claves (edad, esperanza de vida, fractura osteoporótica prevalente y masa ósea) y los importantes (independientes de la masa ósea, concentraciones de vitamina D y caídas). Una edad superior a los 70 años se tomó como punto de corte en el que el riesgo de fractura poblacional se eleva claramente en las cohortes evaluadas. La presencia de fractura prevalente es, evidentemente, uno de los

factores de más peso en la actividad diaria de esta especialidad. Ocurre además, que el riesgo de re-fractura tras una fractura osteoporótica, no solo es elevado sino que este riesgo es precoz, apareciendo estas fracturas subsecuentes en los primeros meses tras la fractura índice. Los componentes del grupo establecieron que la presencia de  $\geq 2$  fracturas vertebrales, ó  $\geq 2$  fracturas no vertebrales suponían *per se* ARF. También se consideró ARF los sujetos con fractura de cadera por su elevado riesgo de refractura. En cuanto a la masa ósea, se estimó que una densidad mineral ósea (DMO) expresada como *T-score* inferior a -3 en la cadera también suponía ARF. Otro factor recogido por este grupo fue la insuficiencia en vitamina D, considerándose los pacientes insuficientes en vitamina D (25(OH) vitamina D < 30 ng/ml) mayores de 70 años con más de una fractura vertebral y/o más de una fractura no vertebral también de ARF. Por último, se recogió también la importancia de las caídas (desencadenantes del 90% de las fracturas de cadera). Los perfiles de pacientes de ARF de este grupo se recogen en la Tabla 1.

También se valoraron positivamente las nuevas herramientas o sistemas de valoración (FRAX®, Fracture Index®, FRAMO® y el Q-Fracture®) que ayudan al clínico a combinar, cualificar y cuantificar estos factores de riesgo.

Sobre el manejo del paciente con alto riesgo de fractura, se sugieren cuatro tipos de medidas a tomar:

1. Corrección de factores de riesgo modificables.
2. Establecimiento de medidas no farmacológicas (garantizar aporte protéico-calórico adecuado, aporte de calcio, repleción de niveles de vitamina D).
3. Fijar medidas farmacológicas (con bisfosfonatos y/o PTH o su fragmento anabólico con eficacia antifracturaria no vertebral; tratamiento secuencial con PTH o su fragmento anabólico + fármaco antirresortivo con eficacia antifracturaria no vertebral de mantenimiento).
4. Adopción de medidas de prevención de caídas.

### Reumatología

Este grupo de expertos ha clasificado los factores de riesgo que se asocian de forma más consistente con el incremento de fracturas en sus pacientes en tres grupos: *Claves* (edad superior a los 70 años; antecedentes de fractura previa por fragilidad, vertebral o de cadera, ingesta de glucocorticoides  $\geq 7,5$  mg/día durante tres o más meses y DMO (*Tscore*) < -3), *Importantes* (antecedentes maternos de fractura de cadera, índice de masa corporal bajo (IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>), caídas frecuentes en personas de edad avanzada, mediciones bajas de actividad y función física) y *Moderados* (niveles de 25 (OH) vitamina D < 30 ng/ml, algunos factores nocivos relacionados con el estilo de vida (tabaquismo, ingesta excesiva de alcohol, sedentarismo o consumo excesivo de café). Sus propuestas consensuadas de valoración del ARF en base a edad y factores de riesgo clínicos se recogen en la Tabla 2.

Este grupo señaló también la importancia de

una historia clínica y un examen físico completos y un estudio básico para descartar causas secundarias de osteoporosis (hematoquímica con creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, TSH, T4 libre, 25(OH) vitamina D y calcio en orina) además de la medida de DMO y una radiología lateral de columna. También resaltaron los componentes de este grupo la utilidad de algoritmos que estiman el riesgo individual de fractura osteoporótica, como el FRAX® o el QFracture® ya mencionados.

Una de las aportaciones más significativas de este grupo ha sido la identificación de subgrupos de pacientes reumatológicos con ARF por la presencia de enfermedades de su especialidad que condicionan ARF osteoporótica de las que la artritis reumatoide es el representante más relevante. Finalmente, los miembros de este grupo proponen que se establezcan recomendaciones sobre indicación de tratamiento farmacológico de acuerdo con la valoración del riesgo; además, señalan que en pacientes con alto riesgo de fractura vertebral o de cadera es preciso instaurar directamente el tratamiento farmacológico, por lo que no está justificada la demora. En cada paciente hay que identificar e intentar corregir, si es posible, factores de riesgo y comorbilidades implicadas en la osteoporosis, emplear consejos generales de promoción de la salud, recomendar suplementos de calcio (1.500 mg/día) y vitamina D (800 UI/día) además de un tratamiento específico: En pacientes sin fracturas se puede considerar bisfosfonatos o anabólicos (PTH o teriparatida (TRPT)); en pacientes con fracturas anabólicos: PTH/TRPT preferentemente seguidos de bisfosfonatos.

### Rehabilitación y Geriatría

Los integrantes de este grupo recalcaron la ausencia de consensos nacionales o internacionales que permitan definir actualmente el concepto ARF. No obstante se señalaron los criterios fijados por Hamann & Lane, que identifican como pacientes con ARF a aquellos que cumplen al menos una de las siguientes condiciones: Presencia de fracturas osteoporóticas previas, acumulación de múltiples factores de riesgo de fracturas (causas secundarias crónicas de osteoporosis, hábito corporal frágil, antecedentes de fracturas osteoporóticas o aumento riesgo de caída por limitaciones físicas), fracaso (evaluado mediante dos criterios: aparición de fractura durante el tratamiento o pérdida de DMO) o intolerancia a tratamiento previo, destacándose por parte de estas especialidades la edad avanzada, los factores esqueléticos, la fractura previa por fragilidad, las caídas, el bajo índice de masa corporal, el tratamiento con corticoides y la inactividad física.

También los integrantes de este grupo identificaron, entre su práctica clínica habitual, la presencia de algunas enfermedades o condiciones donde se pueden identificar pacientes con ARF. Entre ellos destacan los sujetos con osteoporosis neurogénica: lesión medular, ictus, esclerosis múltiple, traumatismo craneo-encefálico y enfermedad de

Tabla 2. Perfil de Alto Riesgo de Fractura (AFR). Grupo de Reumatología

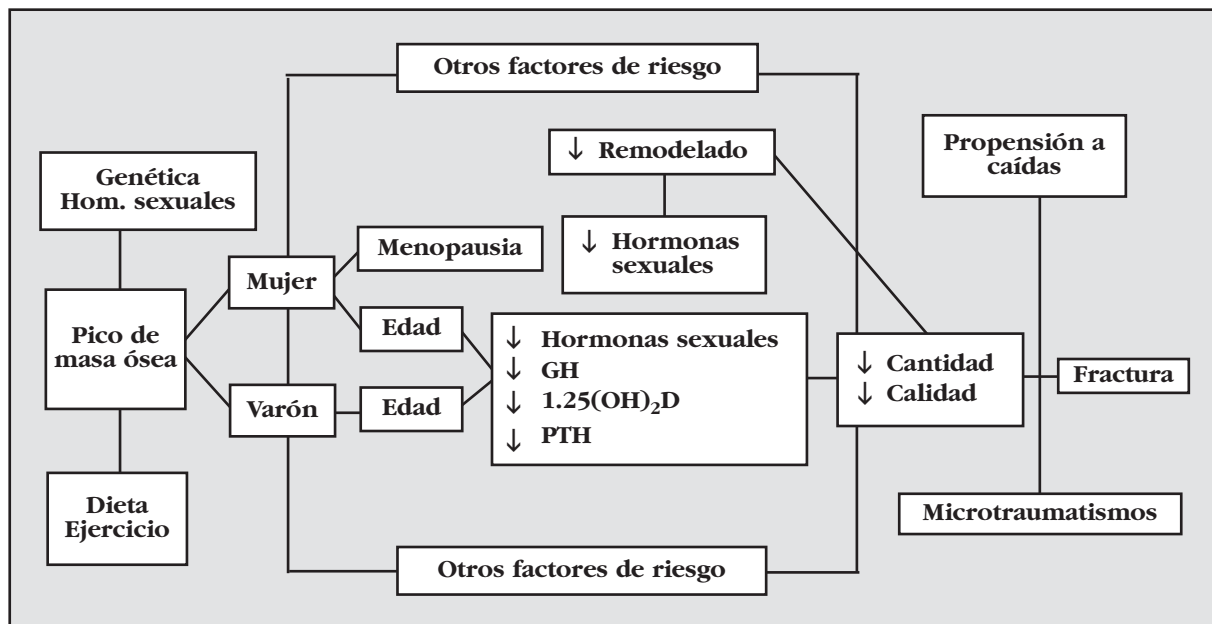
<b>Factores asociados a ARF:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada &gt; 70 años</li> <li>• Fractura por fragilidad previa (sintomática o asintomática)</li> <li>• DMO baja &lt; 3 DE</li> <li>• Antecedente materno de fractura de cadera</li> <li>• Toma de corticoides (<math>\geq 7,5</math> mg/día durante más de 3 meses)</li> <li>• Bajo peso (IMC &lt; 19 kg/m<sup>2</sup>)</li> </ul>
<b>Situaciones especiales y comunes en pacientes reumatológicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades inflamatorias crónicas con actividad persistente</li> <li>• Polimialgia reumática y/o arteritis de células gigantes</li> <li>• Trasplante (distinguiendo entre el pretrasplante y el postrasplante)</li> <li>• Utilización frecuente de tratamientos que inducen osteoporosis</li> </ul>
<b>ARF en pacientes con enfermedades reumatológicas</b>
<p><b>Osteoporosis esteroidea:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis diaria de corticoides superior a 15 mg</li> <li>• Tiempo de tratamiento superior al año</li> </ul> <p><b>Artritis reumatoide:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres postmenopáusicas (especialmente con más de 65 años)</li> <li>• DMO similar al riesgo de osteoporosis postmenopáusica</li> <li>• Tratada con corticoides a dosis superiores a 15 mg/día</li> <li>• Índice de discapacidad alto</li> <li>• Enfermedad extendida</li> <li>• Poca actividad física</li> </ul> <p><b>Espondilitis anquilosante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente con una enfermedad de más de 10 años de evolución</li> <li>• Varón &gt; 30 años, tratado con corticoides</li> <li>• Acusada pérdida de DMO en los 5 primeros años, con una enfermedad extendida</li> <li>• Episodios de lumbalgia en los 6 últimos meses</li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal asociada</li> </ul> <p><b>Lupus eritematoso sistémico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujer postmenopáusica, con una enfermedad de larga evolución</li> <li>• Inicio después de los 30 años</li> <li>• Poco expuesta al sol</li> <li>• Utiliza filtros solares,</li> <li>• DMO baja en cadera</li> </ul> <p><b>Esclerosis sistémica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 50 años</li> <li>• Mujer</li> <li>• Menopausia precoz</li> <li>• Índice de masa corporal &lt; 25</li> <li>• Uso de corticoides sistémicos</li> </ul> <p><b>Polimialgia reumática/arteritis de células gigantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 60 años</li> <li>• Limitación funcional (poca actividad física)</li> <li>• Uso de corticoides sistémicos (dosis acumulada elevada)</li> <li>• Disminución de la fuerza</li> <li>• DMO reducida</li> </ul>

Tabla 3. Perfil de Alto Riesgo de Fractura (ARF). Grupo de Geriátría

<b>Factores asociados a ARF: A mayor número de factores, mayor riesgo:</b>
<p>1. Edad: Dado que los pacientes son mayores de 75 años por definición y en la práctica, casi todos mayores de 80 años, éste es un factor de riesgo siempre presente en nuestra práctica clínica diaria, por lo que cualquier otro de los factores que señalemos va asociado a él.</p> <p>2. Baja Densidad Mineral Ósea (DMO): Dado el punto 1, una <i>T score</i> &lt; -2,5 en cadera es indicador de paciente de ARF.</p> <p>3. Fractura previa por fragilidad, ya sea vertebral (clínica o radiológica) o no vertebral (sobre todo cadera).</p> <p>4. Tratamiento con esteroides en dosis superior a 7,5 mg más de 3 meses.</p> <p>5. Ancianos con caídas: Se asocian a riesgo de fracturas numerosos factores relacionados con la caídas: caídas de repetición, alteración de la función neuromuscular de MMII (se propone test <i>Up and go</i> y test de velocidad de la marcha para su evaluación), alteración del equilibrio y mala visión. En estos pacientes se debe evaluar la presencia de fragilidad ósea, pues el riesgo de fractura es mucho mayor cuando las caídas se asocian a osteoporosis (realizar radiografía lateral columna dorsolumbar y, si es preciso, densitometría).</p> <p>6. Ancianos frágiles: Son ancianos de riesgo para caídas y osteoporosis. Son muy frecuentes en la práctica diaria del geriatra. Son pacientes con bajo peso, malnutrición, sarcopenia, inestabilidad, fatigabilidad, inactividad. Pacientes con estas características deben evaluarse en relación al riesgo de fractura y teniendo en cuenta la situación general del paciente, plantearse qué pruebas diagnósticas y qué actitud terapéutica es la más adecuada.</p> <p>7. Otros factores de riesgo: Patologías frecuentes en Geriátría que también se asocian a ARF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demencia, sobre todo estadios moderados con vagabundeo y otros trastornos de conducta</li> <li>• Enfermedad de Parkinson de larga evolución</li> <li>• Pacientes con ictus</li> </ul> <p>También hay tratamientos farmacológicos que parecen asociarse a caídas o que favorecen la fragilidad ósea:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticomiciales, sobre todo fenitoína, primidona</li> <li>• Benzodiazepinas de acción prolongada</li> <li>• Neurolépticos</li> </ul>
<b>Situaciones especiales y comunes en pacientes de Rehabilitación y Geriátría</b>
<p>1. Lesión medular: (sobre todo en los dos primeros años).</p> <p>2. Accidente cerebrovascular: Muestra un patrón osteoporótico específico, con predominio en el lado hemipléjico y más intenso en miembros superiores. Concurren numerosos factores de riesgo de caída (el 73% sufren al menos una caída en los primeros 6 meses tras el ictus) y están sometidos a tratamientos que pueden favorecer un aumento del riesgo de fracturas (anticoagulantes, fármacos anticomiciales). Se aconseja su tratamiento de forma precoz.</p> <p>3. Esclerosis múltiple: Debe ser considerada por sí misma como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de osteoporosis, además de asociarse a otros factores de riesgo como el inmovilismo, aumento del número de caídas, el uso continuado de corticoides y la insuficiencia de vitamina D.</p> <p>4. Enfermedad de Parkinson: El riesgo de fractura de cadera es de 5 a 10 veces mayor (siendo éste más significativo a partir del quinto año del diagnóstico). Los pacientes con osteoporosis y Parkinson de <math>\geq 6</math> años de evolución con alto riesgo de caída y bajo IMC pueden ser considerados como de ARF.</p> <p>5. Pacientes con traumatismo craneo-encefálico: Muestran un mayor riesgo de fracturarse, acumulando habitualmente numerosos factores predisponentes que favorecen la pérdida de masa ósea y caídas.</p> <p>6. Pacientes con amputación de miembros inferiores: Con diversos factores que facilitan la pérdida de masa ósea y favorecen las caídas, aunque aún no se ha podido definir cuál es su perfil de ARF.</p> <p>7. Ancianos: En general, muestran una mayor incidencia y concurrencia de factores de riesgo de baja DMO y caídas, asociados con un aumento de la tasa de fractura de cadera, tales como la edad avanzada, las fracturas previas por fragilidad, la evidencia radiológica de deformidad vertebral, la disminución de altura o cifosis torácica, el bajo IMC, las caídas, la pluripatología (incluyendo enfermedades de alto riesgo de fracturas como el ictus), la utilización de tratamientos farmacológicos de riesgo (esteroides, anticomiciales), los niveles inadecuados de vitamina D, la ingesta inadecuada de calcio, la fragilidad y la disminución de actividad física.</p> <p>8. Anciano frágil: Presencia de al menos 3 de 5 de los siguientes factores: pérdida de peso (&gt; 4,5 kg en un año), fatigabilidad subjetiva, debilidad, lenta velocidad de marcha y baja actividad física. Tienen aumento del riesgo de fracturas de cadera y de caídas. Si presenta osteoporosis confirmada por densitometría, hay que iniciar el tratamiento farmacológico.</p>



Figura 1. Factores implicados en el desarrollo de fracturas osteoporóticas



Parkinson. También se señalan los sujetos con 3 ó más caídas en el último año como subsidiarios de estudio para despistar la presencia de osteoporosis. Destacaron también los componentes de este grupo que una parte importante de sus pacientes se encuentran ya en prevención secundaria o terciaria por haber sufrido fracturas y sus secuelas; no obstante también este grupo reconoció el avance que puede suponer el empleo de algunas escalas de cálculo de riesgo de fractura osteoporótica como FRAX® y la OST-T, aun con sus limitaciones.

### Unidades de Metabolismo Óseo

Las Unidades de Metabolismo Óseo se caracterizan por su especialización y multidisciplinaridad, son un referente en el abordaje de la osteoporosis y la prevención de fracturas. En este grupo se puso de manifiesto que hoy en día no es posible definir de una manera inequívoca, indiscutible y reproducible lo que es alto riesgo de fractura puesto que difícilmente se puede establecer una jerarquía y peso específico de los muy diversos determinantes conocidos del riesgo de fractura (Figura 1).

La principal limitación para definir el ARF surge de la dificultad de establecer qué es alto riesgo de fractura. Incluso, las distintas guías de referencia (como la de la SEIOMM, NICE o la NOF) no logran fijar una definición de ARF. Y es que el mecanismo de producción de las fracturas es multifactorial, lo que reduce considerablemente las posibilidades de definición del ARF puesto que no es conocido cuántos de estos factores de riesgo y en qué grado son necesarios para determinar el alto riesgo de fractura.

Este grupo citó diversas escalas de riesgo transversales más comúnmente utilizadas como el Fracture Index®, el OST®, el FRAMO®, el NOF®, el ORAI®, el SCORE®, el ABONE® y más recientemente, el FRAX® o el Q-fracture®. Sobre el FRAX® se señaló que si bien hace una aproximación prometedora y sencilla al problema, resulta inexacta y con claras limitaciones metodológicas (no recoge las caídas, factores tales como la gradación del consumo de tabaco o de alcohol); además, el punto de corte es arbitrario y no está basado en evidencias científicas, es independiente en cada país y fija una inevitable asociación del costo/beneficio. De hecho, en la práctica diaria, la escala FRAX® se utiliza con frecuencia para suspender tratamientos en pacientes de bajo riesgo. En relación al QFracture®, se indica que esta escala también presenta inexactitudes y limitaciones, puesto que no recoge fracturas previas ni tiene en cuenta antecedentes familiares; del mismo modo, se detecta una ausencia de un punto de corte, que también es arbitrario e independiente en cada país.

Desde el Grupo de Metabolismo Óseo y Medicina Interna también se apuntó que la única estimación objetiva de alto riesgo publicada es para una base de datos concreta (la empleada en el QFracture®), que sitúa el percentil 90 de riesgo absoluto de fractura de esa cohorte en el 8,75% a 10 años en mujeres y el 2,11% en varones, pero no hay datos que avalen la aplicabilidad de estos hallazgos a España u otros países. No obstante, se recogió que todos tenemos una percepción subjetiva de lo que es "alto riesgo"; y es que los factores de riesgo que conducen a este concepto están perfectamente establecidos siendo sus valores de

Tabla 4. Perfil de Alto Riesgo de Fractura (AFR). Grupo de Unidades de Metabolismo Óseo

<b>Muy relevantes, de primer nivel:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 70 años</li> <li>• DMO (<i>T-score</i>) en cuello femoral &lt; -3</li> <li>• La existencia previa de al menos 2 fracturas vertebrales ó 1 fractura de cadera</li> </ul>
<b>Relevantes, de segundo nivel:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más de 2-3 caídas al año</li> <li>• Uso de corticoides orales a dosis de 7,5 mg/día, durante al menos 3 meses</li> <li>• IMC &lt; 19 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Antecedentes familiares de fractura de cadera</li> <li>• Consumo de tabaco &gt; 10 cigarrillos/día</li> </ul>

riesgo relativo conocidos. Es más, se asume que las escalas de riesgo existentes, especialmente el FRAX® y el Qfracture®, son herramientas útiles para emplearlas en un contexto de valoración global e individual de cada paciente.

En cualquier caso, una muy baja DMO (*T-score* < -3) puede ayudar a definir un alto riesgo de fractura, pero siempre y cuando se asocie con otras variables de riesgo incrementado como la edad > 70 años, la ingesta de corticoides a dosis > 7,5 mg/día, menopausia precoz, caídas frecuentes, presencia previa de al menos una fractura vertebral, antecedentes familiares de fractura,...

### Conclusiones

Para los médicos implicados en el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis es absolutamente necesario y prioritario definir a aquellos pacientes que tienen más riesgo de fracturarse, puesto que este evento tiene unas graves repercusiones clínicas y socioeconómicas. Partiendo de esta realidad, este foro ha pretendido hacer una aproximación al problema de la definición del ARF, con la intención de marcar un punto de partida que permita, al menos, definir las necesidades que deben cubrirse desde el campo experimental en los próximos años. En cualquier caso, contar en un mismo foro a reumatólogos, traumatólogos, internistas, rehabilitadores, geriatras y especialistas del hueso para compartir sus percepciones es ya, de por sí, un éxito.

En conclusión, aunque con los datos disponibles no es posible definir un perfil de alto riesgo de fractura cuantificable a partir de factores de riesgo, la edad avanzada, los antecedentes personales y familiares de fractura, así como la masa ósea muy baja, entre otros, contribuyen significativamente a este riesgo incrementado, aunque cada especialidad implicada en el manejo de la patología tiene una visión distinta en función de las características de los pacientes que atiende.

### Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
2. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp 2008;208(Supl 1):1-24.
3. Comité de Expertos de la SEIOMM. Guías de Práctica Clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Rev Osteopor Metab Min 2009;1:53-60.
4. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: A review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137:529-41.
5. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int 2007;18:1033-46.
6. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. Osteoporos Int 8 1998;10:S001-80.
7. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008;19:399-428.
8. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int 2001;12:519-28.
9. Albrand G, Muñoz F, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. Bone 2003;32:78-85.
10. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 2008;19:385-97.
11. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. BMJ 2009; 339: b4229.

## Codificación de fracturas de cadera

### Codification of hip fractures

Sr. Director:

La fractura de la extremidad proximal del fémur, conocida también como fractura de cadera, constituye la complicación clínica más grave de la osteoporosis<sup>1</sup>, condicionando un aumento tanto de la morbilidad como de la mortalidad de los pacientes que la sufren<sup>2,4</sup>. Prácticamente todas las fracturas de cadera ingresan en los hospitales, y allí son mayoritariamente intervenidas quirúrgicamente<sup>5</sup>. Desde hace muchos años, en todos los hospitales de nuestro país se aplica un sistema de codificación de las enfermedades, basado en la clasificación internacional de enfermedades, o CIE • 9 • 6. Tanto en la Historia Clínica como en las bases de datos de los archivos hospitalarios se aplican estos códigos.

Podría pensarse que la recogida de datos epidemiológicos sobre las fracturas de cadera es sencilla, ya que al ingresar prácticamente todas en los hospitales, serían fácilmente identificables<sup>7</sup>. Sin embargo, creemos que en la realidad esto no ocurre, y que es posible que se esté perdiendo información sobre la prevalencia real tanto de las fracturas de cadera como de la osteoporosis y las fracturas vertebrales, porque la actual codificación permite muchas opciones.

Así por ejemplo, una fractura de cuello de fémur en una anciana de 80 años que cae al suelo al resbalar, si se recoge el resbalón como causa de la caída se codificará como E885.9, y si no se especifica cómo se produjo la fractura se usa el código E887, "fractura con causa no especificada". Sin embargo, si el facultativo considera que la fractura es consecuencia de la osteoporosis, la misma fractura podría ser codificada como 733.14, "fractura patológica de cuello de fémur", debiendo estar precedida por el código 733.00 que corresponde a "osteoporosis no especificada". Vemos, por lo tanto, que la misma fractura puede ser codificada de 3 maneras diferentes y todas ellas correctas.

La misma confusión puede observarse en el caso de la fractura vertebral, que puede ser codificada de nuevo como 733.00 ("osteoporosis") y después 733.13, "fractura patológica de vértebras". Sin embargo, si el clínico indica sólo fractura vertebral y no especifica la existencia de una osteoporosis, el código que le correspondería es el 805.8 ("fractura vertebral no especificada, cerrada"). Para completar la confusión, también se codifica como 733.00, y, por lo tanto, se considera "osteoporosis" cuando en el informe clínico se recogen los términos vértebra adelgazada, degeneración cuneiforme de la vértebra, o vértebra cuneiforme, los cuales, posiblemente,

estarían mejor recogidos como fracturas vertebrales. Finalmente, si se recoge como diagnóstico "osteoporosis", ésta puede codificarse como 733.00 ("osteoporosis no especificada"), 733.01 ("osteoporosis senil"), 733.02 ("osteoporosis idiopática"), 733.03 ("osteoporosis por desuso") y 733.09 ("otras").

En esta carta al Director hemos querido llamar la atención sobre el hecho de que, probablemente, existan muy diversas formas para codificar tanto la osteoporosis como las fracturas por fragilidad. Y ello nos lleva a la reflexión de que, en el momento de realizar un estudio epidemiológico sobre cualquiera de estos procesos en un ámbito hospitalario, debe tenerse en cuenta todas y cada una de las posibilidades existentes para codificar los procesos, porque de otra manera, con toda seguridad, se estarían perdiendo casos.

Por último, planteamos desde estas palabras la propuesta de intentar unificar entre los clínicos que la expresión diagnóstica utilizada alcance el mayor nivel de especificidad posible, de manera que, al codificar en las historias clínicas tanto las fracturas de cadera como las vertebrales, se obtenga el código único más preciso y específico entre los existentes.

**Manuel Sosa Henríquez, Emilio de Miguel Ruiz, Alberto Cantabrana Alutis, Abdón Arbelo Rodríguez, Antonia Rodríguez Hernández, Agustín García Bravo**

Grupo Canario de Trabajo en Osteoporosis

#### Bibliografía

1. Duque G, Demontiero O, Troen BR. Prevention and treatment of senile osteoporosis and hip fractures. *Minerva Med* 2009;100:79-94.
2. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513-21.
3. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastassiades T, Pickard L, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ* 2009;181:265-71.
4. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Loss of life years after a hip fracture. *Acta Orthop* 2009;80:525-30.
5. Sosa M, Segarra MC, Hernández D, González A, Limiñana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing* 1993;22:285-8.
6. CIE 9. Clasificación Internacional de las enfermedades. 9ª revisión Modificación Clínica. 6ª Edición. Información y Estadísticas Sanitarias 2008. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2008.
7. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. *Osteoporos Int* 2008;19:1139-45.

## Normas de publicación

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, es el órgano científico oficial de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Publicará artículos científicos sobre este campo en dos lenguas, español e inglés, con una periodicidad cuatrimestral, constituyendo el tercer número de cada año un número monográfico que recogerá las comunicaciones presentadas al congreso anual de la SEIOMM. Además se podrán publicar suplementos con carácter monográfico.

### Normas generales

- Todos los trabajos se presentarán en formato A-4
- Fuente: Arial
- Tamaño: 12 ptos.
- 30 líneas por página (a espacio y medio).
- En su primera página deberá constar: Título del trabajo. Nombre y apellidos del autor o autores con dos apellidos y el centro de trabajo de cada uno. Datos de contacto del autor que mantendrá la correspondencia: domicilio completo con código postal, teléfono, correo electrónico y fax.

### Tipos de artículos

**1. Originales:** Deben presentar trabajos de investigación sobre temas relacionados con el metabolismo mineral óseo en cualquiera de sus apartados: investigación básica, estudios epidemiológicos, clínicos... etc. En la primera página se mostrará el nombre de los autores con dos apellidos, el centro de trabajo de cada uno, la dirección y los datos de contacto del autor que mantendrá la correspondencia: domicilio completo con código postal, teléfono, correo electrónico y fax. Es aconsejable que el número de autores no supere los seis. A continuación debe presentarse un resumen, que debe ocupar un máximo de 1 folio y debe ir estructurado en los siguientes apartados: Fundamento, Material y Método, resultados y conclusiones. A continuación deben incluirse las palabras clave. El número de tablas y figuras debe de ser inferior a 6, conjuntamente. No es necesario que se presente el resumen en inglés. La revista cuenta con servicio de traducción. El número máximo de páginas no podrá exceder las 20, incluida la bibliografía, tablas y figuras. Es aconsejable que el número de citas bibliográficas no supere las 30.

**2. Notas clínicas:** Pueden presentarse artículos de investigación, con un contenido y extensión algo menor. El número máximo de autores es aconsejable que no pase de 5, con una extensión máxima de 15 páginas, incluidas las citas bibliográficas, que no deberían pasar de 15.

**3. Discusión de casos clínicos:** En este apartado se publicarán y discutirán aquellos casos clínicos que por su originalidad y curiosidad puedan tener interés para los lectores. El número máximo de

autores es de 4 y las citas bibliográficas no deberían pasar de 15. Con una extensión máxima de 15 páginas es aconsejable que estos casos se acompañen de una iconografía adecuada.

**4. Editoriales:** Serán encargadas por el Director de la Revista. Deben tener una extensión máxima de 3 páginas. El número de citas bibliográficas no debe exceder de 10 y podrá acompañarse de una tabla o una figura.

**5. Revisiones:** En este apartado se recogerán revisiones realizadas sobre un tema de actualidad sobre metabolismo mineral óseo. La extensión máxima del manuscrito no debe exceder las 20 páginas, incluyendo la bibliografía y el número máximo de autores no debe superar los 4. Es aconsejable consultar con la dirección de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral antes de remitir el original.

**6. Otros artículos especiales:** Podrán publicarse como artículos especiales, fuera de los apartados anteriores, aquellos documentos que sean considerados de interés por la dirección de la revista.

### Envío de artículos

Los manuscritos podrán ser remitidos por correo electrónico a la dirección [revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com](mailto:revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com) acompañando al artículo de una breve carta de presentación, en la que se resalten los aspectos que los autores consideren más importantes de cara a los revisores. Asimismo, si lo desean, podrán proponer al menos 3 posibles revisores externos, de quienes, además del nombre y apellidos, se debe incluir su correo electrónico y las razones por la que los autores consideran que pueden evaluar objetivamente el artículo. También podrán indicar aquellos revisores que no desean que evalúen el manuscrito, debiendo justificar también este dato, si bien su manejo será absolutamente confidencial por parte del equipo directivo de la Revista.

### Referencias bibliográficas

La bibliografía debe incluirse en el texto como números y referenciarse en el mismo orden en el que aparecen. Deben seguirse las normas Vancouver al respecto: El nombre de los seis primeros autores, seguido de et al (si superan este número), año; volumen: primera y última página.

### Dibujos, Tablas, Fotografías

Las imágenes e ilustraciones se enviarán en formatos compatibles (preferiblemente JPEG o TIFF) y con la resolución adecuada (300 ppp). Se citarán en el texto por orden de aparición y con la denominación de Figura nº o Tabla nº.

### Aceptación y publicación

La Revista seguirá el sistema de evaluación por pares, anónimos, y se compromete a tener evaluados e informados con una decisión los artículos que se remitan, en el plazo máximo de 45 días.



**Relación de empresas y laboratorios  
que han patrocinado este número::**

<b>Compañías</b>	<b>Producto</b>
Amgen	Institutional
Faes Farma	Bondenza®
Ferrer	Adrovanse®
Gebro Pharma/Novartis	Aclasta
Italfarmaco	Natecal D®
Medtronic	Institutional
MSD	Fosavance
Nycomed	Preotact®
Rovi	Osseor®
Servier	Protelos
Warner Chilcott	Acrel®
Warner Chilcott	Ideos®