

Volumen 3 · Número 2 · Abril-Junio 2011

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.org





Director

Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Presidente

Javier del Pino Montes

Vicepresidente

Josep Blanch Rubio

Secretaria

M^a Jesús Moro Álvarez

Tesorera

Carmen Valero Díaz de Lamadrid

Avda. Capitán Haya, 60 (1^a planta)
28020 Madrid

Tel: +34-917499512

Fax: +34-915708911

e-mail: seiommm@seiommm.org

<http://www.seiommm.org>

Edición



Avda. Reina Victoria, 47 (6^o D)
28003 Madrid

Tel./Fax 915 537 462

e-mail: 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

SUMARIO

Vol. 3 - Nº 2 - Abril-Junio 2011

73 EDITORIAL

La osteoporosis en Atención Primaria

Carbonell Abella C

77 ORIGINALES

Uso adecuado en Atención Primaria de los fármacos antirresortivos frente a la osteoporosis

Martínez Laguna D, Sancho Almela F, Cano Collado E, Gardeñes Morón JM, Morró i Pla J, Cos Claramunt FX

85 Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX[®] en una cohorte española

Del Río Barquero L, Tebé Cordomi C, Johansson H, Di Gregorio Marcon S, Estrada Sabadell D, Espallargués Carreras M

95 Estudio estructural mediante micro-CT en fémur de ratas Goto-Kakizaki, modelo experimental de diabetes tipo 2 sin sobrepeso

Pérez Castrillón JL, Riancho Moral JA, De Luis D, Caeiro Rey JR, Guede Rodríguez D, González Sagrado M, Ruiz Mambrilla M, Domingo Andrés M, Primo Martín D

101 NOTA CLÍNICA

Retos diagnósticos del metabolismo fosfocálcico en una misma paciente

Reyes García R, Triviño E, Quesada Charneco M

105 REVISIONES

Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG

Neyro Bilbao JL, Cano Sánchez A, Palacios Gil-Antuñano S

113 Fibromialgia y osteoporosis

Mateos Chaparro F, Valero Díaz de Lamadrid C, González Macías J

119 CARTA AL DIRECTOR

Evolución de la densidad mineral ósea tras una intervención de 15 años basada en el entrenamiento de fuerza progresivo

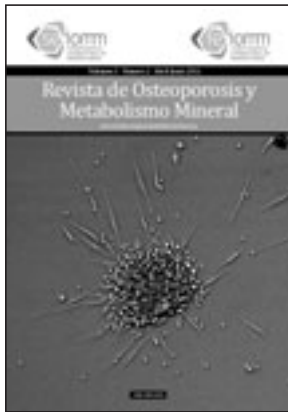
Pinsach P, Chulvi-Medrano I

Envío de originales:

revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com

Versión on-line:

<http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>

**Nuestra portada**

Colonia de células madre mesenquimales en expansión, procedentes de médula ósea humana.

Autores:

Antonio Casado Díaz, Raquel Santiago Mora y José Manuel Quesada

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
 José Ramón Caeiro Rey
 Javier Calvo Catalá
 M^a 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^a Jesús Gómez de Tejada Romero
 Jesús González Macías
 Emilio González Reimers
 Jenaro Graña Gil
 Silvana di Gregorio
 Daniel Grinberg Vaisman
 Nuria Guañabens Gay
 Roberto Güerri Fernández
 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^a Luisa Mariñoso Barba
 Guillermo Martínez Díaz-Guerra
 María Elena Martínez Rodríguez
 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 Moral
 Luis de Río Barquero
 Luis Rodríguez Arbolea
 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 Taberner

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saavedra Santana
 José María Limiñana Cañal

73 EDITORIAL

Osteoporosis in Primary Care
 Carbonell Abella C

77 ORIGINAL ARTICLES

Appropriate use in primary care of antiresorptive drugs against osteoporosis

Martínez Laguna D, Sancho Almela F, Cano Collado E, Gardeñes Morón JM, Morro i Pla J, Cos Claramunt FX

85 Evaluation of the absolute risk of fracture by means of tool FRAX[®] in a Spanish cohort

Del Río Barquero L, Tebé Cordomi C, Johansson H, Di Gregorio Marcon S, Estrada Sabadell D, Espallargués Carreras M

95 Structural study using micro-CT of the femur of Goto-Kakizaki rats, experimental model for non-overweight type 2 diabetes

Pérez Castrillón JL, Riancho Moral JA, De Luis D, Caeiro Rey JR, Guede Rodríguez D, González Sagrado M, Ruiz Mambrilla M, Domingo Andrés M, Primo Martín D

101 CLINICAL NOTE

Diagnostic challenges in the phosphorus calcium metabolism in a female patient

Reyes García R, Triviño E, Quesada Charneco M

105 REVIEWS

Bone metabolism regulation through RANK-RANKL-OPG system

Neyro Bilbao JL, Cano Sánchez A, Palacios Gil-Antuñano S

113 Fibromyalgia and osteoporosis

Mateos Chaparro F, Valero Díaz de Lamadrid C, González Macías J

119 LETTER TO THE EDITOR

Evolution of bone mineral density after a 15 year intervention based on progressive force training

Piti Pinsach P, Chulvi-Medrano I

La osteoporosis en Atención Primaria

Carbonell Abella C

Médico de Familia - Centro de Salud Vía Roma - Barcelona

La osteoporosis (OP) es una enfermedad crónica prevalente que constituye un problema de salud pública, con importante repercusión médica por la morbi-mortalidad que conlleva, y socio-económica por los gastos directos e indirectos que genera. Cabe esperar que, con los

cambios demográficos que se están produciendo y el envejecimiento poblacional, si no se interviene ahora en la práctica clínica, el número de pacientes que sufrirán al menos una fractura irá aumentando. Ésta es una enfermedad silente; a menudo no hay signos ni síntomas previos que nos alerten de su presencia hasta que acontece la fractura. Son estas fracturas las que dan relevancia clínica a la enfermedad: más de la mitad de las mujeres y un tercio de los varones experimentarán fracturas osteoporóticas a lo largo de su vida.

Dejada a su libre evolución sigue un curso crónico y progresivo, en el que la aparición de fracturas incrementa notablemente el riesgo de nuevas fracturas en otras localizaciones, con el deterioro consecuente en la calidad de vida de las pacientes. Pero tenemos una oportunidad para modificar este curso de la enfermedad, mediante medidas de prevención que eviten la pérdida de masa ósea y reduzcan el riesgo de fracturas y el tratamiento de los pacientes con OP con este mismo fin.

Cuando una patología alcanza la magnitud de la osteoporosis, es imprescindible la implicación de todos los profesionales de la salud para su abordaje. También los médicos de Atención Primaria, por su accesibilidad, la continuidad en la atención de los pacientes a lo largo de su vida, y la globalidad del cuidado.

La mayoría de los pacientes con osteoporosis deberían poder ser atendidos en Atención Primaria. Para ello, los médicos deben dotarse de conocimientos, habilidades y herramientas diagnósticas que permitan el correcto manejo de estos pacientes. Habrá determinadas circunstancias que aconsejarán la derivación del paciente al nivel especializado.

A menudo hay dificultad en saber cuál es la actuación más adecuada. En parte, esta dificultad en el manejo radica en que, dado el abordaje multidisciplinar, existen diversas guías de práctica clínica y recomendaciones de las distintas sociedades científicas.

Hay poca o ninguna duda en cuanto a prevención secundaria, es decir, ningún paciente con fractura osteoporótica debería salir de la consulta sin una valoración del riesgo de nuevas fracturas y un adecuado plan terapéutico farmacológico y no farmacológico. Mayor dificultad está en encontrar criterios uniformes a la hora de tratar en prevención primaria. Hasta hace poco nos basábamos únicamente en el valor de la puntuación T de la densitometría (DXA); actualmente se recomiendan abordajes con la valoración conjunta de la densitometría y los factores de riesgo clínicos, evaluando el riesgo absoluto de fractura en los próximos años. Toda esta dificultad en obtener criterios uniformes de evaluación e indicación de tratamiento son especialmente relevantes en Atención Primaria, donde la dificultad de acceso a las pruebas diagnósticas (fundamentalmente la densitometría ósea) supone la mayor traba. A la par, el gasto farmacéutico en tratamientos antirresortivos ha crecido notablemente en nuestro país.

En este número de la revista, Martínez y colaboradores analizan el grado de adecuación de la prescripción a las recomendaciones de la Guía para el manejo de la osteoporosis en Atención Primaria publicada por semFYC en el 2002. Actualmente, la aparición de la herramienta FRAX y el mejor conocimiento de la osteoporosis y de los diversos tratamientos hace que debamos replantearnos si persisten o hay que modificar las indicaciones de a quién tratar, durante cuánto tiempo, con qué fármaco, etc.

En los últimos años, distintos grupos de trabajo ha realizado estudios también en este sentido. Todos describen poblaciones bastante similares en las consultas de Atención Primaria de las distintas áreas geográficas: grupos de edad similar, alrededor de los 65 años, prevalencia de fractura previa en el 20-25%, e índice de masa corporal (IMC) también similar (superior a 26-27). Sin embargo, la variabilidad en cuanto a si se adecua las prescripciones o no a las recomendaciones son notables. En el trabajo de Martínez y cols. se observa un porcentaje de prescripción adecuada de bifosfonatos del 55%; en el 30% no se pudo determinar y en el 13,7% es inadecuada. Concluyen, por tanto, que en menos del 15% la prescripción podía considerarse inadecuada.

Este porcentaje resulta muy inferior al hallado en otros trabajos realizados en el territorio nacional con poblaciones de características similares. Arana Arri¹ encuentra que, del 26,8% de las pacientes no constaba en la historia ningún factor de riesgo y, sin embargo, recibían tratamiento. De las mujeres con prueba diagnóstica (60% del total) en el 42% estaban inadecuadamente tratadas, bien por exceso o por defecto. Y Amaya y cols.² concluyen que la prescripción es adecuada a las recomendaciones en sólo el 25,4% de los pacientes. En la publicación de Terol³, el 62% de los tratamientos no se adecuan a las guías de práctica clínica sin diferencias entre especialidades.

En el trabajo de De Felipe⁴ realizado en 212 mujeres tratadas con fármacos antirresortivos, en el 73,1% de los pacientes tratados no constaba la densitometría, y sólo el 51,8% cumplía criterios de tratamiento.

Finalmente, Zwart⁵ concluye que los médicos de Atención Primaria cumplen escasamente las directrices de las guías, y más concretamente la Guía de semFYC, para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. En la misma línea de adecuación que Martínez está el trabajo de Díez Pérez⁶, que halla un grado de adecuación a la Guía de la SEIOMM alta, tanto en Atención Primaria (71%) como en especializada (78%), sin diferencias significativas.

Creemos muy pertinente el trabajo de Martínez y cols., que, una vez más, nos refleja la necesidad de recomendaciones uniformes para nuestros pacientes, independientemente del ámbito y del

facultativo por el que sea tratado, basadas en la mejor evidencia científica posible, tanto para el diagnóstico como para la indicación de tratamiento y las opciones terapéuticas más oportunas en cada momento.

Bibliografía

1. Arana-Arri E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Gutiérrez Ibarzaba ML, Ortueta Chamorro P, Giménez Robredo A I, Sánchez Mata AM, et al. Análisis comparativo frente a la evidencia del manejo de la osteoporosis en una comarca de atención primaria. *Aten Primaria* 2008;40:549-54.
2. Amaya M, Gómez M, Martínez M y Lendínez J. Adecuación del tratamiento preventivo de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. *SEMERGEN - Medicina de Familia* 2008;36:121-7.
3. Terol Moltó C, Quintana-Cerezal J, Santos-Alberro MJ, Corell González M, Marcos Martínez P, Crespo Mateos AP. Análisis de la prescripción de antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis en Atención Primaria. *Revista Valenciana de Medicina de Familia* 2007;24:40.
4. De Felipe R, Cáceres C, Cimas M, Dávila G, Fernández S, Ruíz T. Características clínicas de los pacientes con tratamiento para la osteoporosis en un centro de Atención Primaria: ¿a quién tratamos en nuestras consultas? *Aten Primaria* 2010;42:559-63.
5. Zwart Salmerón M, Pradera Vilalta M, Solanas Saura P, Gonzalez Pastor C, Adalid Vilar C. Abordaje de la osteoporosis en un centro de Atención Primaria. *Aten Primaria* 2004;33:183-7.
6. Díez Pérez A, Guañabens Gay N, González Macías J, Jódar E, Muñoz Torres M, Fuster Jensen E. Adecuación del manejo clínico de la osteoporosis a las guías de la SEIOMM. Estudio OPINHO-PC. *Rev Esp Enferm Metab Oseas* 2008;17:59-65.

Martínez Laguna D, Sancho Almela F, Cano Collado E, Gardeñes Morón JM, Morró i Pla J, Cos Claramunt FX

Especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria

CAP Sant Martí de Provençals (Verneda Nord i Sud) - SAP Litoral - Institut Català de la Salut - Barcelona

Uso adecuado en Atención Primaria de los fármacos antirresortivos frente a la osteoporosis

Correspondencia: Daniel Martínez Laguna - Pl. Infancia, s/n - 08020 Barcelona
Correo electrónico: 34859dml@comb.cat

Fecha de recepción: 18/12/2009

Fecha de aceptación: 10/03/2011

Resumen

Fundamento: Valorar la adecuación de la prescripción de fármacos antirresortivos según la Guía de Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC).

Material y métodos: Estudio descriptivo transversal realizado en dos centros de Atención Primaria de ámbito urbano. Se estudió una muestra de 411 pacientes entre todos los que tomaban un fármaco antirresortivo y/o en los que constaba diagnóstico de osteoporosis. Se excluyeron los que lo tomaban por otro motivo (13), errores diagnósticos (8), *exitus* (3) y falta de historia clínica (16). Se recogieron las variables: edad, sexo, antecedentes personal y familiar de fractura, T y Z *scores* densitométricas, tipo de fármaco antirresortivo, suplementos de calcio y vitamina D, y especialista que indicó inicialmente el tratamiento. Se valoró la adecuación de la prescripción según si cumplía o no criterios de la Guía SEMFYC.

Resultados: 371 cumplían criterios de inclusión. De ellos, el 96,5% eran mujeres. La edad media fue de 68 años (desviación estándar -DE-: 9,4). En 288 (77,6%) pacientes se valoró el antecedente personal de fractura, y en 21 (5,7%), el familiar. En el 65,5% constaba la realización de densitometría. El 65,2% tomaban bifosfonatos, y el 14,8% raloxifeno. El 72,8% recibían suplementos de vitamina D y el 76% de calcio. En el 30,5% el médico de familia inició el tratamiento, en el 21% fue el reumatólogo y en el 14,3% el ginecólogo. En 204 pacientes (55%) la prescripción del antirresortivo era adecuada, en 113 (30,5%) no se pudo determinar y en 51 (13,7%) fue inadecuada.

Conclusiones: En menos del 15% la prescripción de antirresortivos fue inadecuada, siendo los bifosfonatos los más utilizados. En un tercio de los pacientes no constaba la realización de densitometría.

Palabras clave: osteoporosis, Atención Primaria, protocolos, bifosfonatos, ranelato de estroncio, raloxifeno.

Appropriate use in primary care of antiresorptive drugs against osteoporosis

Summary

Background: To assess the appropriateness of the prescription of antiresorptive drugs according to the Guide to Osteoporosis of the Spanish Society for Family and Community Medicine (SEMFYC).

Material and methods: Descriptive transversal study carried out in two urban primary care centres. Out of all those patients who had taken an antiresorptive drug and/or had a diagnosis of osteoporosis, a sample of 411 patients was studied. Those who took the drug for other reasons (13), with diagnostic errors (8), *exitus* (3), or lacking clinical history (16) were excluded. Variables were recorded: age, sex, personal and family history of fractures, T and Z densitometric scores, type of antiresorptive drug, calcium and vitamin D supplements, and the specialist who initially indicated treatment. The appropriateness of the prescription was assessed according to whether or not it complied with the criteria in the SEMFYC Guide.

Results: 371 patients complied with the inclusion criteria. Of these, 96.5% were women. The average age was 68 years (standard deviation -SD-: 9.4). In 288 patients (77.6%) the personal antecedence of fractures was assessed, and in 21 (5.7%), that of the family. Densitometry had been carried out in 65.5% of patients. 65.2% had taken bisphosphonates, and 14.8%, raloxifene. 72.8% were receiving vitamin D supplements, and 76%, calcium. In 30.5% of cases the treatment was initiated by the family doctor, in 21% by a traumatologist and in 14.3%, by a gynaecologist. In 204 patients (55%) the antiresorptive prescription was appropriate, in 113 cases (30.5%) it was not possible to determine the appropriateness, and in 51 (13.7%) it was inappropriate.

Conclusions: The prescription was inappropriate in fewer than 15% of patients, with bisphosphonates the drugs most commonly used. In a third of patients densitometry was not carried out.

Key words: *osteoporosis, Primary care, protocols, bisphosphonates, strontium ranelate, raloxifene.*

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que expone al individuo a un mayor riesgo de fracturas¹. Son, pues, las fracturas las únicas consecuencias clínicas de la osteoporosis, apareciendo en las mujeres a partir de la quinta década de vida y en los hombres más tarde; siendo por orden de relevancia clínica las de fémur proximal, antebrazo distal y columna vertebral^{2,3}.

Constituye un importante problema de salud pública dada su elevada prevalencia (de un 50% en mujeres mayores de 70 años)⁴ y la repercusión socioeconómica que representan las fracturas. En España se producen unas 30.000 fracturas de cadera al año⁵, aumentando su incidencia de forma exponencial y siendo un problema preocupante en la población senil. El tratamiento de estas fracturas supone un coste de unos 720 millones de euros al año en nuestro país.

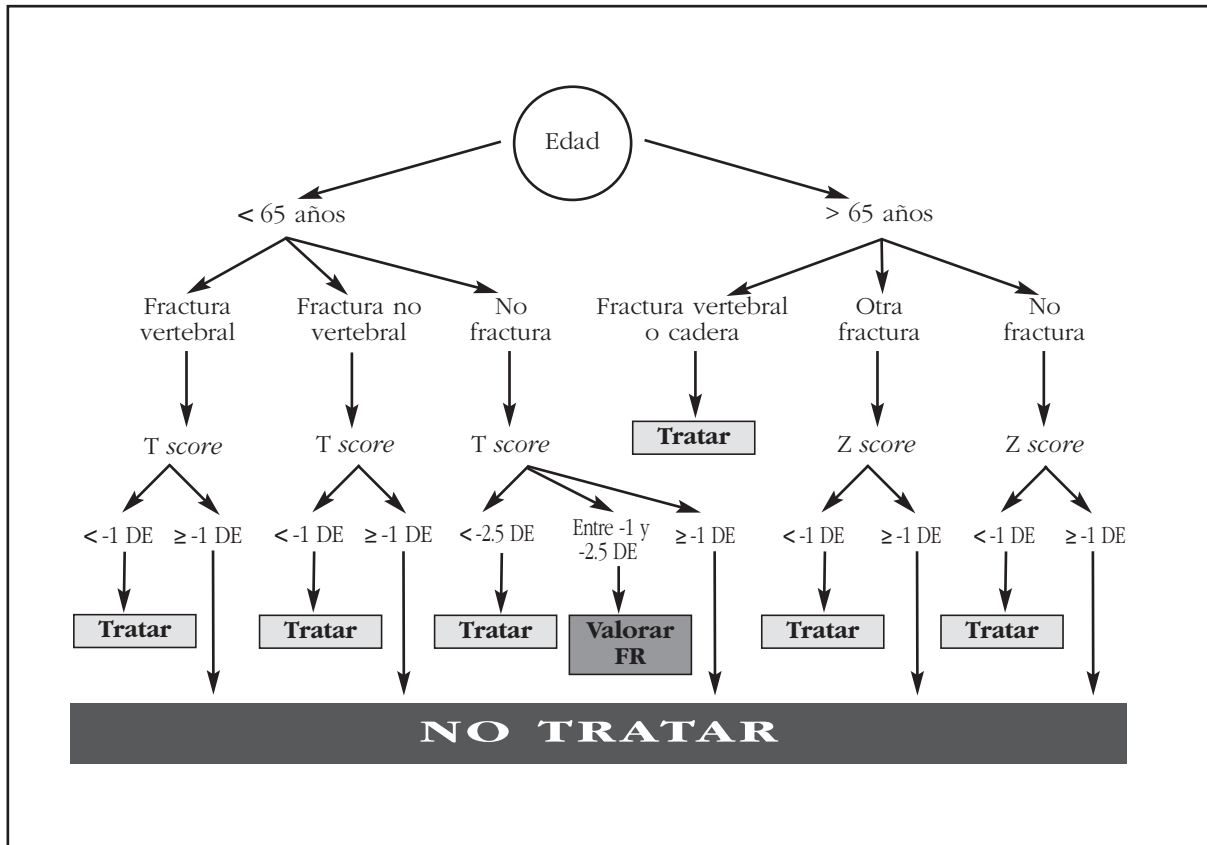
Disponemos de un arsenal de fármacos antirresorptivos (FA), como son los bifosfonatos, raloxifeno y ranelato de estroncio entre otros, que han demostrado una buena relación coste-beneficio teniendo en cuenta el riesgo de fractura. Diversos trabajos

han puesto de manifiesto que los prescribimos pocas veces frente al antecedente de fractura por fragilidad⁶; y cuando los indicamos, su prescripción no se adecua a las guías⁷. Disponemos de múltiples recomendaciones de expertos, tanto nacionales como internacionales, sobre cuándo debemos tratar; algunas consideran como único criterio el valor densitométrico, mientras que otras (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral, *National Osteoporosis Foundation*, y otras tantas) consideran diferente el umbral diagnóstico del terapéutico y, además de la masa ósea, la presencia de otros factores de riesgo.

Estos fármacos suponen un elevado gasto sanitario. A modo de ejemplo, en Cataluña en el año 2008 el gasto en farmacia de los fármacos frente a la osteoporosis representaba el 35% del gasto en especialidades farmacéuticas (unos 485 millones de euros de un total 1.388 millones de euros).

Por todo esto queremos ver en qué grado la prescripción de estos fármacos se adecua a la Guía de Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC) publicada en el año 2000⁸.

Figura 1. Algoritmo de decisión terapéutica en la osteoporosis (adaptado de la Guía SEMFYC 2000)



Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal en dos Centros de Salud de ámbito urbano de la ciudad de Barcelona que atienden una población de 45.851 habitantes, siendo el 22,7% mayor de 65 años. Las mujeres de 50 años o más representan el 44,9% del total de mujeres, y los hombres de 60 años o más el 26,2% del total de hombres.

Utilizando el sistema de registro informático de historia clínica del Centro a principios de 2007 se identificaron todos los pacientes que tenían registrado el diagnóstico de osteoporosis (categorías CIE 10 M80 y M81, M82 y sus subcategorías). Mediante el sistema de prescripción informatizada se recogieron todos los pacientes que tomaban algún FA (alendronato, risedronato, raloxifeno, ranelato de estroncio o calcitonina) obteniendo un total de 1.806 pacientes con el diagnóstico de osteoporosis registrado y/o que utilizaban algún FA en la actualidad. Para el cálculo del tamaño muestral ante la ausencia de trabajos previos se realizó una prueba piloto, observándose un porcentaje de adecuación del 65%. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 en un contraste bilateral para una proporción, se calculó un tamaño muestral de 411 sujetos, asumiendo que la población es la total y estimando una tasa de reposición de 0,25. Se consideraron motivos de exclusión los errores

diagnósticos, la falta de historia clínica, los que tomaban el FA por otro motivo y los difuntos. Se realizó un muestreo aleatorio simple.

Se revisó la historia clínica de papel e informatizada y se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes personal (APF) y familiar de fractura (AFF), valores máximos de T y Z scores (a nivel lumbar L2-L4, cuello de fémur y cadera total) en la primera densitometría ósea realizada mediante absorciometría dual de rayos X, la especialidad del médico que inició el tratamiento y el que realizaba el seguimiento, el tipo de FA, suplementos de calcio y vitamina D y la adecuación de la prescripción. Esta última variable se definió como *adecuada* cuando cumplía los criterios de la Guía de Osteoporosis de la SEMFYC (Figura 1) y debía tomar un FA, *inadecuada* cuando no los cumplía, e *indeterminada* cuando no disponíamos de todos los datos para valorar la adecuación. La variable *inadecuada* incluía dos subcategorías: *por falta* (cuando debía tomar un FA y no lo tenía prescrito) y *por exceso* (cuando recibía un FA y no lo debía tomar).

Se utilizó el paquete estadístico SPSS.11 para el análisis. Se presentan los resultados con medidas de tendencia central y con frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para estudiar las diferencias entre grupos se utilizó el test de chi cuadrado (χ^2) para una $p < 0,05$.

Tabla 1. Valores de la T score y Z score observados por subgrupos de edad en pacientes con densitometría hecha

		≤ 70 años (n=143)	> 70 años (n=100)	Total (n=243)
T score				
	< -2,5	94 (65,7%)	73 (73%)	167 (68,7%)
	Entre -1 y -2,5	25 (17,5%)	8 (8%)	33 (13,6%)
	> -1	2 (1,4%)	1 (1%)	3 (1,2%)
	No consta	22 (15,4%)	18 (18%)	40 (16,5%)
Z score				
	< -1	25 (17,5%)	9 (9%)	34 (14%)
	≥ -1	8 (5,6%)	16 (16%)	24 (9,9%)
	No consta	110 (76,9%)	75 (75%)	185 (76,1%)

Tabla 2. Antecedente personal de fractura recogido en la historia clínica

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Fractura		89	24%
	Vertebral	46	51,7%
	Cadera	3	3,4%
	Múltiple	12	13,5%
	Otras	28	31,4%
No fractura		199	53,6%
No consta		83	22,4%

Resultados

De los 411 pacientes a estudio, 40 (9,7%) fueron excluidos (8 por un error diagnóstico, 16 por falta de historia, 13 por tomar el FA por otro motivo y 3 *exitus*), quedando 371 pacientes.

La edad media fue de 68 años (DE: 9,4); el 96,5% eran mujeres. 247 pacientes (66,6%) tenían registrado el diagnóstico de osteoporosis en sus diferentes categorías CIE-10: osteoporosis con fractura patológica (M80) en 53 pacientes (21,4%), osteoporosis sin fractura patológica (M81) en 193 pacientes (78,1%), y osteoporosis en enfermedades clasificadas en

otros sitios (M82) en 1 caso (0,5%). En 243 sujetos (65,5%) constaba hecha una densitometría, de las cuales en 167 casos se cumplían los criterios diagnósticos de osteoporosis según la definición de la OMS (Tabla 1). En 288 pacientes (77,6%) se había recogido el antecedente personal de fractura (Tabla 2), y en 20 (5,4%) el antecedente familiar.

El especialista que con mayor frecuencia iniciaba el tratamiento y realizaba el seguimiento era el médico de familia (MF), seguido del reumatólogo (R), el traumatólogo (T) y el ginecólogo (G) (Figura 2).

Figura 2. Especialidad médica del profesional que iniciaba tratamiento (prescriptor) y el que realizaba el seguimiento

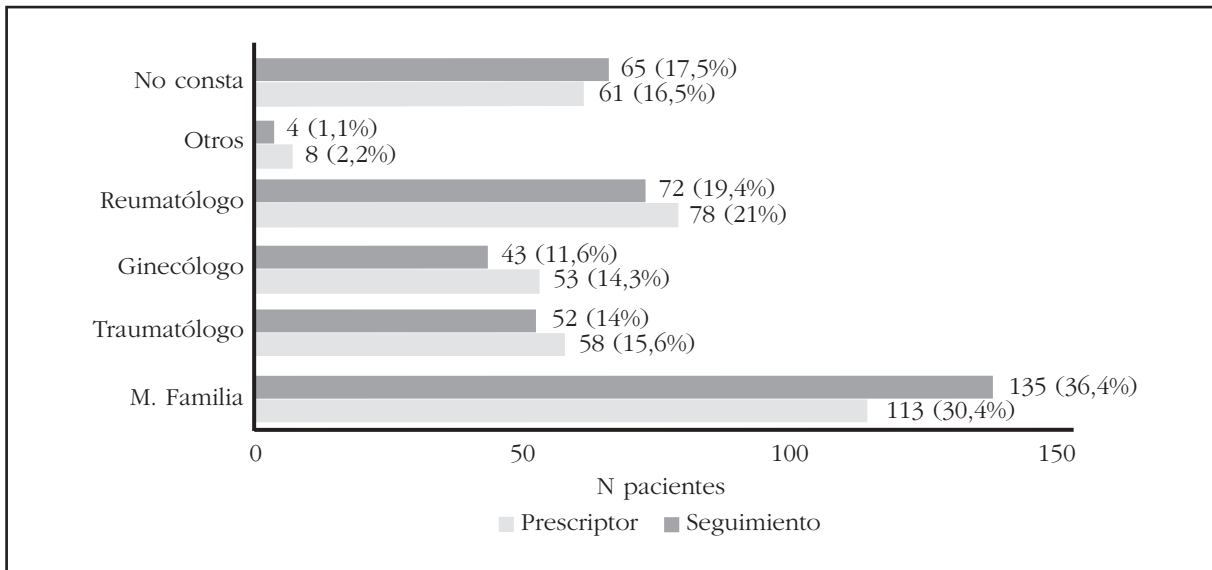
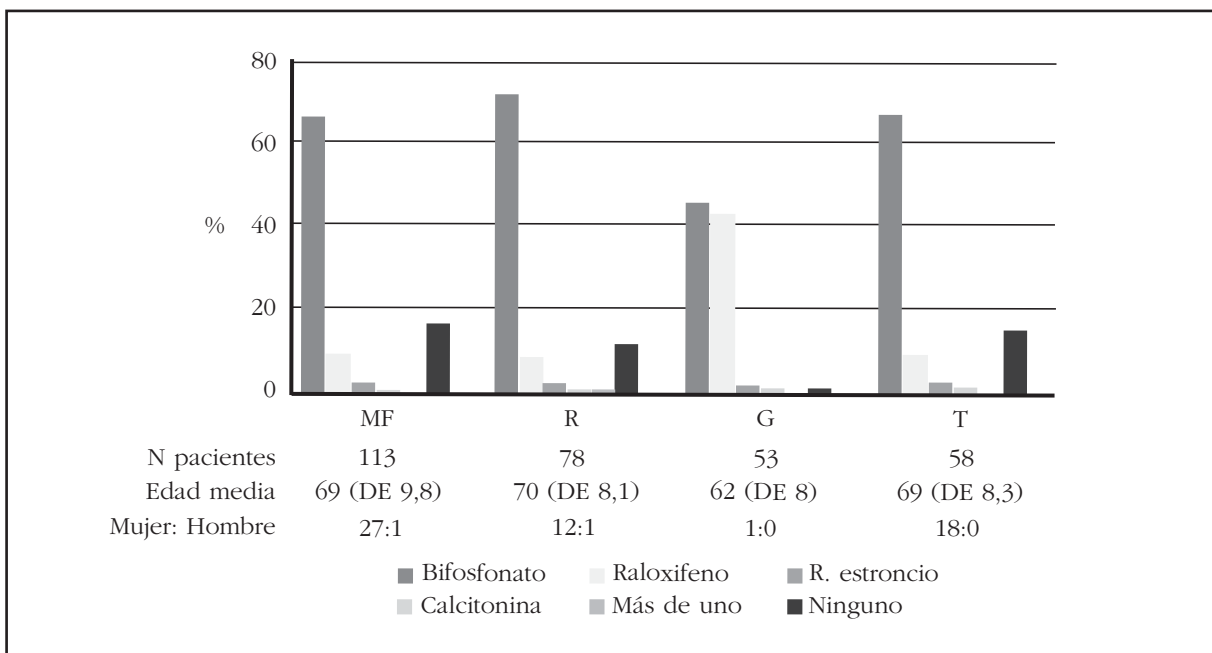


Figura 3. Tipos de fármacos antirresortivos según el profesional prescriptor



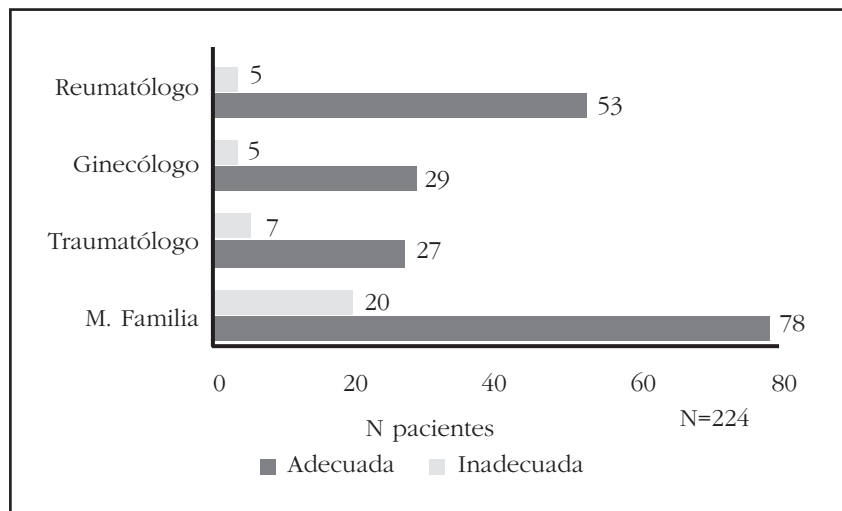
Respecto al tratamiento, 242 pacientes (65,2%) tomaban bifosfonatos, 55 (14,8%) raloxifeno, 11 (3%) ranelato de estroncio, 5 (1,3%) calcitonina, y 1 paciente (0,3%) tenía prescrito más de un FA asociado. 57 pacientes (14,4%) no tomaban ningún FA. En cuanto a los suplementos de calcio y vitamina D, los recibían 282 (76%) y 270 (72,8%) pacientes, respectivamente.

Al analizar por subgrupos de médico prescriptor (Figura 3), bifosfonatos y raloxifeno continuaban siendo los FA más utilizados, observándose diferencias estadísticamente significativas entre el ginecólogo y el resto de especialistas ($\chi^2= 20,29$;

$p<0,05$) a favor de un mayor uso de raloxifeno por parte del ginecólogo.

En 204 pacientes (55%) la prescripción fue definida como adecuada, y en 51 (13,7%) como inadecuada (31 por falta de un FA y 20 por exceso del mismo). Por especialistas (Figura 4), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la adecuación e inadecuación ($\chi^2= 4,19$; $p>0,05$). En 116 casos (31,3%) fue indeterminada. Al analizar las principales causas de indeterminación, se observó que en 83 pacientes no constaba densitometría en la historia clínica, y en 45 el antecedente personal de fractura.

Figura 4. Grado de adecuación de la prescripción según especialidad médica



Discusión

Existen diversas guías de consenso de cuándo se deben utilizar los fármacos antirresortivos en la osteoporosis en nuestro ámbito. El escoger los criterios propuestos por la SEMFYC responde al hecho de que no sólo considera los valores T y Z scores densitométricos como único criterio para recomendar tratar, sino que también valora otros factores de riesgo, como son, principalmente, la edad y el antecedente personal de fractura. De esta forma no sólo se tiene en cuenta la densidad mineral ósea, sino otros factores de riesgo de osteoporosis que permiten seleccionar una población de alto riesgo, aumentando así el valor predictivo positivo de la densitometría.

Al analizar la adecuación de la prescripción observamos que en poco más del 13% la prescripción era inadecuada, y si consideráramos sólo los pacientes que tenían prescrito algún fármaco antirresortivo (314 casos) observamos que un 6,4% no lo deberían tomar. En nuestro medio existen pocos trabajos que hayan evaluado la adecuación de la prescripción; Zwart *et al.*⁷ mostraron que en mujeres entre 50 y 80 años sólo se consideraba justificado en el 8%, datos muy dispares con los observados por nosotros, donde la adecuación era del 55%.

Nos encontramos con un elevado número de casos donde la prescripción fue indeterminada. Si consideramos únicamente los casos en los que habíamos podido determinar la adecuación (en 255 pacientes) observamos que en 20 pacientes (7,8%) que tomaban un FA éste no estaría indicado. Una de las principales limitaciones que nos planteamos al diseñar nuestro estudio fue el conocido infraregistro de las historias clínicas informatizadas. Éste se tuvo en cuenta a la hora del diseño del estudio en las fases de selección de pacientes y de recogida de datos. En la selección se revisaron también todos los pacientes que tomaban algún FA para evitar perder pacientes no registrados correctamente (en una ter-

cera parte de los casos estudiados no constaba el diagnóstico de osteoporosis). En la fase de recogida de datos se decidió revisar también la historia clínica en papel con el fin de no perder información.

No se han observado diferencias significativas en cuanto a la adecuación entre especialistas, hecho que sí se ha encontrado en cuanto al uso de los FA entre el ginecólogo y el resto de especialistas, utilizando el primero raloxifeno en mayor proporción. En un estudio realizado en Navarra⁹ sobre uso de fármacos para la osteoporosis, también se observó un mayor uso de raloxifeno

por parte del ginecólogo. Quizás se pueda explicar por su papel en la reducción de la incidencia del cáncer de mama invasivo con receptor estrogénico positivo en las mujeres de bajo riesgo¹⁰, y por tratar a una población más joven (edad media, 62 ± 8 años) donde la fractura vertebral es más importante que la de cadera¹¹. Raloxifeno ha demostrado reducir el riesgo de sufrir fracturas vertebrales¹² pero no de fracturas no-vertebrales.

Respecto al uso de calcio y vitamina D, tres de cada cuatro pacientes recibían suplementos. Se trata de dos factores de riesgo de osteoporosis modificables^{13,14}, de los cuáles existe evidencia de que el tratamiento sustitutivo en pacientes con baja ingesta de calcio y niveles inferiores de vitamina D tenga un efecto preventivo de las fracturas, en particular en población anciana e institucionalizada^{15,16}.

A pesar de una alta accesibilidad a la densitometría (100% en nuestros Centros) se detecta una baja realización de la misma (en 6 de cada 10 casos), si bien es cierto que últimamente algunas sociedades como la *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)¹⁷ recomienda el uso de bifosfonatos en prevención secundaria para tratar a mujeres mayores de 75 años con fractura previa sin necesidad de tener que realizar una densitometría. En nuestro estudio sería el caso de 14 mujeres del total de 128 pacientes sin densitometría realizada. Recientemente, el PAPPS en sus recomendaciones¹⁸ propone un algoritmo de toma de decisiones en prevención de fracturas en mujeres, en el cual también se recomienda iniciar tratamiento ante la presencia de determinados factores de riesgo (antecedente personal de fractura periférica por encima de los 50 años, antecedente de fractura vertebral morfométrica, antecedente familiar de fractura de cadera e índice de masa corporal por debajo de 19 kg/m^2), sin necesidad de realizar densitometría, en mujeres mayores de 60 años. Posterior a la realización de nuestro tra-

bajo ha sido publicada una nueva versión de la Guía SEMFYC¹⁹ que introduce como novedades en su algoritmo terapéutico el considerar el tratamiento ante la presencia de fractura previa, y, en ausencia de la misma, considerar la edad, el valor T y otros factores de riesgo (antecedentes maternos de fractura, alto riesgo de caída y bajo peso).

Por último, mencionar que en este trabajo la adecuación no hace referencia al hecho de que uno u otro FA sea más o menos efectivo frente a la prevención de fracturas o tenga una mayor o menor relación coste-efectividad, pues ya existen múltiples estudios^{12,20-22} que avalan estos efectos y no se trata del objetivo de nuestro trabajo.

Así pues, podríamos concluir que, a pesar de los problemas que hemos encontrado en los registros de datos en la historia clínica, en los casos que hemos podido determinar la adecuación de la prescripción, ésta ha sido elevada. La publicación de nuevas recomendaciones nos plantea la posibilidad de la adecuación en el momento actual. Quizás para el diseño de este futuro estudio pensamos que sería más interesante contactar con los pacientes para recoger los diferentes factores de riesgo y así minimizar la pérdida de información. A modo de reflexión, también sería interesante que cada profesional pensase en las posibles causas de los pobres registros de datos.

Bibliografía

1. NHI Consensus. Delevopement Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
2. Documento de la Sociedad Española de Reumatología. Rev Esp Reumatol 2001;28:148-53.
3. Espallargues M, Estrada MD, Samprieto-Colom L, Granados A. Cribado de la osteoporosis en las personas mayores. Med Clin (Barc) 2001;116:77-82.
4. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin (Barc) 2001;116:86-8.
5. Rapado A, Díaz M. Manual Práctico de osteoporosis en Atención Primaria. Madrid: FHOEMO,1996.
6. Alarcón Alarcón T, González Montalvo J. Osteoporosis en el anciano: una preocupante falta de tratamiento. Med Clin (Barc.) 2002;118:515.
7. Zwart M, Fradera M, Solanas P, González C, Adalid C. Abordaje de la osteoporosis en un centro de atención primaria. Aten Primaria 2004;33:183-7.
8. Grupo de Osteoporosis de la SEMFYC. Osteoporosis. Guía de abordaje. Recomendaciones SEMFYC. Barcelona: EdiDe, 2000.
9. Evirtí J. Utilización de fármacos para la osteoporosis. An Sist Sanit Navar 2003;26:107-21.
10. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Mershon J, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA 1999;281:2189-97.
11. Cabasés Hita JM, Carmona López G, Fernández Vecino R. Incidencia, riesgo y evolución de las fracturas osteoporóticas de cuello de fémur en las mujeres en España, a partir de un modelo de Markov. Med Clin (Barc) 2000;114:63-7.
12. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3 year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999;282:637-45.
13. Mezquita P, Muñoz M, López F, Martínez N, Conde A, Ortego N, et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D en poblaciones con riesgo de osteoporosis: un factor relevante en la integridad ósea. Med Clin (Barc) 2000;119:85-9.
14. Cheung AM, Feig DS, Kapral M, Díaz-Granados N, Dodin S, and the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 2004;170:1665-7.
15. Valecillo G, Díez A, Carbonell J, González J. Tratamiento de la osteoporosis con calcio y vitamina D. Revisión sistemática. Med Clin (Barc) 2000;115:46-51.
16. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamina D y análogos para la prevención de fracturas asociadas con la osteoporosis senil y postmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.
17. Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. The National Institute for Clinical Excellence. London: 2005.
18. Arribas L, Alonso P, Ballón E, Coutado A, del Cura I, Fuentes M, et al. Actividades preventivas en la mujer. Aten Primaria 2007;39:123-50.
19. Sanfélix Genovés J, Giner Ruiz V. Osteoporosis: Manejo en Atención Primaria. Barcelona: Ediciones SEMFYC, 2008.
20. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analysis of Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis research Advisory Group. Endoc Rev 2002;23:508-16.
21. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analysis of Risedronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis research Advisory Group. Endoc Rev 2002;23:517-23.
22. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski J, Spector T, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal fracture. N Eng J Med 2004;350:459-68.

Del Río Barquero L¹, Tebé Cordomi C², Johansson H³, Di Gregorio Marcon S¹, Estrada Sabadell D², Espallargués Carreras M²

1 CETIR - Grupo Médico - Barcelona - España, integrado en la Red Temática de Envejecimiento y Fragilidad - RETICEF-Ministerio de Ciencia e Innovación

2 Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigaciones Médicas - Generalitat de Cataluña - España

3 Centro para las Enfermedades Metabólicas Óseas - Escuela de Medicina de la Universidad de Sheffield - Reino Unido - Colaboradora de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX[®] en una cohorte española

Correspondencia: Luís del Río Barquero - Miquel dels Sants Oliver, 3 - 08024 Barcelona
Correo electrónico: ldelrio@cetir.es

Fecha de recepción: 13/10/2010

Fecha de aceptación: 14/11/2010

Trabajo becado por la SEIOMM para asistir al 31 Congreso de la ASBMR (Denver, 2009)

Resumen

El instrumento FRAX[®] se ha desarrollado para estimar el riesgo absoluto de fractura en las principales regiones del esqueleto y de forma concreta en cadera en un periodo de 10 años, utilizando datos epidemiológicos de cada país. Este algoritmo combina factores de riesgo clínicos con o sin la medición de la densidad mineral ósea (DMO). El objetivo de este estudio ha sido examinar la capacidad de predicción de fracturas de la versión del FRAX[®] desarrollada para España en una cohorte de mujeres con indicación de densitometría ósea.

Métodos: Se utilizaron para este estudio datos clínicos y de mediciones de densidad ósea de una amplia cohorte de población femenina del área metropolitana de Barcelona. Los criterios de inclusión fueron: mujeres de edad comprendida entre 40-90 años, haber recogido factores de riesgo clínicos, disponer de medición de DMO del cuello femoral y contar con un seguimiento durante más de 7 años. Se han considerado las principales fracturas osteoporóticas producidas a partir de la primera medición de DMO, que han sido comparadas con el número total de fracturas previstas por el algoritmo FRAX[®], expresando el resultado en forma de ratio entre las fracturas observadas y las fracturas esperadas (O/E). Los resultados han sido estratificados por grupos de edad, los resultados de la medición de DMO y por los factores de riesgo clínicos utilizados en los algoritmos del FRAX[®].

Resultados: Con los criterios descritos se incluyeron 8.450 mujeres, 69% menores de 60 años y un 14% con historia de fractura previa. Durante el seguimiento, el 10% sufrió alguna de las principales fracturas osteoporóticas. La fractura de muñeca fue la más frecuente y la de cadera representó sólo el 0,9% del total. El 52% de las principales fracturas ocurrió en mujeres sin ningún factor de riesgo o sólo con uno. Para la estimación del riesgo de fractura de cadera la *ratio* de fractura (O/E) fue 0,8 [IC 95%: 0,7 ; 1,1] y 3,1 [IC 95%: 2,8 ; 3,5] para las principales fracturas osteoporóticas. La relación O/E fue menor cuanto mayor fue la edad de las mujeres (para las mayores de 70 años, O/E = 1,9 [IC 95 %: 1,6 ; 4,3]), el tiempo de seguimiento fue más largo (para aquéllas con más de 10 años, O/E = 2,7 [IC 95%: 2,2 ; 3,4]) o menor número de factores de riesgo presentes (O/E = 3,2 [IC 95%: 2,7 ; 3,9]).

Conclusiones: La versión para España del algoritmo FRAX[®] está razonablemente bien ajustada para predecir en concreto las fracturas de cadera; sin embargo, subestima la incidencia de las principales fracturas osteoporóticas, independientemente de la medición de DMO y el número de factores de riesgo.

Palabras clave: osteoporosis, fracturas, riesgo absoluto, FRAX, absorciometría radiológica de doble energía, DXA, población española.

Evaluation of the absolute risk of fracture by means of tool FRAX® in a Spanish cohort

Summary

The FRAX® tool has been developed as an aid to predict the 10-year probability of hip and major osteoporotic fracture using country-specific data. This algorithm combines clinical risk factors with or without the bone mineral density (BMD) measurement to identify subjects in high risk of fragility fracture. The aim of this study was to challenge the Spanish version of the WHO fracture risk assessment tool FRAX® on a cohort of women with BMD measurement indication.

Methods: Clinical and BMD data from a large population cohort taken from metropolitan area of Barcelona were used for this study. Inclusion criteria were: age range 40-90 yrs, clinical risk factors, femoral neck BMD T-score available and follow-up longer than 7 years. Main outcome was: major osteoporotic fracture at least 7 years after the first BMD measurement. The total number of predicted fractures by the FRAX algorithm was compared with the total number of new registered fractures during the follow-up time in the study population and expressed as observed - expected fracture (O/E) ratio. Results were stratified by age; BMD results and number of clinical risk factors were included in the FRAX algorithm.

Results: 8450 women were included, 69% were under 60 years and 14% presented a previous fracture. After follow-up, 10% had a major osteoporotic fracture. Wrist was the most incident fracture site and hip accounted only for 0.9% of the total. The 52% of the main fractures happened in women with none or only one risk factor. The fracture ratio (O/E) was 0.8 [CI 95%: 0.7 ; 1.1] for hip fractures and 3.1 [CI 95%: 2.8 ; 3.5] for the main osteoporotic fractures. The O/E ratio was lower as higher was the age of women (for those older than 70 O/E=1.9 [CI 95%: 1.6 ; 4.3]), longer the follow-up time (for those with more than 10 years O/E=2.7 [CI 95%: 2.2 ; 3.4]) or fewer number of risk factors (O/E=3.2 [CI 95%: 2.7 ; 3.9]).

Conclusions: The Spanish version of the FRAX® algorithm for this population is reasonably well adjusted to predict hip fractures but underestimates the observed main osteoporotic fracture incidence, independently of the T-score, and number of risk factors.

Key words: osteoporosis, fractures, absolute risk, FRAX, double energy X-ray absorptiometry, DXA, Spanish population.

Introducción

La preocupación por el manejo clínico de la osteoporosis con criterios de coste-efectividad ha puesto de manifiesto la necesidad de mejorar la identificación de las personas que pueden beneficiarse de tratamientos específicos. Esta inquietud ha estimulado el desarrollo de procedimientos para evaluar el riesgo de fractura utilizando los principales factores de riesgo.

La estimación del riesgo de fractura es el enfoque más racional para la toma de decisiones terapéuticas en el paciente con sospecha de fragilidad ósea.

El grupo de expertos en enfermedades metabólicas óseas que colabora con la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado un instrumento para identificar las personas con un mayor riesgo de fracturarse en el periodo de 10 años subsiguientes a la evaluación. El nuevo instrumento, denominado FRAX®, combina los principales factores de riesgo de fractura con la alternativa de incorporar mediciones de densidad mineral ósea (DMO) cuando estén disponibles¹.

El instrumento FRAX® ha sido desarrollado por un grupo de investigadores liderado por el Prof.

John Kanis con el soporte de otros muchos expertos y organizaciones científicas. Para facilitar su aplicación, los autores han seleccionado cuidadosamente los factores de riesgo que deben incluirse, limitándolos a aquéllos que disponen de una mayor capacidad predictiva sobre futuras fracturas. El instrumento es accesible mediante un portal de Internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>).

Entre los factores relacionados con las fracturas, la DMO disminuida ha sido identificada como el principal por su íntima relación con la resistencia ósea. Se han identificado otros factores que también contribuyen de forma significativa al riesgo de fractura. Entre ellos, destacan: los antecedentes familiares de fracturas por fragilidad, la historia personal de fracturas por fragilidad, el bajo peso corporal, el hábito de fumar tabaco y la edad. Éste último potencia el efecto negativo de la DMO disminuida o de otros factores, siendo uno de los predictores de fractura independientes de la DMO más importantes.

Los gradientes de riesgo que el FRAX® utiliza para la predicción de fracturas osteoporóticas se han derivado de la combinación de múltiples estudios de incidencia de fracturas en distintas cohortes.

tes. Los estudios de incidencia de fracturas de fémur son más frecuentes, debido a que estos eventos requieren en la mayoría de casos ingreso hospitalario o intervención quirúrgica, elementos fácilmente trazables en los registros sanitarios. Al objeto de compensar la menor disponibilidad de datos sobre otras fracturas de fémur, el modelo FRAX® asume que la *ratio* entre fracturas de fémur y otras fracturas osteoporóticas es similar en distintas poblaciones, aceptando esta relación como una constante. En este sentido, la constante ha sido obtenida de los estudios realizados en la población de Malmö (Suecia)^{2,3}.

Este elemento que caracteriza actualmente al FRAX® permite presuntamente la aplicación del modelo a diferentes países de los que se reconocen diferencias en la incidencia de fractura de cadera⁴. En estos momentos, la versión (3.1) del FRAX® permite el cálculo del riesgo absoluto de fractura para población de 26 países de 5 continentes.

El FRAX® estima el riesgo de fractura para alguna de las cuatro principales fracturas osteoporóticas, que son la fractura del fémur proximal, de muñeca, del tercio proximal del húmero y las fracturas vertebrales. La región del fémur recibe una atención especial, con evaluación individualizada, debido a su importancia clínica y por la mayor calidad de los datos epidemiológicos.

Al objeto de adaptar el modelo FRAX® a la población de España, los autores han utilizado información publicada sobre incidencia de fracturas de fémur proximal registradas en Barcelona (1984), Canarias (1990), Zamora (1991), estudios prospectivos de Sevilla y Madrid (1989), e incidencia en Cantabria con seguimiento por un largo periodo de tiempo⁴. Una representación de varios estudios sobre incidencia de fracturas de cadera en diversas regiones de España se muestran en la figura 1, señalando los que se han utilizado para el desarrollo del FRAX®.

La trascendencia de la aplicación de la versión del FRAX® para España en nuestra comunidad requiere de la validación de este instrumento.

El objetivo de este estudio es la valoración de la versión del instrumento FRAX® desarrollado para España para el cálculo individual del riesgo absoluto de fractura durante un periodo de 10 años en una cohorte de población femenina con indicaciones para la realización de una densitometría ósea (DO).

Material y método

Se ha evaluado la capacidad de predicción de fracturas del instrumento FRAX® diseñado para España en una cohorte de población femenina seguida en sucesivas visitas por un periodo de tiempo superior a 7 años. El diseño corresponde a un estudio longitudinal retrospectivo. La cohorte estaba constituida por mujeres mayores de 40 años con indi-

Tabla 1. Factores de riesgo clínico. Porcentajes sobre el total de la cohorte analizada

Factores riesgo clínico	n	%
Edad (años) < 60	5.831	69,0
60-69	2.267	26,8
≥ 70	352	4,2
Índice masa corporal (kg/m ²) < 25	3.317	39,3
25-30	3.741	44,3
> 30	1.392	16,5
Antecedentes familiares de fracturas	2.101	24,9
Antecedentes personales de fractura osteoporótica	1.146	13,6
Corticoides	254	3,0
Artritis reumatoide	74	0,9
Habito tabáquico actual	596	7,1
Consumo alcohol	3	--
Puntuación T cuello fémur >-1	2.745	32,5
-2,5 a -1	4.490	53,1
<-2,5	1.215	14,4
Nº Factores de riesgo: 0	124	1,5
1	4.733	56,0
2	2.901	34,3
3	583	6,9
≥ 4	109	1,4

cación de densitometría ósea y de las que se había recogido, en las visitas de seguimiento, información sobre incidencia de fracturas óseas.

Durante la primera visita se realizó de forma protocolizada DO de cadera y columna, una entrevista estructurada y una encuesta validada sobre el consumo de calcio. Se estimaron los resultados de las mediciones óseas del fémur de la primera visita y los factores de riesgo clínicos (FRC) considerados por el FRAX®.

Mediciones de Densidad Mineral Ósea

El método de adquisición se ajustaba al protocolo de medición recomendado por el fabricante de los equipos de medición, utilizando la medición de la región de interés en valores absolutos (g/cm²) y en forma de *T-score* (comparación del resultado

Tabla 2. Estimación de los *hazard ratio* de fractura total de los principales factores de riesgo

Variable	HR	IC 95%
Edad (≥ 60 , < 70 años)	2,0	1,7 ; 2,3
Edad (≥ 70 años)	2,5	1,9 ; 3,3
Antecedentes familiares de osteoporosis o fractura	1,1	1,0 ; 1,3
Osteoporosis secundaria	2,3	1,7 ; 3,1
Artritis reumatoide	2,7	1,7 ; 4,3
Antecedentes de fractura ¹	1,5	1,2 ; 1,9
Corticoides	2,0	1,5 ; 2,7
Nuliparidad (ninguna gestación de más de 6 meses)	0,94	0,8 ; 1,2
No lactancia materna	1,1	0,9 ; 1,2
IMC: Sobrepeso o obesidad (≥ 25 kg/m ²)	1,2	1,1 ; 1,4
Sedentarismo	1,2	1,0 ; 1,4
Consumo de tabaco: fumadora activa	0,8	0,6 ; 1,1
Ingesta diaria de calcio baja (< 500 mg/día)	0,8	0,6 ; 1,0

1: antecedente personal de fractura humero, antebrazo, vértebra y/o cadera.

HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

de la medición con respecto a valores de referencia tomados de población sana española de 20 a 40 años). Durante el periodo de tiempo recogido en este estudio se utilizaron diferentes equipos de medición del mismo fabricante Lunar Corp. - GE Healthcare Madison WI, EEUU (modelos: DPX, DPX-L y Prodigy).

Población de estudio

Para la selección de las componentes de la cohorte se ha utilizado la base de datos de CETIR (Centro de Estudios Técnicos con Isótopos Radiactivos). Éste es un centro médico de la ciudad de Barcelona dedicado al diagnóstico por la imagen y en el que se realizan densitometrías óseas mediante técnica de absorciometría radiológica de doble energía (DXA) desde 1989. La base de datos recoge de forma sistemática los principales factores de riesgo clínicos y la DMO del cuello de fémur desde 1992.

En cada visita se realizan las preguntas del cuestionario epidemiológico, tomando mediciones

antropométricas. El cuestionario recoge datos de antecedentes familiares y personales de osteoporosis, co-morbilidad, tratamientos, tiempo de aplicación, fracturas óseas, hábito tabáquico, consumo de alcohol y consumo de calcio, calculado éste último mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria.

La indicación para las mediciones de DMO se hizo de acuerdo a la presencia de FRC, siguiendo las líneas estratégicas de cribado selectivo propuesto por las guías de práctica clínica emitidas en España e informes de la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigaciones Médicas de Cataluña³⁷.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Sexo femenino, 2) haberle realizado medición de densidad mineral en el tercio proximal de fémur, 3) disponer de datos válidos de encuesta epidemiológica desde la primera visita realizada, y 4) disponer de seguimiento con más de una visita tras el primer estudio basal, en un periodo de tiempo que coincidiera con el plazo de hasta 10 años previsto por el instrumento FRAX[®] tras la primera visita.

Con estos criterios se seleccionó una cohorte de mujeres a quienes se habían realizado mediciones de DMO en el tercio superior de fémur entre enero de 1992 y febrero de 2009, utilizando los densitómetros DXA (absorciometría radiológica de doble energía) anteriormente mencionados.

Todas las exploraciones de DO, fueron realizadas dentro de un proceso protocolizado en el que se registraron los datos biográficos del paciente, información sobre metodología aplicada en la medición DXA, indicación de la prueba, informe médico, cuestionario sobre presencia de los principales factores de riesgo clínicos, hábitos tóxicos, estilo de vida, historia ginecológica, tratamientos e ingesta de calcio que se calculada mediante un cuestionario de uso y frecuencia alimentaria de los principales alimentos que contienen calcio.

La principal variable del estudio fue las fracturas por fragilidad observadas durante el seguimiento. Se preguntó a las pacientes en cada visita el número y localización de fracturas ocurridas desde la última visita. Las fracturas osteoporóticas que valora el FRAX[®] se localizan en el tercio superior del fémur, vértebras, muñeca y húmero. Otras fracturas atribuidas a fragilidad ósea, como las de pelvis, costillas, dedos, etc., no se consideraron en este estudio³. Las fracturas vertebrales fueron recogidas siempre que pudieran ser confirmadas mediante radiografías o análisis de fracturas vertebrales mediante DXA. El diagnóstico de fracturas-deformidades vertebrales se realizó utilizando el método semi-cuantitativo de Genant, que realiza el diagnóstico de deformidad vertebral cuando existe una pérdida de una de las tres alturas del cuerpo vertebral (utilizando la proyección lateral) de al menos un 20%. El método clasifica las fracturas de acuerdo al tipo de deformidad y de su severidad (disminución de 20-25% en altura ante-

rior, media o posterior, Grado I o leve; pérdida de 25-40%, Grado II o moderada; y si la pérdida es superior a 40%, Grado III o severa)⁸.

Se excluyeron las fracturas asociadas con traumatismos moderados o severos. El resultado de la DMO fue recogido en forma de puntuación T (*T-score*) y estratificada en tres categorías: DMO normal (*T-score* >-1; masa ósea baja (*T-score* entre -1 y -2,5) y osteoporosis (*T-score* <-2,5).

Los antecedentes personales recogieron todas aquellas patologías que sufría la paciente y los fármacos que consumía o había consumido, así como la historia personal y familiar de fracturas osteoporóticas y osteoporosis. Al objeto de adaptarse al modelo FRAX[®], se seleccionaron aquellos antecedentes patológicos que contribuyen a la disminución secundaria de la masa ósea (hiperparatiroidismo, diabetes *mellitus*, anorexia nerviosa, anemia, hipertiroidismo, gastrectomía, etc). Los antecedentes de artritis reumatoide o la ingesta de glucocorticoides fueron recogidos de forma diferenciada.

Quedaron registrados datos de la historia ginecológica, como la edad de menarquia y la edad de menopausia, número de gestaciones (superior a 6 meses), lactancia materna y los antecedentes de histerectomía. Por último, se tuvieron en cuenta las siguientes variables: nivel de actividad física (sedentarismo, sí/no), consumo de tabaco (fumador activo, exfumador o no fumador) e ingesta diaria de calcio (expresada en mg/día).

La probabilidad de fractura del fémur proximal y de las principales regiones del esqueleto fue calculada para cada mujer mediante el instrumento FRAX[®] en su versión para España.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo inicial calculando las frecuencias y los porcentajes de cada una de las variables categóricas. Para las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar (DE). Para determinar la asociación entre los distintos factores de riesgo y la variable principal del estudio (fractura osteoporótica), se calculó el riesgo relativo (RR) con el intervalo de confianza (IC) correspondiente del 95%, mediante un modelo Cox. Para evaluar la capacidad predictiva del modelo FRAX[®] se calculó la razón entre las fracturas esperadas por el modelo, como resultado de la suma de las probabilidades de fractura de cada paciente, y el número de fracturas observadas en el periodo de seguimiento. Así mismo, se estimaron las curvas ROC (*Receiver Operating characteristics Curves*) para evaluar la capacidad de predicción de

Tabla 3. Razón entre fracturas totales observadas y esperadas por el modelo FRAX

Total	OBS	ESP	O/E	IC 95%
	842	353	2,4	2,1 ; 2,7
DMO				
Normal	184	57	3,2	2,4 ; 4,4
Osteopenia	449	178	2,5	2,1 ; 3
Osteoporosis	209	117	1,8	1,4 ; 2,2
Edad				
< 55	275	101	2,7	2,2 ; 3,5
55-65	354	143	2,5	2 ; 3
65-75	201	100	2,0	1,6 ; 2,6
≥ 75	12	8	1,4	0,5 ; 4,3
Factores de riesgo				
< 2	443	138	3,2	2,7 ; 3,9
2-3	373	203	1,8	1,6 ; 2,2
≥ 4	25	12	2,0	1,1 ; 4,9

OBS: observadas. ESP: esperadas. O/E: razón observadas/esperadas. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. Factores de riesgo: IMC<20, antecedentes personales de fractura, antecedentes familiares de fractura, fumadora, artritis reumatoide, corticoides, osteoporosis secundaria y alcohol

Tabla 4. Razón entre fracturas de cadera observadas y esperadas por el modelo FRAX

Cadera	OBS	ESP	O/E	IC 95%
	72	88	0,8	0,6 ; 1,1
DMO				
Normal	7	2	2,7	0,6 ; 12,1
Osteopenia	34	34	1,0	0,6 ; 1,6
Osteoporosis	31	51	0,6	0,4 ; 0,9
Edad				
< 55	8	14	0,6	0,2 ; 1,4
55-65	31	31	1,0	0,6 ; 1,6
65-75	31	37	0,8	0,5 ; 1,3
≥ 75	2	5	0,4	-0,2 ; 3,2
Factores de riesgo				
< 2	38	32	1,2	0,7 ; 1,9
2-3	29	51	0,6	0,3 ; 0,9
≥ 4	5	4	1,2	0,1 ; 25,6

OBS: observadas. ESP: esperadas. O/E: razón observadas/esperadas. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. Factores de riesgo: IMC<20, antecedentes personales de fractura, antecedentes familiares de fractura, fumadora, artritis reumatoide, corticoides, osteoporosis secundaria y alcohol

fracturas utilizando de manera aislada sólo los FRC o la medición de DMO, y el instrumento FRAX®, que combina los FRC y las mediciones de DMO en cuello de fémur.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con valor de $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico Stata 11.0 para Windows para la gestión de los datos y el análisis estadístico.

Resultados

La base de datos de CETIR incluye 190.939 registros de primeras DO realizadas en diferentes mujeres entre enero de 1992 a febrero de 2008. Aplicados los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra de 171.408 (90%) mujeres, de las cuales, 50.106 (29%) disponían de al menos una DO de seguimiento.

El seguimiento de 5-6 años se alcanzó en el 14,9%, una duración de 7-8 años en el 9,3%, 9-10 años en el 4,8% y superior a 10 años en un 2,8%. Al objeto de disponer de un número suficiente de casos, se tomó la decisión de situar el umbral mínimo de seguimiento en 7 años tras la primera visita, cumpliendo este requisito el 17% (8.450 mujeres). El periodo medio de seguimiento en la cohorte seleccionada fue de 9,2 años (7-14,5 años).

La edad promedio fue de 55,9 años ($\pm 7,4$ DE). El 69,1% de la cohorte contaba con una edad menor de 60 años y tan sólo un 4,2% tenían más de 70 años. La edad promedio de inicio de la menarquía fue de 13 años ($\pm 1,6$ DE) y la edad promedio en la que se había iniciado la menopausia fue a los 46,4 años ($\pm 5,9$ DE).

La descripción de los principales factores de riesgo de osteoporosis se muestra en la tabla 1. Cabe destacar que un 24,9% presentaba antecedentes familiares de osteoporosis o de fractura osteoporótica, y un 3% había consumido corticoides. Un 13,6% de las mujeres incluidas en el estudio resultó tener al menos un antecedente de fractura osteoporótica. Las fracturas prevalentes más frecuentes fueron las de antebrazo (627 fracturas), antecedente que sobre el total de la muestra se presenta en un 7,4% de los casos. En relación a la historia obstétrica, un 12,9% no habían tenido ninguna gestación superior a 6 meses y un 40,2% no habían dado lactancia materna en ninguna ocasión.

La descripción de los factores de riesgo modificables muestra que un 39,2% de las mujeres estudiadas presentaba un IMC inferior a 25 kg/m², y un 70,6% presentaba una actividad física sedentaria o de baja intensidad. El 7,1% declararon ser fumadoras activas y un 7,7% relataban una ingesta diaria de calcio inferior a 500 mg/día.

Considerando la medición de DMO en cuello de fémur, el 14,4% de la cohorte fue clasificada como osteoporótica, y el 53,1% disponía de una densidad mineral ósea disminuida (*T-score* entre -1 y -2.5).

En la información recogida durante el seguimiento sobre tratamientos específicos antifracturarios (con calcitonina, terapia hormonal sustitutiva, moduladores de los receptores estrogénicos, tibo-

lona, etidronato, alendronato, risedronato y estroncio), distintos del calcio y vitamina D, se advierte que el 13,0% de mujeres de edad inferior a 55 años recibió alguna de las terapias indicadas; en el grupo de 55-65 años, el 18,5% recibieron algún tratamiento; de los 65-75 años, el 19,6%; y en las mujeres mayores de 75 años, estaban tratadas un 35,7%. Globalmente, el 16,2% de la cohorte recibieron tratamiento antifracturario con alguno de los agentes terapéuticos durante el periodo de seguimiento. En cuanto a los suplementos de calcio y vitamina D, llama la atención el incremento progresivo del número de pacientes tratadas de acuerdo a su edad. Entre las mujeres de edad inferior a 55 años, recibieron suplementos el 12,9%; de los 55-65 años, el 24,1%; de los 65-75 años, el 35,8%; y en mujeres mayores de 75 años, el 50,0%.

La figura 2 muestra los resultados de la DMO estratificando la cohorte por la edad basal de las pacientes. La DMO (y la puntuación T) disminuye de forma inversa al incremento de la edad de la población. Al inicio de la década de los 50, un 5,4% de la cohorte se clasificaba como osteoporótica (puntuación T igual o inferior a -2,5), alcanzado al 46,0% en las mujeres de edad superior a los 70 años.

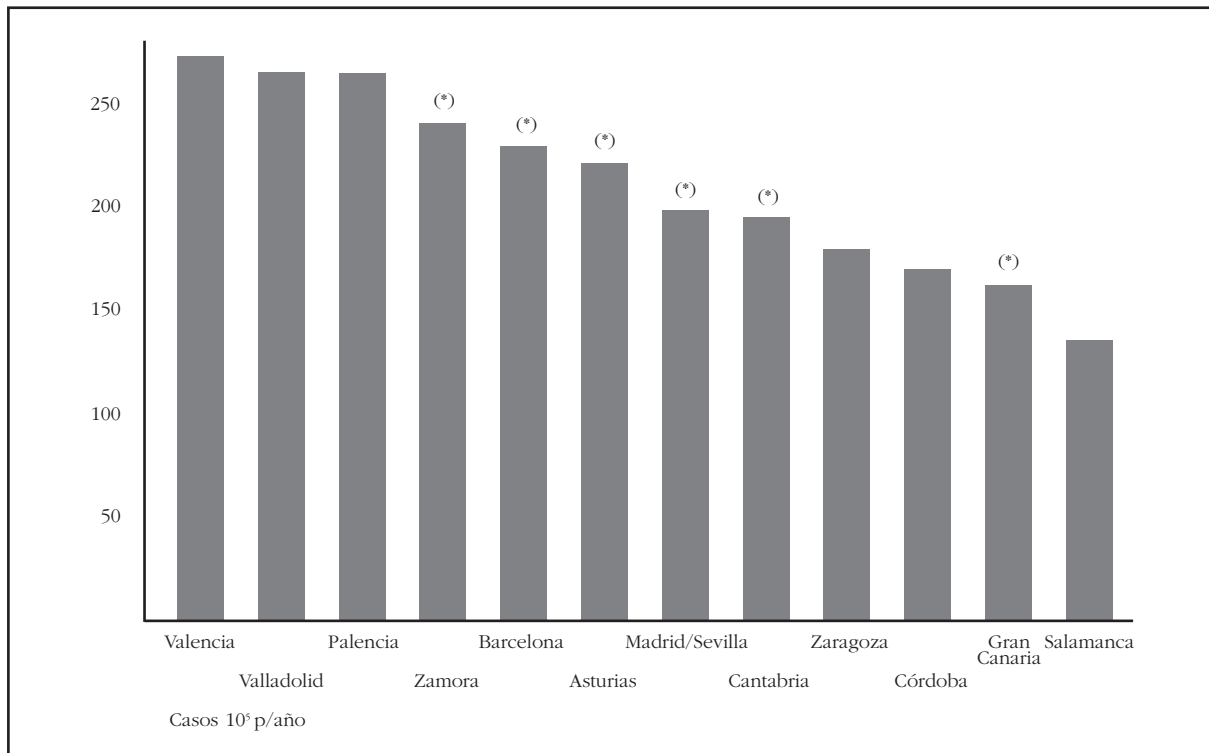
En el seguimiento, el 10,0% de los pacientes sufrieron una fractura osteoporótica en alguna de las principales regiones del esqueleto (fémur proximal, vértebras, húmero, antebrazo). El antebrazo fue la región que sufrió una mayor incidencia de fracturas (4,5%) y el tercio superior de fémur sólo representó el 0,9% del total. El 9,1% de las mujeres que no disponían de menos de dos factores de riesgo sufrieron una fractura osteoporótica. Por otra parte, el 22,9% de las mujeres que presentaban cuatro o más factores de riesgo evaluados en el FRAX® sufrieron una de las principales fracturas osteoporóticas. La tasa de incidencia de fracturas en la cohorte de población española es de 11 fracturas/1.000 pacientes/año.

En la tabla 2, se presenta el riesgo relativo para los diferentes factores estudiados con relación al riesgo de fractura por fragilidad. La edad superior a 70 años es el factor que presenta una HR (*bazard ratio*) de mayor magnitud (2,5 [IC 95%: 1,9 ; 3,3]), seguida de los antecedentes de artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, consumo de corticoides y antecedentes personales de fractura osteoporótica.

En las tablas 3 y 4, se muestran las fracturas principales y de cadera observadas durante el periodo de seguimiento y las esperadas según el modelo FRAX®. La razón entre las fracturas de cadera observadas con respecto a las previstas por el FRAX® es similar (O/E = 0,8 [IC 95%: 0,6 ; 1,1]). Para las principales fracturas osteoporóticas, el número de fracturas observadas es algo más del doble de las previstas por el modelo FRAX® (O/E = 2,4 [IC 95%: 2,1 ; 2,7]). Esta infraestimación se reduce entre las mujeres de mayor edad o con un mayor riesgo de fractura.

En las figuras 3 y 4, se muestran las curvas ROC y el área bajo la curva cuando se estimó la

Figura 1. Estudios incidencia fractura fémur en diferentes regiones de España



capacidad predictiva de los modelos FRAX® y de la DO. En esta cohorte las dos mediciones presentan un área bajo la curva ROC parecida para la fractura de cadera, 0,77 y 0,74 respectivamente. En cambio, para las fractura totales el resultado es algo menor (modelo FRAX® = 0,62 y DO = 0,61).

Discusión

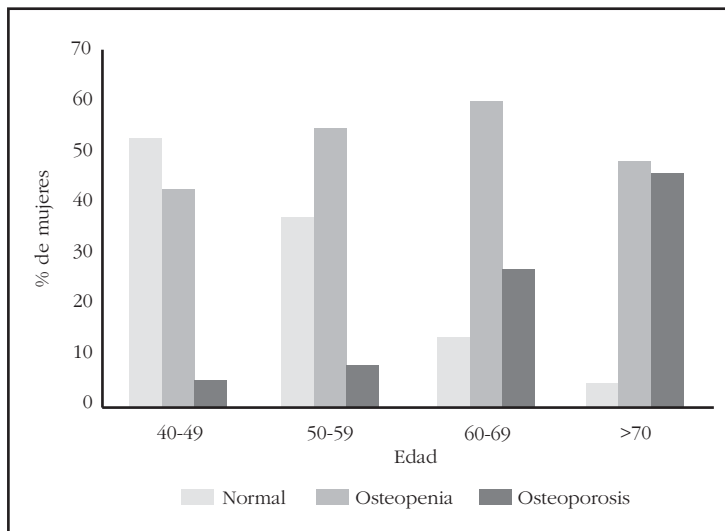
El desarrollo de la herramienta FRAX® es, sin duda alguna, un importante avance en el manejo clínico de la osteoporosis. Desde un punto de vista práctico es ciertamente un logro la estimación del riesgo independiente de la medición de la densidad ósea, pero disponer de ella mejora el cálculo. En la versión actual, la medición ósea se limita a una única región de interés, el cuello femoral. Este elemento puede disminuir potencialmente la capacidad de identificar sujetos con riesgo elevado. Otra de las características controvertida es la valoración de los FRC; algunos de ellos son valorados globalmente, como la historia de fracturas previas (da igual que sea una o múltiples) o las dosis acumuladas de corticoides. Su aplicación queda limitada a mujeres que no han recibido tratamiento previo. Pese a estas limitaciones, representa un instrumento diseñado para ayudar a la toma de decisiones terapéuticas con un enorme potencial en el abordaje de la osteoporosis en España⁹. Como cualquier otro nuevo método o instrumento, su aplicación en nuestra comunidad debe pasar por un proceso de validación y ajustes.

La validación del modelo FRAX® implica comprobar que el número de fracturas previstas coincida con las fracturas ocurridas en el periodo de

tiempo de 10 años. Por otro lado, el proceso de evaluación de las fracturas incidentes conlleva el seguimiento prolongado y complejo de grandes muestras de población. Desde su reciente difusión se han realizado en otros países estudios dirigidos a la validación del FRAX®. Sobre esta base se ha comprobado un comportamiento apropiado del instrumento FRAX® en la población de Canadá. En cambio en un grupo de población de Francia, cohorte femenina del estudio OFELY, se advierte que las fracturas incidentes observadas durante un periodo de 10 años disponía de una relación con la edad y la baja DMO similar a la prevista por el FRAX®. Sin embargo, en las mujeres de edad superior a 64 años con baja densidad ósea (*T-score* < -1), el FRAX® infravaloraba en un 48% las fracturas previstas en relación a las observadas en esta cohorte, lo que requiere de una revisión del algoritmo de ajuste en la población francesa¹⁰⁻¹².

En este estudio de seguimiento retrospectivo sobre un amplio grupo de población de España, la *ratio* entre la tasa de fracturas observadas y las previstas por el FRAX® (O/E) para la región de fémur es de 0,8 [IC 95%: 0,6 ; 1,1], valor cercano al escenario "ideal" en el que el número de fracturas previstas por el instrumento FRAX® es similar al número de fracturas observadas en la población española. Pueden ofrecerse varias explicaciones plausibles que justifiquen este comportamiento en las fracturas de cadera, como podría ser la edad promedio de las fracturas de fémur, significativamente más elevado, la limitación de la movilidad tras este tipo de fracturas, así como el hecho conocido del incremento de la mortalidad, que en

Figura 2. Porcentajes de mujeres con osteoporosis en función de su edad



su conjunto impediría el seguimiento prolongado de estos pacientes. Sin embargo, la escasa proporción de los casos de fracturas de fémur en la cohorte estudiada obliga a ser cauto con la proyección del resultado.

La edad avanzada y la DMO disminuida (*T-score* más bajo) son factores que se asocian con una tasa de fracturas osteoporóticas más elevada, incluyendo la fractura de fémur. La DMO se destaca como uno de los principales factores de riesgo, con mayor capacidad predictiva que el resto de FRC sobre nuevas fracturas, si bien con el FRAX® ha sido contemplado como factor opcional, ya que aún existe limitación para el acceso de amplios sectores de población a la densitometría ósea.

En la evaluación del rendimiento diagnóstico estimando la sensibilidad y especificidad (curvas ROC) del modelo FRAX® en el que se combina los FRC y la DMO, se advierte un comportamiento discretamente mejor cuando se combinan FRC y DMO, frente al uso aislado de la DMO, si bien la diferencia es pequeña (área bajo la curva de 0,77 *vs.* 0,74, para fracturas de cadera y 0,62 *vs.* 0,61 en las principales fracturas osteoporóticas) en relación a la originalmente desarrollada basándose en una población de Suecia².

En las fracturas vertebrales se han valorado aquellos casos en que fueron confirmadas mediante radiografías. A partir de 1998, el protocolo de actuación en el centro médico considera la realización de análisis de fracturas vertebrales mediante estudio DXA (proyección lateral de columna torácica y lumbar) en los casos de una disminución de talla mayor de 2 cm con relación a una visita anterior, de 4 cm con respecto al recuerdo histórico de la talla de la paciente, o la evidencia de imágenes sospechosas en la proyección PA de columna lumbar. Todo y con ello, se asume que una proporción de fracturas vertebrales no se hayan recogidas en el periodo de seguimiento.

El número de fracturas recogidas en el periodo de seguimiento probablemente podía haber sido mayor si los pacientes no hubieran recibido tratamiento o las fracturas vertebrales hubieran sido registradas en su totalidad. A pesar que la cohorte fue seleccionada sobre la base de la indicación de densitometría ósea, el número de pacientes que recibieron alguno de los agentes terapéuticos antifracturarios fue relativamente modesto (20,7%) y parecido al porcentaje de pacientes en los que se acompañó de suplementos de calcio y vitamina D (23,2%).

La tasa de fracturas principales osteoporóticas observadas fueron superiores a las fracturas previstas por el FRAX® (observadas, 842 *vs.* previstas, 353), *ratio* O/E = 2,4 [IC 95%: 2,1 ; 2,7]. La infravaloración de las fracturas en las principales regiones del esqueleto era independiente

de la puntuación T alcanzada, o del número de FRC presentes.

La *ratio* de fracturas O/E mantenía una relación inversamente proporcional a la edad de las mujeres, de tal forma que a mayor edad las diferencias entre fracturas observadas con respecto a las previstas tienden a disminuir. También se observa una ligera disminución de las diferencias cuando el periodo de seguimiento es más largo (en los periodos de seguimiento más prolongados de 10 años la O/E = 2,7 [IC 95%: 2,2 ; 3,4]) o coinciden un mayor número de factores de riesgo (para aquellas sin ningún factor de riesgo O/E = 4,2 [IC 95%: 3,5 ; 5,3]).

La versión evaluada del modelo FRAX® predice las principales fracturas por fragilidad en sólo una tercera parte de las pacientes evaluadas. No existen, por el momento, otros estudios que evalúen el comportamiento del FRAX® en nuestra población aplicando un método similar. Pese a ello, es interesante resaltar que esta tendencia ha sido observada también en el estudio ECOSAP^{13,14}. En este estudio se hizo un seguimiento durante 3 años de una cohorte compuesta por 5.201 mujeres. La aplicación del FRAX® mostró unos resultados similares, pese a que la metodología empleada fue distinta. Se empleó el método de ultrasonidos cuantitativos para las mediciones óseas y el periodo de seguimiento fue menor. Los autores confirmaron un buen comportamiento del FRAX® para las fracturas de fémur con *ratio* de fracturas O/E ≈ 1, pero manteniendo una infraestimación del riesgo de las principales fracturas osteoporóticas con una *ratio* de O/E ≈ 2.

Del comportamiento del FRAX® en las dos cohortes de mujeres españolas puede deducirse que existe una coincidencia en la incidencia de fracturas de fémur, y una gran coincidencia con la tasa promedio de fracturas de cadera que proviene de los estudios epidemiológicos seleccionados

Figura 3. Área bajo la curva ROC del modelo FRAX (curva configurada mediante puntos unidos con líneas) y del resultado de la DO (densidad ósea, en la gráfica curva de puntos) para la fractura de cadera

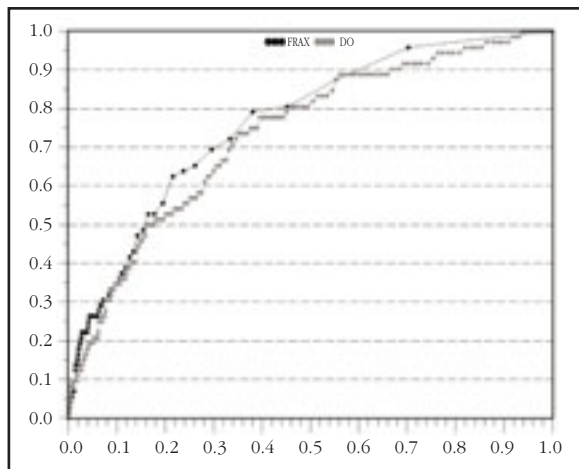
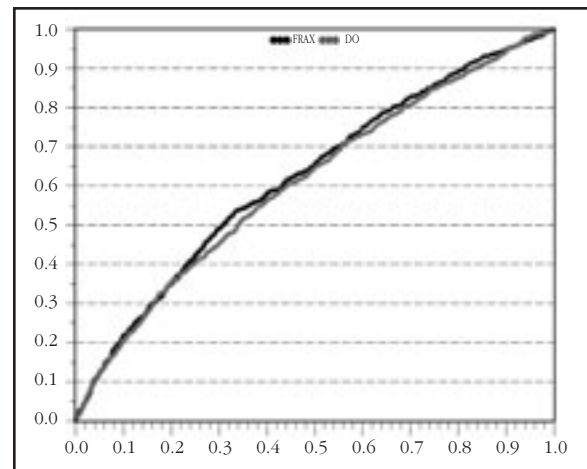


Figura 4. Área bajo la curva ROC del modelo FRAX (color negro) y del resultado de la DO (densidad ósea, en color gris) para el total de fracturas



para el FRAX® en España. De igual forma, ambos estudios señalan que el instrumento FRAX® no estima apropiadamente el riesgo de fractura global (principales fracturas osteoporóticas).

En ausencia de estudios epidemiológicos consistentes sobre incidencia de otras fracturas por fragilidad, ambos estudios sugieren que la relación entre las fracturas de fémur y las principales fracturas osteoporóticas en nuestra población es diferente de la aplicada por el modelo FRAX® proveniente de Suecia^{2,3}.

El número de mujeres que han sido sometidas a un seguimiento tan prolongado sólo ha constituido el 17% de las mujeres a que se les realizó una primera DO. Esta estrecha proporción de pacientes es debida en gran medida a la selección de las pacientes. Reciben una mayor atención sanitaria, y por tanto un seguimiento más estricto, aquellas mujeres que disponen de más factores de riesgo o una mayor precariedad en su estado de salud.

Por otro lado, la sospecha de que no todas las fracturas ocurridas en la cohorte fueron registradas (especialmente fracturas vertebrales) y la capacidad potencialmente protectora de los tratamientos específicos que fueron seguidos en algún periodo del intervalo de seguimiento por el 19,5% de la cohorte, dan soporte a la idea que la *ratio* de fracturas O/E podría estar aún más desequilibrada.

Un aspecto no contemplado por los resultados de este estudio es el comportamiento del FRAX® en la población masculina de España. La validación del modelo FRAX® en la población femenina, que maneja FRC y mediciones de DMO, requiere que la predicción de las fracturas en un periodo de tiempo prolongado coincida razonablemente con la tasa de fracturas observadas. En la actualidad el modelo desarrollado para España se ha comportando como un instrumento imperfecto que requiere ser adaptado para su aplicación en nuestra población.

Conclusión

El método de la OMS para la imputación de la tasa de las fracturas osteoporóticas en España es, en general, consistente con los datos clínicos observacionales para las fracturas de fémur. Sin embargo, la versión actual del instrumento FRAX® infraestima la incidencia del resto de fracturas osteoporóticas, independientemente de la puntuación T, el número de factores de riesgo y el tiempo de seguimiento. Se requiere, por tanto, un mayor número de estudios epidemiológicos sobre la incidencia de las principales fracturas osteoporóticas para explicar estas diferencias.

Bibliografía

1. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-Care Level. Technical Report. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, Sheffield, UK. World Health Organization. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva. www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlong-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000;11:660-74.
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-95.
4. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Oglesby A. International variations in hip fracture probabilities; Implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237-44.
5. González-Macías J, Guañabens N, Gómez C, en representación del Comité de expertos de SEIOMM para elaboración guías. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008;208(Supl 1):1-24.
6. Espallargués M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, del Río L, Setoain J, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: A systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001;12:811-22.

7. Estrada MD, Ferrer A, Borrás A, Benítez D, Espallargués M. Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura y el control evolutivo de la osteoporosis. Actualización Diciembre 2004. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalud. Generalitat de Catalunya. Febrero 2006 (GPC01/2006).
8. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
9. Díez Pérez A. El debate sobre la escala FRAX. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:1.
10. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA, et al. Independent clinical validation of a Canadian FRAX® tool: Fracture prediction and model calibration. *J Bone Miner Res* 2010;25:2350-8.
11. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas P, Chapurlat R. The FRAX tool in French women: how well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort. *J Bone Miner Res* 2010;25:2101-7.
12. Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *Bone Miner Res* 2010;25:1002-9.
13. Vila J, Marín F, González-Macías J, Martín D, Tojeiro S, Díez-Pérez A, en representación de los investigadores del proyecto ECOSAP. Validation of an algorithm to calculate the absolute risk of non-vertebral fragility fractures in a cohort of postmenopausal women. *Med Clin (Barc.)* 2009;133:501-5.
14. González-Macías J, Villa J, Marín F, Díez-Pérez A. Análisis del comportamiento predictivo de la herramienta FRAX en la cohorte de 5.201 mujeres del Estudio ECOSAP. *Rev Mult Gerontol* 2009;19:11.

Pérez Castrillón JL¹, Riancho Moral JA², De Luis D¹, Caeiro Rey JR³, Guede Rodríguez D⁴, González Sagrado M¹, Ruíz Mambrilla M⁵, Domingo Andrés M¹, Primo Martín D¹

1 Hospital Universitario del Río Hortega - Instituto de Endocrinología - Reticef - Valladolid

2 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - Reticef - Santander

3 Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) - Reticef - Santiago de Compostela

4 Trabeculae[®] Empresa de Base Tecnológica, S.L. - Ourense

5 Centro Médico de Rehabilitación y Lenguaje - Valladolid

Estudio estructural mediante micro-CT en fémur de ratas Goto-Kakizaki, modelo experimental de diabetes tipo 2 sin sobrepeso

Correspondencia: José Luis Pérez Castrillón - Hospital Universitario Río Hortega - Dulzaina, 2 - 47016 Valladolid
Correo electrónico: castrv@terra.es

Fecha de recepción: 20/11/2010

Fecha de aceptación: 24/03/2011

Trabajo becado por la SEIOMM para asistir al 32 Congreso de la ASBMR (Toronto, 2010)

Resumen

Fundamento: Los efectos de la diabetes tipo 2 en la microestructura y la masa ósea no están claramente definidos. El objetivo de este estudio ha sido valorar las propiedades microestructurales y la densidad mineral ósea volumétrica en ratas Goto-Kakizaki, modelo de ratas con diabetes tipo 2 sin sobrepeso que intenta soslayar la influencia de la obesidad sobre la masa ósea.

Material y métodos: Se diseñó un estudio experimental con ratas Goto-Kakizaki frente a un grupo control de ratas Wistar no diabéticas de peso similar y con glucemias normales, realizándose estudios densitométricos y microestructurales de la región distal del fémur mediante microtomografía computarizada de rayos X (micro-CT).

Resultados: En la densitometría volumétrica no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. El estudio microestructural mostró que el BV/TV y la conectividad trabecular estaban disminuidos en las ratas diabéticas, a la vez que aumentaban las trabéculas en forma de tubo en detrimento de las trabéculas en forma de placa.

Conclusión: El deterioro de la calidad ósea trabecular podría explicar el descenso de la resistencia biomecánica ósea en la diabetes tipo 2.

Palabras clave: diabetes tipo 2, microtomografía de rayos X, densidad mineral ósea, microestructura ósea.

Structural study using micro-CT of the femur of Goto-Kakizaki rats, experimental model for non-overweight type 2 diabetes

Summary

Background: The effects of type 2 diabetes on the microstructure and mass of bone are not clearly defined. The objective of this study has been to assess the microstructural properties and volumetric bone mineral density of Goto-Kakizaki rats, the rat model for non-overweight type 2 diabetes which tries to circumvent the influence of obesity on bone mass.

Material and methods: An experimental study was designed using Goto-Kakizaki rats compared with a control group of non-diabetic Wistar rats of similar weight and with normal glycemia, with densitometric and microstructural studies being carried out on the distal region of the femur using computerised X-ray microtomography (micro-CT).

Results: In the volumetric densitometry no significant differences were found between the two groups. The microstructural study showed that the BV/TV and trabecular connectivity were reduced in the diabetic rats, while the tube-like trabeculae increased to the detriment of plaque-like trabeculae.

Conclusion: The deterioration trabecular bone quality could explain the decrease in biomechanical bone resistance in type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, X-ray microtomography, bone mineral density, bone microstructure.

Introducción

Los trastornos esqueléticos en la diabetes son diferentes según se trate de diabetes tipo 1 o tipo 2. Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen un descenso de la masa ósea, que implica un riesgo de fractura aumentado^{1,2}, mientras que los diabéticos tipo 2 pueden presentar una masa ósea incrementada, disminuida o dentro de límites normales^{3,4}. Sin embargo, el riesgo de fractura en la diabetes tipo 2 está incrementado^{5,6}. Este hecho puede deberse tanto a causas óseas como a causas extraóseas (retinopatía, neuropatía, fármacos, etc.) que determinan una mayor incidencia de caídas. Un hecho frecuente en los diabéticos tipo 2 es el sobrepeso, que constituye un factor de confusión debido a que el peso es un factor determinante de la masa ósea. Los obesos presentan normalmente una densidad mineral ósea elevada. Para evitar la influencia de este factor de confusión se diseñó un estudio experimental con ratas Goto-Kakizaki (GK), subcepa de rata Wistar no obesa que desarrolla diabetes tipo 2. Las ratas GK presentan una diabetes tipo 2 leve-moderada que ocurre tras el nacimiento y desarrollan complicaciones crónicas de la enfermedad, como neuropatía, retinopatía y nefropatía⁷.

El objetivo principal del estudio fue la valoración mediante microtomografía computarizada la densitometría y las propiedades microestructurales trabeculares y corticales de ratas GK, y compararlas con un grupo de ratas Wistar empleado como control, con el propósito de evaluar y en su caso definir los cambios que en estas variables induce la obesidad.

Material y métodos

Modelos animales

Se realizó un estudio experimental con 4 ratas GK macho frente a un grupo control de 4 ratas Wistar (WI) macho no diabéticas de peso similar y con glucemias normales (Taconic Farms Inc., Lille Skensved, Dinamarca), debido a que la subcepa Goto-Kakizaki ha sido desarrollada a partir de ratas Wistar. El tratamiento de los animales y todos los experimentos se llevaron a cabo conforme a la Ley 14/2007 y al Real Decreto 1201/2005, y siguiendo las directrices de las normas UNE-EN 30993-3:1994 y ISO 10993-2:2006. Las ratas se alimentaban con una dieta estándar teniendo acceso de forma libre al agua, sin recibir tratamiento farmacológico, y fueron sacrificadas a las 12 semanas en una cámara con CO₂.

Análisis microestructural óseo mediante micro-CT

Una vez sacrificados los animales, se extrajeron los fémures derechos para la realización del análisis microestructural. Tras la extracción, las muestras se conservaron envueltas en una gasa empapada en solución salina y se conservaron a -20°C hasta los momentos previos al análisis. El estudio microestructural de las muestras se llevó a cabo mediante microtomografía computarizada de rayos X (micro-CT) empleando el equipo comercial SkyScan 1172 (SkyScan NV, Aarstelaar, Bélgica) en el laboratorio de investigación de Trabeculae®, Empresa de Base Tecnológica, S.L. (Ourense, España).

La región distal de cada fémur se escaneó con un voltaje de la fuente de rayos X de 50 KV y una intensidad de 200 μ A, empleando un tamaño de vóxel de 8,95 μ m. Se colocó un filtro de aluminio de 0,5 mm de espesor para reducir los artefactos de *beam hardening*. El paso de rotación empleado fue de 0,4° hasta un total de 180° y el tiempo de exposición de 1250 ms.

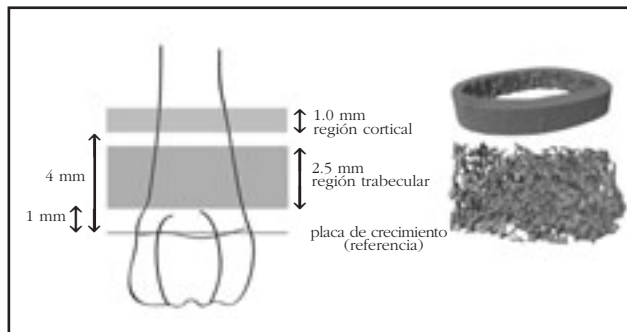
Las imágenes obtenidas se reconstruyeron empleando el algoritmo modificado de Feldkamp⁸ mediante la aplicación NRecon 1.5 (SkyScan NV, Aarstelaar, Bélgica). Las secciones transversales resultantes después de la etapa de reconstrucción se emplearon para el análisis cuantitativo de la microestructura ósea trabecular y cortical mediante la aplicación CTAn 1.10.0.2 (SkyScan NV, Aarstelaar, Bélgica), tras su segmentación en imágenes binarias utilizando un *thresholding* de adaptación local⁹.

Para el análisis del hueso trabecular se seleccionó una región de interés metafisodifisaria (hueso cortical excluido) de 2,5 mm comenzando a una distancia de 1,0 mm de la placa de crecimiento en dirección proximal. Para el análisis de las propiedades microestructurales del hueso cortical se tomó una región de interés de 1,0 mm comenzando a 4,0 mm de la placa de crecimiento (Figura 1).

Las variables cuantitativas que se determinaron para la región trabecular fueron: fracción volumétrica ósea (BV/TV), superficie específica ósea (BS/BV), densidad de superficie ósea (BS/TV), grosor trabecular (Tb.Th), separación trabecular (Tb.Sp), número trabecular (Tb.N), factor de patrón trabecular (Tb.Pf), índice de modelo estructural (SMI) y grado de anisotropía (DA). Las distintas variables se midieron directamente utilizando métodos descritos en la literatura^{10,11}. Las variables no métricas, SMI y Tb.Pf, se calcularon directamente del modelo tridimensional. El SMI indica la prevalencia relativa de trabéculas en forma de placa (*plate-like*) o trabéculas en forma de tubo (*rod-like*), indicando mayor presencia de placas cuanto más se acerca el valor a cero¹². Por su parte, el Tb.Pf es un índice inverso de conectividad, medido a partir del cálculo de la convexidad y concavidad relativa de la superficie ósea¹³. A mayor valor de Tb.Pf la red trabecular muestra una peor conectividad, que lleva implícita una disminución de la resistencia mecánica. El DA es una medida de la alineación de las trabéculas en una determinada dirección, calculado de manera que 0 es la isotropía total y 1 la anisotropía total.

En el caso de la región cortical, los parámetros calculados incluyeron: grosor de la sección transversal (Cs.Th), grosor cortical (Ct.Th), el área transversal media de hueso (B.Ar), el momento de inercia polar medio (I) y la excentricidad (Ecc). El I es un índice básico de resistencia mecánica que indica la resistencia a la rotación de una sección transversal en un eje determinado (asumiendo propiedades biomecánicas materiales uniformes). La Ecc es un parámetro que indica la diferencia de alargamiento de la sección transversal con respec-

Figura 1. Esquema de un fémur distal de rata en el que se señalan las regiones analizadas mediante micro-CT, indicando sus dimensiones y las distancias a la referencia (placa de crecimiento). La región trabecular comienza a 1 mm de la placa de crecimiento para evitar la esponjosa primaria, mientras que la región cortical a 4 mm para seleccionar una zona con escasez o ausencia de trabéculas



to a una forma circular (un círculo se considera una elipse con excentricidad cero).

Determinación de la densidad mineral ósea volumétrica

Utilizando las imágenes obtenidas mediante micro-CT, se ha determinado la densidad mineral ósea volumétrica (DMOv) tanto de la región cortical como de la región trabecular. Se ha empleado calibración directa frente a coeficientes de atenuación de patrones de hidroxapatita de calcio de densidad conocida (250 y 750 mg/cm³). El método de cálculo de la DMOv difiere ligeramente en una u otra región ósea, ya que en el caso de la región trabecular se refiere a un volumen de hueso y tejido medular, mientras que en el caso de la región cortical se limita a un volumen ocupado únicamente por hueso lamelar calcificado.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos de texto que se exportó al paquete estadístico IBM SPSS Statistics 19 (IBM Corporation, Somers, NY, EE.UU.) para su posterior análisis estadístico. Los resultados individuales se revisaron para evitar pérdida de datos y valores inusuales. Seguidamente se procedió con el análisis descriptivo de las variables de estudio. Los datos estadísticos descriptivos de las variables numéricas se expresaron como media \pm desviación estándar, valor máximo y valor mínimo.

El estudio estadístico comparativo de los datos numéricos se llevó a cabo mediante análisis de la varianza de un solo factor (ANOVA) y test de HSD de Tukey para las comparativas múltiples. En aquellos casos en los que no se cumplieron los criterios de homogeneidad de las varianzas, se aplicó el test de Brown-Forsythe para el análisis de las varianzas y el test de Games-Howell para las comparativas múltiples.

El nivel de significación estadística se estableció en valores de $p < 0,05$ para todas las variables analizadas.

Tabla 1. Densidad mineral ósea volumétrica en la región trabecular y cortical de fémur distal de ratas controles y diabéticas

	Ratas WI control (media ± DE)	Ratas GK diabéticas (media ± DE)	Valor de <i>p</i>
DMOV trabecular (mg/cm ³)	306,63 ± 48,78	261,23 ± 45,54	NS
DMOV cortical (mg/cm ³)	1.490,97 ± 227,57	1.727,13 ± 133,95	NS

DE: desviación estándar. DMOV: densidad mineral ósea volumétrica. NS: no significativo

Tabla 2. Resultados de las variables microestructurales de la región trabecular en fémur distal de ratas control y diabéticas

	Ratas WI control (media ± DE)	Ratas GK diabéticas (media ± DE)	Valor de <i>p</i>
BV/TV (%)	20,68 ± 2,87	15,51 ± 2,90	0,034
BS/BV (mm ⁻¹)	44,50 ± 9,21	47,76 ± 5,21	NS
BS/TV (mm ⁻¹)	9,10 ± 1,71	7,31 ± 0,88	NS
Tb.Th (µm)	84,15 ± 11,72	77,38 ± 5,83	NS
Tb.Sp (µm)	385,28 ± 103,73	332,18 ± 54,31	NS
Tb.N (mm ⁻¹)	2,47 ± 0,34	2,00 ± 0,30	NS
Tb.Pf (mm ⁻¹)	2,98 ± 2,58	10,01 ± 2,45	0,004
SMI	1,24 ± 0,04	1,66 ± 0,18	0,001
DA	0,58 ± 0,06	0,55 ± 0,02	NS

DE: desviación estándar. BV/TV: fracción volumétrica ósea. BS/BV: superficie específica ósea. BS/TV: densidad de superficie ósea. Tb.Th: grosor trabecular. Tb.Sp: separación trabecular. Tb.N: número trabecular. Tb.Pf: factor de patrón trabecular. SMI: índice de modelo estructural. DA: grado de anisotropía

Tabla 3. Resultados de las variables microestructurales de la región cortical en fémur distal de ratas control y diabéticas

	Ratas WI control (media ± DE)	Ratas GK diabéticas (media ± DE)	Valor de <i>p</i>
B.Ar (mm ²)	5,78 ± 0,50	5,79 ± 0,32	NS
I (mm ⁴)	21,87 ± 5,09	21,11 ± 2,38	NS
Cs.Th (µm)	396,92 ± 23,23	373,61 ± 22,74	NS
Ct.Th (µm)	458,23 ± 15,40	433,07 ± 22,99	NS
Ecc	0,74 ± 0,03	0,79 ± 0,02	NS

DE: desviación estándar. B.Ar: área transversal media de hueso. I: momento de inercia polar medio. Cs.Th: grosor de la sección transversal. Ct.Th: grosor cortical. Ecc: excentricidad

Figura 2. Representación tridimensional de la región trabecular analizada en fémur distal de una muestra representativa del grupo control y del grupo diabético

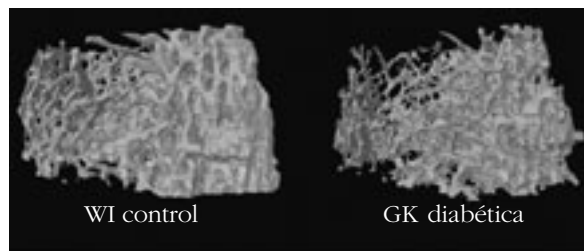
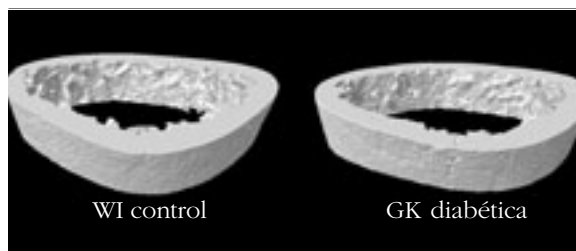


Figura 3. Representación tridimensional de la región cortical analizada en fémur distal de una muestra representativa del grupo control y del grupo diabético



Resultados

Las ratas GK presentaban un peso de 385 ± 23 g y una glucemia de 195 ± 84 mg/dL que confirma la presencia de diabetes en este grupo, mientras que las ratas Wistar tenían un peso de 395 ± 35 g y una glucemia de 124 ± 15 mg/dL ($p < 0,01$). Los resultados de la densidad mineral ósea volumétrica aparecen reflejados en la Tabla 1. La DMOv no mostró diferencias entre los grupos, ni en el compartimento cortical, ni en el trabecular. A pesar de que parece haber una pérdida de masa ósea trabecular en las ratas diabéticas, esta no llega a ser significativa, probablemente debido al tamaño muestral empleado o al tiempo de evolución de la diabetes.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de las variables microestructurales de la región trabecular. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la fracción volumétrica ósea (BV/TV) indicando una pérdida de hueso trabecular en las ratas diabéticas frente al grupo control. El considerable aumento del Tb.Pf en las ratas GK confirma, además, una importante pérdida de conectividad trabecular en la diabetes. Por otro lado, el incremento del SMI muestra una prevalencia de trabéculas en forma de tubo en las ratas diabéticas en comparación con el grupo control, en el que hay predominio de trabéculas en forma de placa. Aunque el BS/TV, el Tb.Th y el Tb.N están disminuidos en las ratas diabéticas, al mismo tiempo que la Tb.Sp está aumentada, indicando todo ello un deterioro de la microarquitectura trabecular (Figura 2), sus valores no han alcanzado significatividad estadística.

En la región cortical, aunque en el grupo diabético parece haber una disminución del grosor de la pared cortical, ya sea determinado con las secciones transversales (Cs.Th) o bien asumiendo el modelo tridimensional (Ct.Th), no se llega a la significatividad estadística (Tabla 3). Las variables B.Ar, I y Ecc muestran valores muy similares entre ambos grupos. Las regiones corticales de dos muestras representativas se pueden observar en la Figura 3.

Discusión

El estudio realizado muestra que las ratas diabéticas tienen una densidad ósea volumétrica similar a las ratas no diabéticas. Sin embargo, se observan diferencias en el hueso trabecular en los paráme-

tros estructurales. Existe una disminución del BV/TV, una menor conectividad de las trabéculas y un predominio de trabéculas cilíndricas en las ratas GK. Las variables estructurales trabeculares en las que existen diferencias significativas entre las ratas diabéticas y las ratas control son las más relacionadas con la resistencia del hueso. La menor cantidad de hueso indicada por el descenso del BV/TV y la gran pérdida de conectividad trabecular revelada por el aumento del Tb.Pf en el grupo diabético, conllevan una disminución evidente de la resistencia biomecánica. Además, se ha demostrado que las trabéculas en forma de tubo, predominantes en el grupo diabético, son menos resistentes a las cargas mecánicas que las trabéculas en forma de placa¹², más abundantes en el grupo control, según se deduce del valor del SMI. Todos estos datos indican que, aunque su densidad ósea sea normal, las ratas GK presentarían una menor resistencia biomecánica, lo que podría sugerir que la mayor prevalencia de fracturas existente en la diabetes tipo 2 estaría en relación con una alteración de la calidad ósea.

Hay pocos estudios realizados con este modelo experimental. Zhang *et al.* midieron en un grupo de ratas GK la densidad mineral ósea por DXA y la microestructura con técnicas histomorfométricas clásicas en 2D⁷. Estos autores encontraron una disminución de la masa ósea y una alteración de la histomorfometría con un descenso del BV/TV, similar al encontrado en nuestro estudio. Ahmad *et al.*, empleando tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT), observaron un descenso de la densidad mineral ósea volumétrica predominando en el compartimento trabecular¹⁴. Las mediciones se realizaron en húmero, tibia y metatarsianos de ratas hembra, lo que podría explicar las diferencias observadas con nuestros resultados. En ninguna de las regiones analizadas en ese trabajo se encontraron diferencias a nivel cortical. Sin embargo, en otro trabajo, empleando técnicas radiogramétricas en un grupo de 10 ratas GK, se observó un descenso del grosor cortical en metatarsiano y húmero¹⁵. Los datos observados son heterogéneos debido probablemente a las diferentes técnicas empleadas y los distintos lugares de medición. Sin embargo, en todos ellos predomina la afectación trabecular y, cuando se ha

determinado, una disminución de la resistencia biomecánica ósea. Otro modelo de rata diabética no obesa es el de las ratas Zucker, desarrollándose la enfermedad de forma progresiva hasta presentar complicaciones graves de la misma. Estas ratas presentan descenso de la masa ósea, tanto a nivel cortical como trabecular, tamaño inferior de los huesos largos y deterioro de las propiedades biomecánicas y microestructurales del hueso cortical y trabecular^{16,17}.

Varios mecanismos pueden explicar esta alteración. La glucosa constituye la principal fuente energética de los osteoclastos siendo la hiperglucemia responsable de un incremento de la actividad osteoclástica, con aumento del remodelado óseo y descenso de la cantidad y calidad ósea². Por otra parte, la hiperglucemia provoca la glucosilación no enzimática de proteínas del hueso dañando la calidad ósea¹⁸. A su vez, la glucosuria incrementa la hipercalciuria con cambios en el sistema PTH/vitamina D. Estos efectos deletéreos sobre la calidad ósea pueden ser parcialmente compensados por el incremento de la masa ósea asociada a la obesidad¹⁹. Una alteración del metabolismo del calcio también puede contribuir al deterioro de la calidad ósea. En diabéticos se ha descrito un aumento de la calciuria que se ha relacionado con la hiperglucemia y glucosuria. Ello provoca un hiperparatiroidismo secundario que ejerce un efecto perjudicial sobre el hueso, especialmente sobre el compartimento trabecular²⁰. La alteración del metabolismo de la vitamina D y de la parathormona es particularmente prominente en pacientes con función renal reducida. La microangiopatía puede alterar la función endotelial²¹ y la macroangiopatía con aterosclerosis puede conducir a reducción del aporte sanguíneo a los huesos^{22,23}. Por otra parte, en pacientes con neuropatía la alteración en la carga sobre los huesos también puede contribuir a la pérdida de masa ósea. Podemos decir por tanto, que existen múltiples mecanismos que ejercen un efecto deletéreo sobre el hueso en animales de experimentación con diabetes tipo 2 que pueden explicar la alteración de la calidad ósea en estos modelos.

Como conclusión, podemos decir que las ratas Goto-Kakizaki constituyen un modelo válido para el estudio de la diabetes tipo 2, ya que elimina un importante factor de confusión, el sobrepeso. Aunque el tamaño muestral es pequeño, hemos encontrado un deterioro de la microestructura a nivel trabecular en fémur, conservándose sin embargo la densidad mineral ósea volumétrica.

Bibliografía

1. Olmos JM, Pérez Castrillón JL, García MT, Garrido JC, Amado JA, González Macías J. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type 1 diabetes mellitus. *Bone Miner* 1994;26:1-8.
2. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmo E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:196-204.
3. Cortés Sancho R, Pérez Castrillón JL, Martín Escudero JC, Iglesias S, Álvarez Manzanares P, Ramos R. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1778-9.
4. De Liefde II, Van der KM, 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.
5. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292-9.
6. Janghorbeni M, Van Dam RM, Willet L, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505.
7. Zhang L, Liu Y, Wang D, Zhao X, Qiu Z, Ji H, Rong H. Bone biomechanical and histomorphometrical investigation in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Acta Diabetol* 2009;46:119-26.
8. Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. Practical cone-beam algorithm. *J Opt Soc Am* 1984;A6:612-19.
9. Xuan L, Sasov A. Cluster reconstruction strategies for micro CT and nano Ct scanners. In: Proceedings of the Fully Three-Dimensional Image Reconstruction Meeting in Radiology and Nuclear Medicine, July 6-9, 2005, Salt Lake City, UT, USA.
10. Hildebrand T, Rüegsegger P. A new method for the model independent assessment of thickness in three-dimensional images. *J Microsc* 1997;185:67-75.
11. Ulrich D, van Rietbergen B, Laib A, Rüegsegger P. The ability of three dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone* 1999;25:55-60.
12. Hildebrand T, Rüegsegger P. Quantification of bone microarchitecture with the structure model index. *Comput Methods Biomech Biomed Eng* 1997;1:15-23.
13. Hahn M, Vogel M, Pompesius-Kempa M, Delling G. Trabecular bone pattern factor: A new parameter for simple quantification of bone microarchitecture. *Bone* 1992;13:327-30.
14. Ahmad T, Ohlsson C, Säaf M, Östenson CG, Kreicbergs A. Skeletal changes in type-2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Endocrinol* 2003;178:111-6.
15. Östenson CG, Fièrè V, Ahmed M, Lindström P, Brismar K, Brismar T, et al. Decreased cortical bone thickness in spontaneously non-insulin-dependent diabetic GK rats. *J Diabetes Complications* 1997;6:319-22.
16. Prisyby RD, Swift JM, Bloomfield SA, Hogan HA, Delp MD. Altered bone mass, geometry and mechanical properties during the development and progression of type 2 diabetes in the Zucker diabetic fatty rat. *J Endocrinol* 2008;199:379-88.
17. Reinwald S, Peterson RG, Allen MR, Burr DB. Skeletal changes associated with the onset of type diabetes in the ZDF and ZDSD rodent models. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E765-74.
18. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. *Med Hypotheses* 2005;65:1013-5.
19. 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.
20. Hofbauer LC, Brueck C, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007;22:1317-28.
21. Sanada M, Taguchi A, Higashi Y, Tsuda M, Kodama I, Yoshizumi M, et al. Forearm endothelial function and bone mineral loss in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2004;176:387-92.
22. McNair P, Christensen MS, Christiansen C, Madsbad S, Transbøl I. Is diabetic osteoporosis due to microangiopathy? *Lancet* 1981;1(8232):1271.
23. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1997;12:283-9.

Reyes García R, Triviño E, Quesada Charneco M

Servicio de Endocrinología - Hospital Universitario San Cecilio - Granada

Retos diagnósticos del metabolismo fosfocálcico en una misma paciente

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

Fecha de recepción: 27/02/2011

Fecha de aceptación: 16/04/2011

Resumen

Presentamos el caso de una paciente intervenida de nódulo cervical en el contexto de una hipercalcemia moderada, con diagnóstico histológico de posible carcinoma de paratiroides, en el que la evolución posterior hizo replantear el diagnóstico.

Palabras clave: *hipercalcemia moderada, osteítis fibrosa quística, hiperparatiroidismo primario.*

Diagnostic challenges in the phosphorus calcium metabolism in a female patient

Summary

We present the case of a female patient who had an intervention in a cervical nodule in the context of moderate hypercalcemia, with a histological diagnosis of a possible parathyroid carcinoma, whose later development made it necessary to rethink the diagnosis.

Key words: *moderate hypercalcemia, osteitis fibrosa cystica, primary hyperparathyroidism.*

Introducción

El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario es cada vez más precoz debido a la determinación rutinaria de la calcemia. La hipercalcemia leve es su característica más frecuente, y la osteoporosis con predominio de afectación del hueso cortical el hallazgo óseo más común. Por contra, la afectación esquelética típica de esta enfermedad, la osteítis fibrosa quística, es hoy en día excepcional. Por ello la presentación de manifestaciones esqueléticas clásicas del hiperparatiroidismo puede plantear dudas y errores diagnósticos al clínico actual.

Caso Clínico

Mujer de 49 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés salvo un episodio de litiasis renal hace dos años, que consulta en Atención Primaria por clínica cardinal de diabetes de un año de evolución (poliuria, polidipsia y discreta pérdida ponderal no cuantificada). Se realiza analítica con los siguientes resultados: glucemia basal, 130 mg/dl; calcio, 12 mg/dl (valores normales: 8,5-10,5); fosfatasa alcalina total, 2.260 U/l (valores normales: 98-279); por lo que se remitió al Servicio de Cirugía para valoración de la hipercalcemia. En la exploración física destacaba un

nódulo cervical adherido a planos profundos y con crecimiento hacia el mediastino. Se realizó gammagrafía con tecnecio sestamibi, que mostró captación a nivel de glándula paratiroides inferior derecha, motivo por el cual se decidió la intervención ante la sospecha de cáncer de paratiroides. Se realizó hemitiroidectomía derecha y extirpación de paratiroides inferior derecha, con resultado anatomopatológico de neoplasia secretora de parathormona (PTH) con fenómenos de microinvasión vascular y baja actividad proliferativa, junto a un tejido tiroideo sin alteraciones.

Tras la intervención es remitida al Servicio de Endocrinología para seguimiento. En ese momento la paciente cumplía criterios de obesidad (peso: 83 kg, talla: 1,54 m, IMC: 35 kg/m²), y presentaba, además, una diabetes tipo 2 de un año de evolución desde el diagnóstico, en tratamiento con dieta y ejercicio. Al realizar la anamnesis la paciente únicamente refería dolor de carácter mecánico en miembros inferiores y tórax, y tumoración sobre la tibia derecha de meses de evolución que había sido estudiada mediante radiología convencional y estaba pendiente de biopsia diagnóstica (Figura 1). Se completó el estudio con radiografía en otras localizaciones (Figura 2). Tras la intervención se realizaron diversas pruebas complementarias, con los siguientes resultados: bioquímica básica normal, salvo una hiperglucemia de 144 mg/dl; calcemia, 8,8 mg/dl (valores normales: 8,5-10,5); fósforo, 4 mg/dl (valores normales: 2,5-5); elevación de marcadores de remodelado óseo: fosfatasa alcalina total, 313 U/l (valores normales: 98-279), fosfatasa alcalina ósea, 62,1 ug/ml (valores normales: 7,5-33,7). La función tiroidea era compatible con hipotiroidismo subclínico, con TSH de 4,4 mUI/ml (0,4-4); elevación de PTH intacta (103 pmol/l; valores normales: 29-85); calciuria de 24 horas, normal; hemoglobina glucosilada (HbA1c): 5,5%; y excreción urinaria de albúmina, negativa.

Se realizaron, además: ecografía de paratiroides, que mostraba una masa sólida de 22 mm en localización paratiroidea izquierda compatible con recurrencia tumoral; gammagrafía ósea, con captación intensa en el tercio distal de tibia derecha y captación de menor intensidad en otras localizaciones; densitometría ósea, con valores de T-score femoral de -3,1 y T-score lumbar de -0,8, compatible con osteoporosis cortical.

Dada la evolución benigna del cuadro poco compatible con el diagnóstico inicial de carcinoma de paratiroides y la presencia de la lesión ósea, se revisó de forma conjunta el estudio anatomopatológico de la intervención junto a la biopsia de la tumoración tibial, con resultado final de posible osteítis fibrosa quística asociada a adenoma de paratiroides. Posteriormente, la paciente mantuvo cifras de calcemia normales con discreta elevación de los niveles de PTH intacta, un adecuado control metabólico de su diabetes con dieta y ejercicio, y una función tiroidea normal. Fue intervenida de la tumoración tibial derecha, con un resultado anatomopatológico de áreas de fibrosis y

adelgazamiento trabecular en relación con osteoporosis. En un control ecográfico posterior el tamaño de la lesión de paratiroides se había reducido, por lo que se mantuvo una actitud conservadora.

Durante el seguimiento la paciente permaneció asintomática con mejoría de las lesiones óseas, y mantuvo controles analíticos y exploraciones cervicales sin cambios durante un periodo de 6 años. En el seguimiento es diagnosticada de un tumor maligno de origen ginecológico, por lo que inicia tratamiento con quimioterapia con cisplatino y radioterapia. Posteriormente, presentó un episodio de parestesias peribucales y tetania, confirmando una hipocalcemia en varias determinaciones analíticas, por lo que se realiza de nuevo un estudio de metabolismo fosfocálcico con los siguientes resultados: calcio, 6,2 mg/dl (valores normales: 8,6-10,2); fósforo, 3,3 mg/dl (valores normales: 2,5-5); magnesio, 0,8 mg/dl (valores normales: 1,8-2,6); PTH intacta, 29,3 pmol/l (valores normales: 29-85); 25 OH vitamina D, 23,2 ng/ml; funciones hepática y renal, sin alteraciones. Tras valorar diferentes posibilidades, se establece el diagnóstico de hiperparatiroidismo funcional por hipomagnesemia secundaria al tratamiento con quimioterapia, y se inicia tratamiento con suplementos de magnesio oral, con buena evolución clínica y analítica.

Discusión

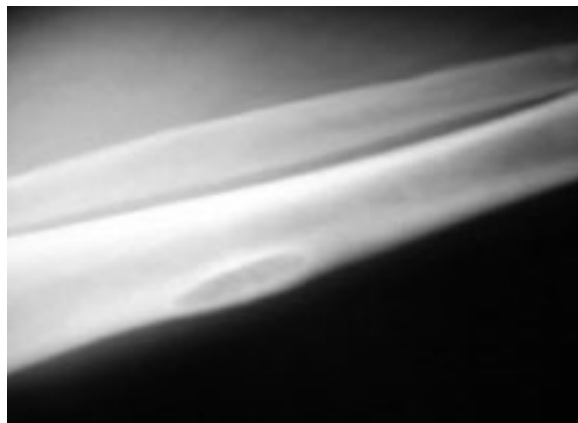
El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario es cada vez más precoz debido a la realización de la calcemia en analítica de rutina, lo que hace que la afectación esquelética típica de esta enfermedad, la osteítis fibrosa quística, sea cada vez menos frecuente. La afectación ósea más frecuentemente asociada al hiperparatiroidismo en la actualidad es la osteoporosis, con afectación fundamentalmente a nivel de hueso cortical¹. En ambas entidades suele ocurrir una remineralización tras la intervención del adenoma²⁻³.

El perfil analítico típico del hiperparatiroidismo primario es la elevación del calcio sérico, la parathormona, la fosfatasa alcalina y la calciuria, con niveles de fósforo normales o bajos. También se observa una elevación de los marcadores de remodelado óseo con una duración variable tras la cirugía⁴. Se ha descrito que entre un 11 y un 40% de los pacientes intervenidos de hiperparatiroidismo primario mantienen cifras elevadas de PTH durante el seguimiento posterior a pesar de una normalización de los niveles de calcio. Aunque la patogenia de este fenómeno no está bien aclarada, se han propuesto varias teorías. Así, la persistencia de cifras elevadas de PTH tras la cirugía podría constituir una respuesta compensadora transitoria que favorecería la remineralización ósea⁵. Otros autores han descrito la presencia de alteraciones de la función renal como causa de la elevación de PTH⁶, aunque estudios posteriores no confirman este hallazgo⁷. También debe considerarse la presencia de niveles bajos de vitamina D, hallazgo frecuente en diferentes grupos de población⁸.

Figura 1. Lesión en tibia sugerente de osteoclastoma



Figura 2. Radiografía de antebrazo que muestra lesión cortical



El hiperparatiroidismo mantenido puede producir deformidades esqueléticas severas y hemorragia, que conforman lesiones líticas llamadas "tumores marrones" debido al depósito de hemosiderina en su interior⁹. En la mayoría de los casos, el diagnóstico de estas lesiones se realiza en pacientes diagnosticados previamente de hiperparatiroidismo, aunque en ocasiones puede ser la primera manifestación de la enfermedad. El diagnóstico diferencial de esta lesión con otras lesiones óseas, como el osteoclastoma, puede plantear dificultades, aunque recientes avances en el campo de la inmunohistoquímica facilitan su diagnóstico¹⁰.

El carcinoma de paratiroides es una entidad poco frecuente, con una frecuencia estimada de 2,1% de los casos de hiperparatiroidismo¹¹. Entre sus manifestaciones clínicas se encuentran una hipercalcemia marcada por encima de 14 mg/dl en la mayoría de los casos y cifras de PTH de 5 a 10 veces superiores a lo normal¹². Al igual que en otros tumores endocrinos, es difícil establecer el carácter maligno de la lesión en función de los hallazgos histológicos. Las características anatomopatológicas típicas incluyen un patrón lobular separado por trabéculas fibrosas, alto grado de mitosis e invasión capsular y de vasos sanguíneos, aunque estos hallazgos pueden encontrarse en algunos adenomas. En este caso, los niveles de calcio y PTH intacta moderadamente elevados, su normalización tras la cirugía, y el curso asintomático posterior, hicieron replantear el diagnóstico anatomopatológico inicial.

Por último, la hipocalcemia es frecuente en los pacientes que reciben tratamiento con cisplatino. En el caso de la hipocalcemia hipomagnesémica parece ser resultado de la disminución de la secreción de PTH, así como de una mayor resistencia a la acción de éste a nivel óseo y renal, ambas causadas por la hipomagnesemia a través de un complejo mecanismo no totalmente aclarado¹³. Aunque la suplementación oral parece ser eficaz en el desarrollo de hipomagnesemia asociada a

cisplatino, no ofrece una protección completa frente al desarrollo de esta situación.

La singularidad de nuestro caso se encuentra en lo infrecuente del diagnóstico de hiperparatiroidismo primario con la presencia de lesiones óseas, así como el desarrollo de hipocalcemia hipomagnesémica como efecto secundario del tratamiento con cisplatino. Como conclusión, podemos decir que, aunque su incidencia haya disminuido debido al diagnóstico precoz del hiperparatiroidismo, la osteítis fibrosa quística debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las lesiones óseas. Dado que las características anatomopatológicas típicas del carcinoma de paratiroides pueden encontrarse en algunos casos de adenoma, las manifestaciones clínicas iniciales y el curso evolutivo pueden ayudar al diagnóstico diferencial. Además, en paciente en tratamiento con cisplatino es probable que debieran realizarse controles analíticos para detectar la presencia de hipomagnesemia y otros trastornos, como la hipocalcemia.

Bibliografía

1. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:19-34.
2. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:729-34.
3. Kulak CA, Bandeira C, Voss D, Sobieszczyk SM, Silverberg SJ, Bandeira F, et al. Marked improvement in bone mass after parathyroidectomy in ostitis fibrosa cystica. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:732-5.
4. Seibel MJ, Gartenberg F, Silverberg SJ, Ratcliffe A, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary hydroxyproline cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:481-6.
5. Mandal AK, Udelsman R. Secondary hyperparathyroidism is an expected consequence of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Surgery* 1998;124:1021-7.
6. Lundgren E, Rastad J, Ridefelt P, Juhlin C, Akerstrom G, Ljunghall S. Long term effects of parathyroid operation

- on serum calcium and parathyroid levels in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1992;112:1123-9.
7. Westerdahl J, Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A. Postoperative elevated serum levels of intact parathyroid hormone after surgery for parathyroid adenoma: signs of bone remineralization and decreased calcium absorption. *World J Surg* 2000;24:1323-9.
 8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
 9. Neyser JS, Postma GN. Brown tumor of the mandible. *Am J Otolaryngol* 1996;17:407-9.
 10. Guenther R, Krenn V, Morawietz L, Dankof A, Melcher I, Schaser KD, et al. Giant cell tumors of the bone: molecular profiling and expression analysis of Ephrin A1 receptor, Claudin 7, CD52, FGFR3 and AMFR. *Pathol Res Pract* 2005;201:649-63.
 11. Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: An update and review. *World J Surg* 1991;15:738-44.
 12. Wynne AG, van Herdeen J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: Clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine* 1992;71:197-205.
 13. Rude RK. Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:377-95.

Neyro Bilbao JL¹, Cano Sánchez A², Palacios Gil-Antuñano S³

1 Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Universitario de Cruces - Universidad del País Vasco - Baracaldo (Bizkaia) - Grupo de trabajo en Osteoporosis de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

2 Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Universitario Dr. Peset - Universidad de Valencia - Grupo de trabajo en Osteoporosis de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

3 Instituto Palacios de Investigación y Salud de la Mujer - Madrid

Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG

Correspondencia: José Luis Neyro Bilbao - Gran Vía, 81 (4º) - 48011 Bilbao
Correo electrónico: doctor@neyro.com

Fecha de recepción: 23/10/2010

Fecha de aceptación: 18/01/2011

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas. El descubrimiento de la osteoprotegerina (OPG) y del ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) como efector final en la patogénesis de la osteoporosis, ha supuesto un importante avance en el conocimiento del remodelado óseo. Cuando el RANKL se une a su receptor natural (RANK) se inicia la diferenciación y activación de los osteoclastos. La OPG actúa como receptor señuelo que se une al RANKL impidiendo su acción osteorresortiva.

Palabras clave: *osteoporosis postmenopáusica, osteoprotegerina, RANKL.*

Bone metabolism regulation through RANK-RANKL-OPG system

Summary

Osteoporosis is a disorder in which loss of bone strength leads to fragility fractures. The discovery of osteoprotegerin (OPG) and the receptor activator of nuclear factor- $\kappa\beta$ ligand (RANKL) as final effector in osteoporosis pathogenesis have led to a better understanding of bone remodelling. When RANKL binds to its natural receptor (RANK), osteoclastic differentiation and activation is initiated. OPG is a decoy receptor that binds to RANKL and prevents its osteoclastogenic effect.

Key words: *postmenopausal osteoporosis, osteoprotegerine, RANKL.*

Introducción

De acuerdo a la definición propuesta en el 2001 por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EEUU, la osteoporosis (OP) es un trastorno esquelético caracterizado por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas¹. En España se ha estimado que aproximadamente un 13% de la población femenina presenta OP en columna lumbar o en cuello del fémur, aumentando estas cifras hasta un 26% en mujeres mayores de 50 años². La prevalencia en mujeres es tres veces superior a la de los hombres³.

Los problemas clínicos más importantes de la OP son las fracturas y sus complicaciones. Las fracturas pueden evolucionar hacia una recuperación completa o, por el contrario, ser causa de dolor crónico, discapacidad o incluso de un incremento de la mortalidad⁴. Para las fracturas de cadera, esta mortalidad se ha estimado en un 10-20% en un año⁵. Además de este impacto para el individuo, las fracturas osteoporóticas repercuten de forma importante sobre la sociedad, ya que conllevan un elevado coste sanitario relacionado con el aumento de consultas médicas, ingresos hospitalarios o ingresos en residencias de la tercera edad⁵.

Dada la importancia y la trascendencia de esta enfermedad en el mundo moderno, el conocimiento de su patogénesis serviría para el desarrollo de la prevención y tratamiento, por lo que a lo largo de este artículo se revisará esa patogénesis, empezando por el proceso de remodelado óseo y cómo se imbrican en él procesos mecánicos y factores endocrinos y locales, hasta llegar al efector final más recientemente descrito: el sistema RANK/RANKL/OPG.

Teoría clásica del remodelado óseo

La fragilidad ósea puede ser resultado de un fallo en la formación del hueso, de un exceso de resorción o de una inadecuada formación de hueso en respuesta a un aumento de la resorción⁶. El remodelado óseo es el mecanismo fisiológico por el que el hueso adulto se renueva constantemente a partir de la activación de las unidades básicas multicelulares (UBMs), con el fin de reparar las microfisuras causadas por la fatiga y mantener intacta su estructura y funcionalidad⁷. Las UBMs constituyen morfológica y funcionalmente el tejido óseo. Contienen todos los elementos necesarios para su remodelado, y actúan de forma integrada y secuencial con la participación de los osteoclastos (derivados de células hematopoyéticas de la línea monocito-macrofágica) y los osteoblastos (de origen mesenquimal). El osteocito, por su parte, es la célula capaz de activar osteoclastos u osteoblastos en respuesta a estímulos antagonísticos en función de la carga local. Hay diversas teorías sobre cuál es el estímulo que activa al osteocito. Parece que la más aceptada sería la propuesta por Parfitt⁸, que propone que el estímulo se produce por el movimiento del fluido de las fibras que anclan el osteocito y las paredes óseas en los canalículos⁹.

Cada UBM, de las que pueden existir un millón funcionando en cualquier momento, empieza su

trabajo en un determinado tiempo y lugar dirigiéndose hacia la zona de hueso que requiere ser reemplazada⁷. Para ello, avanza a través de la superficie trabecular excavando y reemplazando el tejido. Los componentes celulares de la UBM, osteoclastos y osteoblastos, actúan de forma orquestada, completando cada ciclo de remodelado óseo¹⁰. El ciclo (Figura 1) comienza con la activación de la superficie del hueso en reposo, por mecanismos desconocidos, que atrae desde el torrente circulatorio a los pre-osteoclastos, precursores de los osteoclastos. La fase resorptiva se inicia con la formación de las llamadas lagunas de Howship o fosas de resorción y termina con la apoptosis de los osteoclastos. El proceso de destrucción es más rápido que el de regeneración, por lo que cualquier aumento en el ritmo de remodelado resultará en una pérdida de masa ósea. Así mismo, un exceso de resorción puede producir la pérdida de estructuras trabeculares, dejando al hueso sin patrón para una nueva formación de hueso⁶.

Como consecuencia del remodelado óseo se liberan diversos marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MRO), que nos indican de forma indirecta en qué situación está el proceso de formación/resorción. Un aumento de los productos de resorción indicaría un recambio óseo acelerado, manifestando un balance negativo en el remodelado con un incremento de pérdida ósea. Gracias a estos marcadores indirectos, es posible diagnosticar clínicamente y de forma no invasiva la situación metabólica del hueso. De ellos, los más empleados son los telopéptidos C y N, que son porciones terminales de la triple hélice del colágeno tipo I: una de ellas termina con un carbono (C-telopéptido -CTx-) y las otras dos con un nitrógeno (N-telopéptido -NTx-). Debido a su bajo peso molecular se eliminan en la orina, que es donde podemos determinar sus niveles; a pesar de ello, en la actualidad la mayoría de los estudios clínicos hacen las determinaciones de los marcadores en sangre periférica.

Papel inicial del mecanostato óseo

El término mecanostato se refiere al modelo propuesto por Harold Frost¹¹ para explicar el mecanismo patogénico por el que se regula el crecimiento y la pérdida de hueso en función de estímulos mecánicos que deforman localmente el mismo (fuerza, presión, torsión). Según este modelo, el aumento de la fuerza muscular ejercida sobre el hueso (durante el crecimiento o en respuesta al incremento de la carga) o la disminución de la carga (por inactividad o inmovilización) afectarán a la masa, al tamaño y a la resistencia del mismo de forma positiva o negativa, respectivamente. Así, por estímulos mecánicos se pondría en marcha un sistema de retroalimentación que determinaría cuándo el hueso necesita más resistencia o cuándo no es necesario¹².

Por lo tanto, la teoría del mecanostato explicaría cómo la carga mecánica aplicada sobre el hueso actúa poniendo en marcha un proceso

complejo de remodelado óseo, en el que el osteocito juega un papel fundamental como el mecano-sensor que transforma la señal mecánica en química y ésta, a su vez, produce la respuesta de los osteoblastos/osteoclastos.

Sin embargo, los huesos son esencialmente biomecánicos. La remodelación ósea está regulada por factores locales y sistémicos; el proceso de adaptación del hueso a la carga no se explica únicamente por un efecto mecánico, sino que depende también de factores genético-familiares (la mayor parte de la masa ósea de un sujeto depende de su genética) y del estado normal de las células implicadas, de factores neurovasculares loco-regionales, del entorno endocrino-metabólico del organismo y del ambiente local del hueso⁷⁻¹³. Por lo tanto, el mecanismo del remodelado óseo está modulado tanto por factores mecánicos como no mecánicos (Tabla 1); entre éstos últimos, de los más importantes son los factores locales, autocrinos y paracrinos. También, de los factores endocrino-metabólicos.

Regulación hormonal del metabolismo óseo

De entre los factores no mecánicos involucrados en el metabolismo del hueso, las hormonas juegan un papel primordial. La regulación hormonal del metabolismo fosfo-cálcico se realiza mediante tres hormonas principales: la hormona paratiroidea (PTH), el 1-25 OH colestcalciferol (metabolito activo de la vitamina D₃) (Figura 2) y, en menor medida, la calcitonina y otras cuatro hormonas más: hormona del crecimiento (GH), tiroxina, glucocorticoides y esteroides sexuales. Revisamos a continuación brevemente el papel de cada una.

1. La PTH (hormona paratiroidea), producida en las glándulas paratiroideas, es la hormona hipercalcemiente por excelencia. Realiza su acción a 3 niveles: directamente sobre el hueso, estimulando los osteoclastos y favoreciendo la resorción ósea, una acción ligada a la presencia de vitamina D; en el riñón, incrementando la reabsorción tubular distal de calcio; e indirectamente sobre el intestino, estimulando la síntesis de 1-25 OH colestcalciferol que, a su vez, aumenta la absorción de calcio.

2. La calcitonina, producida en las células C del tiroides, actúa directamente sobre receptores de los osteoclastos. Su papel fisiológico es controvertido. Se ha demostrado que situaciones en las que se produce un aumento en su secreción (carcinoma medular del tiroides) o en las que hay ausencia de células C (tiroidectomía total) la calcemia se

Figura 1. Fases del remodelado óseo

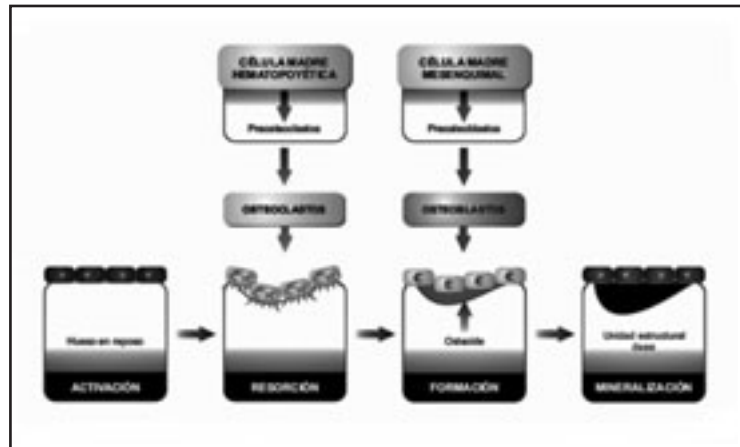
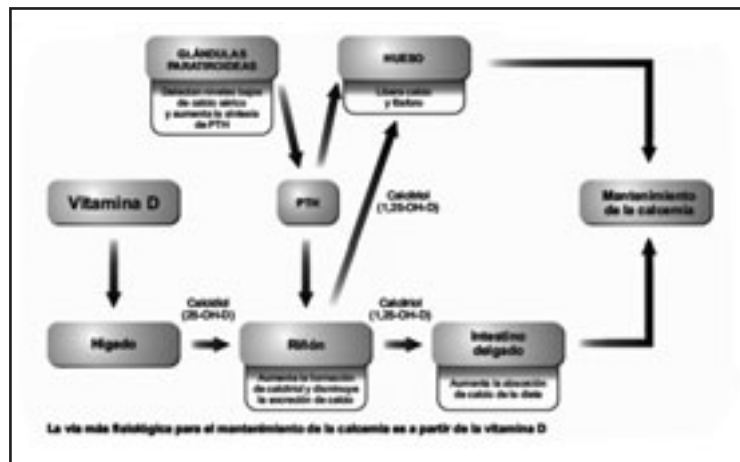


Figura 2. Regulación del metabolismo fosfo-cálcico por la PTH y la vitamina D



mantiene en niveles normales y no hay alteraciones óseas¹⁴. Sin embargo, a dosis farmacológicas, la calcitonina posee una actividad inhibitora de la resorción ósea al reducir el número y actividad de los osteoclastos, por lo que se puede considerar una hormona protectora del tejido óseo¹⁵.

3. La vitamina D₃ es aportada muy escasamente por la alimentación, o sintetizada por la piel gracias a la acción de la radiación ultravioleta solar. Se transforma en 25 (OH) colestcalciferol (calcidiol) en el hígado y en 1-25 (OH) colestcalciferol (calcitriol) en el riñón, forma biológicamente activa. La acción principal de la vitamina D se da en el intestino delgado, favoreciendo la absorción de calcio dietético. En el hueso actúa, en presencia de PTH, estimulando la diferenciación de los osteoclastos y, por tanto, la resorción ósea, posibilitando una mineralización adecuada. En el riñón aumenta la reabsorción tubular proximal de calcio. El déficit o la insuficiencia de vitamina D₃, como ocurre en mujeres postmenopáusicas, conllevan un riesgo aumentado de hiperparatiroidismo secundario con objeto de mantener la normocalcemia y una pérdida asociada de masa ósea.

Tabla 1. Factores mecánicos y no mecánicos relacionados con el proceso de remodelación ósea

Mecánicos	No mecánicos
• Fuerza de la gravedad	• Hormonas
• Peso del individuo	• Factores locales (autocrinos/paracrinos)
• Actividad física-sedentarismo	• Edad/sexo/genética
• Contractilidad muscular	• Dieta (calcio, vitaminas, minerales,...)
• Esfuerzo	• Ocupación laboral/ergonomía
• Ingravidez-reposo prolongado	• Algunas enfermedades (p. ej. artritis reumatoide)

4. Hoy se considera que la GH (hormona de crecimiento) se sintetiza además de en la hipófisis en otras células del organismo, entre ellas los osteoblastos. Por ello se considera que tiene un efecto endocrino y además paracrino¹⁶. La GH actúa directamente sobre receptores de los osteoblastos, estimulando su actividad, lo que produce un aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina. También actúa de forma indirecta con el aumento de la síntesis de los factores de crecimiento análogos a la insulina I y II (IGF-I e IGF- II) por los osteoblastos, lo que favorece su proliferación y diferenciación.

5. Las hormonas tiroideas son esencialmente hipercalcemiantes. A nivel de hueso actúan estimulando a los osteoclastos que aceleran la velocidad del recambio óseo. Así, el hipertiroidismo condiciona riesgo de OP.

6. Los glucocorticoides de forma fisiológica actúan como moduladores del remodelado óseo. A dosis farmacológicas disminuyen la actividad de los osteoblastos e inducen una pérdida ósea condicionando una OP secundaria, acción mediada en parte por la PTH y el 1,25 OH colecalciferol.

7. Las hormonas sexuales juegan un papel importante sobre el hueso. Hasta hace unos años, se pensaba que el papel fundamental de los estrógenos en el mantenimiento de la masa ósea era la consecuencia de su interacción a todos los niveles a través del bucle de las interleucinas; globalmente, inhiben la resorción y estimulan la formación de hueso. Los estrógenos actúan sobre los osteoblastos, directamente, modulando su proliferación y diferenciación, y aumentando la secreción de citoquinas que, a su vez, actuarían de forma paracrina estimulando o inhibiendo la actividad de los osteoclastos. Por otra parte, también tienen acción directa sobre los osteoclastos modulando su actividad (Figura 3)¹⁷. Más recientemente se ha comprobado que los estrógenos pueden aumentar los niveles de osteoprotegerina (OPG), proteína inhibidora de la resorción producida por los osteoblastos, por lo que podrían jugar un papel impor-

tante en la regulación de la osteoclastogénesis¹⁵. Esta actividad explicaría la pérdida de hueso ligada al hipoestronismo tras la menopausia. Por su parte, los andrógenos tienen un efecto fundamentalmente anabólico, de forma que facilitan la acción osteoblástica e inhiben la resorción ósea al disminuir la secreción de citoquinas como la IL-6¹⁸.

Factores locales reguladores del remodelado óseo

Uno de los avances conceptuales más significativos en la década de los 80 fue reconocer el papel regulador de muchas citoquinas en la regulación fisiopatológica de la resorción ósea¹⁹. Actualmente se sabe que el hueso contiene células que pueden producir prostaglandinas, óxido nítrico, factores de crecimiento, así como citoquinas, cuyas interacciones son complejas²⁰. Dichas sustancias, sintetizadas por las células óseas o procedentes del microambiente medular, actúan de forma autocrina o paracrina modulando la remodelación ósea¹². En la Tabla 2 se esquematiza los principales factores locales y su acción principal sobre la formación o la resorción ósea.

Citoquinas y factores de crecimiento

Las citoquinas son polipéptidos sintetizados en células linfocíticas y monocíticas cuyo papel incluye diversas funciones celulares, como la respuesta inmunológica, la inflamación y la hematopoyesis. Los factores de crecimiento son polipéptidos de origen celular óseo o extraóseo que actúan esencialmente sobre el crecimiento, diferenciación y proliferación celular.

A nivel del hueso, estos polipéptidos actúan incrementando la proliferación y diferenciación de los pre-osteoclastos (acción resortiva), en unos casos (IL-1, GM-CSF, etc); ello condicionará de inmediato la formación de osteoclastos activos que favorecen la resorción ósea. En otros casos, los factores de crecimiento actúan estimulando la formación de hueso, ya que estimulan la diferenciación de los osteoblastos (por ejemplo, el TGB- β) o aumentan el número y función de dichas células (IGF I y II) y su consecuente acción reparadora.

Teoría de la convergencia: el sistema RANK-RANKL-OPG

La remodelación ósea está a cargo de la acción combinada de los osteoclastos y los osteoblastos en una acción secuencial y antagónica aunque independiente, ambos estimulados y modulados por diferentes factores (mecánicos, hormonales, locales).

Tan sólo desde finales de los 90 se conocen los efectores finales de todo este proceso: el ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL), su receptor natural (RANK) y la osteoprotegerina (OPG), todos ellos pertenecientes a la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF). El RANKL es una proteína expresada por los osteoblastos y sus precursores bajo el control de hormonas, citoquinas y factores de crecimiento pro-resortivos. La unión del RANKL a su receptor natural en la superficie celular de osteoclastos y sus precursores, el RANK, estimula la fusión de los pre-osteoclastos, promueve la adherencia de los osteoclastos al hueso, activa su función y aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis^{21,22}. La OPG es, a su vez, una proteína sintetizada por los osteoblastos y las células estromales, que actúa como un receptor señuelo impidiendo la unión de RANKL con su receptor natural RANK. De este modo, la OPG impide cada una de las acciones del RANKL, produciendo una disminución del número de osteoclastos y aumentando así su apoptosis^{22,23} (Figura 4).

Teniendo en cuenta los efectos antagónicos de las proteínas RANKL y OPG, es fácil entender que la remodelación ósea dependa en última instancia del equilibrio entre ambas, que, a su vez, está influido por los múltiples factores que hemos revisado hasta ahora. Así, la "teoría de la convergencia" considera que el sistema RANK/RANKL/OPG es el efector final de la mayoría de los factores reguladores del remodelado óseo (Figura 5)¹⁹.

Los osteoclastos, como se ha dicho antes, derivan de precursores mononucleares de la línea monocito-macrofágica. Para su diferenciación en osteoclastos maduros es precisa la expresión del factor estimulante de colonias de macrófagos (CSF-M) por los osteoblastos del estroma, en una acción sinérgica. Además, para com-

Tabla 2. Principales factores locales reguladores del remodelado óseo (adaptado de ^{16,20})

		Estímulo de la resorción	Inhibición de la resorción	Aumento de la formación
Citoquinas				
Interleuquinas	IL-1	+		
	IL-4		+	
	IL-6	+		
	IL-11	+		
Factor de necrosis tumoral	TNF α	+		
Factor estimulante de colonias	GM-CSF M-CSF	+		
Interferón γ	IFN- γ		+	
Prostaglandinas	PGE	+		
Factores de crecimiento				
Tipo insulínico	IGF-I y II			+
Transformador	TGF-			+
Fibroblásticos	FGF	+		
Derivados de plaquetas	PDGF	+		
Proteínas morfo-génicas óseas	BMPs			+
Leucotrienos		+		
Óxido nítrico	NO			
				+

Figura 3. Acciones moleculares y celulares de los estrógenos en la regulación del remodelado óseo (adaptado de Riggs¹⁸)

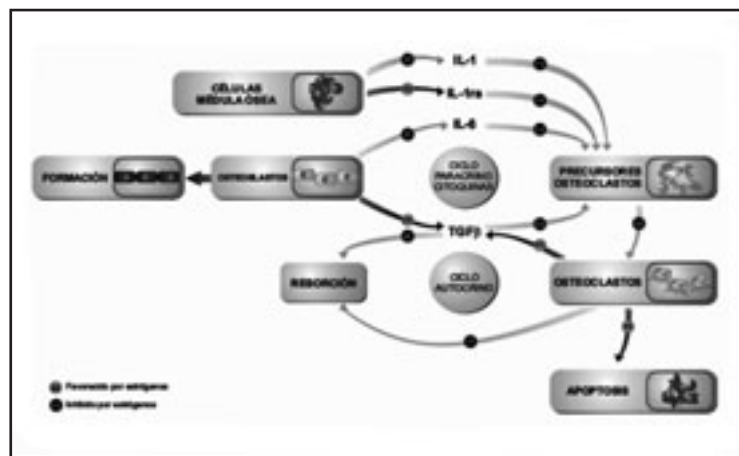


Figura 4. Regulación de la osteoclastogénesis por el sistema RANKL/RANK: el ligando del RANK se une a su receptor RANK provocando la maduración de los osteoclastos pre fusionados hacia osteoclastos multinucleados y, finalmente, hacia osteoclastos activados

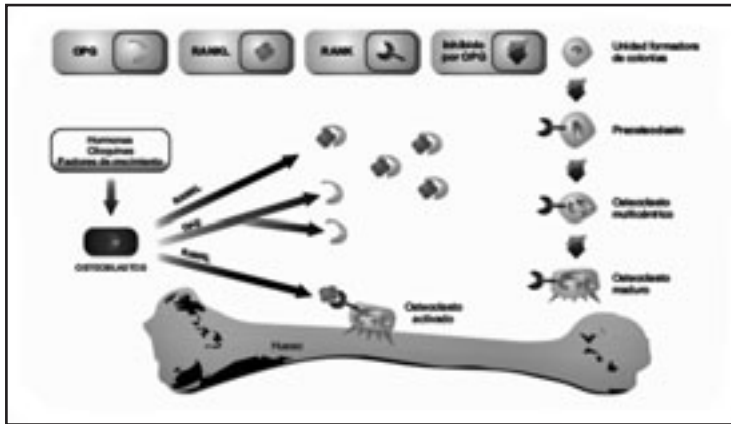
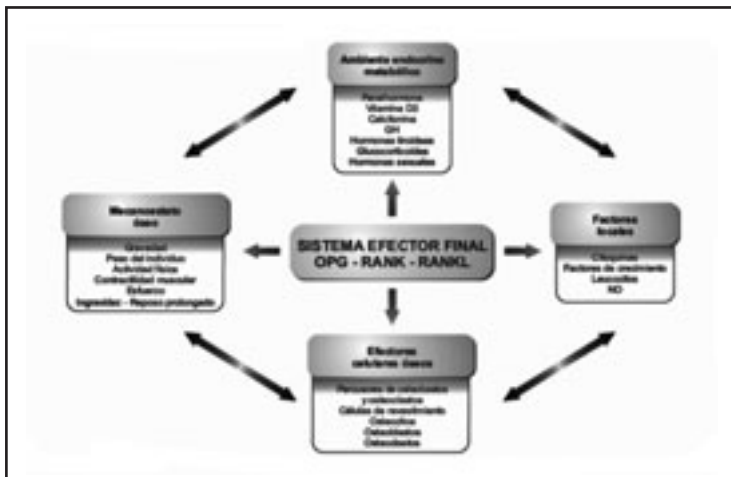


Figura 5. Teoría de la convergencia: confluencia de los factores moduladores del remodelado óseo en el sistema efector final (adaptado de Fiter¹⁹)



pletar el proceso de diferenciación se requiere la expresión del RANKL por los osteoblastos y del RANK por los precursores de los osteoclastos. Los osteocitos regularían el reclutamiento y la función de los osteoclastos induciendo la expresión del RANKL por las células osteoblásticas. Los osteoclastos, a su vez, son capaces de regular positiva o negativamente las funciones de los osteoblastos²³.

Por su parte, las hormonas, las citoquinas y los factores de crecimiento actuarían sobre los receptores en los osteoblastos y otras células para inducir la producción del RANKL. Algunos de estos factores también suprimen la producción de la OPG por los osteoblastos, aumentando el ratio RANKL/OPG. En esta situación, el RANKL libre actúa sobre los precursores de los osteoclastos (CFU-M), aumentando su fusión y maduración, y también sobre los osteoclastos maduros, aumentando su actividad y protegiéndoles de la apoptosis.

Además de PTH, otros agentes pro-resortivos que regulan la expresión de RANKL u OPG incluyen las interleuquinas IL-1, IL-7 e IL-17; TNF α , glucocorticoides y vitamina D. Por otro lado, muchas moléculas que inhiben la resorción ósea, como los estrógenos, el IFN γ , el TGF β y las interleuquinas IL-4 e IL-13, también han demostrado regular el balance RANKL/OPG (Tabla 3).

El principal papel fisiológico del sistema RANK/RANKL/OPG es la regulación del remodelado óseo, interviniendo en un amplio rango de enfermedades óseas en las que se produce un desequilibrio entre formación y resorción²⁴. Además, se ha comprobado en modelos animales otras funciones fuera del esqueleto relacionadas con calcificaciones vasculares, el sistema inmune y el desarrollo de la glándula mamaria²⁵. Se han identificado mutaciones de los genes del RANKL y la OPG (y de sus transductores intracelulares) en enfermedades caracterizadas por alteraciones locales del remodelado óseo, como la enfermedad de Paget²⁶. En modelos animales de artritis reumatoide se ha observado una temprana activación del RANKL y una supresión de la OPG en las articulaciones inflamadas²⁷. También se ha visto cómo las células cancerosas en metástasis óseas son capaces de aumentar el ratio RANKL/OPG, lo que estimula la resorción ósea y permite a las células cancerosas disponer de espacio para crecer dentro del hueso. Lo mismo que ocurre en el mieloma múltiple, cuyas células son incluso

más destructivas para el hueso²⁵. La participación del sistema RANK/RANKL/OPG en todos estos procesos podría tener distintas implicaciones clínicas²⁵:

- En el cáncer de próstata, la OPG podría ser un nuevo indicador para el diagnóstico y progresión precoz de la enfermedad. Además, dado que los pacientes con cáncer de próstata que responden a la terapia antiandrogénica presentan niveles de OPG significativamente más bajos, la OPG podría convertirse en un marcador útil en el tratamiento de estos pacientes. Por otra parte, Denosumab (AMG 162) (DMAB), un anticuerpo monoclonal anti-RANKL, ha demostrado aumentar la densidad mineral ósea y reducir la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con cáncer de próstata que reciben terapia antiandrogénica²⁸.

- Distintos estudios han encontrado que los pacientes con mieloma múltiple presentan concentraciones más bajas de OPG que los controles.

Denosumab ha mostrado efectos antirresortivos persistentes en pacientes con mieloma múltiple y con metástasis óseas de un cáncer de mama²⁹.

- También es posible la participación de la OPG en la patogénesis de la pérdida ósea asociada a la enfermedad renal crónica, y la que se produce tras un trasplante de órgano sólido. No obstante, hasta donde sabemos, las posibilidades terapéuticas de esta participación sistema RANK/RANKL/OPG no han sido todavía exploradas.

- Como se ha comentado anteriormente, el sistema RANK/RANKL/OPG juega también un papel importante en la artritis reumatoide. Diversos ensayos clínicos aleatorizados con Denosumab han mostrado la utilidad terapéutica de este anticuerpo anti-RANKL en pacientes con artritis reumatoide que no se limita a la reducción de la pérdida ósea, sino también una protección frente a la erosión ósea y el daño estructural^{30,31,32}.

- Finalmente, el aspecto más investigado ha sido el ya comentado papel del sistema RANK/RANKL/OPG en la osteoporosis postmenopáusica. En este sentido, desde un punto de vista terapéutico, hay que señalar que Denosumab ha sido autorizado tanto por las autoridades sanitaria americanas como europeas para esta indicación. Los datos clínicos que avalan la utilidad de Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se revisan en otro artículo.

Comentarios finales

El metabolismo óseo comporta toda una serie de fenómenos mucho más complejos que la simple interacción entre una célula destructora de hueso y una formadora de nuevo material de recambio, como se pensaba hace unas décadas. Así, el remodelado óseo depende de múltiples instancias, no solo celulares, sino endocrinológicas de diversa índole (estrógenos, vitamina D, PTH, calcitonina, incluso corticoides...), así como auto y paracrinas con varios factores de crecimiento, interleuquinas y leucotrienos, entre otros, que conjuntamente con un auténtico mecanostato óseo, confluyen todos en un sistema efector final común regulador del equilibrio entre formación y resorción, que es el sistema RANK-RANKL-OPG.

Conflicto de intereses: Los autores de este trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación: AMGEN ha colaborado en la financiación de esta publicación. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en ella corresponden exclusivamente a sus autores, no asumiendo AMGEN responsabilidad alguna sobre las mismas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Eliana Mesa y Fernando Rico-Villademoros su asistencia editorial en la preparación de esta publicación.

Tabla 3. Reguladores de la expresión de OPG, RANKL y RANK (adaptado de Hofbauer²³)

	OPG	RANKL	RANK
Calcitriol	↑↓	↑	↑
Estrógenos	↑	↓ / —	
Testosterona	↑↓	—	
Glucocorticoides	↓	↑	
PTH	↓	↑	
IL1		↑	↑
IL4			↓ / —
IL7		↑	
IL-13	↑	↑	—
IL-17	↓	↑	—
TNF α		↑	
Interferón γ	↑	↑	↑
PGE ₂	↓	↑	
TGF β	↑	↑↓	—
BMP ₂	↑		—

↑ aumenta la expresión; ↓ disminuye la expresión; — no se han observado cambios

Glosario	
BMPs	Proteínas morfogénicas óseas
CFU-M	Unidad formadora de colonias de macrófagos
CSF-M	Factor estimulante de colonias de macrófagos
CTx	Telopéptido C terminal de colágeno tipo I
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
IFN-	Interferón
IGF	Factores de crecimiento análogos a la insulina
IL	Interleuquina
MRO	Marcadores del remodelado óseo
NO	Óxido nítrico
NTx	Telopéptido N terminal de colágeno tipo I
OP	Osteoporosis
OPG	Osteoproteequerina
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PGE	Prostaglandina E
PTH	Hormona paratiroidea
RANK	Receptor activador del factor nuclear
RANKL	Ligando del receptor activador del factor nuclear
TGF-	Factor de crecimiento transformador
TNF	Factor de necrosis tumoral
UBM	Unidad básica multicelular

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
2. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
3. National Osteoporosis Foundation. America's Bone Health. The State of Osteoporosis and Low Bone Mass. [Citado el 3 de septiembre de 2009]. Disponible en: www.nof.org/advocacy/prevalence.
4. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington, 2008.
5. US Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general. Rockville, MD. US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004. [Citado el 3 de septiembre de 2009]. Disponible en: www.hhs.gov/surgeongeneral/library/bonehealth/.
6. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *Clin Invest* 2005;115:3318-25.
7. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.
8. Parfitt AM. Osteocytes. The link between strain, structure and strength. En: ASBMR. 26th Annual Meeting Webcast. Plenary Symposium II. New insights into bone strength. Harold M. Frost memorial session. Citado el 06.09. 2009. Disponible en: <http://app2.capitalreach.com/esp1204/servlet/tc?cn=asbmr&c=10169&s=20282&e=3345&&>. 2004.
9. Cano J, Campo J, Sánchez J, Bascones A. Mecanobiología de los huesos maxilares. II. Remodelación ósea. *Av Odontoestomatol* 2008;177-86.
10. Woitge HW, Seibel MJ. Risk assessment for osteoporosis. II. Biochemical markers of bone turnover: bone resorption indices. *Clin Lab Med* 2000;20:503-25.
11. Frost HM. The mechanostat. A proposed pathogenetic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 1987;2:73-85.
12. Schoenau E. El sistema muscular es el impulsor del desarrollo esquelético. *Ann Nestlé [Esp]* 2006;64:55-62.
13. Cointy GR, Capozza RF, Negri AL, Roldán EJ, Ferretti JL. Biomechanical background for a noninvasive assessment of bone strength and muscle-bone interactions. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4:1-11.
14. Pérez Cano R, Galán Galán F. Fármacos antiirreabsortivos óseos. En: *Tratado de Reumatología*. Ed Arán ISBN: 84-86725-35-6. Tomo II. 1998;2411-23.
15. Fernández-Tresguerres I, Alobera Gracia MA, Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med oral patol oral cir bucal (Internet) [revista en Internet]*. 2006 Abr;11(2):151-7 Citado 12.09.2009. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000200012&lng=es.
16. Harvey S, Hull KL. Growth hormone. A paracrine growth factor? *Endocrine* 1998;7:267-79.
17. Riggs BL, Spelsberg TC. Mechanisms of estrogen action on bone cells. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD (eds). *Osteoporosis*. New York Elsevier, 1996. p.241-50.
18. Fiter J, Nolla JM. Fisiopatología: remodelado óseo en el anciano. En: *Osteoporosis. Guía de buena práctica clínica en Geriátrica*. Osteoporosis. 2004. Sociedad Española de Geriátrica y gerontología. Ed. Mesa MP, Guañabens N. 21-34. Citado el 08.09.2009. Disponible en: <http://www.scribd.com/doc/6696048/Gui-a-Osteoporosis>.
19. Kanczler JM, Sahinoglu CR, Stevens CR, Blake DR. The complex influences of reactive oxygen species. In: Hukkanen M, Polak J, Hughes S. *Nitric oxide in bone and joint disease*. Cambridge University Press 1998.
20. Mundy GR, Boyce B, Hughes D, Wright K, Bonewald L, Dallas S, et al. The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells. *Bone* 1995;17(Suppl.2):71S-5S.
21. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:618-25.
22. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29:155-92.
23. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:139-46.
24. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4514-21.
25. Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis - focus on denosumab. *Clin Interv Aging* 2009;4:241-50.
26. Daroszewska A, Ralston SH. Mechanisms of disease: genetics of Paget's disease of bone and related disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:270-7.
27. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292:490-5.
28. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55.
29. Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1221-8.
30. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, et al. Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1299-309.
31. Sharp JT, Tsuji W, Ory P, Harper-Barek C, Wang H, Newmark R. Denosumab prevents metacarpal shaft cortical bone loss in patients with erosive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:537-44.
32. Deodhar A, Dore RK, Mandel D, Schechtman J, Shergy W, Trapp R, et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:569-74.

Mateos Chaparro F, Valero Díaz de Lamadrid C, González Macías J

Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Santander - RETICEF - IFIMAV

Fibromialgia y osteoporosis

Correspondencia: Francisco Mateos Chaparro - Servicio de Urgencias - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander
Correo electrónico: e639@humv.es

Fecha de recepción: 21/11/2010

Fecha de aceptación: 26/01/2011

Resumen

La fibromialgia (FM) es un síndrome caracterizado por la presencia de dolor corporal crónico difuso que se asocia a dolor a la palpación en determinados puntos sensibles. Síntomas como la fatiga, las alteraciones del sueño o la depresión disminuyen la calidad de vida de estos pacientes reduciendo su actividad física. Esto puede favorecer el riesgo de osteoporosis. Varios trabajos han analizado la masa ósea y los niveles de vitamina D en pacientes con FM pero los resultados no son concluyentes.

Palabras clave: *fibromialgia, osteoporosis, vitamina D.*

Fibromyalgia and osteoporosis

Summary

Fibromyalgia (FM) is a syndrome characterised by the presence of diffuse chronic body pain which is associated with tenderness at certain sensitive points. Symptoms such as fatigue, altered sleep patterns or depression reduce the quality of life of these patients, reducing their physical activity. This may enhance the risk of osteoporosis. Various works have analysed the bone mass and levels of vitamin D in patients with FM, but the results are not conclusive.

Key words: *fibromyalgia, osteoporosis, vitamin D.*

Introducción

La fibromialgia (FM) es un síndrome caracterizado por dolor crónico difuso asociado a la presencia de dolor a la palpación de puntos sensibles específicos ubicados en determinadas áreas corporales, en ausencia de enfermedad orgánica que lo justifique. Está frecuentemente asociada con otros síntomas, como fatiga, cefalea, trastornos del sueño, y otros síntomas funcionales^{1,2,3}.

Históricamente, fue Sir William R. Gowers⁴ (1845-1915) el primero en introducir el término de "fibrositis" para describir un cuadro de hipersensibilidad muscular en los síndromes regionales dolorosos, donde creía hallar nódulos fibrosos constituidos por tejido colágeno y terminaciones nerviosas extremadamente dolorosas a la presión y al esfuerzo mecánico muscular. Durante la segunda mitad del siglo XX se produjeron notables avances en los aspectos clínicos, patogénicos y conceptuales del proceso. La historia moderna de la enfermedad comienza con Smythe⁵ en 1972, quién sistematizó los "puntos dolorosos a la presión" o "*tender points*" y estableció los primeros criterios diagnósticos. En 1976, Hensch⁶ propone y utiliza por primera vez el término de FM para resaltar la importancia de los fenómenos dolorosos y la ausencia de datos inflamatorios, que por otra parte presuponía el término "fibrositis". En 1981, Yunus⁷ matiza los criterios vigentes hasta entonces introduciendo aspectos adicionales además del dolor. En 1990 el *American College of Rheumatology* (ACR)¹ desarrolla los criterios de clasificación de la FM. A lo largo de los últimos 20 años se han desarrollado una serie de objeciones contra estos criterios, como la dificultad para el recuento de los *tender points*, que se realiza en pocas ocasiones y de forma incorrecta, y la no consideración de la gravedad de los síntomas. Con estas nuevas necesidades, la ACR crea en el 2010 unos criterios preliminares de diagnóstico de FM no basados en los *tender points*⁸.

En la FM se dan diversas circunstancias que hacen pensar que en ella la osteoporosis (OP) sea más frecuente que en el resto de la población. Se asocia frecuentemente a depresión^{9,10} y otras alteraciones de la personalidad^{11,12} posiblemente a una reducción de la actividad diaria secundaria al dolor y, tal vez, a una menor exposición solar. El déficit de vitamina D puede estar asociado con la presencia de dolor musculoesquelético¹³. Bajos niveles de actividad física¹⁴ o la depresión en sujetos adultos¹⁵ se han asociado con niveles bajos de vitamina D. Finalmente, algunos fármacos utilizados en el tratamiento sintomático de la FM pueden alterar el hueso¹⁶. La suma de estos factores hace sospechar que las pacientes con FM puedan tener un riesgo elevado de presentar OP. Se han llevado a cabo varios estudios que analizan la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con FM, pero los resultados obtenidos han sido inciertos. Por eso hemos querido realizar una revisión de la literatura en este sentido.

Niveles de vitamina D en pacientes con fibromialgia

Los pacientes con FM tienen inactividad física, lo que condiciona una menor exposición solar y, por

lo tanto, un mayor riesgo de hipovitaminosis D. La deficiencia de vitamina D en estos pacientes puede incrementar las alteraciones musculoesqueléticas y el riesgo de caídas.

Algunos trabajos han mostrado relación entre FM y niveles bajos de vitamina D. Al-Allaf y cols.¹⁷ determinaron los niveles de 25 hidroxivitamina D (25-OHD) en 77 mujeres premenopáusicas, de las que 40 presentaban FM y las otras 37 eran sanas. Encontraron una prevalencia alta de hipovitaminosis D (definida como 25-OHD < 8 ng/ml) en el grupo de la FM (45%) respecto al grupo control (19%) (p < 0,015). Huisman y cols.¹⁸ han analizado los niveles de los metabolitos de la vitamina D (25-OHD y 1,25-OHD) en 25 mujeres con FM y en un número similar de mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES), no encontrando diferencias; la prevalencia de hipovitaminosis D (definida en este caso como 25-OHD < 20 ng/ml) fue alta en ambos grupos (48% FM, 58% LES). Según los autores, el uso de fármacos como la hidroxicloroquina, que modifica el paso de 25-OHD a 1,25-OHD, puede explicar la deficiencia en el LES, pero en la FM puede deberse a otros factores como la menor exposición solar o los trastornos de la alimentación.

Un trabajo más reciente¹⁹, realizado en 75 pacientes caucásicos con FM (5 hombres y 70 mujeres), encuentra una alta prevalencia de hipovitaminosis D en esta población. Concretamente, el 13% de los casos tenían 25OHD < 10 ng/ml, el 56% entre 10-20 ng/ml y solo el 31% niveles \geq 20 ng/ml. Pese a que hacen una valoración de la escala FIQ para medir el impacto de la FM en la calidad de vida (estado de salud y afectación funcional en pacientes con FM), no encuentran una relación entre los niveles de vitamina D y los síntomas músculo-esqueléticos.

Queremos mencionar los trabajos de otros autores que han analizado los niveles de vitamina D en pacientes con dolores crónicos, aunque no necesariamente con el diagnóstico de FM. Plotnikoff y cols.²⁰ han determinado la prevalencia de hipovitaminosis D en 150 pacientes de ambos sexos, de 6 grupos étnicos, que padecían dolor músculo-esquelético inespecífico persistente (> 2 meses) y que no respondían bien al tratamiento estándar. El 93% del total de pacientes tenían niveles bajos de vitamina D (25-OHD < 20 ng/ml), concretamente el 83% de los enfermos de raza blanca, el 89% de los de raza asiática y el 100% de los afroamericanos, los indios americanos y los hispanos. No hubo diferencias por sexos. Block y cols.²¹, conocedores de este estudio, determinaron los niveles de vitamina D en 101 pacientes de ambos sexos y de raza blanca que padecían dolor crónico musculoesquelético generalizado e inespecífico. Dos tercios de los pacientes cumplían criterios de FM por la ACR (69 pacientes) y el tercio restante formaba el grupo control. La media de vitamina D fue similar en ambos grupos, aunque la prevalencia de hipovitaminosis D (25OHD < 20 ng/ml) fue mayor en el grupo de los pacientes con FM frente al grupo control (41% vs. 28%). Niveles inferiores a 10 ng/ml se detectaron en el 12% de los pacientes con FM, frente al 3% del control. En el

año 2008, Mouyis y cols.²² compararon los niveles de 25OHD en pacientes diagnosticados de OP/Osteopenia (n= 122) con un grupo de pacientes reumatológicos seguidos en consulta externa (n= 141), observaron que los niveles de 25OHD eran significativamente inferiores en el grupo de pacientes reumatológicos. Concretamente, los subgrupos con artritis inflamatoria y dolor crónico/FM tenían los niveles más bajos. Más recientemente, Mc Beth y cols.¹³ analizan los niveles de vitamina D en 3.075 personas (8,6% con dolor crónico difuso, 50,4% con "otros dolores" que no satisfacían los criterios de dolor crónico difuso, y 41% controles) observando que, tras ajustar por la edad y actividad física los pacientes con "otros dolores" y con dolor crónico difuso tenían niveles inferiores de 25OHD respecto al grupo control. Un estudio en la población británica realizado por Atherton y cols.²³ en el año 2009, en personas de ambos sexos, encuentra una relación inversa entre los niveles de vitamina D (25OHD) y el padecimiento de dolor crónico difuso, pero sólo en las mujeres. Sin embargo, esta relación desaparecía tras ajustar por los factores de confusión. Tandeter y cols.²⁴ analizaron la posible relación entre niveles bajos de vitamina D y dolores músculo-esqueléticos inespecíficos (incluyendo pacientes con FM) en mujeres premenopáusicas. Analizaron a 68 mujeres con FM y 82 sin FM, no encontrando relación entre ambos. Tampoco Warner y cols.²⁵, tras comparar 184 pacientes con dolor difuso y 104 con osteoartritis (tomados como grupo control) encuentran diferencia en la 25OHD entre ambos grupos (29,2 ng/mL *vs.* 28,8 ng/mL; *p*= 0,78). Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con niveles de 25OHD \leq 20 ng/mL (29% en pacientes con dolor difuso y 20% en osteoartritis; *p*= 0,09). Estos autores administran suplementos de vitamina D frente a placebo en 50 de sus pacientes con dolor difuso y niveles de 25OHD \leq 20 ng/mL durante 3 meses, comprobando que el tratamiento con vitamina D no tenía ningún efecto sobre el dolor en comparación con el placebo. De acuerdo con estos trabajos, Ulusoy y cols.²⁶ comparan en el año 2010 los niveles de 25OHD de 30 mujeres con FM respecto a los de 30 mujeres sanas de la misma edad, sin encontrar diferencias. Tampoco Rezende y cols.²⁷ encuentran diferencias en un estudio transversal que compara los niveles de 25OHD en 87 pacientes con FM respecto a un grupo control formado por 92 participantes sin dolor crónico músculo-esquelético, de la misma edad y sexo, sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos. La mayoría de estos trabajos no concluye que la prevalencia de hipovitaminosis D sea mayor en los pacientes con FM, aunque los estudios son bastante heterogéneos.

Fibromialgia y osteoporosis

La FM y la OP comparten factores de riesgo en común, y algunos medicamentos que alivian los síntomas de la FM pueden alterar el metabolismo óseo. Por ello se ha señalado que la incidencia de OP puede estar aumentada en los pacientes con FM.

1. Sexo

Tanto la OP como la FM predominan en el sexo femenino. Un estudio realizado por Yunus²⁸ para evaluar el papel del sexo en la FM señalaba una proporción de 9:1 favorable a la mujer. Por otra parte, se calcula que la OP es 3 veces más frecuente en la mujer que en el hombre.

2. Edad

Tanto la prevalencia de OP como de FM aumentan con la edad. En el estudio de Wolfe²⁹ la FM alcanza su máxima prevalencia entre los 60 y 79 años. Un estudio posterior de White³⁰ confirma que los síntomas de la FM se intensifican con la edad. La edad es también un claro factor de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis³¹.

3. Hábitos higiénico-dietéticos y estilo de vida

El hábito tabáquico exacerba la clínica de dolor en las pacientes con FM³², y es bien conocido su efecto deletéreo en el hueso.

Se ha demostrado reiteradamente que el ejercicio físico tiene un papel beneficioso en la obtención del pico de masa ósea^{33,34}, y que se asocia con un aumento de la densidad mineral ósea (DMO)³⁵. La inactividad física es frecuente en las mujeres con FM, muchas veces a consecuencia del dolor, lo que constituye otro factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis³⁶.

Trastornos en la alimentación pueden influir en el desarrollo de osteoporosis. En la FM se ha descrito una mayor prevalencia del síndrome del colon irritable³⁷, que con frecuencia se asocia a una intolerancia a lácteos, lo que puede favorecer la pérdida de DMO en estos pacientes.

Los pacientes con FM tienen mayor riesgo de trastornos ansioso-depresivos³⁸. La asociación entre depresión y cambios en la masa ósea ha sido bien documentada³⁹. La depresión puede dar lugar a un estado carencial, con déficit proteico, descenso en el aporte de calcio y vitaminas y disminución de los niveles de IGF-1⁴⁰. Además, la depresión se asocia con otros factores de riesgo de osteoporosis, como la inactividad física secundaria a la fatiga, el dolor, la calidad del sueño y los síntomas depresivos.

4. Factores hormonales

En la FM existen alteraciones neuroendocrinas que pueden favorecer el desarrollo de osteoporosis.

A) Hormonas sexuales:

Un estudio⁴¹ ha valorado la historia reproductiva en mujeres de 35 a 74 años de edad con FM (n= 36), con dolor crónico difuso sin FM (n= 44), y sin dolor crónico (n= 408), encontrando que las mujeres con FM tenían una menarquía más tardía (OR= 2,2 para > 14 años). Otro trabajo⁴² ha determinado los niveles de andrógenos adrenales y sus metabolitos en 57 mujeres con FM y 114 controles sanas. Los niveles de dihidroepiandrosterona (DHEA) fueron inferiores en las pacientes premenopáusicas (2,4 *vs.* 4,8 μ mol/l; *p*< 0,0001) y posmenopáusicas (1,2 *vs.* 2,4 μ mol/l; *p*< 0,001) con

FM respecto a sus controles. Los niveles de testosterona fueron inferiores en las mujeres premenopáusicas con FM, pero no en las postmenopáusicas (2,36 *vs.* 4,93 pmol/l; $p < 0,0001$). Estos resultados sugieren una hipofunción adrenocortical del metabolismo de los esteroides sexuales, lo que podría influir en el hueso.

B) IGF-1:

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) estimula la formación ósea, ejerciendo un papel anabólico sobre el hueso⁴³. Su deficiencia se ha relacionado con el desarrollo de OP⁴⁴. Algunos estudios indican que los niveles séricos de IGF-1 están reducidos en la FM^{45,46,47}, lo que puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de masa ósea baja. Bennett y cols.⁴⁸ han comprobado en 500 mujeres con FM frente a 126 mujeres sanas que los niveles de IGF-1 son inferiores en las pacientes (138 \pm 56 ng/ml *vs.* 215 \pm 86 ng/ml; $p < 0,001$), mientras que un estudio más reciente⁴⁹ describe niveles de IGF-1 un 26% inferiores en las mujeres con FM respecto a mujeres sanas.

5. Uso de medicación

Determinados fármacos empleados en el tratamiento de la FM pueden alterar el metabolismo óseo.

Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) reducen los síntomas de la FM⁵⁰. Se ha descrito que el uso de estos fármacos puede disminuir la DMO. Además, incrementan el riesgo de amenorrea⁵¹. Las benzodiazepinas, muy empleadas en la FM, se asocian con mayor riesgo de caídas y fracturas óseas^{52,53}. Los antiepilépticos, utilizados en el tratamiento del dolor neuropático,^{54,55} pueden causar hipovitaminosis D y osteomalacia.

Estudios de masa ósea en pacientes con fibromialgia

Los primeros autores que han estudiado las alteraciones del metabolismo óseo en pacientes con FM han sido Appelboom y cols.⁵⁶ al analizar en 1990 la DMO mediante DXA en columna lumbar (CL) y cadera a 44 mujeres premenopáusicas de 26-50 años de edad (28 con FM y 16 controles con otros reumatismos de tejidos blandos). No encontraron diferencias en la masa ósea entre ambos grupos en ninguna localización, tras ajustar por el grado de actividad física y enfermedades o tratamientos que pudieran modificar el metabolismo óseo. Sin embargo, sí describieron un aumento del remodelado óseo en las pacientes con FM, determinado mediante radioisótopos (pírofosfato unido a Tecnecio [Tc-PPI]) con una mayor retención de Tc-PPI.

Un estudio posterior⁵⁷ ha analizado la DMO mediante DXA en CL y cadera en 24 mujeres con FM y 48 mujeres sanas (30-60 años de edad). Estratifica a las mujeres por décadas de edad (31-40, 41-50 y 51-60 años) y encuentran que las mujeres con FM tienen en todas las edades una masa ósea menor en CL (índice T = -0,31 *vs.* -0,16 entre 31-40 años, -0,19 *vs.* 0,04 entre 41-50 años y -1,40 *vs.* -0,25 entre 51-60 años). En cuello femoral (CF),

sin embargo, sólo encuentran diferencias en la década de los 51 a 60 años (índice T = -1,97 *vs.* -0,90; $p < 0,005$).

Otro trabajo⁵⁸ ha estudiado mediante ultrasonidos (US) de calcáneo, 116 mujeres con FM y 141 mujeres control, todas ellas premenopáusicas. No encontraron diferencias entre ambos grupos, pero las mujeres control eran ligeramente más altas y con menor índice de masa corporal (IMC); tras corregir por el peso, los resultados fueron menores en el grupo de la FM. En esta misma línea, otro trabajo¹⁷ analizó la DMO con US (calcáneo) y DXA (CL y antebrazo distal) en 40 mujeres premenopáusicas con FM y 37 mujeres sanas de la misma edad, no encontrando diferencias ni por US ni por DXA (DMO en CL, 1,248 g/cm² en FM *vs.* 1,240 g/cm² en controles). Sin embargo, la DMO en el tercio distal del antebrazo fue menor en las pacientes con FM (0,699 g/cm² *vs.* 0,724 g/cm²; $p = 0,02$).

Otros autores han valorado la influencia de factores de riesgo, como la depresión o la actividad física, en el desarrollo de osteoporosis en estos pacientes. Erdal y cols.⁵⁹ Valoraron la DMO mediante DXA en CL y CF en 38 mujeres con FM y 20 controles sanas (25-50 años), determinando además su nivel de depresión con la escala de Beck. La DMO fue inferior en el grupo de la FM respecto al grupo control, tanto en CL (DMO = 0,950 \pm 9,902 *vs.* 1,000 \pm 6,082; $p = 0,026$) como en CF (DMO 0,840 \pm 0,123 *vs.* 0,920 \pm 7,654; $p = 0,003$), encontrando una correlación negativa entre la escala de depresión de Beck y los valores de DMO en ambas localizaciones ($r = -0,53$, $p = 0,001$ en CL; $r = -0,47$, $p = 0,003$ en CF) en el conjunto de mujeres. Jensen y cols.⁶⁰ han analizado la DMO (mediante DXA en CL y CF) en 31 mujeres con FM (20 premenopáusicas y 11 postmenopáusicas) y 40 mujeres sanas (30 premenopáusicas y 10 postmenopáusicas), aplicando, además, la escala VAS para el dolor y estudiando el grado de actividad física de la vida diaria con el FIQ. No encontraron diferencias en la DMO en ninguna de las dos localizaciones, aunque en las mujeres premenopáusicas con FM la DMO en CF se correlacionó negativamente con el grado de dolor y la puntuación del FIQ ($r = -0,52$; $p = 0,003$; y $r = -0,31$; $p = 0,09$, respectivamente), por lo que los autores concluyen que la severidad de la FM puede tener un impacto negativo sobre la masa ósea.

Otro trabajo, más antiguo y con un número menor de pacientes⁶¹, estudió en 24 mujeres premenopáusicas (12 con FM y 12 sanas) la DMO mediante DPA (*dual photon absorptiometry*) en CL y CF, así como marcadores de remodelación ósea en sangre (fosfatasa alcalina y osteocalcina) y orina (calcio/creatinina e hidroxiprolina). No encontraron diferencias ni en la masa ósea ni en los marcadores de formación ósea entre ambos grupos, pero sí observaron que los cocientes calcio/creatinina e hidroxiprolina/creatinina en orina eran mayores en las mujeres con FM respecto al grupo control (0,35 *vs.* 0,19 mM/mM [$p = 0,01$] y 22 *vs.* 12 μ M/mM [$p = 0,002$], respectivamente), lo que parece indicar un aumento de la resorción ósea en

aquellas. Estudios más recientes tampoco han aclarado la posible asociación entre DMO baja y FM. Ulusoy y cols.²⁶ no encuentran diferencias en la DMO, ni en columna lumbar ni en cuello del fémur, tras analizar a 30 mujeres con FM y 30 controles sanas de la misma edad.

Otros trabajos han analizado los marcadores de remodelación ósea en los pacientes con FM. Maghraoui y cols.⁶² midieron los niveles séricos de osteocalcina, crosslaps (CTX) y hormona paratiroidea (PTH) en 81 personas (41 sanos y 40 con FM) encontrando que los pacientes con FM tenían niveles séricos de CTX y PTH inferiores a los del grupo control, por lo que los autores concluyen que los pacientes con FM tienen disminuida la resorción ósea.

Conclusión

La FM es una enfermedad caracterizada por la presencia de dolor crónico difuso, asociado a otros síntomas como la fatiga, la depresión o el sueño no reparador. Esta enfermedad tiene factores de riesgo en común con la osteoporosis. Varios trabajos han analizado la masa ósea y los niveles de vitamina D en los pacientes con FM, pero los resultados son poco concluyentes. Además, la mayor parte de estos estudios están realizados en un número bajo de pacientes y con grupos control muy heterogéneos. Se necesitan nuevos trabajos que analicen en profundidad la asociación entre estas dos enfermedades.

Bibliografía

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
2. Ballina García FJ, Martín Lascuevas P, Iglesias García A, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. La fibromialgia. *Revisión Clínica. Rev Clin Esp* 1995;195:54-61.
3. Mease P, Arnold LM, Bennett R, Boonen A, Buskila D, Carville S, et al. Fibromyalgia syndrome. *Rheumatol* 2007;34:1415-25.
4. Gowers WR. A lecture on lumbago. Its lessons and analogues. *Br Med J* 1904;1:117-21.
5. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977;28:928-31.
6. Hench PK. Nonarticular Rheumatism. 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976;19:1081-9.
7. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11:151-71.
8. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Maise P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62:600-10.
9. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol* 2006;12:124-8.
10. Patten SB, Beck CA, Kassam A, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Long-term medical conditions and major depression: strength of association for specific conditions in the general population. *Can J Psychiatry* 2005;50:195-202.
11. Besteiro J, Álvarez M, Lemos S, Muñoz J, Costas C, Weruaga A. Dimensiones de personalidad, sentido de coherencia y salud percibida en pacientes con un síndrome fibromiálgico. *Int J Clin Health Psychol* 2008;8:411-27.
12. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE Jr., Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1219-25.
13. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, et al. EMAS Group. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1448-52.
14. Scragg R, Camargo CA Jr. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2008;168:577-86.
15. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:508-12.
16. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010;123:877-84.
17. Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR, Pullar T. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology* 2003;42:1202-6.
18. Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs JW, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001;28:2535-9.
19. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2007;26:551-4.
20. Plotnikoff GA, Quigley J. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463-70.
21. Block SR. Vitamin D deficiency is not associated with non-specific musculoskeletal pain syndromes including fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1585-6.
22. Mouyis M, Ostor AJK, Crisp AJ, Ginawi A, Halsall DJ, Shenker N, Poole KES. Hypovitaminosis D among rheumatology outpatients in clinical practice. *Rheumatology* 2008;47:1348-51.
23. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hypponen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis* 2009;68:817-22.
24. Tandeter H, Grynbaum M, Zuili I, Shany S, Shvartzman P. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia. *Isr Med Assoc J* 2009;11:339-42.
25. Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol* 2008;14:12-6.
26. Ulusoy H, Sarica N, Arslan S, Ozyurt H, Cetin I, Birgul Ozer E, et al. Serum vitamin D status and bone mineral density in fibromyalgia. *Bratisl Lek Listy* 2010;111:604-9.
27. de Rezende Pena C, Grillo LP, das Chagas Medeiros MM. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2010;16:365-9.
28. Yunus MB. The role of gender in fibromyalgia syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:128-34.
29. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Herbert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.

30. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: Comparing the demographic and clinical characteristics in 100 random community cases of fibromyalgia versus controls. *J Rheumatol* 1999;26:1577-85.
31. Riancho Moral JA, González Macías J. Osteoporosis: Definición y etiología. Riancho Moral JA, González Macías J. (eds.) *Manual práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral*. Madrid: Jarpyo; 2004. pp. 99-104.
32. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between fibromyalgia features and smoking. *Scand J Rheumatol* 2002;31:301-5.
33. Sowers MF. Lower peak bone mass and its decline. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:317-29.
34. Black DM, Cooper C. Epidemiology of fractures and assessment of fracture risk. *Clin Lab Med* 2000;20:439-53.
35. Berard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997;7:331-7.
36. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, del Rio L, Setoain J, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001;12:811-22.
37. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: Clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol Suppl* 1989;19:62-71.
38. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope HG Jr. Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry* 1985;142:441-6.
39. Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J, Galliven E, Chrousos G, et al. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med* 1996;335:1176-81.
40. Bonjour JP, Schurch MA, Chevalley T, Ammann P, Rizzoli R. Protein intake, IGF-1 and osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997;7:836-42.
41. Schochat T, Beckmann C. Sociodemographic characteristics, risk factors and reproductive history in subjects with fibromyalgia. Results of a population-based case-control study. *Z Rheumatol* 2003;62:46-59.
42. Dessein PH, Shipton EA, Goffe BI, Hadebe DP, Stanwix AE, Van der Merwe BA. Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin, insulin-like growth factor I to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain* 1999;82:313-9.
43. Riancho JA, González Macías J. Otras hormonas: hormonas tiroideas, GH, glucocorticoides. En: Riancho Moral JA, González Macías J. (eds.) *Manual práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral*. Madrid: Jarpyo; 2004. pp.45-8.
44. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insuline-like growth factors and the skeleton. *Endocr Rev* 2008;29:535-59.
45. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, and Buchwald D, et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1672-8.
46. Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia - a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998;25:145-8.
47. Bennett RM. Adult growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:306-12.
48. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-Pituitary-Insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:1384-9.
49. Armagan O, Sirmagul E, Sirmagul B. The levels of IGF-1 and their relationship with bone mineral density in the premenopausal women with fibromyalgia syndrome. *Rheumatism* 2008;23:118-23.
50. Miller LJ, Kubes KL. Serotonergic agents in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Ann Pharmacother* 2002;36:707-12.
51. Goodnick PJ, Claudry T, Artady J, Arcey S. Women's issues in mood disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:903-16.
52. Vestergaard P. Skeletal effects of central nervous system active drugs: anxiolytics, sedatives, antidepressants, lithium and neuroleptics. *Curr Drug Saf* 2008;3:185-9.
53. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:807-16.
54. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backomja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000;60:1029-52.
55. Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94:215-24.
56. Appelboom T, Schoutens A. High bone turnover in fibromyalgia. *Calcif Tissue Int* 1990;46:314-7.
57. Swezey RL, Adams J. Fibromyalgia: A risk factor for osteoporosis. *J Rheumatology* 1999;26:2642-4.
58. Zerahn B, Bliddal H, Moller P, Burgwardt A, Danneskiold-Samsøe B. Bone mass in the calcaneus in patients with fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 2001;9:17-23.
59. Erdal A, Yildirim K, Hacibeyoglu H. The bone mineral density values in fibromyalgia syndrome. *Osteoporoz Dünyasından* 2003;9:59-62.
60. Jensen B, Wittrup IH, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B, Faber J. Bone mineral density in fibromyalgia patients-correlation to disease activity. *Scand J Rheumatol* 2003;32:146-50.
61. Jacobsen S, Gam A, Egsmose C, Olsen M, Danneskiold-Samsøe B, Jensen GF. Bone mass and turnover in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1993;20:856-9.
62. El Maghraoui A, Tellal S, Achemlal L, Nouijai A, Ghazi M, Mounach A, et al. Bone turnover and hormonal perturbations in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:428-31.

Evolución de la densidad mineral ósea tras una intervención de 15 años basada en el entrenamiento de fuerza progresivo

Piti Pinsach¹, Iván Chulvi-Medrano²

¹ Diplomado en Estudios Avanzados en Morfología Médica - Licenciado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte

² Doctorando en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte - Licenciado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte

Correspondencia: Iván Chulvi-Medrano - C/Organista Sos, 9. Piso 4º, pta. 7 - 46680 Algemesí (Valencia)

Correo electrónico: Chulvi77@hotmail.com

Fecha de recepción: 04/04/2011

Fecha de aceptación: 10/05/2011

Sr. Director:

La osteoporosis es el desorden óseo más común entre los humanos, afectando a una tasa muy elevada de personas con edad avanzada. Consiste en un desequilibrio en la formación-resorción ósea que afectará principalmente a su fuerza y resistencia, derivando en un incremento del riesgo de fracturas¹. Esta situación está asociada a elevados niveles de morbilidad y mortalidad². Una de las múltiples causas que afectan a esta relación es el historial de carga mecánica recibida por el hueso³ y, siguiendo con la ley propuesta por el Dr. Wolff, el estrés o la carga mecánica aplicada al hueso a través del tendón y generada por el músculo. La intervención farmacológica para la osteoporosis incluye fármacos de la familia de los bisfosfanatos, los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, la hormona paratiroidea, los estrógenos y la calcitonina². Adicionalmente, las instituciones referentes y los especialistas coinciden en incluir la práctica de ejercicio físico dentro de los hábitos saludables de la persona afectada o con posible afectación en la mineralización ósea². Sin embargo, existe una necesidad de valorar estudios longitudinales de intervención con ejercicio físico³, puesto que las mejoras óseas acontecerán transcurridos 4-6 meses tras el inicio de la intervención, pero será a partir de un año cuando estos cambios resulten significativos³. De igual forma, Beck *et al.*⁴ han

Tabla 1. Porcentaje de cambio de los valores iniciales y finales tras la intervención. El porcentaje de cambio ha sido calculado mediante la fórmula:

$$\% \text{ de cambio} = \frac{[(\text{post-pre})/\text{pre}] \times 100}{}$$

	1995	2009	% cambio
Cuello femoral	640 g/cm ²	866 g/cm ²	35,31%
L2-L4	729 g/cm ²	994 g/cm ²	36,35%

expuesto que, pese a las abundantes evidencias científicas que relacionan el ejercicio contrarresistencia con estímulos osteogénicos, los cambios en la densidad mineral ósea suelen ser modestos. Por lo tanto, parece lógico pensar en la necesidad de realizar ensayos longitudinales de gran extensión para poder observar los cambios acontecidos por la aplicación de un programa contrarresistencia. Así pues, hemos valorado la intervención de un programa de entrenamiento de fuerza progresivo durante 15 años en un mujer de 64 años que estaba recibiendo tratamiento farmacológico estándar antirresortivo (alendronato). El ensayo comenzó en 1995, tras conocer el grado de osteoporosis que padecía la sujeto del estudio mediante una medición de la densidad mineral ósea con absorciometría radiológica de doble energía (DXA), tanto en el cuello femoral como en la región lumbar. El control anual fue realizado en la misma clínica utilizando el mismo dispositivo. El programa

de entrenamiento consistió en la realización de un programa de acondicionamiento neuromuscular progresivo basado en la realización de ejercicios contrarresistencia. Previo al inicio del programa, se realizaron las mediciones de fuerza máxima para poder prescribir el ejercicio en base a la carga máxima voluntaria. Posteriormente, fueron seleccionados 8 ejercicios que involucrasen todos los grandes grupos musculares. El programa de entrenamiento estuvo caracterizado por la realización de una serie de calentamiento realizando entre 15 y 20 repeticiones. Tras un minuto de recuperación, se realizaban 3 series con 8-12 repeticiones. Este programa progresó en frecuencia, de una sesión a la semana, llevada a cabo durante los 6 primeros años, a dos sesiones de entrenamiento semanal para los 8 años restantes. La otra variable que sufrió variación con el fin de aportar progresión al entrenamiento fue la carga realizada. Nuestros resultados (Tabla 1) muestran un incremento progresivo anual de la densidad mineral ósea de un 2%. Asumiendo las limitaciones potenciales de realizarse la observación de un caso único, además de recibir tratamiento farmacológico, estos datos concuerdan con los comunicados por Suominen⁵. Sus registros determinan que en personas de edad avanzada el ritmo de progresión anual de la densidad mineral ósea ocasionado por el entrenamiento contrarresistencia puede ser de

entre un 1 y un 3%⁵. La búsqueda bibliográfica ha obtenido escasos estudios con extensión del periodo de intervención similar al del presente caso. Sin embargo, nuestros datos están en la línea con investigaciones previas que fundamentan la idoneidad del entrenamiento contrarresistencia como un medio eficaz, y como herramienta sinérgica a la farmacología, para el tratamiento de la osteoporosis. Finalmente, remarcar que durante el periodo de intervención no se registró ninguna caída ni fractura.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;85:785-95.
2. Bonnick SL, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Silverman SL, and Board of Trustees of The North American Menopause Society (NAMS). Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:25-54.
3. Guadalupe-Grau A, Fuentes T, Guerra B, Calbet JA. Exercise and bone mass in adults. *Sports Med* 2009;39:439-68.
4. Beck TJ, Kohlmeier LA, Petit MA, Wu G, Leboff MS, Cauley JA, et al. Confounders in the association between exercise and femur bone in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:80-9.
5. Suominen H. Muscle training for bone strength. *Aging Clin Exp Res* 2006;18:85-93.

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Normas de publicación

Información para los autores

1) Información general. Política editorial

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (Rev Osteoporosis Metab Miner; www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.es) es el órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Su periodicidad es trimestral (4 números al año: invierno, primavera, verano y otoño), con un número variable de monografías extraordinarias. El tercer número del año, verano, está destinado a la publicación de las comunicaciones del Congreso anual de la SEIOMM.

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral publica trabajos en español, que serán traducidos al inglés en su formato electrónico, y se ofrece libre y gratuitamente por medio de su página Web. El acceso es completo a todos los artículos, en ambos idiomas, sin período de carencia o embargo y sin necesidad de registro. La versión en papel se publica exclusivamente en español, y se distribuye por correo a los socios de la SEIOMM y a los suscriptores de la revista.

Los manuscritos serán considerados por el Comité de Dirección de la Revista. Todos los originales serán evaluados por al menos dos revisores, expertos en esta materia, que realizarán su valoración de forma ciega.

El Comité de Expertos lo constituye un grupo de colaboradores especializados en diferentes campos del metabolismo mineral óseo y que realizan la valoración de los manuscritos a solicitud del Comité de Dirección de la Revista. En la página Web de la Revista y en todos los números de la Revista se publica la relación de colaboradores que forman el Comité de Expertos. Asimismo, en el primer número de cada año se publican los nombres de los revisores que han colaborado activamente con la Revista en el año finalizado.

Los autores, si lo desean, podrán proponer al menos 3 posibles revisores externos, de quienes, además del nombre y apellidos, se deberá incluir su correo electrónico y las razones por la que consideran que pueden evaluar objetivamente el artículo. También podrán indicar aquellos revisores que no deseen que evalúen el manuscrito, debiendo justificar también este dato, si bien su manejo será absolutamente confidencial por parte del equipo directivo de la Revista.

Los juicios y opiniones expresados en los artículos publicados en la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral son del autor o autores, y no necesariamente del Comité de Dirección. Tanto el Comité de Dirección como la SEIOMM declinan cualquier responsabilidad al respecto. Ni el Comité de Dirección ni la SEIOMM garantizan o apoyan ningún producto que se anuncie en la Revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto o servicio.

2) Elaboración y envío de los manuscritos

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, disponibles en: <http://www.icmje.org>, y enviarse por correo electrónico a la dirección revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com.

La Editorial de la Revista dará acuse de recibo inmediatamente, también por correo electrónico, y la Redacción iniciará el proceso de revisión, que habitualmente se completa en menos de 3 meses.

2.1. Carta de presentación

Todos los manuscritos deben ir acompañados necesariamente de una carta de presentación que indique: 1) la sección de la revista en la que se desea publicar; 2) una breve explicación de cuál es la aportación original y la relevancia del trabajo en el campo de la patología metabólica ósea; 3) la declaración de que el manuscrito es original y no se ha remitido simultáneamente para evaluación a ninguna otra revista; y 4) que se han observado las presentes "instrucciones para los autores".

2.2. Manuscritos

El texto completo del manuscrito, desde la página del título hasta las referencias, debe incluirse en un archivo escrito en Word, con letra tipo Arial de tamaño 12, interlineado a 1,5 líneas y justificado a la izquierda. Se numerarán las páginas correlativamente en el margen superior derecha y se deberá dejar un margen de 3 cm en los 4 bordes de la página (que será tamaño A4).

Se deben utilizar únicamente abreviaturas comunes en el campo de la Medicina y evitarse el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura deberá estar precedida por el término completo al que se refiere, excepto en el caso de unidades de medidas comunes, que se expresarán en Unidades del Sistema Internacional.

Los trabajos deberán incluir la información requerida a continuación, ordenándose las secciones de la siguiente manera: página del título y autores, página del resumen y palabras clave, texto principal (introducción, material y método, resultados, discusión y bibliografía), tablas y figuras. Si es necesario, se podrán incluir las tablas y figuras en otro archivo adjunto, con sus respectivos títulos y numeración.

2.3. Apartados de los manuscritos

2.3.1. Página del título y autores:

Constará de la siguiente información:

- El título, que debe describir adecuadamente el contenido del trabajo. Debe ser breve, claro e informativo. Se debe incluir el nombre completo y el primer apellido de los autores, o los dos apellidos separados o unidos mediante guión, dependiendo de cómo prefieran los autores que aparezcan en las publicaciones.
- El nombre del (los) departamento(s) o servicio(s) y la(s) institución(es) a los que el trabajo debe ser atribuido. No es necesario incluir el cargo académico o profesional de los autores. Constará el reconocimiento de cualquier beca o ayuda económica, así como la declaración de la existencia o no de conflictos de intereses de cada uno de los autores.

Aparte se incluirá el nombre completo, el correo electrónico (si se dispone) y la dirección postal completa del autor al que se dirija la correspondencia, que será el responsable de la corrección de las pruebas.

2.3.2. Resumen y palabras clave

El resumen estructurado deberá aparecer en la segunda página del manuscrito y tendrá un máximo de 250 palabras en el caso de los originales y de 150 en las notas clínicas.

Contará con los siguientes encabezamientos: *Objetivos*, señalando el propósito fundamental del trabajo; *Material y métodos*, explicando el diseño del estudio, los criterios de valoración de las pruebas diagnósticas y la dirección temporal (retrospectivo o prospectivo). Se mencionará el procedimiento de selección de los pacientes, los criterios de inclusión y/o exclusión, y el número de los pacientes que comienzan y terminan el estudio. Si es un trabajo experimental, se indicará el número y tipo de animales utilizados; *Resultados*, donde se hará constar los resultados más relevantes y significativos del estudio, así como su valoración estadística; y *Conclusiones*, donde se mencionarán las que se sustentan directamente en los datos, junto con su aplicabilidad clínica. Habrá que otorgar el mismo énfasis a los hallazgos positivos y a los negativos con similar interés científico.

A continuación del resumen se incluirán las palabras clave, de 3 a 10 en total, con el objetivo de complementar la información contenida en el título y ayudar a identificar el trabajo en las bases de datos bibliográficas. Para las palabras clave se deben emplear términos equivalentes a los obtenidos de la lista de descriptores en Ciencias de la Salud (*Medical Subjects Headings*, MeSH) del Index Medicus (disponibles en: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).

Importante: No es necesario enviar el resumen ni las palabras clave en inglés. Esto será realizado por el traductor de la Revista.

2.3.3. Introducción

Deben mencionarse claramente los objetivos del trabajo y resumir el fundamento del mismo, sin revisar extensamente el tema y eliminando recuerdos históricos. Citar sólo aquellas referencias estrictamente necesarias.

2.3.4. Material y métodos

En este apartado se ha de especificar el lugar, el tiempo y la población del estudio. Los autores deben incluir información sobre cómo se realizó el diseño, cómo fueron los sujetos seleccionados; sobre todas las técnicas, determinaciones analíticas y otras pruebas o mediciones realizadas. Todo ello con suficiente detalle como para que otros investigadores puedan reproducir el estudio sin dificultades.

Al final de este apartado, se debe indicar cuál ha sido el tipo de análisis estadístico utilizado, precisando el intervalo de confianza. Los estudios contarán con los correspondientes experimentos o grupos control; en caso contrario, se explicarán las medidas utilizadas para evitar los sesgos y se comentará su posible efecto sobre las conclusiones del estudio. Si se trata de una metodología original, se explicarán las razones que han conducido a su empleo y se describirán sus posibles limitaciones.

No deben mostrarse los nombres de los pacientes ni incluir ningún dato que pueda conducir a su identificación. Con respecto a los fármacos, se utilizará el nombre genérico de los fármacos utilizados en el estudio evitando sus nombres comerciales, y detallando al máximo la dosis prescrita, la vía de administración y el tiempo de administración.

Asimismo, se indicarán las normas éticas seguidas por los investigadores, tanto en estudios en seres humanos como en animales. Los estudios en seres humanos deben contar con la aprobación expresa del Comité Local de Ética y de Ensayos Clínicos. Los autores deben mencionar que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras obtención de un consentimiento informado.

2.3.5. Resultados

Se deben presentar los resultados siguiendo una secuencia lógica y concordante en el texto y en las tablas y figuras. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. En el texto se deben destacar las observaciones importantes, sin repetir todos los datos que se presenten en las tablas o figuras. No se debe mezclar la presentación de los resultados con su discusión.

2.3.6. Discusión

Se trata de una discusión de los resultados obtenidos en este trabajo y no de una revisión del tema en general. Los autores deben destacar los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que se propone a partir de ellos. No se debe repetir detalladamente datos que aparecen en el apartado de resultados. En la discusión, los autores deben incidir en las concordancias o discordancias de sus hallazgos y sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las referencias bibliográficas respectivas. Al final, se debe relacionar las conclusiones obtenidas con el o los objetivos del estudio, tal y como se recogió en la introducción. Se debe evitar formular conclusiones que no estén respaldadas por los hallazgos, así como apoyar estas conclusiones en otros trabajos aún no terminados. Si es necesario, los autores pueden plantear nuevas hipótesis, pero éstas deben ser claramente identificadas como tales. Cuando sea apropiado, los autores pueden proponer sus recomendaciones.

2.3.7. Bibliografía

Se incluirán únicamente aquellas citas que se consideren importantes y hayan sido leídas por los autores. Todas las referencias deben estar citadas en el texto de forma consecutiva según el orden de aparición, e identificadas mediante llamada en números arábigos en superíndice. Las referencias que se citan solamente en las tablas o leyendas deben ser numeradas de acuerdo con la secuencia establecida por la primera identificación en el texto de las tablas o figuras.

Al indicar las páginas inicial y final de una cita se deben mostrar en la página final sólo los dígitos que difieran de la página inicial (ejemplos: 23-9, y no 23-29; 247-51, y no 247-251). En todo momento deben seguirse las normas de los "Requerimientos Uniformes para Manuscritos Remitidos a Revistas Biomédicas", que pueden obtenerse en el *New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 1997;336:309-15) y que también están disponibles en <http://www.icmje.org/>.

Las abreviaturas de los títulos de revistas se obtendrán de los formatos empleados por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de Norteamérica, en el Index Medicus (disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>).

Deben evitarse las referencias del estilo: "observaciones no publicadas", "comunicación personal" o similares. Los originales aceptados y no publicados en el momento de ser citados pueden incluirse como citas "En prensa".

2.3.8. Tablas

Se numerarán con números arábigos de manera correlativa en el mismo orden de aparición en el texto, y se incluirán en el manuscrito, al final del mismo, después de la bibliografía. Se prepararán a espacio y medio, como el resto del manuscrito, y no debe cambiarse el tipo de letra. Se identificarán con la numeración correspondiente y un título breve pero suficientemente explicativo en su parte superior. La leyenda de la tabla debe permitir comprender su contenido, sin que el lector tenga que acudir al texto para su comprensión. Cada columna de la tabla ha de contener un breve encabezado. Se deben incluir las necesarias notas explicativas a pie de tabla y utilizar llamadas en forma de letras minúsculas en superíndice y en orden alfabético (a, b, c).

En las tablas se deben incluir las medidas estadísticas de variación, como la desviación estándar y el error estándar de la media. Solo se emplearán los decimales con significado clínico; por ejemplo, la glucemia de 89,67 deberá expresarse como 89,7.

2.3.9. Figuras

Todos los gráficos, fotografías y dibujos se consideran figuras. Las figuras se identificarán con números arábigos que coincidan con su orden de aparición en el texto. Los pies de las figuras se prepararán a espacio y medio en páginas separadas. Las leyendas y los pies de las figuras deberán contener información suficiente para poder interpretar los datos presentados sin necesidad de recurrir al texto. Para las notas explicativas a pie de figura se utilizarán llamadas en forma de letras minúsculas en superíndice, tal y como se indicó anteriormente en las tablas. En las fotografías de preparaciones histológicas deberá figurar el tipo de tinción y el aumento. La resolución mínima de las imágenes deberá ser de 300 ppp (puntos por pulgada).

3. Normas específicas de cada sección

3.1. Originales

Se considerarán originales aquellos trabajos clínicos o experimentales de cualquier tipo relacionados con el metabolismo mineral óseo.

Deberán estructurarse en Introducción, Material y método, Resultados, Discusión y Bibliografía. Tendrán una extensión máxima de 16 páginas, y se admitirán hasta 5 tablas o figuras. No deberán sobrepasar las 40 citas bibliográficas. Incluirán un resumen estructurado de 250 palabras como máximo. Dicho resumen será organizado en los siguientes apartados: Fundamentos, Objetivos, Material y Método, Resultados y Conclusiones.

3.2. Notas clínicas

Descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que supongan una aportación importante al conocimiento del metabolismo mineral óseo. Deberán acompañarse de un resumen y una introducción breves (máximo, 150 palabras cada uno) y previos a la descripción del caso. La extensión máxima del texto será de 5 páginas (1.750 palabras, 10.650 caracteres con espacios). Se admitirán hasta dos figuras y dos tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis y que no se incluya más de 20 referencias bibliográficas.

3.3. Cartas al Editor

En esta sección se publicarán aquellas cartas que hagan referencia a trabajos publicados en la revista anteriormente y aquellas que aporten opiniones, observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto. La extensión máxima será de 60 líneas y se admitirán una figura o una tabla y diez referencias bibliográficas como máximo. El número de firmantes no debe exceder de cuatro.

3.4. Otras secciones

La Revista incluye otras secciones (Editoriales, Revisiones y Documentos o Artículos Especiales), las cuales serán encargadas por el Comité de Redacción. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas secciones deberán consultar previamente al Director de la Revista.

3.4.1. Revisiones

Se presentarán con una extensión de 12 páginas (4.200 palabras, 25.560 caracteres con espacios) y un máximo de 60 citas. Se admitirán un máximo de 4 figuras y 5 tablas que deberán contribuir de manera evidente a la mejor comprensión del texto. Las revisiones se acompañarán de un resumen en español y tendrán un último apartado de conclusiones de aproximadamente un folio de extensión.

3.4.2. Editoriales

Tendrán una extensión máxima de 4 páginas (2.100 palabras, 12.780 caracteres con espacios), sin tablas ni figuras, y un máximo de 30 citas bibliográficas.

3.4.3. Documentos especiales

Se incluirá en este apartado todos aquellos documentos y artículos que pudieran realizar alguna aportación científica al campo del metabolismo mineral óseo y que posea unas características que no permitan su inclusión en alguno de los apartados anteriores de la revista. El Comité Editorial decidirá la manera de publicar estos documentos, y se reserva el derecho de modificarlos para adecuarlos al formato de la Revista.

4. Transmisión de los derechos de autor

4.1. Garantías del autor y responsabilidad

Al enviar el trabajo por correo electrónico, el autor garantiza que todo el material que remite a la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral para su publicación es original, y que el mismo no ha sido publicado con anterioridad ni remitido simultáneamente a ninguna otra Revista para su publicación. Asimismo, el autor garantiza que el trabajo que remite cumple la Ley de Protección de Datos y que ha obtenido el consentimiento previo y escrito de los pacientes o sus familiares para su publicación.

4.2. Cesión de derechos de explotación

El autor cede en exclusiva a la SEIOMM, con facultad de cesión a terceros, todos los derechos de explotación que deriven de los manuscritos que sean seleccionados para su publicación en la Revista, y en particular los de reproducción, distribución y comunicación pública en todas sus formas.

El autor no podrá publicar ni difundir los trabajos que sean seleccionados para su publicación en Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral ni total ni parcialmente, ni tampoco autorizar su publicación a terceros, sin la preceptiva previa autorización expresa, otorgada por escrito, de la SEIOMM.



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

Compañías	Producto
Amgen/GSK	Institutional
FAES	Bondenza [®]
Ferrer	Adrovanse [®]
Italfarmaco	Natecal D [®]
Lilly	Forsteo [®]
MSD	Institutional
Novartis/Gebro	Aclasta [®]
Pfizer	Combriza [®]
Rovi	Osseor [®]
Servier	Protelos [®]