



























Una vez valorado el inicio de la terapia, consideramos que la hospitalización por fractura de cadera supone una auténtica oportunidad clínica para el equipo multidisciplinar de fractura de cadera, como así demuestran estudios que relacionan este inicio precoz al alta del tratamiento con bifosfonatos con mayores índices de cumplimiento<sup>8</sup>. En este sentido, el cirujano ortopédico también juega un papel crucial, pues parece que el cumplimiento del tratamiento con bifosfonato prescrito por el ortopedista al alta es superior al prescrito por el médico de Atención Primaria, según un estudio aleatorizado en 162 pacientes con fractura de cadera con seguimiento a los 6 meses, en el que se observó que el 58% de pacientes tratadas por el ortopedista mantenían el tratamiento frente al 29% de los tratamientos prescritos por el médico de Atención Primaria<sup>19</sup>.

Como conclusión, la colaboración entre servicios mejora en gran medida la atención prestada al grupo de pacientes ingresado con fractura de cadera en el Servicio de Traumatología. En este sentido hemos elaborado un listado de comprobación a modo de vía clínica, con excelentes resultados iniciales: el porcentaje de pacientes tratadas con medicación para la osteoporosis aumentó significativamente al alta (Ca/vitamina D: del 10 al 100%; bifosfonato: del 2 al 96%), gracias a la concienciación del personal médico. No disponemos más que de 6 meses de seguimiento, pero es nuestra intención estudiar la adherencia al tratamiento y la incidencia de nuevas fracturas de cadera al año y a los dos años de iniciado este estudio.

**Nota:** Este estudio muestra parte de los resultados desarrollados en la Tesis Doctoral del primer firmante<sup>20</sup>.

### Bibliografía

- National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington DC; National Osteoporosis Foundation, 2008.
- Ekman EF. The role of the orthopaedic surgeon in minimizing mortality and morbidity associated with fragility fractures. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18:278-85.
- Herrera A y cols. Acta de Fracturas Osteoporóticas en España (AFOE). Grupo de Estudio e investigación en Osteoporosis SECOT. Medical & Marketing Communications. Madrid; 2003.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
- Von Friesendorff M, Besjakov J, Akesson K. Long-term survival and fracture risk after hip fracture: A 22-year follow up in women. *J Bone Miner Res* 2008;23:1832-41.
- Díaz-Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato-Pérez J, Pérez-Cano R, Rapado A, Ruiz-Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in Spanish population. *Osteoporos Int* 1997;7:59-64.
- The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13:862-77.
- Chrischilles E, Butter CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med* 1991;151:2026-32.
- Berry SD, Samelson EJ, Hannan MT, McLean RR, Mei Lu MS, Cupples LA, et al. Second hip fracture in older men and women: the Framingham study. *Arch Intern Med* 2007;167:1971-6.
- Gregory PC, Lam D, Howell P. Osteoporosis treatment following hip fractures: How rates vary by Service. *South Med J* 2010;103:977-81.
- Feldstein A, Elmer PJ, Orwoll E, Herson M, Hillier T. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures: a gap in evidence-based practice guideline implementation. *Arch Intern Med* 2003;163:2165-72.
- Vidán M, Serra JA, Moreno C. Efficacy of a comprehensive geriatric intervention in older patients hospitalized for hip fracture: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1476-82.
- Montero M, García M, Carpintero P. Malnutrition as a prognostic factor in elderly patients with hip fractures. *Med Clin (Barc)* 2007;128:721-5.
- Herrera A, Cáceres E, Caeiro JR, Canales V, Curto JM, Fernández N, et al. (Grupo de expertos en osteoporosis de la SECOT). Recomendaciones de manejo clínico del paciente mayor de 50 años con fractura osteoporótica. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2003;12:125-8.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
- Morin S, Rahme E, Behloul H, Tenenhouse A, Goltzman D, Pilote L. Effectiveness of antiresorptive agents in the prevention of recurrent hip fractures. *Osteoporos Int* 2007;18:1625-32.
- Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:1569-75.
- Beaupre L, Morrish DW, Hanley DA. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 2011;22:983-91.
- Miki RA. Orthopaedic management improves the rate of early osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg (Am)* 2008;90:2346-53.
- Herrera Pérez M. Fiabilidad de las escalas de predicción del riesgo de osteoporosis y fractura osteoporótica e implementación de medidas de profilaxis secundaria en mujeres postmenopáusicas hospitalizadas por fractura de cadera. Tesis Doctoral, Universidad de La Laguna, 2011.

**Blanch J<sup>1</sup>, Guañabens N<sup>3</sup>, Nogués X<sup>2</sup>, Lisbona MP<sup>1</sup>, Docampo E<sup>1</sup>, Gómez R<sup>3</sup>, Peña MJ<sup>2</sup>, Vilardell D<sup>4</sup>, Ruiz D<sup>4</sup>**

1 Servicio de Reumatología - Unidad de Metabolismo Óseo - Hospitales Universitarios de la Esperanza y del Mar - Parque de Salud MAR - URFOA-IMIM - Barcelona

2 Departamento de Medicina Interna - Hospitales Universitarios de la Esperanza y del Mar - Parque de Salud MAR - URFOA-IMIM - Barcelona

3 Servicio de Reumatología - Hospital Clínico - CIBERHED - Barcelona

4 Departamento Científico - Grupo Solvay Pharma

## Efectos del calcio y la vitamina D con y sin lactulosa en la densidad mineral ósea de mujeres postmenopáusicas con osteopenia: Ensayo piloto controlado y aleatorizado

Correspondencia: E. Docampo - Servicio de Reumatología - Hospital Universitari del Mar - Passeig Marítim, 25-29 - 08003 Barcelona (España)

Correo electrónico: elisa.docampo@crg.es

Fecha de recepción: 23/05/2012

Fecha de aceptación: 03/01/2013

### Resumen

**Introducción:** La lactulosa es un oligosacárido ampliamente utilizado como laxante, entre otros usos, que ha demostrado aumentar la absorción intestinal de calcio, por lo que potencialmente podría tener un efecto beneficioso sobre la masa ósea y podría permitir reducir las dosis habituales de calcio, evitando sus efectos secundarios.

**Objetivos:** Se presentan los resultados de un estudio piloto aleatorizado, doble ciego, doble simulación, multicéntrico, cuyo objetivo fue valorar si la adición de lactulosa a 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D durante 12 meses contribuía a mantener la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres postmenopáusicas con osteopenia frente a la dosis de 1.000 mg/día de calcio y un mismo suplemento de vitamina D.

**Material y métodos:** Las mujeres del grupo de lactulosa (n=19) tomaron 15 mL/día de lactulosa (equivalente a 10,05 g), 400 UI/día de vitamina D<sub>3</sub> y 500 mg/día de carbonato de calcio y 500 mg/día de placebo de calcio, mientras que a las mujeres del grupo placebo (n=22) se les administró lactulosa placebo, 400 UI/día de vitamina D<sub>3</sub> y 1.000 mg/día de carbonato de calcio. Los valores iniciales de la ingesta diaria de calcio fueron similares en ambos grupos. Se utilizó un modelo general de regresión lineal para valorar las diferencias finales en comparación con los valores iniciales de la DMO en ambos grupos de estudio.

**Resultados:** Las diferencias de la DMO entre el grupo de la lactulosa y el del placebo no fueron estadísticamente significativas en el conjunto de datos por protocolo (PP) (-0,012; 95% IC, -0,031 a 0,007; p=0,224) ni en el análisis por intención de tratar (ITT) (-0,005; 95% de IC, -0,025 a 0,016; p=0,651).

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio piloto permiten concluir que existe un efecto de mantenimiento de la DMO en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea tras 1 año de tratamiento con lactulosa asociada a dosis bajas de calcio y vitamina D.

**Palabras clave:** lactulosa, calcio, densidad mineral ósea, osteopenia, mujeres postmenopáusicas.

## Effects of calcium and vitamin D, with and without lactulose, in bone mineral density in postmenopausal women with osteopenia: Pilot randomized controlled trial

### Summary

We report the results of a randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, parallel group pilot study, the objective of which was to assess whether the addition of lactulose to vitamin D and calcium supplementation for 12 months contributed to bone mineral density (BMD) maintenance in postmenopausal women with osteopenia (T-score  $-1$  to  $-2.5$  SD). Women in the lactulose group ( $n=19$ ) received lactulose 15 mL/day (equivalent to 10.05 g), vitamin D3 400 IU/day and calcium carbonate 500 mg/day, and women ( $n=22$ ) in the placebo group were administered lactulose placebo, vitamin D3 400 IU/day and calcium carbonate 1,000 mg/day. The baseline daily calcium intake was similar in both study groups. The primary endpoint was the BMD in the lumbar spine at the final visit. A generalized liner model was used to assess final versus baseline differences in BMD in both study groups. Differences in least-square means of BMD between lactulose and placebo were not statistically significant both in the per-protocol data set ( $-0.012$ , 95% CI  $-0.031$  to  $0.007$ ,  $P=0.224$ ) and in the intention-to-treat population ( $-0.005$ , 95% CI  $-0.025$  to  $0.016$ ,  $P=0.651$ ). As we have not found differences within the two study groups, the addition of lactulose to 500 mg of calcium carbonate associated with vitamin D supplementation could have similar effects on lumbar BMD as 1,000 mg of calcium carbonate. These findings may indicate that lactulose may improve calcium absorption in postmenopausal women. A long follow-up study with a greater number of subjects would be necessary to confirm these preliminary observations.

**Key words:** *lactulose, calcium, bone mineral density, osteopenia, postmenopausal women.*

### Introducción

La osteoporosis es una enfermedad muy común en mujeres postmenopáusicas y personas de edad avanzada, y se asocia a un incremento en el riesgo de fractura. Las fracturas relacionadas con la osteoporosis son un problema de salud pública muy importante que tiene como consecuencia altos índices de morbilidad y mortalidad, así como una disminución en la calidad de vida de los que la sufren. Además, su cada vez mayor incidencia (debida, en parte, al envejecimiento gradual de la población) ha renovado el interés en la eficacia y la seguridad de los fármacos disponibles para tratar la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) asociada a la osteoporosis. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D desempeña un papel crítico y sinérgico en el mantenimiento de una salud musculoesquelética óptima, y es considerada como el primer paso en el tratamiento de la osteoporosis<sup>1</sup>. Numerosos estudios apoyan la importancia del déficit de vitamina D como un factor de riesgo de fracturas osteoporóticas, y el efecto beneficioso de un tratamiento que combine la vitamina D (de 700 a 800 UI/día) y el calcio (de 1.000 a 1.200 mg/día) para evitar fracturas no vertebrales y de cadera<sup>2-8</sup>.

Se ha demostrado que un descenso fraccional en la absorción de calcio en mujeres mayores con una ingesta de calcio baja aumenta el riesgo de fractura de cadera<sup>9</sup>. La fracción de calcio absorbi-

da por el intestino varía enormemente, desde un 10% a un 70%<sup>10-12</sup>. Sin embargo, la disponibilidad de calcio a nivel óseo depende más de la absorción intestinal del calcio que de su ingesta. Otros factores aparte de la vitamina D, como el aporte dietético de grasas<sup>13</sup> y azúcares no-absorbibles<sup>14</sup>, estimulan la absorción intestinal del calcio. En este sentido, los oligosacáridos no digeribles (como la rafinosa, la estaquiosa, los fructooligosacáridos, las polidextrinas, las inulinas, la lactulosa) y los prebióticos en general han recibido una atención cada vez mayor por sus efectos selectivos en la flora intestinal, que otorga beneficios sobre el bienestar del huésped y su salud<sup>15,16</sup>.

La lactulosa es un disacárido sintético. Está compuesta por moléculas de galactosa unidas a moléculas de fructosa mediante un enlace beta-1,4. El compuesto se sintetiza por isomerización de la lactosa. La lactulosa no se produce de manera natural; el cuerpo humano no tiene enzimas capaces de hidrolizar la lactulosa a los monosacáridos galactosa y fructosa. La lactulosa pasa por el tracto gastrointestinal y alcanza el colon sin haber sido modificada, donde se rompe en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (ácidos láctico, acético, propiónico y butírico) por degradación bacteriana. La transformación bacteriana de la lactulosa a AGCC acidifica el contenido del colon e induce varios cambios fisiológicos en el colon, que son los responsables de los efectos preventivos y terapéuticos

de la lactulosa en la constipación, la encefalopatía portosistémica, la enteritis por salmonella y otras indicaciones potenciales. En estudios experimentales, la acidificación del colon que resulta de la hidrólisis de la lactulosa aumenta la concentración de calcio soluble y la absorción de calcio mediada por la vitamina D<sup>17-22</sup>. Sin embargo, los datos obtenidos en estudios clínicos son escasos. En 12 mujeres postmenopáusicas que participaron en un estudio aleatorizado, con cruzamiento doble ciego, el consumo durante 9 días de lactulosa aumentó la absorción de calcio con un efecto de dosis-respuesta<sup>23</sup>. En un ensayo clínico con un diseño doble ciego, aleatorizado, con cruzamiento, en 24 hombres voluntarios, adultos sanos, la lactulosa aumentó los índices de absorción de calcio y magnesio<sup>24</sup>. Según nuestros conocimientos, no hay estudios que hayan analizado si el posible impacto que produce la lactulosa en la absorción de calcio se traduce en un aumento de la DMO.

Uno de los efectos secundarios del calcio a las dosis habituales que se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es la intolerancia digestiva lo que obliga en muchas ocasiones a retirar el fármaco o es motivo de abandono.

#### Hipótesis

La combinación de lactulosa (10 g), vitamina D (400 UI/día) y carbonato de calcio (0,5 g/día) es equivalente a la dosis habitual de carbonato de calcio (1 g/día) más vitamina D (400 UI/día) y tiene el mismo efecto sobre la DMO tras 12 meses de tratamiento, lo que hipotéticamente reduciría los posibles efectos secundarios de las dosis altas de calcio y mejoraría su adherencia.

#### Objetivos del estudio

El objetivo primario fue evaluar la DMO en mujeres postmenopáusicas con osteopenia tras 1 año de tratamiento con un régimen combinado de lactulosa (10 g), vitamina D (400 UI/día) y carbonato de calcio (0,5 g/día) con placebo de calcio, frente a un segundo régimen con la misma dosis de vitamina D y una doble dosis de carbonato de calcio (1 g/día) con placebo de lactulosa, administrados durante 12 meses.

Los objetivos secundarios fueron la DMO en el cuello femoral y en cadera total así como el efecto del tratamiento sobre parámetros analíticos del remodelado óseo, en concreto cambios en las tasas de calcio en suero, fósforo, hormona paratiroidea, 25-hidroxivitamina D y la excreción urinaria de calcio, así como los cambios en los valores de fosfatasa alcalina ósea, el CTx en suero y el NTx urinario durante el período de estudio.

### **Sujetos y métodos**

#### Diseño del estudio

Se trata de un ensayo piloto prospectivo, fase IV, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos. El estudio se llevó a cabo en las consultas externas de los Servicios de Reumatología y Medicina Interna de dos hospitales universitarios con Unidades de Metabolismo Óseo de Barcelona

(España). La duración del estudio fue de 12 meses. Se obtuvo la aprobación de las autoridades sanitarias nacionales y de los comités éticos y de ensayos clínicos de los hospitales participantes. Todos las mujeres dieron su consentimiento informado por escrito.

#### Población del estudio

Entre junio de 2003 y marzo de 2006 se reclutaron mujeres postmenopáusicas de entre 50 y 70 años, con amenorrea desde hacía 5 años como mínimo y osteopenia, definida como DMO con puntuaciones T entre -1 y -2,5 en columna lumbar (L2-L4), y/o en cuello femoral o cadera total<sup>25</sup>. Los criterios de exclusión fueron: padecer cualquier enfermedad que causara osteopenia o alteraciones en el metabolismo del calcio o fósforo, o cualquier enfermedad en la que la toma de calcio y vitamina D o el uso de laxantes estuviera contraindicada; presencia de galactosemia; tratamiento con corticosteroides, antiácidos que contuvieran calcio, sales ferrosas, o tiazidas; tratamiento continuado con lactulosa; tratamiento con suplementos de vitamina D y/o calcio en las 4 semanas previas al estudio o tratamiento con antirresortivos (bifosfonatos, terapia hormonal sustitutiva, raloxifeno, etc.); hipersensibilidad conocida a los fármacos del estudio; enfermedad grave, consumo de sustancias de abuso, alteraciones neurológicas graves, enfermedades psiquiátricas o cualquier enfermedad que, en opinión del investigador, pudiera suponer que la paciente no pudiera cumplir adecuadamente el protocolo de estudio.

#### Evaluación de la masa ósea y parámetros de laboratorio

Se realizó una visita pre-estudio (visita 1) durante el mes anterior a la aleatorización, que incluía: anamnesis y exploración física completa, evaluación de la ingesta de calcio, ejercicio físico y medicinas concomitantes, pruebas de laboratorio y densitometría ósea. La evaluación de la ingesta de calcio se realizó mediante un cuestionario sobre el número de porciones diarias y semanales que se consumían de diferentes tipos de alimentos (productos lácteos, cereales, frutas, verduras, pescado y carne). Se obtuvo una muestra de sangre y orina en todas las pacientes, entre las 8 y 10 de la mañana, tras 12 horas de ayuno. Las pruebas de laboratorio incluían el perfil estándar hematológico y bioquímico, valores en suero de calcio, fósforo, hormona paratiroidea, 25-hidroxivitamina D, y excreción urinaria de calcio (orina de 24 horas). Además, se midieron los siguientes marcadores de remodelado óseo: fosfatasa alcalina ósea, telopéptido C-terminal del colágeno I en suero (CTx) y telopéptido N-terminal del colágeno I urinario (NTx) (segunda muestra de orina). Para medir la DMO en columna lumbar (L2-L4), cuello femoral y cadera total se utilizó un densitómetro óseo Hologic® QDR-4500 (Hologic, Waltham, MA, EE.UU.). Los resultados se expresan en g/cm<sup>2</sup> (Coeficiente de variación del 1,3% en columna lumbar y del 1,65% en el cuello femoral) y como valores de la puntuaciones T y Z.



En la visita 2, tras confirmar los criterios de inclusión de las mujeres, no más allá de un mes tras la visita 1, se les fueron asignando, de manera secuencial, los dos medicamentos del estudio en una proporción de 1:1 por grupo de tratamiento, utilizando para ello una lista centralizada, aleatorizada por ordenador. El tratamiento administrado en el grupo de la lactulosa fue: lactulosa (Duphalac®, Solvay Pharma, Barcelona, España) (15 mL equivalentes a 10,05 g), vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) (400 IU/día), carbonato de calcio (250 mg, dos veces al día) y placebo de calcio (250 mg, dos veces al día). Las mujeres asignadas al grupo del placebo recibieron placebo de lactulosa (15 mL), vitamina D<sub>3</sub> (400 IU/día) y carbonato de calcio (500 mg, dos veces al día). Se recomendaba que se tomara la lactulosa (o el placebo de lactulosa) diluida en agua u otro líquido apropiado (zumo de naranja, café, té) y el placebo de carbonato de calcio por la mañana, durante el desayuno, y la vitamina D<sub>3</sub> y el carbonato de calcio durante la cena. La medicación del estudio fue suministrada a los sujetos en la visita inicial para cubrir el siguiente período de 3 meses de estudio.

Las visitas de seguimiento se realizaron a los 30 días (visita 3), a los seis meses (visita 4) y a los 12 meses (visita 5) después del inicio del tratamiento. En las siguientes revisiones, se llevaron a cabo anamnesis y exploración física completas, pruebas de laboratorio, evaluación de la medicación concomitante y evaluación de acontecimientos adversos. El cumplimiento y la adherencia al mismo fueron evaluados mediante cuestionario y contaje de medicación usada. Se realizó medida de la DMO a las mujeres a los 6 meses y a los 12 meses (visitas 4 y 5).

#### Parámetros de eficacia y seguridad

Los parámetros de seguridad fueron la incidencia y la gravedad de acontecimientos adversos de los que se tuvo conocimiento a lo largo del estudio, las medidas de los signos vitales, la monitorización del recuento sanguíneo completo y la bioquímica sanguínea.

#### Análisis estadístico

Debido a la falta de estudios anteriores que valoraran la eficacia de la lactulosa conjuntamente con la vitamina D y el calcio para conservar la DMO en mujeres postmenopáusicas, se estableció un tamaño de muestra de 40 sujetos para este ensayo clínico piloto, incluyendo abandonos y pérdidas. La población de ITT quedó definida como todas las mujeres aleatorizadas que recibieran por lo menos una dosis de la medicina y que tuvieron datos sobre su DMO disponibles tras la aleatorización. El método de la última observación registrada se utilizó para reemplazar valores perdidos. La población de PP fue definida como todas las mujeres aleatorizadas que cumplían los criterios de inclusión/exclusión, recibieron la medicación de estudio y finalizaron el ensayo como venía establecido en el protocolo. La población de seguridad incluía a todos los sujetos aleatorizados que

recibieron por lo menos una dosis de los fármacos del estudio.

Se utilizaron, según correspondía, diferentes pruebas estadísticas paramétricas y no-paramétricas, como la prueba T de Student, la prueba U de Mann-Whitney, la prueba de Kruskal-Wallis, la prueba de Wilcoxon, la prueba chi-cuadrado ( $\chi^2$ ), la prueba exacta de Fisher, o el análisis de varianza de Friedman (ANOVA). El análisis del objetivo primario se realizó con los datos de la población PP. El análisis primario fue la diferencia entre los valores de la DMO (L2-L4) entre la visita 1 (inicial) y la visita 5 (fin del estudio) en ambos grupos de tratamiento. Las diferencias en la medida de la DMO entre los grupos de lactulosa y placebo fueron analizadas utilizando un modelo general de regresión lineal (ANCOVA), en el cual el valor de la DMO en la visita 5 fue la variable dependiente, el valor de la DMO en las mediciones iniciales fue la covariable (ANCOVA), y el tratamiento recibido, un efecto fijo. Se calculó el 95% del intervalo de confianza (IC) para la diferencia entre el valor final y el valor inicial de DMO. El punto final primario también fue analizado en la población ITT para confirmar los resultados obtenidos en la población PP. La significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ . Para el análisis de datos, se utilizó el *Statistical Analysis System* (SAS Institute, Cary, NC, EE.UU. (versión 9.1).

#### **Resultados**

De las 68 potenciales participantes, 21 no cumplían algún criterio de inclusión. De las 47 mujeres restantes incluidas en la población de seguridad, 6 fueron excluidas del análisis de eficacia, ya que no se pudo realizar la segunda medición de la DMO. En la población ITT se incluyeron a 41 mujeres, 19 aleatorizadas en el grupo de la lactulosa y 22 en el grupo del placebo. Seis mujeres no completaron el estudio: 2 de ellas a causa de infracciones en los criterios de inclusión, 3 se retiraron por la aparición de acontecimientos adversos y 1 por no disponer de suficiente medicación. Por lo tanto, 35 mujeres, 16 del grupo de la lactulosa y 19 del grupo placebo, completaron el estudio y fueron incluidas en los datos de la PP.

La edad media de las mujeres fue de 58,5 años (entre 52 y los 67 años) y la media del índice de masa corporal (IMC) era de 28,6 kg/m<sup>2</sup> (entre 21,1 y 47,6 kg/m<sup>2</sup>). La ingesta total de calcio fue de 698,7 ( $\pm$  376,3 DE) mg/día. La ingesta proveniente de lácteos y derivados fue de 381,7 mg/día ( $\pm$  206,9 DE) de cereales fue de 50,4 mg/día ( $\pm$  29,5 DE), de frutas 160,7 mg/día ( $\pm$  72,1 DE), de pescado 62,9 mg/día ( $\pm$  82,9 DE), y de carne 15,7 mg/día ( $\pm$  9,4 DE). Ninguna paciente declaró haber consumido más de 40 g/día de alcohol, y sólo 6 mujeres eran fumadoras durante el estudio. La medicación concomitante fue registrada en un 87,8% de las mujeres, siendo las más frecuentes: antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, e hipotensores (Tabla 1). No hubo diferencias estadísticamente significativas en estos valores entre ambos grupos.

Tabla 1. Características iniciales de la población de estudio (datos de la población ITT)

	Todas las mujeres n=41	Grupos de estudio	
		Lactulosa, n=19	Placebo, n=22
Edad, años. Media (min.-máx.)	58,5 (52-67)	57,6 (52-67)	59,4 (55-67)
Peso, kg. Media (min.-máx.)	70,2 (52-110)	70,0 (56-110)	70,4 (52-90,5)
Altura, cm. Media (min.-máx.)	156,7 (144-169)	154,6 (144-163)	158,4 (146-169)
IMC, kg/m <sup>2</sup> . Media (min.-máx.)	28,6 (21,2-47,6)	29,4 (23,3-47,6)	28,0 (21,2-32,9)
Fumador			
No fumador	31 (75,6)	13 (68,4)	18 (81,8)
Antiguo fumador	4 (9,8)	3 (15,8)	1 (4,5)
Fuma actualmente	6 (14,6)	3 (15,8)	3 (13,6)
Ejercicio físico			
Pasear	32	17	15
Nadar	4	3	1
Otros	9	6	5
Ningún ejercicio	5	1	4
Consumo de alimentos, media (DE)			
Productos lácteos, g/día	381,7 (206,9)	444,9 (251,1)	325,5 (142,7)
Calcio total, mg/día	698,7 (376,3)	825,8 (469,9)	585,8 (226,8)
Medicación concomitante			
Fármacos antiinflamatorios	20	12	8
Analgésicos	17	6	11
Inhibidores de renina angiotensina	11	8	3
Psicoanalépticos	11	7	4
Psicolépticos	8	3	5
Agentes hipolipemiantes	6	3	3
Antiácidos	4	1	3
Antimicrobianos	4	2	2
Betabloqueantes	3	1	2
Bloqueadores del canal de calcio	3	2	1
Suplementos minerales	3	2	1
Otros	17	8	9

Datos como números y porcentajes entre paréntesis a menos que se indique de otro modo. ITT: intención de tratar; DE: desviación estándar.

### Eficacia

Los resultados de las mediciones de la DMO en L2-L4, en el cuello femoral y en el área total de cadera en la visita inicial y tras 6 y 12 meses de tratamiento se muestran en la Tabla 2. Los resultados fueron semejantes tanto en la población ITT como en la PP.

En cuanto a la medida de resultados del objetivo principal en el análisis PP, la media de los mínimos cuadrados (error estándar -EE-) para la

diferencia en DMO en la columna lumbar (L2-L4) entre los 12 meses y la inicial fue de 0,902 (0,007) para el grupo de la lactulosa, y 0,914 (0,006) para el grupo del placebo; la diferencia entre ambos grupos fue de -0,012 (IC 95%, -0,031 a 0,007; p=0,224). El análisis en los datos de ITT dio resultados semejantes, con una media de mínimos cuadrados de DMO de 0,917 (0,007) y 0,921 (0,007) en los grupos de lactulosa y placebo, respectivamente, p=0,652) (Figura 1).

Tabla 2. Resultados de las mediciones de densitometría ósea en poblaciones PP e ITT

	Lactulosa	Placebo
<b>Población PP. N°</b>	<b>16</b>	<b>19</b>
DMO (L2-L4), g/cm <sup>2</sup> . Media (DE)		
Visita 1 (Inicio)	0,904 (0,058)	0,920 (0,082)
Visita 4 (A los 6 meses)	0,903 (0,057)	0,924 (0,088)
Visita 5 (A los 12 meses)	0,893 (0,064)	0,922 (0,092)
Cambio de la visita 1 a la 5. %	-0,306	0,262
DMO CF, g/cm <sup>2</sup> . Media (DE)		
Visita 1 (Inicio)	0,753 (0,062)	0,732 (0,051)
Visita 4 (A los 6 meses)	0,744 (0,060)	0,725 (0,054)
Visita 5 (A los 12 meses)	0,746 (0,067)	0,730 (0,06)
Cambio de la visita 1 a la 5. %	-0,884	-0,267
DMO CT, g/cm <sup>2</sup> . Media (DE)		
Visita 1 (Inicio)	0,897 (0,068)	0,869 (0,067)
Visita 4 (A los 6 meses)	0,887 (0,073)	0,874 (0,65)
Visita 5 (A los 12 meses)	0,893 (0,076)	0,869 (0,071)
Cambio de la visita 1 a la 5. %	-0,447	-0,002
<b>Población ITT. N°</b>	<b>19</b>	<b>22</b>
DMO (L2-L4), g/cm <sup>2</sup> . Media (DE)		
Visita 1 (Inicio)	0,934 (0,104)	0,922 (0,083)
Visita 4 (A los 6 meses)	0,938 (0,11)	0,928 (0,092)
Visita 5 (A los 12 meses)	0,912 (0,083)	0,929 (0,092)
Cambio de la visita 1 a la 5. %	-0,306	0,262
DMO CF, g/cm <sup>2</sup> . Media (DE)		
Visita 1 (Inicio)	0,749 (0,062)	0,726 (0,049)
Visita 4 (A los 6 meses)	0,743 (0,064)	0,723 (0,05)
Visita 5 (A los 12 meses)	0,747 (0,065)	0,727 (0,057)
Cambio de la visita 1 a la 5. %	-0,990	-0,157
DMO CT, g/cm <sup>2</sup> . Media (DE)		
Visita 1 (Inicio)	0,896 (0,074)	0,876 (0,065)
Visita 4 (A los 6 meses)	0,892 (0,079)	0,880 (0,063)
Visita 5 (A los 12 meses)	0,901 (0,079)	0,74 (0,069)
Cambio de la visita inicial a la final. %	-0,273	-0,084

Visita 1: pre-tratamiento; visita 4: 6 meses de tratamiento; visita 5: 12 meses de tratamiento (fin del estudio). PP: datos por protocolo; ITT: datos por intención de tratar; DE: desviación estándar; CF: cuello femoral; CT: cadeta total.

Respecto a los objetivos secundarios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de la lactulosa y el placebo. En los datos de la PP, la media de los mínimos cuadrados (EE) para la diferencia en DMO en el cuello femoral entre la visita 5 y la 1 fue de 0,734 (0,006) para el grupo de la lactulosa y 0,740 (0,006) para el grupo del placebo; la diferencia

entre ambos grupos fue de -0,006 (IC 95%, -0,024 a 0,012; p=0,493). El análisis en los datos de la ITT mostró una media de mínimos cuadrados (ES) de 0,731 ( $\pm$  0,006) y 0,739 ( $\pm$  0,005) en los grupos de lactulosa y placebo, respectivamente, y una diferencia entre los dos grupos de estudio de -0,008 (IC 95%, -0,024 a 0,008; p=0,298). Por otro lado, la medición de la DMO en la cadera total mostró

una media de mínimos cuadrados (EE) de 0,878 (0,005) y 0,882 (0,005) en los grupos de lactulosa y placebo para el análisis de datos de la PP (diferencia de -0,005, IC 95%, -0,019 a 0,009;  $p=0,485$ ), y 0,885 (0,005) y 0,889 (0,004) en los grupos de la lactulosa y el placebo para el análisis de datos de la ITT (diferencia de -0,004, IC 95%, -0,016 a 0,009,  $p=0,565$ ).

Los cambios de parámetros analíticos de los marcadores de remodelado óseo se muestran en la Tabla 3. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de lactulosa y de placebo en los valores iniciales y al final del estudio. Todos los parámetros estuvieron dentro de los límites normales. El porcentaje de cambio en el calcio en suero, en el fósforo, en la fosfatasa alcalina ósea, en la hormona paratiroidea, en el calcio urinario y en el NTx tras 12 meses de tratamiento en los grupos de la lactulosa y el placebo, no fueron estadísticamente significativos. El porcentaje de cambio de CTx en el grupo de la lactulosa no fue significativo, pero en el grupo del placebo el porcentaje medio de cambio fue  $-13,3 \pm 0,3$  DE ( $p=0,046$ ). Los niveles de 25-hidroxitamina D aumentaron considerablemente en el grupo de la lactulosa (porcentaje de cambio de  $41,4 \pm 10,6$  DE,  $p=0,006$ ) y en el grupo del placebo (porcentaje de cambio de  $35,4 \pm 10,7$  DE,  $p=0,003$ ).

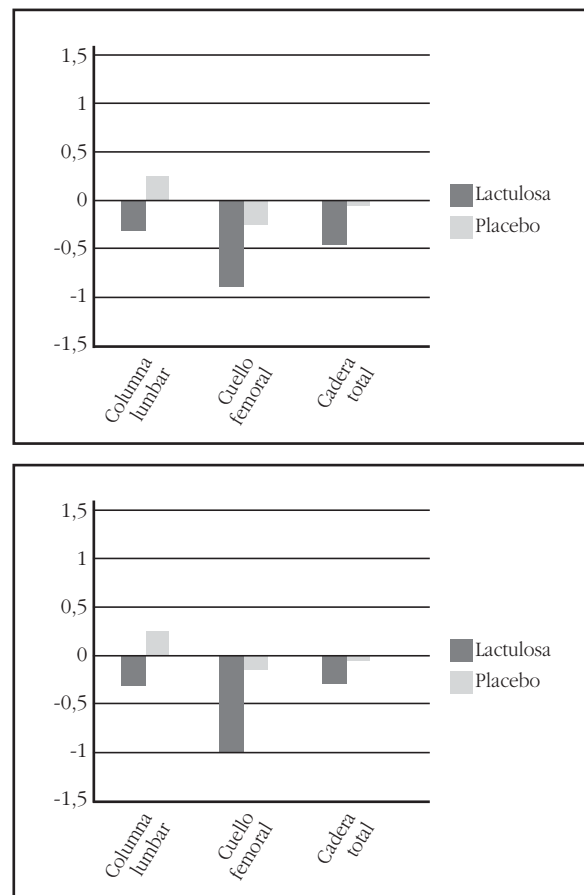
No se observaron diferencias en el ejercicio físico ni en la toma de productos lácteos y derivados, ni del calcio proveniente de productos lácteos, cereales, fruta, carne y pescado entre los datos registrados como valores iniciales y los datos registrados al final del estudio.

### Seguridad

Un total de 12 mujeres (50%) del grupo de la lactulosa y 14 (60,9%) en el grupo del placebo afirmaron haber sufrido acontecimientos adversos leves. Sólo 7 mujeres (3 de lactulosa, 4 de placebo) refirieron haber tenido más de dos acontecimientos adversos. Los acontecimientos adversos más comunes fueron: distensión abdominal, infección del tracto urinario, dolor de espalda y artralgias. La distribución de los acontecimientos adversos por clase de órgano y sistema fueron semejantes en ambos grupos de estudio. Tres mujeres discontinuaron el tratamiento en la visita 4 debido a dichos acontecimientos adversos, que incluyeron un episodio de estreñimiento que persistió tras dejar de tomar la medicación del estudio en una paciente asignada al grupo del placebo, y un episodio de gastroenteritis y diarrea en dos mujeres asignadas al grupo de la lactulosa. En los tres casos, los acontecimientos adversos fueron de intensidad moderada y posiblemente relacionados con los fármacos del estudio. No ocurrieron acontecimientos adversos graves ni muertes durante el estudio.

No se observaron cambios significativos en signos vitales ni en los resultados de las pruebas de laboratorio. La adherencia a la medicación del estudio fue adecuada en un 84,7% de las mujeres en el grupo de la lactulosa, y en un 89,9% en el grupo del placebo ( $p=0,685$ ).

Figura 1. Evolución de la DMO en los grupos de la lactulosa y el placebo entre la visita inicial y a los 12 meses, en las poblaciones PP (Panel superior) e ITT (Panel inferior). (Datos expresados en porcentaje de cambio)



### Discusión

La lactulosa es un fármaco muy utilizado en esta población (mujeres postmenopáusicas) como laxante y con escasos efectos secundarios, y podría ser de interés debido al efecto conocido sobre la mejora en la absorción intestinal de calcio que produce la lactulosa<sup>23,24</sup>. El presente estudio es el primero que evalúa el efecto de la lactulosa sobre la DMO en mujeres osteopénicas postmenopáusicas. No se han encontrado diferencias entre los dos grupos de estudio, lo que permite concluir que la adición de lactulosa a los 500 mg de carbonato de calcio asociados con el suplemento de vitamina D podría tener efectos semejantes en la DMO lumbar que 1.000 mg de carbonato de calcio. Por lo tanto, los resultados de este estudio pueden apoyar el posible efecto beneficioso de este disacárido prebiótico no-digerible sobre el mantenimiento de la DMO, reduciendo las dosis necesarias de calcio. Es importante señalar que se trata de un estudio piloto diseñado para detectar posibles cambios y que una de las limitaciones del mismo es el número relativamente pequeño de mujeres y la corta duración del estudio; sin embargo, los resultados demuestran un mantenimiento de la DMO. Por otra parte, la combinación de lactulosa, vitamina D y calcio fue bien tolerada y el perfil de seguridad en ambos grupos de estudio fue semejante.

Tabla 3. Cambios en los parámetros analíticos del metabolismo óseo en los dos grupos a lo largo del estudio

	Inicio		A los 6 meses		A los 12 meses	
	Lactulosa	Placebo	Lactulosa	Placebo	Lactulosa	Placebo
Calcio, mg/dL	9,1 (0,6)	9,3 (0,5)	9,2 (0,4)	9,2 (0,4)	9,3 (0,4)	9,1 (0,4)
Fósforo, mEq/L	3,5 (0,3)	3,6 (0,7)	3,6 (0,4)	3,4 (0,4)	3,6 (0,4)	3,3 (0,4)
Fosfatasa alcalina ósea, ng/mL	12,3 (5,7)	11,7 (3,6)	11,9 (5,2)	10,9 (2,4)	12,9 (6,0)	11,4 (2,9)
CTx, ng/mL	0,4 (0,2)	0,5 (0,3)	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)
Hormona paratiroidea, pg/mL	48,9 (21,9)	46,6 (14,6)	51,8 (21,8)	48,1 (14,7)	47,6 (18,2)	41,2 (13,2)
25-hidroxivitamina D, ng/mL	25,8 (7,6)	23,3 (8,0)	33,0 (8,5)	32,1 (7,6)	34,4 (9,8)	30,4 (9,6)
Calcio urinario, mg/24 h	231,0 (159,8)	217,5 (130,5)	207,3 (127,1)	213,4 (89,8)	226,3 (117)	268,3 (94,9)
NTx, nM/mM	45,8 (13,8)	52,5 (26,1)	38,1 (10,3)	38,3 (14,5)	40,9 (13,4)	43,3 (17,5)

Datos expresados como media y (DE).

En cuanto al posible mecanismo por el cual se preservaría la masa ósea de las mujeres tratadas con lactulosa se podría relacionar con un aumento en la absorción de calcio. No se puede afirmar de una forma concluyente, ya que no se midió de forma directa la verdadera absorción de calcio, por ejemplo con el uso de técnicas isotópicas. Una medida indirecta es la excreción urinaria de calcio, y en el estudio no se encontraron cambios significativos en este parámetro. De todas formas se ha comprobado que la absorción de calcio inducida por oligosacáridos no-digeribles no está acompañada de una mayor excreción urinaria de calcio, lo que significa que estos compuestos también pueden aumentar indirectamente la recepción de calcio por los huesos y/o inhibir la resorción ósea<sup>14</sup>. En consecuencia, no haber encontrado incrementos en la excreción urinaria de calcio, no resta fuerza a la especulación de que este sea el mecanismo implicado en el mantenimiento de DMO hallado en este estudio.

Un dato relevante a destacar es que los niveles en suero de la 25-hidroxivitamina D aumentaron de forma significativa en ambos grupos de estudio a consecuencia del suplemento de vitamina D, pero con una tendencia mayor en el grupo de lactulosa. Esta observación podría tener relevancia clínica debido a la baja ingesta de calcio y deficiencia de vitamina D que tienen un porcentaje elevado de mujeres postmenopáusicas<sup>25,26</sup>. Sin embargo, el efecto de la lactulosa u otros prebióticos en la absorción de la vitamina D no ha sido investigado anteriormente. En relación a los marcadores bioquímicos del recambio óseo, no se observaron diferencias significativas en los valores séricos de fosfatasa alcalina ósea ni de NTx en

orina, en ninguno de los dos grupos. Sin embargo, los valores de CTx fueron significativamente más bajos al final del estudio en el grupo placebo, aunque la magnitud del cambio fue muy discreta (11%). En conjunto, estos resultados son similares a los observados en la mayoría de estudios con fármacos para la osteoporosis, cuando se analiza la rama placebo que incluye suplementos de calcio y vitamina D. Así, los cambios en el grupo placebo de subestudios de los ensayos *Fracture Intervention Trial* (FIT) y *Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis* (FREEDOM) mostraron reducciones discretas en los valores de fosfatasa alcalina ósea, que fueron de un 14% al año, en el estudio derivado del FIT, o reducciones también no significativas para la fosfatasa alcalina ósea y el CTx en el subestudio de FREEDOM<sup>27,28</sup>.

Este estudio piloto sugiere que, en mujeres postmenopáusicas con osteopenia, la adición de 10 g/día de lactulosa a 500 mg de calcio más vitamina D, durante 12 meses, no muestra diferencias con el suplemento de 1.000 mg de carbonato de calcio más vitamina D en la conservación de la masa ósea. Sería necesario llevar a cabo un estudio de mayor duración y con un número más grande de sujetos para poder confirmar estas observaciones preliminares.

**Agradecimientos:** Queremos agradecer la colaboración eficiente de la Sra. Isabel Padró Blanch, Diplomada en Enfermería del Servicio de Reumatología del Parc de Salut Mar de Barcelona. También damos las gracias a la Dra. Marta Pulido por revisar el manuscrito y por su ayuda con la edición.



## Bibliografía

- Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, Nuki G, Syversen U, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int* 2004;15:511-9.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
- Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2009;169:551-6.
- Geller JL, Hu B, Reed S, Mirocha J, Adams JS. Increase in bone mass after correction of vitamin D insufficiency in bisphosphonate-treated patients. *Endocrin Pract* 2008;14:293-7.
- Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-44.
- Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1363-70.
- Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. *Ann Intern Med* 2000;132:345-53.
- Alevizaki CC, Ikkos DG, Singhelakis P. Progressive decrease of true intestinal calcium absorption with age in normal man. *J Nucl Med* 1965;14:760-2.
- Bullamore JR, Wilkinson R, Gallagher JC, Nordin BE, Marshall DH. Effect of age on calcium absorption. *Lancet* 1970;2:535-7.
- Heaney RP, Recker RR, Stegman MR, Moy AJ. Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age. *J Bone Mineral Res* 1989;4:469-75.
- Wolf RL, Cauley JA, Baker CE, Ferrell RE, Charron M, Caggiula AW, et al. Factors associated with calcium absorption efficiency in pre- and perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:466-71.
- Van den Heuvel EG, Schoterman MH, Muijs T. Transgalactooligosaccharides stimulate calcium absorption in postmenopausal women. *J Nutr* 2000;130:2938-42.
- Macfarlane S, Macfarlane GT, Cummings JH. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:701-14.
- Swennen K, Courtin CM, Delcour JA. Non-digestible oligosaccharides with prebiotic properties. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:459-71.
- Beynen AC, Kappert HJ, Yu S. Dietary lactulose decreases apparent nitrogen absorption and increases apparent calcium and magnesium absorption in healthy dogs. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2001;85:67-72.
- Brommage R, Binacua C, Antille S, Carrié AL. Intestinal calcium absorption in rats is stimulated by dietary lactulose and other resistant sugars. *J Nutr* 1993;123:2186-94.
- Younes H, Demigné C, Révész C. Acidic fermentation in the caecum increases absorption of calcium and magnesium in the large intestine of the rat. *Br J Nutr* 1996;75:301-14.
- Lutz T, Scharrer E. Effect of short-chain fatty acids on calcium absorption by the rat colon. *Exp Physiol* 1991;76:615-8.
- Trinidad TP, Wolever TM, Thompson LU. Availability of calcium for absorption in the small intestine and colon from diets containing available and unavailable carbohydrates: an in vitro assessment. *Int J Food Sci Nutr* 1996;47:83-8.
- Heijnen AM, Brink EJ, Lemmens AG, Beynen AC. Ileal pH and apparent absorption of magnesium in rats fed on diets containing either lactose or lactulose. *Br J Nutr* 1993;70:747-56.
- Van den Heuvel EG, Muijs T, Van Dokkum W, Schaafsma G. Lactulose stimulates calcium absorption in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14:1211-6.
- Seki N, Hamano H, Iiyama Y, Asano Y, Kokubo S, Yamauchi K, et al. Effect of lactulose on calcium and magnesium absorption: a study using stable isotopes in adult men. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2007;53:5-12.
- Quesada JM, Sosa M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:165-82.
- Quesada-Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henríquez M, Malouf-Sierra J, Nogués-Solán X, Gómez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012 Nov 8. doi:pii: S0960-0760(12)00214-2.
- Bell KJ, Hayen A, Irwig L, Hochberg MC, Ensrud KE, Cummings S, et al. The potential value of monitoring bone turnover markers among women on alendronate. *J Bone Miner Res* 2012;27:195-201.
- Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:530-7.

Guadalix S<sup>1</sup>, Martínez-Conde L<sup>2</sup>, Martínez Díaz-Guerra G<sup>1</sup>, Vargas C<sup>2</sup>, Hawkins F<sup>1</sup>

1 Servicio de Endocrinología

2 Servicio de Bioquímica

Hospital Universitario 12 de Octubre - Madrid

## PINP en pacientes con insuficiencia hepática: Comparación de dos métodos de medida y asociación con diferentes parámetros bioquímicos

Correspondencia: Sonsoles Guadalix Iglesias - Hospital Universitario 12 de Octubre - Servicio Endocrinología - Centro Actividades Ambulatorias (3<sup>a</sup> B) - Avda. de Córdoba, s/n - 28041 Madrid (España)  
Correo electrónico: sonsoguadalix@gmail.com

Fecha de recepción: 08/02/2013

Fecha de aceptación: 18/03/2013

### Resumen

**Introducción:** El propéptido N-terminal del colágeno tipo I (PINP) es un marcador de formación ósea. El PINP en suero se encuentra en forma trimérica y monomérica. Hay dos métodos automatizados para su determinación. R-PINP (Roche Diagnostics) determina ambas formas (PINP total). IDS-PINP (IDS iSYS N-Mid® Vitro) determina la fracción trimérica (PINP intacta).

**Objetivo:** Comparar ambos métodos.

**Material y método:** Se reclutaron 81 pacientes (64 hombres y 17 mujeres, edad media de  $53 \pm 8$  años) con insuficiencia hepática terminal. Se midió PINP por ambos métodos, creatinina, PTH, 25-OH-vitamina D, beta-crosslaps ( $\beta$ -CTX), desoxipiridinolina (Dpyr) y la función hepática. Se midió la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y cuello femoral (Hologic®, QDR 4500). La comparación entre ambos métodos se realizó por análisis de Bland-Altman y Passing Bablok.

**Resultados:** R-PINP mostró valores mayores que IDS-PINP ( $85,03 \pm 56,67$  vs.  $55,22 \pm 32,81$  ng/mL,  $p < 0,001$ ). La correlación entre ambos métodos fue  $r = 0,81$  ( $p < 0,01$ ) y el análisis de regresión de Passing-Bablok  $Y = 0,570 [0,475-0,669] X + 7,724 [2,130-12,542]$ .

**Conclusión:** Existe una buena correlación entre ambos métodos en pacientes con insuficiencia hepática, si bien no son proporcionales ni intercambiables.

**Palabras clave:** PINP, marcadores de remodelado óseo, densitometría ósea, insuficiencia hepática.

## PINP in patients with hepatic insufficiency: Comparison of two methods of measurement and association with different biochemical parameters

### Summary

**Introduction:** N-terminal propeptide of type 1 collagen (PINP) is a marker for bone formation. Blood PINP is found in trimeric and monomeric forms. There are two automated methods for its determination. R-PINP (Roche Diagnostics) determines both forms (Total PINP). IDS-PINP (IDS iSYS N-Mid® Vitro) determines the trimeric part (Intact PINP).

**Objective:** To compare the two methods.

**Material and method:** 81 patients (64 men and 17 women, average age of  $53 \pm 8$  years) with terminal hepatic insufficiency were recruited. Creatinine, PTH, 25-OH-vitamin D, beta-crosslaps ( $\beta$ -CTX), desoxypyridinoline (Dpyr), hepatic function and PINP with both methods, were measured. Bone mineral density (BMD) was measured (Hologic®, QDR 4500) in the lumbar spine and femoral neck. The comparison between the two methods was carried out using a Bland-Altman and Passing-Bablok analysis.

**Results:** R-PINP showed higher values than IDS-PINP ( $85.03 \pm 56.67$  vs.  $55.22 \pm 32.81$  ng/mL,  $p < 0.001$ ). The correlation between the two methods was  $r = 0.81$  ( $p < 0.01$ ) and the Passing-Bablok regression analysis  $Y = 0.570 [0.475-0.669] X + 7.724 [2.130-12.542]$ .

**Conclusion:** There is a good correlation between the two methods in patients with hepatic insufficiency, although not proportional or interchangeable.

**Key words:** PINP, bone turnover markers, bone mineral density, liver insufficiency.

### Introducción

Los marcadores de remodelado óseo (MRO) proporcionan información acerca del riesgo de fractura y pueden ser útiles en la monitorización del tratamiento de la osteoporosis, tanto con fármacos antirresortivos como con anabólicos<sup>1</sup>. Los primeros marcadores de formación ósea empleados fueron la osteocalcina y la fosfatasa alcalina ósea (FAO). Ambos tienen varias limitaciones. La osteocalcina puede proceder de otros tejidos, circula de forma intacta y en fragmentos, su expresión se regula por la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  y por los corticoides, es de limitado valor en pacientes con insuficiencia renal y poco estable a temperatura ambiente<sup>2</sup>. Con respecto a la FAO, puede verse afectada por patologías hepáticas<sup>3</sup>.

El colágeno tipo I constituye el 90% de las proteínas óseas y se sintetiza como procolágeno tipo I. En el procesamiento extracelular del procolágeno tipo I se liberan el fragmento amino terminal del colágeno tipo I (PINP) y el fragmento carboxi terminal (PICP). Estos propéptidos circulan en la sangre y se emplean como marcadores de formación ósea.

Las ventajas preanalíticas de PINP incluyen una baja variabilidad diurna, intra-individual y estabilidad a temperatura ambiente. Se puede determinar tanto en suero como en plasma, y sus concentraciones no se ven afectadas por la ingesta de alimentos, a diferencia de los marcadores de resorción ósea<sup>4,5</sup>.

Actualmente el PINP se considera uno de los marcadores de formación con mayor rendimiento

clínico. Así, se ha descrito en 14 pacientes, que tras la menopausia quirúrgica, PINP es el marcador de formación ósea que presenta una mayor sensibilidad diagnóstica, superando a la FAO y a la osteocalcina<sup>6</sup>. Los resultados descritos en 51 pacientes con enfermedad ósea de Paget son similares, donde además se observó una buena correlación con los índices de extensión y actividad del proceso<sup>7</sup>.

Hay dos formas de PINP en sangre, la intacta o trimérica y la monomérica<sup>8</sup>. Los métodos actualmente disponibles miden la forma trimérica (PINP intacta) o bien la forma trimérica y la monomérica (PINP total). Existen muy pocos datos publicados comparando los distintos métodos de determinación de PINP entre sí, y menos aún en poblaciones especiales, como es el caso de pacientes con hepatopatía crónica candidatos a trasplante hepático.

El objetivo de este estudio ha sido comparar dos métodos de determinación automatizada de PINP: Cobas E 601, Roche Diagnostics (R-PINP) e IDS® Vitro (IDS- PINP), en pacientes con hepatopatía crónica avanzada candidatos a trasplante hepático.

### Material y métodos

Se incluyeron 81 pacientes con hepatopatía crónica avanzada incluidos en la lista de espera de trasplante hepático del Hospital Universitario 12 de Octubre y estudiados en la consulta de Enfermedades Metabólicas Oseas. El estudio fue aprobado por el comité ético local y se realizó



bajo consentimiento informado de todos los pacientes. Cuando se realizaron las analíticas, los pacientes no recibían ningún tratamiento para su patología ósea. Todos los parámetros analizados fueron determinados en las mismas muestras séricas. Las extracciones se realizaron en ayunas y las muestras se recogieron entre las 8.00 y las 10.00 h, almacenándose a  $-70^{\circ}\text{C}$ .

El análisis de PINP total (R-PINP) se llevó a cabo mediante un ensayo electroquimioluminiscente en un equipo ELECSYS 2010 (Roche diagnostics). Este método detecta la forma monomérica y la trimérica (total). Presenta una sensibilidad analítica  $<5,0$  ng/mL. Los coeficientes de variación (CV) intra e interensayo referidos oscilan entre 2,3-3,7% y 1,8-2,9%, respectivamente. El rango de normalidad es de 20 a 100 ng/mL. El análisis de la forma trimérica de PINP (intacto) (IDS-PINP) se realizó por un método automatizado quimioluminiscente (IDS-iSYS). El CV intra e interensayo referidos oscilan entre 2,6-3% y 4,2-5,3%, respectivamente. Los valores normales en adultos son 27,7-127,6 ng/mL.

Se midieron también: la creatinina, el filtrado glomerular, el MRO sérico, beta-*crosslaps* ( $\beta$ -CTX) y el MRO urinario desoxipiridinolina (Dpyr), la paratohormona (PTH), la 25 hidroxivitamina D (25-OH  $\text{D}_3$ ), y parámetros de función hepática (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina). El cálculo del filtrado glomerular se realizó por la fórmula CKD-EPI<sup>9</sup>.

El marcador  $\beta$ -CTX se determinó mediante un ensayo electroquimioluminiscente tipo *sandwich* en un equipo ELECSYS 1010 (Roche diagnostics). El CV intra e interensayo es  $<4,1\%$  y  $<5,7\%$  respectivamente. La sensibilidad analítica es 0,01 g/l. El rango de normalidad es de 0,20 a 0,70 ng/mL. El análisis de Dpyr se realizó con una muestra de orina de la segunda micción de la mañana. La determinación se lleva a cabo mediante inmunoensayo quimioluminiscente en fase sólida, en un equipo IMMULITE 2000 (SIEMENS). Los resultados se expresan en nanomoles/litro (nM/l) de Dpyr y se normalizan refiriéndolos a la excreción de creatinina urinaria (mM/l). La sensibilidad analítica es de 6 nM/l de Dpyr. El método presenta un CV que oscila entre un 2,5 y un 11,8%. El rango de normalidad es de 2,3 a 7 nM-mM creatinina.

La densidad mineral ósea (DMO) se midió en columna lumbar y cuello femoral (Hologic®, QDR 4500), calculándose la T-score de acuerdo con una población española de edad y sexo similar<sup>10</sup>. Se definieron osteoporosis y osteopenia de acuerdo a los criterios de la O.M.S.<sup>11</sup>

#### Análisis estadístico

El marcador se transformó logarítmicamente para reducir su asimetría. El estudio de comparación de los procedimientos de medida se realizó mediante análisis de regresión lineal con el método de Passing-Bablok<sup>12</sup>. Si dos métodos son comparables y dan resultados similares, el intervalo de confianza al 95% de la pendiente ("a") debería incluir el valor 1 y el intervalo de confianza al 95% de la ordenada en el origen ("b") debería incluir el valor 0. Si "a" no

incluye el valor 1 existen errores sistemáticos proporcionales. Si "b" no incluye el valor 0, habrá errores sistemáticos constantes. El grado de concordancia entre ambos métodos se calculó con el método de Bland-Altman<sup>13</sup>. Los coeficientes de correlación fueron calculados según Pearson. Los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS (*Statistical Package For Social Sciences*, Waltham, USA) versión 15.0 y CBstat (*Statistical Analysis in Clinical Biochemistry*) versión 5.

## Resultados

En la Tabla 1 se resumen las características de la población estudiada. Participaron 64 hombres y 17 mujeres. La edad media fue  $53 \pm 8$  años. De ellos, 44 pacientes (54%) presentaban osteopenia y 37 pacientes (46%) osteoporosis densitométrica.

Los valores obtenidos con R-PINP fueron superiores a los valores de IDS-PINP ( $85 \pm 56,7$  vs.  $55,2 \pm 32,8$  ng/mL,  $p < 0,001$ ), acorde con la metodología (PINP total vs. intacto). El coeficiente de correlación entre ambos métodos fue  $r = 0,81$  ( $p < 0,01$ ). El análisis de regresión Passing-Bablok (Figura 1) mostró que el intervalo de confianza al 95% de la pendiente no incluye al 1:  $a = 0,570$  (0,475 ; 0,669), y que el intervalo de confianza al 95% de la ordenada en el origen no incluye al 0:  $b = 7,724$  (2,130 ; 12,542); por tanto existen errores sistemáticos proporcionales y constantes.

La diferencia de valores pareados (análisis de Bland Altman) fue  $-29,81 \pm 4,34$  (Figura 2). Se encontraron correlaciones entre R-PINP y creatinina ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,01$ ), R-PINP y  $\beta$ -CTX ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,021$ ) y entre R-PINP y 25-OH  $\text{D}_3$  ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,017$ ). La Dpyr mostró correlación significativa tanto con R-PINP como con IDS-PINP ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,007$ ). No se encontró correlación entre PINP por ninguno de los dos métodos y los valores de PTH, DMO (en ninguna localización) y parámetros de función hepática.

Se observó una tendencia a aumentar la diferencia entre ambos métodos con concentraciones elevadas de PINP, como se puede ver en la Figura 1, al igual que al analizar los rangos: R-PINP (9,4-259,2 ng/mL). IDS-PINP (9,5-192,6 ng/mL). Con valores de PINP  $<70$  ng/mL, la comparación de los métodos de R-PINP e IDS-PINP no muestra errores sistemáticos proporcionales:  $a = 0,7973$  (95% IC: 0,6015 ; 1,1011), ni errores sistemáticos constantes:  $b = 2,0609$  (95% IC: -7,4225 ; 8,4048).

Al estudiar ambos métodos clasificando a los pacientes según tuvieran osteopenia ( $n = 44$ ) u osteoporosis ( $n = 37$ ), no se encontraron diferencias significativas en los valores de PINP intacta o total entre ellos. Sin embargo, se observó que en los pacientes con osteoporosis existe mayor concordancia entre los métodos, no habiendo errores sistemáticos proporcionales ni constantes, como puede verse en los valores de la pendiente y la ordenada en el origen obtenidos por Passing Bablok:

- Pacientes con osteopenia:  $a = 0,4583$  (95% IC: 0,3065 ; 0,6502),  $b = 14,679$  (95% IC: 3,4471 ; 21,2231).

- Pacientes con osteoporosis:  $a = 0,7062$  (95% IC: 0,4292 ; 1,2244),  $b = -5,9053$  (95% IC: -39,4974 ; 10,4624).

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de la población de estudio

	Mediana [P <sub>25</sub> ;P <sub>75</sub> ]	Valores normales
Sexo H:76,5%/M:23,50%		
Edad (años)	57 [49;62]	
Creatinina (mg/dL)	1,1 [0,8;1,4]	0,3-0,7
GOT (U/L)	26 [18;38]	5-37
GPT (U/L)	59 [39;101]	5-45
GGT (U/L)	129 [88;244]	8-61
PTH (pg/mL)	46 [33;84]	15-51
25-OH Vitamina D (pg/mL)	15 [11;21]	15-54
β-CTX (ng/mL)	0,7 [0,5;1,1]	0,2-0,7
Bilirrubina (mg/dL)	1,1 [0,8;1,8]	0,2-1,1
Albumina (g/dL)	3,4 [2,9;3,8]	3,5-5,0
Calcio (mg/dL)	8,8 [8,4;9,3]	8,4-11,0
DMO Columna lumbar (mg/cm <sup>2</sup> )	0,832 [0,761;0,885]	0,970-1,280
DMO cuello femoral (mg/cm <sup>2</sup> )	0,701 [0,618;0,770]	0,970-1,280
DMO fémur total (mg/cm <sup>2</sup> )	0,825 [0,716;0,892]	0,970-1,280
Osteopenia/Osteoporosis: 54% / 46%		

PTH: paratohormona; β-CTX: β-Crosslaps; DMO: densidad mineral ósea.

Al clasificar a los pacientes según la función renal, se observó mejor asociación entre ambos métodos cuando la función renal era normal. En pacientes con filtrado glomerular >60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (n= 33) no se encontraron errores sistemáticos proporcionales: a= 0,7007 (95% IC: 0,4912 ; 1,0137), ni errores sistemáticos constantes: b= 5,5611 (95% IC: -7,2525 ; 14,3792). Sin embargo, en pacientes con filtrado glomerular <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (n= 48), se observan errores sistemáticos proporcionales: a= 0,5540 (95% IC: 0,4391 ; 0,6563), pero no errores sistemáticos constantes: b= 5,5698 (95% IC: -4,4497 ; 13,1874).

### Discusión

El empleo de los MRO en el manejo de la patología metabólica ósea se ha incrementado notablemente en los últimos años. En este sentido, recientemente, la Fundación Internacional de Osteoporosis y la Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorios de Medicina han recomendado la determinación sérica de PINP como marcador de formación ósea de elección<sup>14</sup>. En este trabajo se comparan dos métodos de determinación de PINP (formas intacta y total) en pacientes con hepatopatía crónica avanzada con osteopenia u osteoporosis. Nuestros datos muestran que existe una buena correlación entre ambos métodos, si bien, no hay una transferibilidad directa entre ambos resultados,

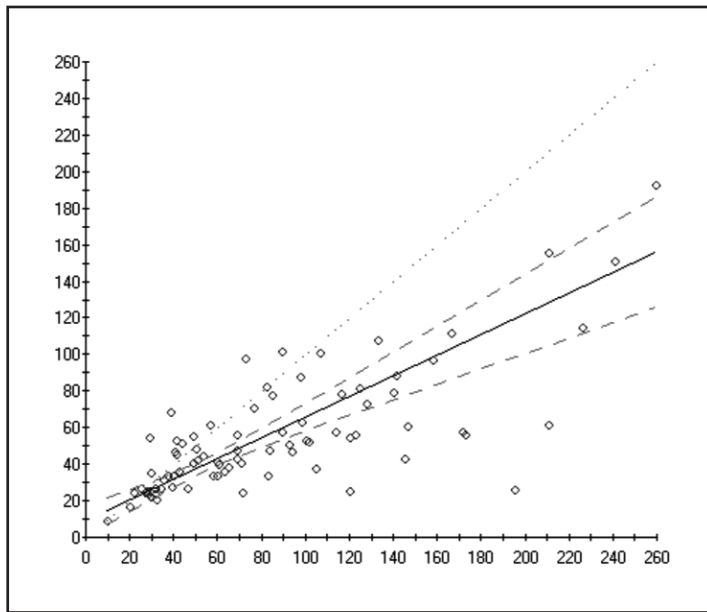
al no incluir el cero en la ordenada en el origen ni el uno en la pendiente de la recta de regresión.

Existen pocos estudios que comparen distintos métodos de determinación de PINP. No está bien establecido en qué medida dos formas circulantes de PINP son reconocidas por los diferentes métodos. El aclaramiento de PINP intacto se caracteriza por una rápida captación por las células endoteliales hepáticas, mientras que las formas monoméricas dependerían en mayor grado de la función renal.

Koivula y cols.<sup>15</sup> estudiaron un método manual de PINP intacta (RIA, Orion Diagnostica) frente al método R-PINP. La correlación entre ambos, en sujetos sanos, fue 0,89, similar a la encontrada en nuestro estudio, si bien las concentraciones de PINP fueron semejantes entre ambos métodos, a pesar de que uno determina la forma intacta y el otro la total.

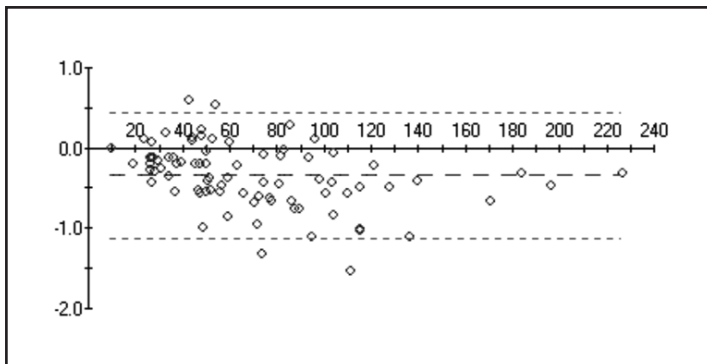
El motivo por el que observamos una mayor diferencia entre R-PINP e IDS-PINP a medida que el valor de PINP se incrementa es incierto. Otros autores han encontrado resultados similares comparando métodos de determinación de PINP por RIA vs. métodos automatizados basados en quimioluminiscencia. Dichos autores hacen referencia a un posible efecto techo por RIA, a concentraciones elevadas de PINP, que podría justificar la diferencia entre ambos métodos a dichas concentraciones<sup>15</sup>.

Figura 1. Analisis de regresión Passing-Bablok



$a = 0,570 [0,475-0,669]$ ;  $b = 7,724 [2,130-12,542]$ .  
Regresión lineal:  $r = 0,81$ ;  $p < 0,01$ .

Figura 2. Análisis de Bland-Altman



R-PINP (en eje x) ( $\mu\text{g/L}$ ).  
Diferencia (R PINP- IDS PINP) (en eje y) ( $\mu\text{g/L}$ ).  
Diferencia de valores pareados  $-29,81 \pm 4,34$ .  
Comparación de R PINP con IDS PINP en 81 pacientes con hepatopatía usando Bland-Altman. El gráfico muestra las diferencias entre los valores de PINP por ambos métodos en cada paciente (eje y) en relación con los valores medios obtenidos con los dos métodos (eje x). La línea central representa la diferencia media entre los dos métodos y las líneas superior e inferior el intervalo de confianza al 95% de esta diferencia.

Encontramos una débil correlación significativa entre el marcador de resorción en suero  $\beta$ -CTX y R-PINP, pero no con IDS-PINP, posiblemente porque éste mide sólo la forma trimérica. Sin embargo, el marcador urinario de resorción Dpyr se correlacionó con ambos métodos. También se encontró una correlación negativa entre los niveles de 25-OH  $D_3$  y los valores de R-PINP, lo que podría deberse a la influencia del *estatus* de vitamina D en el remodelado óseo.

Los datos encontrados con respecto a la correlación positiva entre creatinina y R PINP son similares a los referidos por otros autores. En sujetos sanos, PINP total e intacto muestran resultados similares, pero en pacientes con insuficiencia renal crónica los resultados difieren. El aumento se debe al incremento de las formas monoméricas, que se acumulan en el suero de pacientes con insuficiencia renal<sup>16-18</sup>. En pacientes hemodializados con insuficiencia renal terminal, aunque el PINP mostró un aumento inicial durante la hemodiálisis, al final de la sesiones no se observaron cambios significativos en el PINP intacto o total<sup>19-21</sup>.

Los cambios en los MRO pueden ser útiles para monitorizar el tratamiento de la osteoporosis, confirmar el cumplimiento terapéutico y valorar la eficacia del tratamiento<sup>8</sup>. En los pacientes con insuficiencia hepática terminal después del trasplante está indicado el uso de bisfosfonatos<sup>22-24</sup>. Los valores de PINP encontrados no parecen verse afectados por la hepatopatía, ya que no se correlacionaron con los parámetros de función hepática en este grupo de pacientes con insuficiencia hepática que aún no habían recibido el tratamiento inmunosupresor correspondiente al postrasplante, ni recibían tratamiento antirresortivo. Desconocemos si ambos métodos serían sensibles para detectar de manera comparable los cambios en el remodelado óseo que se producen tras el trasplante hepático<sup>25</sup> y con el tratamiento antiosteoporótico<sup>22-24</sup>. Garnero y cols.<sup>18</sup> mostraron que R-PINP, en comparación con RIA manual (PINP intacto), detectaba el aumento del remodelado óseo en mujeres postmenopáusicas, y era sensible para percibir cambios significativos en el remodelado óseo inducido por el tratamiento con PTH 1-84 y con alendronato.

En resumen, aunque hemos encontrado una buena correlación entre ambos métodos de determinación de PINP (formas total e intacta), existen diferencias que hacen que sus resultados no sean concordantes.

## Bibliografía

1. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med* 2006;119:S25-31.
2. Garnero P, Grimaux M, Seguin P, Delmas PD. Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 1994;9:255-4.

3. Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1046-53.
4. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med* 2012;32:105-12.
5. Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, Hoyle NR, Blumsohn A, Eastell R. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone* 1999;25:349-53.
6. Peris P, Álvarez L, Monegal A, Guañabens N, Durán M, Pons F, et al. Biochemical markers of bone turnover after surgical menopause and hormone replacement therapy. *Bone* 1999;25:349-53.
7. Álvarez L, Peris P, Pons F, Guañabens N, Herranz R, Monegal A, et al. Relationship between biochemical markers of bone turnover and bone scintigraphic indices in assessment of Paget's disease activity. *Arthritis Rheum* 1997;40:461-8.
8. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2009;42:929-42.
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
10. Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:59-64.
11. World Health Organization Scientific Group Research on Menopause. (1998) WHO Technical Service Report Series 670, WHO Geneva.
12. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J Clin Chem Clin* 1983;21:709-20.
13. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
14. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011;24:1271-4.
15. Koivula MK, Ruotsalainen V, Björkman M, Nurmenniemi S, Ikäheimo R, Savolainen K, et al. Difference between total and intact assays for N-terminal propeptide of type I procollagen reflects degradation of pN-collagen rather than denaturation of intact propeptide. *Ann Clin Biochem* 2010;47:67-71.
16. Melkko J, Kauppila S, Niemi S, Risteli L, Haukipuro K, Jukkola A, et al. Immunoassay for intact amino-terminal propeptide of human type I procollagen. *Clin Chem* 1996;42:947-54.
17. Koivula MK, Richardson J, Leino A, Valleala H, Griffiths K, Barnes A, et al. Validation of an automated intact N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP) assay. *Clin Biochem* 2010;43:1453-7.
18. Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem* 2008;54:188-96.
19. Ueda M, Inaba M, Okuno S, Nagasue K, Kitatani K, Ishimura E, et al. Clinical usefulness of the serum N-terminal propeptide of type I collagen as a marker of bone formation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:802-9.
20. Álvarez L, Torregrosa JV, Peris P, Monegal A, Bedini JL, Martínez de Osaba MJ, et al. Effect of hemodialysis and renal failure on serum biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Metab* 2004;22:254-9.
21. Koivula MK, Riseli L, Riseli J. Measurement of amino-terminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum. *Clin Biochem* 2012;45:920-7.
22. Gilfraguas L, Guadalix S, Martínez G, Jodar E, Vara J, Gómez-Sánchez MA, et al. Bone loss after heart transplant: effect of alendronate, etidronate, calcitonin, and calcium plus vitamin D3. *Prog Transplant* 2012;22:237-43.
23. Guadalix S, Martínez-Díaz-Guerra G, Lora D, Vargas C, Gómez-Juaristi M, Cobaleda B, et al. Effect of early risedronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers after liver transplantation: a prospective single-center study. *Transpl Int* 2011;24:657-65.
24. Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1995;57:15-9.
25. Hawkins FG, Leon M, López MB, Valero MA, Larrodera L, García-García I, et al. Bone loss and turnover in patients with liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1994;41:158-61.

Vega Rodríguez N<sup>1</sup>, Limiñana Cañal JM<sup>1</sup>, Arbelo Rodríguez A<sup>2</sup>, Medina Henríquez JA<sup>3</sup>, Cabrera Domínguez D<sup>4</sup>, Blázquez Gómez C<sup>5</sup>, Gómez de Tejada Romero MJ<sup>6</sup>, Sosa Henríquez M<sup>1,7</sup>

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

2 Hospital Universitario Dr. Negrín - Servicio de Traumatología

3 Hospital Universitario Insular - Servicio de Traumatología

4 Hospital Universitario Insular - Servicio de Admisión y Consultas Externas

5 Hospital Universitario Dr. Negrín - Servicio de Codificación

6 Universidad de Sevilla - Departamento de Medicina

7 Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea

# Epidemiología de la fractura de cadera en Gran Canaria durante el quinquenio 2007-2011

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - c/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: msosa@ono.com

Fecha de recepción: 15/02/2013

Fecha de aceptación: 22/03/2013

## Resumen

**Fundamento:** La fractura de cadera constituye la complicación clínica más grave de la osteoporosis, por su elevada morbilidad y mortalidad.

**Método:** Hemos estudiado las características epidemiológicas y demográficas de la totalidad de fractura de cadera por fragilidad ocurridas en pacientes de  $\geq 50$  años de edad y recogidas en la isla de Gran Canaria durante el quinquenio 2007-2011, a partir de los Servicios de Admisión, Codificación, Urgencias y Traumatología de todos los hospitales de Gran Canaria, tanto de la red asistencial pública como privada.

**Resultados:** Se recogieron un total de 2.222 fracturas de cadera de las cuales 1.593 (71,7%) se produjeron en mujeres y 629 (28,3%) en hombres. La relación mujer/hombre fue de 2,53. La media de la edad de producción de fracturas de cadera fue de  $79 \pm 9,7$  años. A lo largo de los 5 años, el número total (hombres y mujeres) de fracturas de cadera anuales osciló entre 402 (año 2007) y 504 (año 2010). El número de fracturas de cadera aumentó con la edad hasta la década de los 90 años. La incidencia anual global fue de 150 casos/100.000 habitantes  $\geq 50$  años, siendo en las mujeres de 205,4 casos respecto a la población de este sexo y edad, y en los hombres de 89,1 casos respecto a la población de hombres  $\geq 50$  años. Durante los meses de invierno se produjo el 29,7% del total de fracturas, un 7,5% más de las que ocurrieron durante los meses de verano (22,2%).

**Conclusiones:** Durante el período 2007 a 2011, la incidencia de fractura de cadera en Gran Canaria se mantuvo más o menos estable, siendo en todos los años mayor en las mujeres que en los hombres, y aumentando con la edad hasta los 90 años. El mayor número de fracturas de cadera se produjo durante los meses de invierno, siendo semejante durante la primavera, verano y otoño.

**Palabras clave:** *fractura, cadera, osteoporosis, epidemiología, incidencia, Gran Canaria.*



# Epidemiology of hip fracture in Gran Canaria over the five year period of 2007-2011

## Summary

**Background:** Hip fracture is the most serious clinical complication of osteoporosis, due to its raised morbidity and mortality.

**Method:** We have studied the epidemiological and demographic characteristics of all the fragility fractures of the hip occurring in patients of  $\geq 50$  years of age recorded in Gran Canaria during the 5 year period of 2007-2011 from the admission, coding, emergency and traumatology services of all the hospitals in Gran Canaria, in both the public and private healthcare sectors.

**Results:** A total of 2,222 hip fractures were recorded, of which 1,593 (71.7%) occurred in women and 629 (28.3%) in men. The female/male ratio was 2.53. The average age at which the fractures occurred was  $79 \pm 9.7$  years. Over the 5 years, the total number of fractures (men and women) varied between 402 (in 2007) and 504 (in 2010). The number of fractures increased with age up to the 90s. The annual global incidence was 150 cases/100,000 inhabitants  $\geq 50$  years: in women 205.4 cases with respect to the population of this sex and age, and in men, 89.1 with respect to the population of men  $\geq 50$  years. During the winter months 29.7% of the total fractures occurred, 7.5% more than those happening during the summer months (22.2%).

**Conclusions:** During the period 2007-2011 the incidence of hip fracture in Gran Canaria remained more or less stable, in every year being greater in women than in men, and increasing with age up until the 90s. The greatest number of hip fractures occurred during the winter months, with similar numbers in spring, summer or autumn.

**Key words:** fracture, hip, osteoporosis, epidemiology, incidence, Gran Canaria.

## Introducción

La fractura de la extremidad proximal del fémur, habitualmente conocida como fractura de cadera, es la complicación clínica más grave de la osteoporosis<sup>1,2</sup>. Esto es debido, por una parte, a su mortalidad, tanto en la fase aguda como en los años siguientes, y por otra, a su morbilidad, ya que una elevada proporción de los pacientes después de la fractura precisan rehabilitación, asistencia continuada, o son institucionalizados<sup>3</sup>.

La fractura de cadera es una fractura muy apropiada para realizar estudios epidemiológicos, dado que la totalidad de los pacientes que la sufren son ingresados en un hospital y la inmensa mayoría suele precisar cirugía. Ello se ve facilitado por el fenómeno de la insularidad presente en la Isla de Gran Canaria, que impide la pérdida de casos por traslados o atención urgente en otras provincias limítrofes.

Presentamos en este estudio las características epidemiológicas de todos los casos de fractura de cadera producidos en la isla de Gran Canaria durante el período 2007-2011.

## Pacientes y métodos

Para la realización del presente estudio hemos consultado los archivos y los informes de alta de los Servicios de Admisión, Urgencias, Codificación y Traumatología de todos los hospitales de la isla de Gran Canaria, tanto del sector público como privado.

Así, se incluyeron todos los casos de fractura de cadera que se habían registrado en la isla de Gran Canaria desde el 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2011 de acuerdo con los criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-9), publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo<sup>4</sup>. Se excluyeron todos aquellos casos en los que: a) los pacientes residían en otras comunidades autónomas u otros países, y se encontraban temporalmente en la isla; b) la fractura se hubiese producido por un traumatismo de alto impacto: accidente de tráfico, caída desde una altura superior a los propios pies, agresiones, etc.; y c) la fractura era patológica (neoplasias, Paget, quistes óseos...).

**Análisis estadístico:** Los datos fueron exportados a una hoja de cálculo Excel® y posteriormente analizados mediante el paquete estadístico SPSS® versión 18.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, IL).

Para estudiar la incidencia de casos, obtuvimos los datos de la población de edad  $\geq 50$  años, estratificada por edad y sexo, a partir de los datos censales publicados por el Instituto Canario de Estadística<sup>5</sup>.

Se analizó la distribución de frecuencias en el caso de variables discretas (sexo, grupos de edad), y media  $\pm$  desviación estándar (DS) en el caso de que fueran continuas (edad y estancia hospitalaria). Se valoró la distribución de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y

Tabla 1. Número y porcentaje de fracturas de cadera producidas cada año entre 2007-2011 agrupadas por sexo. Los porcentajes se refieren al número total de fracturas de cada año

Año	Hombres (H)		Mujeres (M)		Total (H + M)
	Nº	%	Nº	%	Nº
2007	119	29,6	283	70,4	402
2008	120	27,8	312	72,2	432
2009	133	29,2	322	70,8	455
2010	135	26,8	369	73,2	504
2011	122	28,4	307	71,6	429
<b>Total</b>	629	28,3	1593	71,7	2.222

Tabla 2. Número de fracturas de cadera en la población de  $\geq 50$  años de edad agrupadas por cada año estudiado y por decenios de edad

	2007	2008	2009	2010	2011
	N	N	N	N	N
50-59	25	19	19	25	22
60-69	52	41	48	41	56
70-79	113	129	152	171	121
80-89	162	184	184	206	175
90-99	46	59	52	60	54
$\geq 100$	4	0	0	1	1

para la comparación de medias se aplicó la prueba de la t de Student cuando la variable estudiada seguía una distribución normal, y la prueba de Wilcoxon cuando no lo hacía. En todos los casos, el nivel de significación se estableció en el 5% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

Se recogieron un total de 2.222 fracturas, de las cuales 1.593 (71,7%) ocurrieron en mujeres y 629 (28,3%) en hombres. La relación mujer/hombre fue 2,53. La media de la edad de todos los pacientes fue de  $79 \pm 10$  años, siendo la de las mujeres de  $76 \pm 11$  años, y la de los hombres de  $80 \pm 9$  años ( $p < 0,001$ ).

Analizados los datos anuales, el porcentaje de mujeres que sufrieron una fractura de cadera fue siempre superior al 70%. El número total de fracturas anuales ocurridas varió entre las 402 que se produjeron en el año 2007 y las 504 que tuvieron lugar en el año 2010 (Tabla 1).

Al estudiar el número de fracturas de cadera ocurridas cada año en función de la edad, se observó que fue aumentando por década en todos los años recogidos, hasta producirse el pico máximo de incidencia en la década de los 80 años y apreciándose una notable reducción en los sujetos nonagenarios, también en todos los años estudiados. Fueron recogidos seis casos de fractura de cadera en pacientes con edad  $\geq 100$  años (Tabla 2).

En la Figura 1 se muestra la incidencia anual de la fractura de cadera durante los años estudiados, expresada en número de casos/100.000 habitantes  $\geq 50$  años/año. La incidencia fue más del doble en las mujeres que en los hombres, tanto en cada año estudiado como en la media de todos ellos. La incidencia media de los 5 años analizados fue en los hombres de 89,1 casos/100.000 habitantes y en las mujeres de 205,4 casos/100.000 habitantes. Globalmente, incluyendo a toda la población de ambos sexos, la incidencia anual media fue de 150 casos/100.000 habitantes. Las oscilaciones en la incidencia de fractura de cadera a lo largo del quinquenio fueron pequeñas, ocurriendo la máxima incidencia global en el año 2010 y la mínima en el 2007, con una diferencia entre ambas de 34,1 casos/100.000 habitantes  $\geq 50$  años/año.

Cuando se analizaron los datos teniendo en cuenta las estaciones del año, se observó que durante los meses de invierno ocurrieron el mayor número de casos en todos y cada uno de los años, mientras que el número de fracturas de cadera durante las restantes estaciones fue variable según el año. Teniendo en cuenta las cifras totales del quinquenio, el verano fue la estación con menos fracturas de cadera ( $N=493$ ) (Tabla 3).

La estancia media hospitalaria fue de  $8,8 \pm 7,8$  días, siendo significativamente superior en los hombres ( $9,4 \pm 8,3$  días) que en las mujeres ( $8,9 \pm 7,3$  días;  $p < 0,05$ ).

## Discusión

La fractura de cadera constituye la complicación clínica más grave de la osteoporosis, dado que los pacientes que la sufren tienen una elevada morbilidad y mortalidad<sup>1-3,6,7</sup>.

Disponemos de muchos estudios sobre la epidemiología de la fractura de cadera en España, los cuales fueron realizados sobre todo en la década de los años 90<sup>8-11</sup>. También por esta época se publicaron los resultados del estudio MEDOS, que en líneas generales describía la incidencia de casos de fractura de cadera en nuestro país como bastante inferior a la existente en otros países europeos<sup>12,13</sup>, sobre todos los nórdicos, por lo que España fue considerada como una zona de riesgo medio-bajo para la fractura de cadera<sup>12,13</sup>.

Tabla 3. Número de fracturas de cadera producidas durante las distintas estaciones del año en el quinquenio estudiado

	Invierno		Primavera		Verano		Otoño	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2007</b>	131	32,6	110	27,4	84	20,9	77	19,2
<b>2008</b>	119	27,5	106	24,5	95	22	112	25,9
<b>2009</b>	140	30,8	106	23,3	97	21,3	112	24,6
<b>2010</b>	135	26,8	116	23	120	23,8	133	26,4
<b>2011</b>	136	31,7	124	28,9	97	22,6	72	16,8
<b>Total</b>	661	29,7	562	25,3	493	22,2	506	22,8

Sin embargo, estas cifras de incidencia varían mucho de un lugar a otro. Así, en una revisión realizada en el año 2002<sup>14</sup> que recogió todos los estudios de incidencia de fractura de cadera efectuados en España, mostró una la incidencia global de fractura de cadera en ancianos de 517 casos por 100.000 habitantes/año; 270 casos en hombres y 695 en mujeres. En las Islas Canarias la incidencia ajustada por edad y año fue la más baja de todo el país, con 301 casos/100.000 habitantes y año, mientras que en Cataluña, por ejemplo, en el otro extremo de España, la incidencia fue de 897 casos/100.000 habitantes/año en la población de ambos sexos. Debemos destacar que en este estudio se seleccionó a la población de 65 y más años, por lo que las cifras de incidencia comentadas no coinciden con las nuestras, ya que hemos analizado las fracturas de cadera en sujetos mayores de 49 años<sup>15</sup>.

Las islas constituyen el lugar ideal para efectuar estudios epidemiológicos, tanto sobre fractura de cadera como sobre cualquier otra patología grave<sup>16</sup>, porque la insularidad actúa como un elemento de filtro que impide la pérdida de datos, sobre todo en una patología como la fractura de cadera que necesita en todos los casos su ingreso urgente hospitalario, y casi siempre una intervención quirúrgica posterior<sup>17</sup>.

La fractura de cadera continúa siendo una patología propia de individuos de edad avanzada. La media de edad de nuestros pacientes fue de 79 años, siendo significativamente superior en las mujeres que en los hombres. Dicha edad es muy similar a la descrita en la mayor parte de las series publicadas en España<sup>8-11,14</sup>. El hecho de que el número de fracturas de cadera vaya aumentando con la edad hasta los 90 años es ilustrativo. La razón por la que el número de casos disminuye a partir de entonces estriba en que la mortalidad a estas edades es elevada, y, por tanto, la población es menor. No obstante, habría que destacar el elevado número de casos en pacientes nonagenarios,

incluso de 100 o más años, consecuencia del envejecimiento progresivo de nuestra población y de su mejor calidad de vida. En nuestra serie, todos los pacientes de más de 100 años fueron intervenidos quirúrgicamente y dados de alta del hospital, por lo que quizá estos datos nos sugieran la necesidad de unas expectativas de tratamiento de la fractura de cadera más intervencionistas y menos conservadoras en los ancianos centenarios, si bien la discusión de este tópico va más allá de los objetivos de nuestro trabajo.

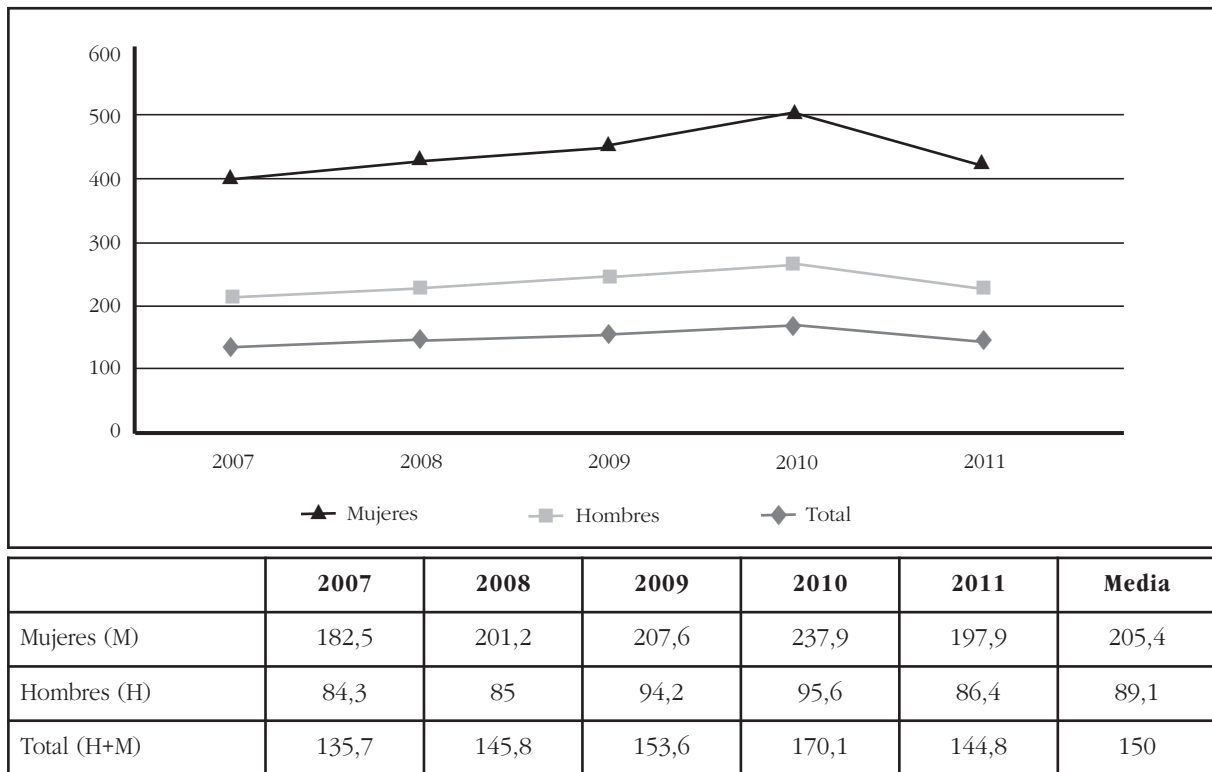
Asimismo, la fractura de cadera sigue siendo una patología más frecuente en mujeres, siendo en nuestro estudio la relación mujer/hombre de 2,53, muy similar al encontrado, tanto en la mayor parte de los estudios realizados en España, como por nuestro grupo en un estudio epidemiológico efectuado hace 20 años en la población de Gran Canaria<sup>15</sup>.

En un estudio efectuado en otra región de España (Cantabria) se observó un incremento de la incidencia de la fractura de cadera tras un período de 12 años<sup>10</sup>. El objetivo de este estudio fue describir la epidemiología de la fractura de cadera en el período 2007-2011 en Gran Canaria y aún no disponemos de los resultados que comparan la incidencia actual con la de hace 20 años<sup>15</sup>, si bien es un estudio que estamos elaborando.

Por otra parte, el número de fracturas de cadera fue mayor en los meses de invierno. Un factor que pudo influir en este hecho es una menor producción de vitamina D en ese período del año. A pesar de que la isla de Gran Canaria goza de una insolación adecuada y bastante estable a lo largo del año, en estudios realizados por nuestro grupo de trabajo en estudiantes de Medicina de Gran Canaria, se observó que el 61,2% de ellos tenían valores de 25(OH) vitamina D por debajo de 30 ng/ml<sup>18</sup>, por razones que no hemos podido determinar<sup>19</sup>. Aunque para clarificar este hecho sería necesario conocer las circunstancias en las que se produjeron las fracturas de cadera. Posiblemente



Figura 1. Incidencia anual y media de la fractura de cadera en Gran Canaria durante el quinquenio 2007-2011, ajustada a la población de  $\geq 50$  años (casos/100.000 habitantes  $\geq 50$  años/año) y por sexo



la insolación tenga un papel importante, dado el menor número de fracturas de cadera que ocurrieron como término medio en verano, periodo de mayor exposición solar.

La estancia media de los pacientes con fractura de cadera en Gran Canaria se ha situado en los últimos años por debajo de los 9 días. Estas cifras concuerdan con las actuales del resto de España<sup>20</sup> y están muy por debajo de las de hace 20 años en nuestra población, cuando la estancia media hospitalaria fue de  $15,9 \pm 15$  días<sup>15</sup>. Ello es indicativo de un mejor manejo postoperatorio de la fractura de cadera y de la concienciación de la necesidad de una precoz rehabilitación extrahospitalaria para disminuir la morbimortalidad de estos pacientes. No hemos encontrado explicación a la menor estancia hospitalaria de las mujeres, aunque la menor edad que éstas presentaron en el momento de la fractura de cadera puede condicionar un mejor postoperatorio y una mayor facilidad para llevar una recuperación fuera del hospital.

Una de las limitaciones de nuestro trabajo es que, en los casos de fractura de cadera registrados en los hospitales públicos, al hacerse de acuerdo con los códigos publicado por los criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades<sup>4</sup>, pudieran haberse perdido algunos casos, ya que no existe un código unitario que codifique a las fracturas de cadera, pudiéndoseles asignar códigos muy diferentes en el momento de su ingreso o alta, fenómeno sobre el que llamamos la atención recientemente<sup>21</sup>. De producirse este hecho, pensamos que

ocurriría sólo en pocos casos y, sobre todo, en los hospitales públicos, dado que las características clínicas de estos pacientes en los hospitales (elevado gasto, complicaciones, mortalidad no despreciable y número de casos notablemente inferior), nos hace pensar que el número de casos de fractura de cadera perdidos en la asistencia médica privada haya sido prácticamente inexistente.

Como conclusión de los resultados obtenidos en este estudio epidemiológico sobre la fractura de cadera osteoporótica en Gran Canaria a lo largo del quinquenio 2007-2011, podemos decir que sigue siendo más frecuente en mujeres que en hombres, que ocurre a menor edad en ellas y que en ambos aumenta con la edad hasta los 90 años, siendo más frecuentes durante los meses de invierno. Además, se ha producido una notable disminución en la estancia media hospitalaria, mayor en las mujeres que en los hombres.

## Bibliografía

1. Del Pino Montes J. Osteoporosis: Concepto e importancia. Cuadro clínico Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2(Supl 4):S15-20.
2. Sosa Henríquez M, Gómez Díaz J. La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y Clínica. Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2(Supl 5):S3-7.
3. Jódar Gimeno E. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas. Mortalidad y morbilidad. Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2:5-9.
4. CME. Clasificación Internacional de las Enfermedades. 9ª revisión. Modificación Clínica. 6ª Edición.

- Información y Estadísticas Sanitarias del 2008. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid. 2008.
5. Instituto Canario de Estadística. Datos censales. Estadística de la Evolución Histórica de la Población: Resultados anuales. [http://www.gobiernodecanarias.org/istac/jaxi-web/tablado?path=/02010/C00025A/P0001/10/&file=C00025A\\_0001px&type=pcaxis&L=0&pag=1&pathL=/02010/C00025A/P0001](http://www.gobiernodecanarias.org/istac/jaxi-web/tablado?path=/02010/C00025A/P0001/10/&file=C00025A_0001px&type=pcaxis&L=0&pag=1&pathL=/02010/C00025A/P0001).
  6. Comité de expertos de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;1:53-60.
  7. Fernández-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Trincado R, Medrano MJ, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F. Hip fracture in three elderly populations of central Spain: data from the NEDICES study. *Intern Emerg Med* 2011 Nov 23. [Epub ahead of print].
  8. Altadill Arregui A, Gómez Alonso C, Virgós Soriano MJ, Díaz López B, Cannata Andía JB. Epidemiología de la fractura de cadera en Asturias. *Med Clin (Barc)* 1995;105:281-6.
  9. Arboleya LR, Castro MA, Bartolomé E, Gervas L, Vega R. Epidemiología de la fractura osteoporótica de cadera en la provincia de Palencia. *Rev Clin Esp* 1997;197:611-7.
  10. Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajaron M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2006;17(3):464-70.
  11. Díez A, Puig J, Martínez MT, Díez JL, Aubia J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989;44:382-6.
  12. Lyritis GP. Epidemiology of hip fracture: the MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study*. *Osteoporos Int* 1996;6(Suppl 3):11-5.
  13. Allander E, Lindahl BI. The Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS): theoretical and practical issues of a major international project on hip fracture epidemiology. *Bone* 1993;14(Suppl 1):S37-43.
  14. Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *Ann Med Intern (Madrid)* 2002;19:389-95.
  15. Sosa M, Segarra MC, Hernández D, González A, Liminana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing* 1993;22:285-8.
  16. Sosa M, Font de Mora A, Navarro MC, Reyes MP, García JR, Betancor P. Multiple sclerosis on islands. *Lancet* 1987;1:1199.
  17. Duque G, Demontiero O, Troen BR. Prevention and treatment of senile osteoporosis and hip fractures. *Minerva Med* 2009;100:79-94.
  18. González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba-Marco MV, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinol Nutr* 2011;58:267-73.
  19. Groba Marco MV, Mirallave Pescador A, González Rodríguez E, García Santana S, González Padilla E, Saavedra Santana P, et al. Factores relacionados con insuficiencia de vitamina D en estudiantes de Medicina de Gran Canaria. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:11-8.
  20. Álvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008;42:278-85.
  21. Sosa Henríquez M, de Miguel Ruiz E, Arbelo Rodríguez A, Rodríguez Hernández A, García Bravo A. Codificación de fracturas de cadera. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:89.

**Gutiérrez Medina S<sup>1</sup>, Díaz Curiel M<sup>2</sup>, Cabello Úbeda A<sup>2</sup>, Asenjo Martínez M<sup>3</sup>, Angelina García M<sup>3</sup>**

1 Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz - Madrid

2 Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz - Madrid

3 Servicio de Urgencias - Hospital Rey Juan Carlos - Móstoles - Madrid

## Aumento del remodelado óseo como forma de presentación de enfermedad de Graves-Basedow

Correspondencia: Sonsoles Gutiérrez Medina - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid (España)

Correo electrónico: sgutierrezme@fjd.es

Fecha de recepción: 06/08/2012

Fecha de aceptación: 08/01/2013

### Resumen

Los efectos adversos del hipertiroidismo en el hueso están descritos desde hace años. Las hormonas tiroideas son necesarias para el crecimiento, la maduración, el metabolismo y el remodelado óseo. No obstante, la tirotoxicosis no tratada cursa con un aumento del remodelado, osteopenia u osteoporosis y un incremento en el riesgo de fractura. Desde la introducción de fármacos antitiroideos y el radioyodo, la patología ósea hipertiroides es menos frecuente. A continuación se presenta un caso poco habitual de una paciente con tirotoxicosis asintomática que debuta con un aumento del remodelado óseo.

**Palabras clave:** *enfermedad de Graves-Basedow, remodelado óseo, fosfatasa alcalina, paratohormona intacta.*

## Increased bone remodelling as a presentation of Graves' disease

### Summary

The adverse effects of hyperthyroidism on bone have been described for years. Thyroid hormones are necessary for growth, maturation, metabolism and bone remodelling. However, untreated thyrotoxicosis causes increased remodelling, osteopenia or osteoporosis and increased fracture risk. Since the introduction of antithyroid drugs and radioiodine, hyperthyroid bone disease is less common. Here we present a rare case of an asymptomatic patient with thyrotoxicosis making its debut as increased bone remodelling.

**Key words:** *Graves' disease, bone remodelling, alkaline phosphatase, intact parathyroid hormone.*

## Introducción

Las características biomecánicas del hueso dependen de la densidad de masa ósea (DMO), la microarquitectura y el remodelado óseo. El exceso de hormonas tiroideas estimula el remodelado causando una pérdida de hueso por balance óseo negativo, con expansión de las cavidades de resorción y aumento de las perforaciones trabeculares. Por ello, la tirotoxicosis no tratada cursa con osteopenia, osteoporosis y mayor riesgo de fracturas<sup>1</sup>. Sin embargo, éstas pueden ser también consecuencia de un mayor riesgo de caídas por debilidad muscular (miopatías) y del estado agitado de algunos pacientes. Se ha publicado un aumento significativo de la DMO tras un año de tratamiento antitiroideo<sup>2</sup>; no obstante, es necesario años de eutiroidismo para normalizar los niveles de masa ósea<sup>3,4</sup>.

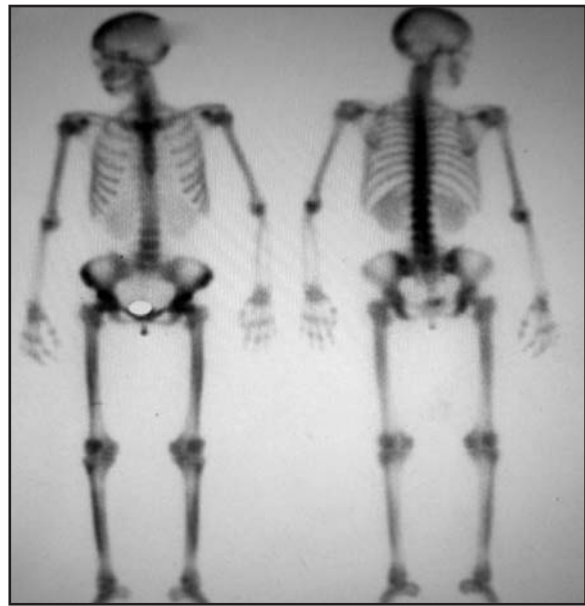
## Caso clínico

Mujer de 33 años, natural de China, sin antecedentes médicos de interés, que fue derivada a la consulta de Enfermedades Metabólicas Óseas por encontrarse en una analítica rutinaria una elevación de las cifras de fosfatasa alcalina. Refería molestias en ambas piernas de un mes de evolución, menstruaciones irregulares y discreta pérdida de peso en los últimos meses. Negaba cambios en el ritmo intestinal. La exploración física no mostraba alteraciones reseñables. Peso, 52 kg; talla, 1,56 m; índice de masa corporal (IMC), 21,39 kg/m<sup>2</sup>. Cuello sin bocio ni adenopatías palpables. En la analítica se observó: hemoglobina, 13,6 g/dl; fosfatasa alcalina, 177 UI/l (valores normales <120); calcio, 10,2 mg/dl (valores normales entre 8,2 y 10,6); fósforo, 3,2 mg/dl (valores normales entre 2,5 y 5); 25-hidroxicolescalciferol, 12,9 ng/ml (valores normales entre 20 y 50); paratohormona intacta (PTH), 36 pg/ml (valores normales entre 10 y 65); calciuria, 72 mg/24h; reabsorción tubular de fosfatos, 89,41%; cociente hidroxiprolina/creatinina, 0,278; telopéptido carboxiterminal del colágeno, 1,6 ng/ml (valores normales entre 0,064 y 0,548); propéptido aminoterminal del procolágeno, 388,500 µg/l (valores normales entre 10,4 y 62); FSH, 9,90 mUI/ml; 17-Beta-Estradiol, 25,90 pg/ml; hormona estimulante del tiroides (TSH), <0,04 µUI/ml; T4 libre, 5,40 ng/dl; y T3 libre, >20 pg/ml. Anticuerpos antimicrosomales y anti-receptor de tirotrópina (TSI) positivos.

La gammagrafía tiroidea fue compatible con bocio difuso, y la gammagrafía ósea mostraba un aumento del remodelado óseo difuso en calota craneal y a nivel poliarticular, sin elevaciones patológicas de la actividad metabólica que sugiriera enfermedad tipo Paget (Figura 1). Se completó el estudio con revisión ginecológica, sin evidenciar alteraciones, y eco-doppler de miembros inferiores, que reveló signos de insuficiencia venosa crónica.

La paciente fue diagnosticada de hipertiroidismo primario por Enfermedad de Graves-Basedow. La paciente recibió tratamiento con antitiroideos de síntesis (metimazol a dosis descendente)

Figura 1. Gammagrafía ósea de la paciente



durante dieciocho meses, con lo que se normalizó la función tiroidea y las cifras de fosfatasa alcalina. Tras posterior recidiva de la enfermedad unos meses después, fue sometida a tratamiento definitivo con radioyodo.

El aumento del remodelado óseo se relacionó con la enfermedad tiroidea. Actualmente la paciente presenta eutiroidismo clínico y analítico, con cifras de fosfatasa alcalina dentro de los límites de la normalidad.

## Discusión

La tirotoxicosis es el síndrome clínico resultante de la exposición de los tejidos a un aumento de las hormonas tiroideas circulantes. La causa más común es la enfermedad de Graves-Basedow (EGB), que constituye el 45-60% de todas las tirotoxicosis observadas en Europa.

Esta patología fue descrita por primera vez en 1825 por Parry. No obstante, recibe el nombre del médico irlandés Robert James Graves, por sus descripciones en 1835, y de Karl Adolph von Basedow, por sus informes en 1840. Es una entidad autoinmune determinada por la producción de anticuerpos frente al receptor de tirotrópina (TSH) en el tiroides. Se caracteriza por bocio difuso y tirotoxicosis, y puede asociarse a oftalmopatía y, ocasionalmente, dermatopatía infiltrativa.

Al igual que en otras causas de tirotoxicosis, la EGB se asocia generalmente con un aumento de la excreción de calcio y fósforo en orina y heces, desmineralización del hueso, osteopenia u osteoporosis, incremento en el remodelado óseo y mayor riesgo de fracturas<sup>1</sup>. En los casos de tirotoxicosis grave puede observarse hipercalcemia. Por otra parte, las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxicolescalciferol suelen estar disminuidas, lo que contribuye a la disminución de la absorción intestinal del calcio, y en algunos casos, a osteomalacia<sup>2</sup>.

Los marcadores bioquímicos que reflejan el remodelado óseo pueden medirse en orina o sangre. Existen marcadores de resorción ósea, como la fosfatasa ácida tartrato resistente, la hidroxiprolina, piridinolina, deoxipiridinolina y los telopéptidos N-terminal del colágeno tipo I, y marcadores de formación ósea (proteínas sintetizadas por los osteoblastos), como la osteocalcina, la fosfatasa alcalina y el propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I.

Los marcadores de resorción ósea pueden estar elevados hasta 7-8 veces su valor normal en pacientes con hipertiroidismo<sup>5</sup>. Del mismo modo, la osteocalcina y la fracción ósea de la fosfatasa alcalina, pueden elevarse aunque en un menor grado, lo que sugiere un desbalance entre la formación y resorción ósea, con la consiguiente pérdida de hueso en la tirotoxicosis<sup>6</sup>.

En la EGB, la fosfatasa alcalina plasmática total (FA) se encuentra elevada en el 67% de los casos<sup>7</sup>, fundamentalmente a expensas de su isoenzima ósea. La FA se encuentra presente en casi todos los tejidos del cuerpo, especialmente en epitelio intestinal, túbulo renal, hueso, hígado y placenta. Además de la tirotoxicosis, existen otras patologías que pueden elevar las cifras de FA: enfermedades renales, óseas (fracturas en resolución, metástasis óseas, sarcoma, mieloma, enfermedad de Paget), hepáticas (obstrucción biliar, colangitis, cirrosis portal), septicemia, colitis ulcerosa, hiperparatiroidismo y malabsorción (que ocasiona un déficit de vitamina D). Por tanto, las aplicaciones clínicas de esta enzima son, principalmente, en enfermedad obstructiva hepática y en enfermedad metabólica ósea, asociada a un incremento de la actividad osteoblástica.

La reabsorción ósea elevada asociada a la EGB se corrige en 4-8 semanas una vez que se normalizan las hormonas tiroideas<sup>8</sup>. La formación ósea, como reflejan las concentraciones elevadas de la isoenzima ósea de la FA, persiste elevada a pesar de lograr la normofunción tiroidea durante un período de tiempo más prolongado<sup>8</sup>.

La singularidad de este caso reside en la atípica forma de presentación de una EGB con escasa sintomatología de hiperfunción tiroidea y con datos bioquímicos compatibles con aumento del remodelado óseo, lo que llevó a descartar inicialmente patología metabólica ósea, como enfermedad de Paget o hiperparatiroidismo primario. Por tanto, es importante considerar la elevación de FA en pacientes con EGB, antes y después de alcanzar el eutiroidismo, para evitar pruebas innecesarias y diagnósticos equivocados.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Udayakumar N, Chandrasekaran M, Rasheed MH, Suresh RV, Sivaprakash S. Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis. *Singapore Med J* 2006;47:947-50.
2. Reddy PA, Harinarayan CV, Sachan A, Suresh V, Rajagopal G. Bone disease in thyrotoxicosis. *Indian J Med Res* 2012;135:277-86.
3. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16249 patients. *Thyroid* 2002;12:411-9.
4. Karga H, Papapetrou PD, Korakovouni A, Papandroulaki F, Polymeris A, Pampouras G. Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:466-72.
5. Kraenzlin ME, Kraenzlin CA, Meier C, Giunta C, Steinmann B. Automated HPLC assay for urinary collagen cross-links: effect of age, menopause and metabolic bone diseases. *Clin Chem* 2008;54:1546-53.
6. Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. Bone remodeling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2002;57:125-9.
7. Zabala López S, Estopiñán García V, Vela Palmer R, Cobeta García JC. Efectos del tratamiento antitiroideo sobre las transaminasas y la fosfatasa alcalina en un paciente con Enfermedad de Graves-Basedow. *Endocr y Nutr* 1999;46:275.
8. Nagasaka S, Sugimoto H, Nakamura T, Kusaka I, Fujisawa G, Sakuma N, et al. Antithyroid therapy improves bony manifestations and bone metabolic markers in patients with Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1997;47:215-22.

**Etxebarria-Foronda I, Gorostiola-Vidaurrezaga L**

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología - Hospital Alto Deba - Mondragón - Gipuzkoa

## Líneas cebra: Repercusión radiológica de la acción de los bifosfonatos en el esqueleto inmaduro

Correspondencia: Iñigo Etxebarria - Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología - Hospital Alto Deba - Avda. Navarra, 16 - 20500 Mondragón - Gipuzkoa (España)

Correo electrónico: ietxe@yahoo.es

Fecha de recepción: 14/01/2013

Fecha de aceptación: 15/03/2013

### Resumen

Los bifosfonatos son utilizados en el tratamiento de la osteogénesis imperfecta, observándose con ellos una reducción de las fracturas en estos pacientes. Sin embargo, el uso de dichos fármacos en el esqueleto inmaduro de estos pacientes da lugar a la formación de unas bandas lineales hiperdensas visibles radiológicamente, llamadas líneas cebra o *zebra lines*. Presentamos el caso de un paciente con osteogénesis imperfecta que inició tratamiento con bifosfonatos a los 10 años de edad y que al cabo de 2 años ya mostraba dichas imágenes radiológicas.

**Palabras clave:** *líneas cebra, bifosfonatos, osteogénesis imperfecta.*

## Zebra lines: Radiological repercussions of the action of bisphosphonates on the immature skeleton

### Summary

The bisphosphonates are used in the treatment of osteogenesis imperfecta, with a reduction in fractures in these patients observed with their use. However, the use of these drugs on the immature skeleton in these patients results in the formation of some radiologically visible hyperdense linear bands called zebra lines. We present the case of a patient with osteogenesis imperfecta who started treatment with bisphosphonates at 10 years of age and after 2 years already showed these radiological images.

**Key words:** *zebra lines, bisphosphonates, osteogenesis imperfecta.*



## Introducción

El empleo de bifosfonatos en el esqueleto inmaduro ha supuesto un gran avance en el manejo de determinadas enfermedades metabólicas óseas, como es el caso de la osteogénesis imperfecta, mejorando su curso clínico y reduciendo la aparición de fracturas. Describimos la repercusión radiológica que se puede apreciar cuando se administran este tipo de fármacos en el hueso en crecimiento, con la formación de una serie de bandas lineales de densidad aumentada, conocidas como líneas cebra o *zebra lines*.

## Caso clínico

Varón de 21 años con diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo IV-B. Antecedentes de una fractura tibial y varias fracturas femorales entre los 6 meses de vida y los 3 años (2 en fémur izquierdo y 2 en fémur derecho), tratadas de forma conservadora. Recibió desde los 10 hasta los 13 años de edad una infusión cuatrimestral durante tres días seguidos de pamidronato intravenoso (pamidronato disódico a dosis de 1 mg/kg/dosis). A partir de los 13 años se inicia tratamiento con alendronato a dosis de 40 mg semanales, hasta la edad de 16, momento en que se reduce la dosis a 20 mg semanales y que se mantiene hasta los 18 años. Se realizan controles analíticos y densitométricos. La última densitometría ósea se le realizó hace tres años, con valores dentro de la normalidad. Desde hace 3 años no recibe tratamiento específico alguno.

Mostramos el aspecto radiológico de su muñeca izquierda a la edad de 12 años tras 2 años aproximadamente de tratamiento con pamidronato (Figura 1), y de su fémur izquierdo en el momento actual (Figura 2). Se pueden apreciar en ambas radiografías, en la zona metafisaria, unas bandas lineales de densidad aumentada denominadas líneas cebra o *zebra lines* que corresponden al reflejo del efecto de los bifosfonatos en el esqueleto en crecimiento. Estas líneas se desplazan hacia la zona diafisaria, pudiendo desaparecer o permanecer radiológicamente visibles en la edad adulta, lo cual se puede apreciar en la radiografía de la misma muñeca realizada en el momento actual, 9 años después de la inicial (Figura 3).

## Discusión

El empleo de bifosfonatos en la edad pediátrica ha cambiado el curso clínico de muchas enfermedades metabólicas óseas cuyo manejo terapéutico estaba circunscrito a la solución de sus complicaciones, como es el caso de la osteogénesis imperfecta<sup>1</sup>. Estos fármacos incrementan la densidad mineral ósea, reducen la incidencia de fracturas y por tanto las deformidades óseas secundarias, y mejoran parámetros funcionales como la movilidad y la autonomía. Disminuyen también el dolor óseo, sobre todo a nivel dorso-lumbar y en definitiva, mejoran la calidad de vida de estos pacientes<sup>2</sup>. Pese a que quedan interrogantes por responder, como la edad de inicio del tratamiento, la duración del mismo, el tipo de bifosfonato más adecuado y su dosificación, la forma de adminis-

tración más idónea y los efectos secundarios a largo plazo, su utilización es ya habitual en los centros que manejan este tipo de pacientes.

Una de las consecuencias que se aprecia en los pacientes con esqueleto inmaduro que reciben tratamiento con bifosfonatos es la aparición de unas líneas escleróticas fundamentalmente metafisarias, paralelas al cartilago de crecimiento, que han sido denominadas líneas cebra o *zebra lines*<sup>3</sup>. Pese a su probable intrascendencia clínica, es interesante conocer su presencia a la hora de evaluar radiológicamente a estos pacientes.

Su patrón radiológico depende del número de dosis recibidas; cada ciclo de pamidronato, por ejemplo, representa una banda densa. Si las dosis son más frecuentes, las líneas aparecen más próximas entre sí. Se alinean circunferencialmente con la superficie de la epífisis, representando el crecimiento progresivo de los núcleos de osificación secundarios, lo que traduce, por otra parte, que el crecimiento esquelético no se ve afectado por la acción de estos fármacos, lo cual también se ha corroborado a nivel clínico<sup>3</sup>. Este hallazgo no se produce en huesos esqueléticamente maduros, estando íntimamente relacionado con la actividad metabólica; así, en regiones metafisarias con gran potencial de crecimiento como son la parte distal del fémur y la parte proximal de la tibia, las líneas son más prominentes y marcadas. En zonas de menor actividad, como pueden ser la pelvis y el calcáneo, las líneas son más finas y próximas, y menos evidentes desde el punto de vista radiológico<sup>4,5</sup>.

Estas bandas tienen una gran similitud con las denominadas líneas de Harris, descritas por Henry Albert Harris en 1931, quien las definió como unas líneas densas paralelas a la fisis, cuya aparición relacionó con detenciones temporales del crecimiento provocadas por determinados condicionantes médicos, entre ellos la diabetes *mellitus*, y que denominó en su momento *growth arrest lines*<sup>6</sup>. Estas líneas aparecen también en la zona metafisio-epifisaria del esqueleto inmaduro; posteriormente migran hacia la zona diafisaria, pudiendo desaparecer o permaneciendo visibles en la edad adulta. Se han relacionado con determinadas enfermedades crónicas, sobre todo nutricionales, y se consideran el resultado latente de una situación de estrés fisiológico. Suscitán asimismo interés en los análisis óseos arqueológicos de determinadas poblaciones en las que históricamente se han documentado ciertos episodios de enfermedades, epidemias o situaciones de conflicto que hayan tenido un gran impacto en la salud de la época.

Aunque son similares desde el punto de vista radiológico, las diferencias entre ambos tipos de líneas se podrían establecer primero en la duración de las mismas, siendo más duraderas en el tiempo y por lo tanto más visibles, las líneas de Harris. Además, las líneas cebra están más extendidas, apareciendo en todos los huesos, mientras que las segundas aparecen sólo en huesos con un gran potencial de crecimiento, como son la parte distal del fémur, las porciones proximal y distal de la tibia y el húmero proximal. Las de Harris, asi-

Figura 1. Radiografía de la muñeca izquierda del paciente a la edad de 12 años tras 2 años aproximadamente de tratamiento con pamidronato



Figura 2. Radiografía del fémur izquierdo del paciente en el momento actual



Figura 3. Radiografía de la muñeca izquierda del paciente en el momento actual



mismo, pueden aparecer de forma aislada en un solo hueso, por ejemplo en el proceso reparativo de una fractura<sup>3,7</sup>.

El sustrato etiopatogénico fundamental es la interrupción de la actividad osteoclástica promovida por los bifosfonatos, existiendo un desequilibrio temporal del recambio óseo en estas zonas de alta actividad metabólica, que conlleva un aumento de la función osteoblástica, y por consiguiente de la mineralización del hueso, que se traduce radiológicamente en una línea radiolúcida paralela al cartílago de crecimiento y que posteriormente, con el crecimiento del hueso, se desplazará a la zona diafisaria<sup>8</sup>.

El diagnóstico de la imagen es claro si el antecedente de administración de bifosfonatos está presente; si esto no es así, habría que plantearse otras opciones en el diagnóstico diferencial como pueden ser principalmente deficiencias nutricionales y más raramente, intoxicación por plomo o bismuto, sífilis congénita, escorbuto, hipotiroidismo o ciertas leucemias en las que se pueden llegar a apreciar también bandas metafisarias radioopacas.

**Declaración de intereses:** Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Salom M, Vidal S, Miranda L. Aplicaciones de los bifosfonatos en la ortopedia infantil. Rev Esp Cir Ortop Traumatol 2011;55:302-11.

2. Glorieux FH. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. Pediatrics 2007;119:S163-5.  
 3. Al Muderis M, Azzopardi T, Cundy P. Zebra lines of pamidronate therapy in children. J Bone Joint Surg Am 2007;89:1511-6.  
 4. Grissom LE, Harcke HT. Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. Pediatr Radiol 2003;33:226-9.  
 5. Sarraf KM. Radiographic zebra lines from cyclical pamidronate therapy. N Engl J Med 2011;365:3:e5.  
 6. Harris HA. Lines of arrested growth in the long bones of diabetic children. Br Med J 1931;1:700-1.  
 7. Ogden JA. Growth slowdown and arrest lines. J Pediatr Orthop 1984;4:409-15.  
 8. Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. Sclerotic metaphyseal lines in a child treated with pamidronate: histomorphometric analysis. J Bone Miner Res 2004;19:1191-3.



**Guede D<sup>1,2</sup>, González P<sup>3</sup>, Caeiro JR<sup>2,4</sup>**

1 Trabeculae - Empresa de Base Tecnológica, S.L. - Ourense

2 Red Temática de Investigación en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) - Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Economía y Competitividad - Madrid

3 Grupo de Nuevos Materiales - Departamento de Física Aplicada - Universidad de Vigo - Pontevedra

4 Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología - Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela - A Coruña

# Biomecánica y hueso (I): Conceptos básicos y ensayos mecánicos clásicos

Correspondencia: David Guede - Trabeculae, S.L. Parque Tecnológico de Galicia, Edificio "Tecnópole I" Local 22 - 32900 San Cibrao das Viñas - Ourense (España)  
Correo electrónico: dguede@trabeculae.com

## Resumen

Los principios de la mecánica clásica se aplican al estudio de la resistencia de los materiales a la fractura cuando se someten a una carga determinada. El hueso ha sido, desde hace mucho tiempo, objeto de estudio en el campo mecánico para poder comprender y resolver los problemas de fractura asociados al deficiente comportamiento mecánico que puede presentar debido a factores como la edad o determinadas patologías. La gran cantidad de vocabulario específico utilizado en la biomecánica, derivado de la terminología de la ingeniería mecánica, hace que, en ocasiones, resulte muy difícil para los investigadores especializados en el metabolismo óseo y mineral interpretar la información facilitada en la literatura sobre la resistencia del hueso. El objetivo de este trabajo es describir de forma breve y lo más concisa posible los principales conceptos y fundamentos empleados en biomecánica, enfocados a su aplicación al tejido óseo. Además, se repasan los principales ensayos mecánicos realizados sobre hueso entero o muestras de hueso trabecular o cortical.

**Palabras clave:** *biomecánica, tejido óseo, resistencia ósea, conceptos mecánicos.*

## Biomechanics and bone (1): Basic concepts and classical mechanical trials

### Summary

The principals of classical mechanics are applied to the study of the resistance of materials to fracture when subject to a certain load. Bone has been, for a long time, the object of study in the field of mechanics in order to understand and resolve problems of fracture associated with deficient mechanical behaviour which may exist due to factors such as age or certain pathologies. The great quantity of specific vocabulary used in biomechanics, derived as it is from the terminology of mechanical engineering, makes it very difficult, on occasion, for researchers specialising in bone and mineral metabolism to interpret information available in the literature on the resistance of bone. The objective of this work is to describe as briefly and concisely as possible the main concepts and fundamental principles used in biomechanics, focused on their application to bone tissue. In addition, the main mechanical trials carried out on whole bones or on samples of trabecular or cortical bone are reviewed.

**Key words:** *biomechanics, bone tissue, bone strength, mechanical concepts.*

### Introducción

La mecánica y la ciencia de materiales estudian los efectos y la relación entre las fuerzas aplicadas sobre una estructura o cuerpo rígido y la deformación producida. El hueso, para su estudio, se puede considerar tanto un tejido como una estructura, ya que desempeña dos funciones básicas: control del metabolismo de Ca, P y Mg (función fisiológica) y soporte del organismo y protección de órganos (función mecánica). La complejidad mecánica del tejido óseo, compuesto de hueso cortical y hueso trabecular, ambos con comportamientos mecánicos distintos, supera la de la mayoría de los materiales utilizados en ingeniería.

La cantidad de hueso se define como la masa mineral o contenido mineral óseo (CMO, en g), expresada normalmente por unidad de área como densidad mineral ósea (DMO, en g/cm<sup>2</sup>), parámetro de referencia que se utiliza hoy en día para determinar la resistencia ósea. Sin embargo, en los últimos años se ha comprobado que la resistencia ósea no depende solamente de su masa, sino también de sus propiedades geométricas, estructurales y materiales (mineralización y composición de la matriz), englobadas todas ellas en un concepto denominado calidad ósea. Según H.M. Frost, las propiedades geométricas y materiales óseas están interrelacionadas mediante un mecanismo retroalimentado (mecanostato óseo de Frost<sup>1</sup>). A su vez, las propiedades estructurales están determinadas por las propiedades materiales y arquitectónicas<sup>2</sup>, por lo que cualquier cambio en las propiedades estructurales debe explicarse con cambios en las propiedades arquitectónicas, materiales, o en ambas<sup>3</sup>. De ahí que las variables densitométricas (CMO, DMO, *T-score* y *Z-score*) resulten muchas veces insuficientes para determinar las propiedades mecánicas del hueso. Hoy en día se acepta el hecho de que la resistencia de un hueso está determinada por la integración de dos variables: la cantidad y la calidad ósea.

Para mejorar los tratamientos aplicados contra enfermedades osteodegenerativas, como es el caso de la osteoporosis, resulta imprescindible optimizar las técnicas de diagnóstico que se basan principalmente en establecer correlaciones entre las variables biomecánicas y las distintas variables que proporciona el análisis de la cantidad y la calidad ósea<sup>4-8</sup>. Con este trabajo, pretendemos presentar una revisión de los conceptos básicos de la mecánica de materiales que resultan clave para comprender cualquier determinación o estimación de la resistencia biomecánica del hueso.

### Carga y desplazamiento

La fuerza (*force*, *F*) o carga (*load*, *P*) es un vector con una magnitud, dirección y punto de aplicación, que cuando actúa sobre un cuerpo cambia la velocidad o la forma del mismo. En el SI (Sistema Internacional de Unidades) se mide en newtons (N). Según el ángulo y la forma de aplicación de la fuerza, ésta puede clasificarse en compresión (*compression*, cuando el cambio en la forma del objeto se manifiesta en forma de acortamiento), tracción o tensión (*tension*, si se manifiesta en forma de alargamiento) y corte o cizalladura (*shear*, si produce cizallamiento del objeto). Aunque estos son los tres tipos de fuerzas puras, en biomecánica suelen aparecer muy a menudo las fuerzas de flexión (*bending*, que producen la curvatura del objeto) (Figura 1). Los esfuerzos de flexión son realmente esfuerzos de tracción-compresión de dirección normal a la fuerza aplicada. La flexión tiene lugar comúnmente en los huesos del esqueleto axial, provocando fuerzas de tracción y alargamiento en la cara convexa del hueso, y fuerzas de compresión y acortamiento en la cara cóncava<sup>9</sup>.

El desplazamiento (*displacement* o *deformation*,  $\delta$ ) que sufre el cuerpo o estructura sobre el que se ejerce la fuerza es proporcional a la magnitud de la misma dentro del límite elástico, pero esta proporcionalidad no es la misma para todos

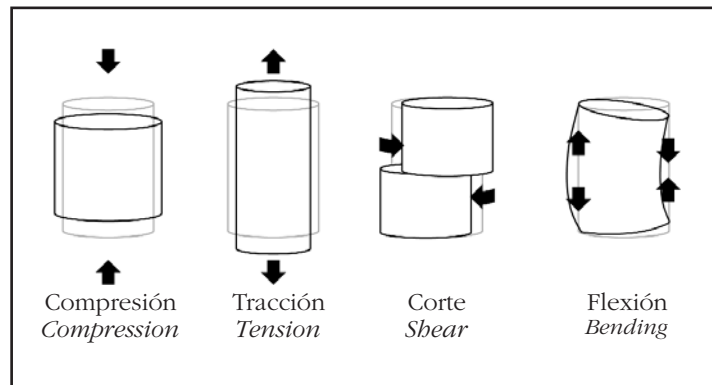
los casos y todas las direcciones. Las características mecánicas de un material se miden en una máquina de ensayos, que somete al objeto a una fuerza de magnitud conocida y mide los cambios en las dimensiones del mismo. Cuando se realiza un ensayo mecánico sobre un objeto se obtiene una curva carga-desplazamiento (*load-displacement*), que define la deformación total del objeto en la dirección de aplicación de la fuerza. La curva carga-desplazamiento se usa para medir la resistencia y la rigidez de una estructura, sin embargo, para comparar entre sí materiales distintos, se necesita una estandarización mediante curvas esfuerzo-deformación (*stress-strain*). La carga y el desplazamiento pueden normalizarse como esfuerzo y deformación respectivamente utilizando las dimensiones del objeto<sup>10</sup> (Figura 2).

### Esfuerzo y deformación

El esfuerzo (*stress*,  $\sigma$ ) es la resistencia interna de un objeto a una fuerza que actúa sobre él, y se mide en pascales (Pa), siendo 1 Pa una fuerza de 1 N distribuida en una superficie de 1 m<sup>2</sup>. En el caso del hueso, los valores fisiológicos de interés se encuentran en el intervalo de millones de pascales (megapascuales, MPa)<sup>11</sup>. La deformación (*strain*,  $\epsilon$ ) es el otro concepto necesario para describir el comportamiento mecánico de los materiales y representa los cambios en las dimensiones del objeto sometido a la acción de la fuerza. La deformación puede expresarse en unidades de longitud absolutas o en unidades de longitud normalizadas  $\epsilon = \Delta L/L$ , donde  $\Delta L$  es la variación de longitud y  $L$  la longitud inicial, por lo que en este caso es una magnitud adimensional (mm/mm). La deformación suele expresarse también en porcentaje.

En ocasiones, al someter un cuerpo a la acción de una fuerza, el cuerpo es capaz de devolver toda la energía empleada en deformarlo una vez cesa dicha fuerza (comportamiento elástico). Sin embargo, en algunas circunstancias esto no es posible, resultando irreversible la deformación sufrida (comportamiento plástico). Si sometemos un hueso a la acción progresiva de una fuerza, se producen los dos tipos de deformación de forma sucesiva (Figura 2), por lo que se dice que el hueso presenta un comportamiento elástico-plástico. De la curva esfuerzo-deformación podemos obtener gran cantidad de información sobre las propiedades del material. Se distingue una primera región en la que el esfuerzo y la deformación son proporcionales (región lineal de la curva, que corresponde a la región elástica, en la cual se cumple la ley de elasticidad de Hooke) y otra región en la que no se recupera la forma original del objeto aunque deje de aplicarse la carga (zona plástica o de deformación irreversible). El punto de transición entre la región elástica y la región plástica se denomina punto de vencimiento o cesión (*yield point*), que corresponde con la deformación de ven-

Figura 1. Distintos tipos de fuerza a los que puede someterse un hueso. Las fuerzas de compresión, tracción y corte son fuerzas puras, mientras que la flexión es resultado de la combinación de varios tipos de fuerzas que actúan simultáneamente. El contorno de color gris indica la geometría inicial de la muestra, mientras que el contorno de color negro muestra su forma tras aplicarse la fuerza indicada



cimiento (*yield strain*,  $\epsilon_y$ ) y con el esfuerzo de vencimiento o resistencia elástica máxima (*yield stress*,  $\sigma_y$ ), que estima la capacidad de un material de deformarse sin sufrir microfrazuras. En una región determinada de la región plástica aparece el punto que corresponde con el esfuerzo máximo (*ultimate stress*,  $\sigma_{ult}$ ), a partir del cual se producen microfrazuras responsables de que aun con una disminución del esfuerzo, se incremente la deformación sufrida por la muestra.

### Propiedades mecánicas de los materiales

Las propiedades mecánicas de un material son todas aquellas características que permiten diferenciarlo de otros, desde el punto de vista del comportamiento mecánico.

#### Elasticidad y plasticidad

La elasticidad es la propiedad de un material de recuperar su forma inicial una vez que deja de aplicarse sobre él una fuerza. La plasticidad es la propiedad opuesta: la deformación plástica se mantiene incluso cuando cesa la fuerza. Las proporciones de la resistencia total soportadas en condiciones de comportamiento elástico y plástico se pueden expresar de la siguiente manera:

$$\text{elasticidad} = \frac{\sigma_{ult} - \sigma_y}{\sigma_{ult}}$$

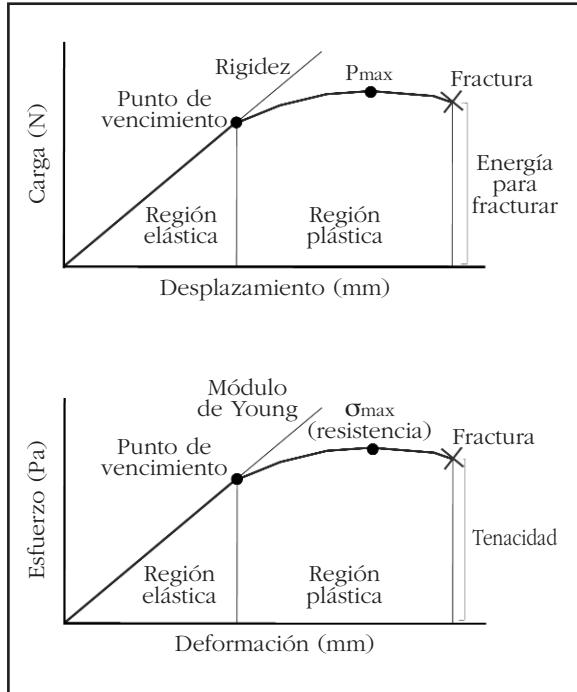
$$\text{plasticidad} = \frac{\sigma_{ult} - \sigma_y}{\sigma_{ult}}$$

Un ejemplo de material elástico es el caucho, mientras que un material plástico sería, por ejemplo, la plastilina.

#### Rigidez y flexibilidad

La rigidez es una característica de los materiales que hace que se necesiten grandes esfuerzos para inducir una pequeña deformación elástica en el material. Corresponde a la pendiente de la región elástica de la curva carga-desplazamiento (rigidez extrínseca, *extrinsic stiffness*,  $S$ ), expresada en N/m; o de la curva esfuerzo-deformación (módulo-

Figura 2. Principios biomecánicos empleados en la determinación de las propiedades mecánicas del hueso. Curva carga-desplazamiento (arriba) y curva esfuerzo-deformación (abajo) tras la normalización de la primera empleando las dimensiones del objeto ensayado



lo de elasticidad o de Young,  $E$ ), expresada en Pa. Cuando se habla de rigidez, debe hacerse como una característica del conjunto de la estructura, mientras que la rigidez del material se indicará con el módulo de Young. Es frecuente encontrarse con el concepto rigidez en ambos contextos, lo que puede llevar a confusión, por lo que se recomienda emplear la flexibilidad para describir la característica estructural, y el módulo de elasticidad para la propiedad material<sup>11</sup>. La flexibilidad (*flexibility*) es la propiedad opuesta a la rigidez. Un material flexible es aquél que muestra una gran deformación en la zona elástica, antes de alcanzar la zona plástica. Un material con un módulo de Young pequeño sufrirá grandes deformaciones con pequeños esfuerzos, mientras que un material con un módulo de Young elevado sufrirá pequeñas deformaciones con grandes esfuerzos. El papel y la tela, por ejemplo, son materiales flexibles. Por el contrario, las cerámicas o el vidrio son materiales rígidos, ya que cuando se doblan, se rompen.

#### Tenacidad, trabajo de rotura y resiliencia

La tenacidad (*toughness* o *tenacity*,  $u$ ) es la capacidad del material para resistir la deformación plástica. La tenacidad representa la cantidad de energía absorbida hasta que aparece la fractura<sup>12</sup>. Se obtiene cuantitativamente por medio del cálculo del área bajo de la curva que forman las partes elástica y plástica en la gráfica esfuerzo-deforma-

ción. Los materiales que, como el hierro, resisten los golpes sin romperse se llaman materiales tenaces. Si la información sobre la tenacidad se obtiene en la curva carga-desplazamiento, es decir, se refiere a la estructura en lugar de al material, se habla de energía necesaria para fracturar o trabajo de rotura (*work to failure*,  $U$ ).

La tenacidad no debe confundirse con la dureza superficial, que se refiere a la resistencia de un material a ser rayado o indentado. La tenacidad da cuenta de la energía absorbida hasta que se produce la fractura, calculándose mediante el área bajo la curva desde el punto inicial hasta el punto de fracaso, mientras que la resiliencia (*resilience*) representa la energía que el material puede absorber sin experimentar una deformación permanente, es decir, solamente tiene en cuenta la cantidad de energía absorbida durante la deformación elástica (correspondería al área bajo la curva desde el punto inicial hasta el punto de vencimiento). La resiliencia se define como la capacidad del material para resistir la deformación elástica. Un elevado grado de resiliencia se encuentra por ejemplo en el cartílago de las articulaciones.

#### Resistencia

Por lo tanto, las características obtenidas de la curva carga-desplazamiento (fuerza máxima, desplazamiento máximo, rigidez extrínseca y trabajo de rotura) nos proporcionarán información relativa a las propiedades mecánicas extrínsecas o estructurales, referidas al hueso como estructura. Sin embargo, la información que obtenemos de la curva esfuerzo-deformación (esfuerzo máximo, deformación máxima, módulo de Young y tenacidad) se refiere al tejido óseo como material, conociéndose como propiedades biomecánicas intrínsecas o materiales. Pero entonces, ¿qué es la resistencia ósea? La resistencia (*strength*) estima la oposición efectiva de un material a perder su integridad, es decir, a fracturarse, definiéndose como la fuerza necesaria para desencadenar el fracaso mecánico de dicho material bajo unas condiciones específicas de carga. A partir del punto de vencimiento en la gráfica esfuerzo-deformación, comienza la denominada zona plástica, en la que pequeños incrementos del esfuerzo provocan aumentos de deformación relativamente grandes, lo que indica que una parte de la estructura del material ha comenzado a fracasar. La resistencia máxima, o simplemente resistencia, no es más que el esfuerzo máximo necesario para fracturar el material. La fuerza máxima se usa también en ocasiones como un indicador de la resistencia del objeto, pero hay que tener en cuenta que solamente debe usarse para comparar muestras con la misma composición y mismo tamaño.

#### Conceptos referidos a las dimensiones del material

##### Coefficiente de Poisson

Si se somete un objeto a una fuerza de compresión uniaxial, sus dimensiones disminuyen en la dirección de la fuerza (dirección longitudinal) y aumentan en la dirección transversal. Si por el

contrario, aplicamos sobre el objeto una fuerza de tracción o tensión, las dimensiones del objeto disminuyen en la dirección transversal y aumentan en la longitudinal (Figura 1). La relación entre las dos deformaciones en una y otra dirección viene dada por el coeficiente de Poisson<sup>9</sup> (*Poisson's ratio*,  $\nu$ ), de modo que:

$$\nu = \epsilon_{trans}/\epsilon_{long}$$

### Momento de inercia

La inercia es la propiedad de un objeto para resistir un cambio en su movimiento y se describe en la Primera Ley de Newton ("Todo cuerpo persevera en su estado de reposo o movimiento uniforme y rectilíneo a no ser que sea obligado a cambiar su estado por fuerzas impresas sobre él"). Cualquier objeto que realiza un giro alrededor de un eje desarrolla inercia a la rotación, es decir, una resistencia a cambiar su velocidad de rotación y la dirección de su eje de giro. La inercia de un objeto a la rotación está determinada por su momento de inercia (*moment of inertia*,  $I$ ), siendo éste la resistencia que un cuerpo en rotación opone al cambio de su velocidad de giro. Considerando un hueso largo como un cilindro hueco, el momento de inercia de la sección transversal elíptica puede calcularse como<sup>10,13-15</sup>.

$$I = \frac{\pi}{64} [(x_1 y_1^3) - (x_2 y_2^3)]$$

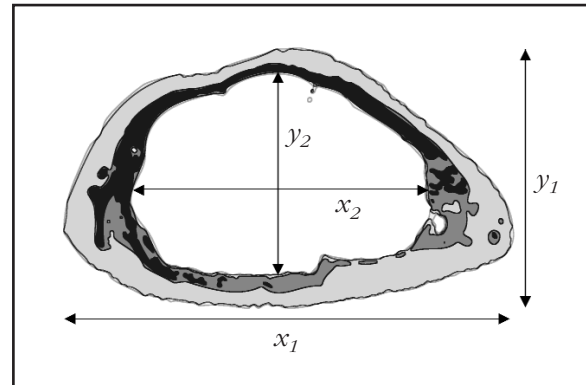
donde  $x_1$  es el diámetro externo mayor de la sección transversal en el punto de aplicación de la fuerza,  $y_1$  es el diámetro externo menor,  $x_2$  es el diámetro interno mayor e  $y_2$  el diámetro interno menor (Figura 3).

La inercia puede interpretarse como análogo de la masa en el movimiento rectilíneo uniforme. El momento de inercia reflejaría, pues, la distribución de la masa de un cuerpo respecto a su eje de giro. El momento de inercia depende exclusivamente de la geometría del cuerpo y de la posición del eje de giro (y no de las fuerzas que intervienen en el movimiento), de manera que cuanto mayor distancia haya entre la masa y el centro de rotación, mayor será el valor del mismo.

### Viscoelasticidad

Aunque el comportamiento mecánico de muchos sólidos se aproxima a la ley de Hooke (comportamiento elástico) y el de muchos líquidos a la ley de Newton (comportamiento viscoso), ambas leyes son idealizaciones. Al aplicar una carga sobre un sólido elástico éste se deforma hasta que la fuerza cesa y la deformación vuelve a su valor inicial. Si la carga se aplica sobre un fluido viscoso también se deforma, pero no se recupera aunque cese la carga. En el caso de un material viscoelástico, el objeto sobre el que se aplica la fuerza recupera parte de la deformación. La viscoelasticidad es un fenómeno que describe las características mecánicas de los materiales en función del tiempo. El hueso, al igual que la mayoría de los materiales biológicos, es un material viscoelástico. Para cuantificar las propiedades mecánicas de un material viscoelástico debemos tener en cuenta la relajación (*stress relaxation*) y la fluencia (*creep*). La relajación es la disminución de la tensión en un mate-

Figura 3. La sección transversal de un hueso largo se considera una elipse hueca para el cálculo del momento de inercia. Los diámetros externos ( $x_1$  e  $y_1$ ) e internos ( $x_2$  e  $y_2$ ) se utilizan para el cálculo cuantitativo



rial sometido a una deformación constante, mientras que la fluencia es el aumento gradual de la deformación en un material sometido a una carga constante<sup>16</sup>.

El comportamiento viscoelástico se describe mediante tres variables: el módulo de almacenamiento (*storage modulus*,  $E'$ ), el módulo de pérdida (*loss modulus*,  $E''$ ) y la fricción interna (*loss tangent*,  $\tan \delta$ ). En los materiales viscoelásticos se calcula un módulo complejo ( $E^*$ ), que es una medida de la resistencia que opone el material a la deformación y reúne la respuesta elástica, a través del módulo de almacenamiento (relacionado con el almacenamiento de energía), y viscosa, a través del módulo de pérdida (relacionado con la disipación de la energía).

### Fractura y fatiga

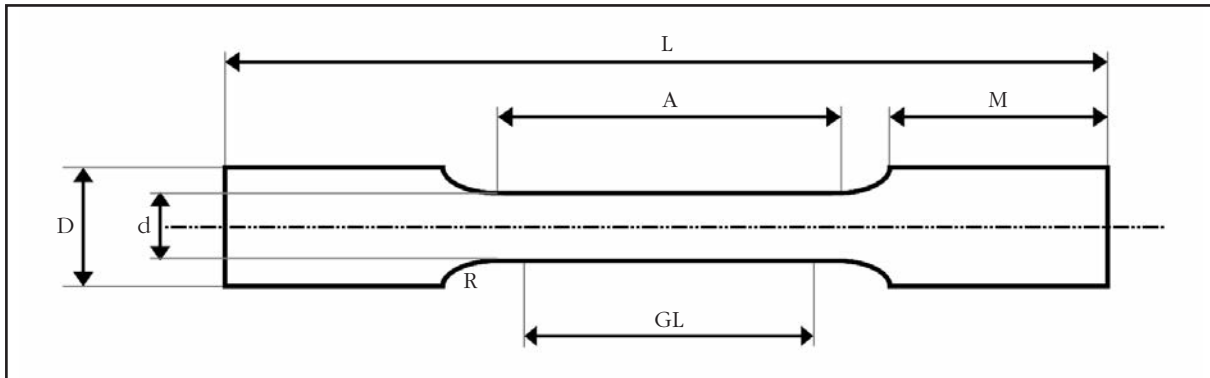
Como ya se ha visto, cuando sobre el hueso se ejerce una fuerza se producirá una deformación en condiciones elásticas primero y en condiciones plásticas después, hasta alcanzar el punto en el que se produce la fractura o fracaso mecánico del hueso. Sin embargo, es frecuente que la fractura aparezca en un hueso sin que se haya alcanzado el esfuerzo máximo que puede soportar. La fatiga (*fatigue*) es el daño que se produce en un material debido a esfuerzos repetidos por debajo del esfuerzo máximo. Los ciclos de carga sobre un material pueden provocar el fallo aunque dichas cargas estén por debajo del valor de ruptura. Por ejemplo, en un hueso humano un esfuerzo puede provocar una microfRACTURA sin que el hueso rompa completamente. Si este esfuerzo se repite durante varios ciclos consecutivos, la microfRACTURA se propagaría provocando la ruptura total de la estructura.

### Ensayos mecánicos de compresión y tracción

Los ensayos mecánicos de compresión y tracción son pruebas estandarizadas en las que la muestra se somete a una fuerza uniaxial en un máquina universal de ensayos mediante fuerza o desplazamiento controlado (Figura 5).



Figura 4. Geometría de una muestra para ensayos de tracción. L: longitud total; A: longitud paralela; GL: longitud calibrada; M: longitud del extremo; D: diámetro de la muestra en los extremos; d: diámetro de la muestra en la región de ensayo; R: radio de curvatura



Las probetas para los ensayos de tracción o tensión deben adoptar formas cilíndricas o prismáticas, con extremos ensanchados, tanto para facilitar su sujeción en la máquina de ensayos, como para asegurar la rotura de la misma dentro de la región de menor sección (Figura 4). Aunque el ensayo de tracción es uno de los métodos más precisos para la determinación de las propiedades mecánicas óseas, la obtención de muestras de hueso para estos ensayos resulta muy compleja. En el caso de muestras de hueso trabecular, que pueden fracturar fácilmente al sujetarlas en los útiles de la máquina de ensayos, se suelen incrustar los extremos de la muestra en resinas plásticas. Las proporciones de las distintas medidas de la probeta derivan de los estándares de la ASTM (*American Society for Testing and Materials*).

En el caso de ensayos de compresión, las muestras consisten comúnmente en cubos de unos 8 mm de lado o cilindros de 8 mm de diámetro. En ensayos de compresión con hueso trabecular se ha demostrado que el módulo de Young se determina a la baja debido a los efectos de la fricción entre los platos y las superficies de la muestra, y a los daños sufridos en las propias superficies durante la obtención de la muestra<sup>17</sup>. Para minimizar estos efectos se recomiendan muestras cilíndricas con una relación de 2:1 longitud-diámetro<sup>18</sup>. Es muy importante asegurarse de que las superficies de los extremos son paralelas entre sí para evitar errores durante el ensayo. Actualmente, incluso se dispone de platos de compresión autoajustables para compensar la falta de alineamiento de las superficies.

Tanto en los ensayos de compresión como en los de tracción, es habitual el uso de un extensómetro que se fija por sus propios medios al objeto ensayado. Este hecho, además de permitir la determinación de la deformación producida en la probeta, disminuye posibles errores en las mediciones al excluir las deformaciones causadas en los agarres, los platos de la máquina, etc. La muestra se carga en compresión o tracción a fuerza constante (N/s) o desplazamiento constante (m/s)

y los datos de fuerza y acortamiento o alargamiento de la muestra se recogen a través del transductor de fuerza y del extensómetro.

El esfuerzo puede calcularse como:

$$\sigma = \frac{P}{A}$$

donde  $P$  es la carga aplicada y  $A$  el área de la sección transversal de la muestra. La deformación se calculará como:

$$\varepsilon = \frac{\delta}{L_0}$$

donde  $\delta$  es el desplazamiento de la muestra y  $L_0$  la longitud inicial de la misma. De este modo podemos obtener la curva esfuerzo-deformación. A partir de esta curva podremos calcular el módulo de Young como la pendiente de la región lineal de la curva (zona elástica):

$$E = \frac{\Delta\sigma}{\Delta\varepsilon}$$

El área bajo la curva esfuerzo-deformación nos dará el valor de tenacidad ( $u$ ) del material. El valor de esfuerzo máximo ( $\sigma_{ult}$ ) nos indicará la resistencia de la muestra a fuerzas de tracción o compresión.

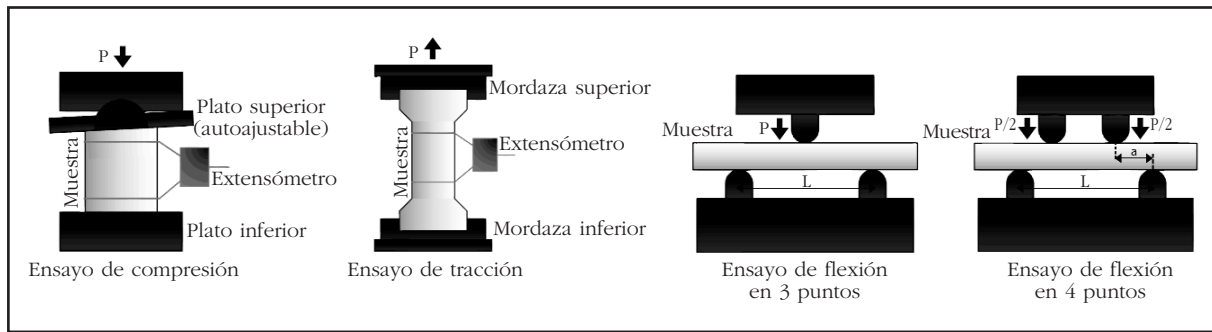
### Ensayos mecánicos de torsión

Los ensayos de torsión se realizan para determinar las propiedades mecánicas de un objeto cuando se le aplican fuerzas de corte. Las muestras para ensayos de torsión (normalmente con sección transversal circular) se enganchan por los extremos a los soportes de la máquina de ensayos y se giran hacia lados contrarios desde sus extremos, produciéndose fuerzas de corte hasta la rotura de la muestra<sup>19</sup>. El momento de fuerza (*torque*,  $T$ ) se mide mediante un transductor y el ángulo de rotación (*twist angle*,  $\phi$ ) mediante un sensor, ambos incorporados en la máquina de ensayos. Con estas dos variables y las dimensiones de la muestra ensayada, podemos calcular el esfuerzo de corte (*shear stress*,  $\tau$ ):

$$\tau = \frac{Tr}{I_p}$$

donde  $T$  es el momento de fuerza,  $r$  el radio de la

Figura 5. Representación esquemática de los principales ensayos mecánicos clásicos



muestra,  $I_p$  el momento de inercia polar de la sección transversal. La deformación de corte (*shear strain*,  $\gamma$ ) será:

$$\gamma = \frac{\phi r}{L}$$

donde  $\phi$  es el ángulo de rotación,  $r$  el radio de la muestra y  $L$  su longitud.

El módulo elástico de corte (*shear modulus*,  $G$ ) se obtiene de la pendiente de la región elástica de la curva:

$$G = \frac{\Delta\tau}{\Delta\gamma}$$

De la misma forma que en los ensayos de compresión o tracción, el esfuerzo máximo ( $\tau_{ul}$ ) nos indicará la resistencia del hueso a la torsión.

### Ensayos mecánicos de flexión

Existen dos tipos habituales de ensayos de flexión: flexión en tres puntos y flexión en cuatro puntos (Figura 5). En ambos casos la muestra se coloca sobre dos soportes, pero para flexión en tres puntos la fuerza se aplica por la parte superior en el centro del espécimen (aplicándose en el centro el momento máximo de flexión); mientras que para flexión en cuatro puntos, dos fuerzas iguales se aplican simétricamente en la cara superior, de manera que el momento de flexión se reparte uniformemente por la región situada entre ambos puntos de aplicación<sup>19</sup>. Estos ensayos se emplean a menudo para determinar la resistencia de huesos largos. Debido a que la obtención de las muestras resulta relativamente sencilla, su uso está muy extendido. Cuando un hueso se carga en flexión se está sometiendo a una combinación de fuerzas de compresión (que actúan por una cara del hueso) y de tracción (que actúan por la cara opuesta). Como el hueso es menos resistente a la tracción, la fractura se inicia en la superficie que sufre las fuerzas de tracción, propagándose hacia la superficie de compresión y provocando la aparición de fuerzas de corte, hasta alcanzar una fractura en “ala de mariposa” (con dos líneas de fractura oblicuas que forman ángulo entre sí y delimitan un fragmento de forma triangular), característica de los ensayos de flexión.

Utilizando la teoría de flexión de vigas y asumiendo que el hueso tiene un comportamiento elástico lineal, calcularemos el esfuerzo y la defor-

mación en un ensayo de flexión en tres puntos del siguiente modo<sup>10,16,20</sup>:

$$\sigma = \frac{PLc}{4I}$$

donde  $P$  es la carga aplicada,  $L$  es la distancia entre los soportes,  $c$  es la mitad del diámetro externo menor de la sección transversal del hueso en el punto de aplicación de la fuerza (sección media de la diáfisis del hueso), e  $I$  es el momento de inercia de la sección transversal elíptica. El momento de inercia para una elipse hueca puede calcularse del modo que hemos visto en el apartado de “Conceptos referidos a las dimensiones del material”. La deformación se obtendrá:

$$\varepsilon = \delta \left( \frac{12c}{L^2} \right)$$

Una estimación del módulo de elasticidad se puede calcular a partir de la curva carga-desplazamiento obtenida<sup>21</sup>, calculando el momento de inercia ( $I$ ) y con el valor de la distancia entre soportes  $L$ , como:

$$E = \frac{PL^3}{48I\delta}$$

De forma similar, para los ensayos de flexión en cuatro puntos, calcularemos el esfuerzo como:

$$\sigma = \frac{(P/2a)c}{I}$$

donde  $a$  es la distancia entre un soporte y el punto de aplicación de la fuerza más próximo. El módulo de elasticidad se estima con la siguiente fórmula<sup>16</sup>:

$$E = \frac{P/2a^2(3L-4a)}{6I\delta}$$

### Conclusiones

El comportamiento biomecánico del hueso resulta extremadamente complejo debido a su carácter heterogéneo, anisotrópico y viscoelástico. En este trabajo se presentan los conceptos básicos de la mecánica de materiales así como ciertas propiedades características del hueso, todos ellos necesarios para caracterizar dicho comportamiento y cuya comprensión resulta importante para interpretar la gran cantidad de información que podemos encontrar en la literatura referente a las propiedades mecánicas del hueso.

En un ensayo mecánico se estudia la relación entre la fuerza que aplicamos a un cuerpo y el

desplazamiento que sufre el mismo. La relación entre la fuerza y el desplazamiento se conoce como rigidez, mientras que el trabajo máximo realizado por la fuerza para deformar el cuerpo se conoce como trabajo de rotura. Todos estos conceptos se emplean con frecuencia en ensayos mecánicos con muestras de hueso. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos parámetros describen un efecto en el que tiene gran influencia la estructura del hueso. Por ello, la fuerza, el desplazamiento, la rigidez y el trabajo de rotura se conocen como propiedades mecánicas extrínsecas o estructurales. Imaginemos un cilindro de titanio y un cilindro de madera del mismo diámetro. El cilindro de titanio será capaz de resistir fuerzas mucho mayores que el cilindro de madera, ya que es un material más resistente. Sin embargo, si realizamos un ensayo mecánico sobre un alambre de titanio y sobre un tronco de madera de gran grosor, este último soportará fuerzas mayores, lo cual no quiere decir que desde el punto de vista material la madera sea más resistente que el titanio. Por esta razón es necesario eliminar la contribución de la geometría de las muestras a las medidas biomecánicas, calculando las propiedades biomecánicas intrínsecas o materiales del cuerpo ensayado. Esto se hace normalizando la fuerza aplicada dividiéndola entre el área sobre la cual se aplica, obteniendo el esfuerzo, y dividiendo el desplazamiento por la longitud inicial del cuerpo, obteniendo la deformación. La relación entre ambas nos dará el módulo de elasticidad y el área bajo la curva indicará la tenacidad del material.

Debido al carácter anisotrópico del hueso, sus propiedades biomecánicas varían en función de la dirección en la cual se aplica la fuerza. Así, el hueso mostrará una resistencia distinta según se apliquen fuerzas de compresión, tracción o corte. Los ensayos de compresión se emplean a menudo para muestras de hueso trabecular o cortical, o para cuerpos vertebrales. Los huesos largos como fémur o tibia, suelen someterse a ensayos de tracción, torsión o flexión. En estos últimos, se produce una combinación de fuerzas de compresión en la cara en la que se aplica la fuerza, y de fuerzas de tracción en la cara opuesta.

La relación entre las propiedades estructurales, las propiedades materiales y el comportamiento mecánico del hueso es complicada y supone todo un desafío. La comprensión de esta relación es de gran importancia ya que ayuda a entender el comportamiento del hueso sometido a constantes cargas fisiológicas, identifica las áreas más susceptibles a la fractura y permite predecir los efectos de distintas patologías y de los tratamientos de las mismas en la resistencia del hueso. En una segunda parte de este trabajo, analizaremos la estructura jerárquica del hueso y los ensayos biomecánicos que se realizan hoy en día en los diferentes niveles, así como las técnicas alternativas a los ensayos mecánicos clásicos para la determinación de la resistencia ósea.

## Bibliografía

1. Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat". A proposal. *Anat Rec* 1987;219:1-9.
2. Martin RB. Determinants of the mechanical properties of bone. *J Biomech* 1991;24(S1):79-88.
3. Ferretti JL. Biomechanical properties of bone. En: Genant HK, Guglielmi G, Jergas M, editors. *Bone densitometry and osteoporosis*. Springer (Berlin, Germany) 1998;pp.143-61.
4. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Glüer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1993;8:1211-7.
5. Millard J, Augat P, Link TM, Kothari M, Newitt DC, Genant HK, et al. Power spectral analysis of vertebral trabecular bone structure from radiographs: Orientation dependence and correlation with bone mineral density and mechanical properties. *Calcif Tissue Int* 1998;63:482-9.
6. Lespessailles E, Jullien A, Eynard E, Harba R, Jacquet G, Ildefonse JP, et al. Biomechanical properties of human os calcanei: Relationships with bone density and fractal evaluation of bone microarchitecture. *J Biomech* 1998;31:817-24.
7. Majumdar S, Lin J, Link T, Millard J, Augat P, Ouyang X, et al. Fractal analysis of radiographs: Assessment of trabecular bone structure and prediction of elastic modulus and strength. *Med Phys* 1999;26:1330-40.
8. Prouteau S, Ducher G, Nanyan P, Lemineur G, Benhamou L, Courteix D. Fractal analysis of bone texture: A screening tool for stress fracture risk? *Eur J Clin Invest* 2004;34:137-42.
9. An YH, Barfield WR, Draughn RA. Basic concepts of mechanical property measurement and bone biomechanics. En: An YH, Draughn RA, editors. *Mechanical testing of bone and the bone-implant interface*. CRC Press LLC (Boca Raton, FL, USA) 2000;pp.23-40.
10. Turner CH, Burr DB. Basic biomechanical measurements of bone: A tutorial. *Bone* 1993;14:595-608.
11. Currey JD. Bone strength: What are we trying to measure? *Calcif Tissue Int* 2001;68:205-10.
12. Ritchie RO, Koester KJ, Ionova S, Yaoc W, Lane NE, Ager III JW. Measurement of the toughness of bone: A tutorial with special reference to small animal studies. *Bone* 2008;43:798-812.
13. Jämsä T, Jalovaara P, Peng Z, Väänänen HK, Tuukkanen J. Comparison of three-point bending test and peripheral quantitative computed tomography analysis in the evaluation of the strength of mouse femur and tibia. *Bone* 1998;23:155-61.
14. Turner CH. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int* 2002;13:97-104.
15. Saffar KP, JamilPour N, Rajaai SM. How does the bone shaft geometry affect its bending properties? *Am J Appl Sci* 2009;6:463-70.
16. Wang S, Nyman JS, Dong X, Leng H, Reyes M. Current mechanical test methodologies. En: Athanasiou KA, editor. *Fundamental biomechanics in bone tissue engineering*. Morgan & Claypool Publishers (Lexingyon, KY, USA) 2010;pp.43-74.
17. Linde F, Hvid I, Madsen F. The effect of specimen size and geometry on the mechanical behavior of trabecular bone. *J Biomech* 1992;25:359-68.
18. Keaveny TM, Borchers RE, Gibson LJ, Hayes WC. Theoretical analysis of the experimental artifact in trabecular bone compressive modulus. *J Biomech* 1993;26:599-607.
19. ANSI/ASAE S459 MAR98, approved Feb 1993; reaffirmed Mar 1998 by American National Standards Institute. Shear and three point bending test of animal bone.
20. Lopez MJ, Markel MD. Bending tests of bone. En: An YH, Draughn RA, editors. *Mechanical testing of bone and the bone-implant interface*. CRC Press LLC (Boca Raton, FL, USA) 2000;pp.207-17.
21. Sharir A, Barak MM, Shahar R. Whole bone mechanics and mechanical testing. *Vet J* 2008;177:8-17.



**Delgado-Calle J, Riancho JA**

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

# Mecanobiología celular y molecular del tejido óseo

Correspondencia: José A. Riancho - Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV-Universidad de Cantabria - Av. Marqués de Valdecilla, s/n - Santander 39008 (España)  
Correo electrónico: rianchoj@unican.es

Fecha de recepción: 12/02/2013

Fecha de aceptación: 01/03/2013

*Trabajo becado por la FEIOMM para asistir al 34º congreso de la ASBMR (Minneapolis 2012).*

## Resumen

Diferentes estudios apoyan la idea de que la integridad del esqueleto depende de la percepción de estímulos mecánicos que promuevan una actividad celular encaminada al mantenimiento, reparación o adaptación de la morfología o estructura de este tejido. Esta revisión pretende abordar, desde un punto de vista general, cuáles son las células mecanosensibles en el entorno óseo, las estructuras biológicas que permiten a estas células percibir los estímulos físicos y cómo estos son transformados finalmente en señales biológicas que modulan la actividad celular, proceso conocido como mecanotransducción. Asumiendo la complejidad de las interacciones celulares que regulan el funcionamiento y la integridad del tejido óseo, es más que posible que el conocimiento de los mecanismos, tanto moleculares como celulares, que modulan la respuesta del hueso a las fuerzas mecánicas pueda resultar útil para entender la fisiología del esqueleto y la fisiopatología de las enfermedades esqueléticas, y contribuir al desarrollo de intervenciones que mejoren la resistencia ósea.

**Palabras clave:** *osteocitos, adaptación mecánica, mecanotransducción, mecanosensores.*

# Cellular and molecular mechanobiology of bone tissue

## Summary

Several data support the concept that skeletal homeostasis, repair and adaptation to daily life depend on mechanically-induced signals that promote appropriate responses of bone cells. This review considers the cells that are responsive to mechanical signals within the bone environment, and the molecular mechanisms involved in mechanotransduction, the process by which cells convert mechanical stimuli in biochemical signals and subsequently modify biological activity. Understanding the cellular and molecular mechanisms underlying bone responses to mechanical loads will positively impact current knowledge on basic bone biology and pathophysiology and will likely contribute to the development of new interventions to improve bone strength.

**Key words:** *osteocytes, mechanical adaptation, mechanotransduction, mechanosensors.*

## Introducción

El esqueleto es un órgano firme, duro y resistente que está formado por un tejido conectivo especializado que se caracteriza por tener una matriz extracelular ósea calcificada en la que quedan embebidos distintos tipos celulares que aportan funcionalidad al tejido. De forma general, se pueden atribuir cuatro funciones básicas a los huesos. Por un lado, tienen una función estructural, proporcionando el soporte interno del cuerpo y protegiendo los órganos vitales. También tienen un papel en la función locomotora, como resultado de la interacción de los huesos con los músculos y las articulaciones. Por otro lado, se encargan de la producción de ciertos componentes esenciales para la diferenciación y supervivencia de las células madre hematopoyéticas. Finalmente, los huesos son un importante almacén de calcio y de fosfato, y tanto el depósito de éstos como su movilización contribuyen al mantenimiento de la homeostasis mineral. De un tiempo a esta parte, los avances en el conocimiento de la biología ósea sugieren que el hueso puede ser considerado también como un gran órgano endocrino, capaz de participar en la regulación de diferentes procesos fisiológicos como el metabolismo energético o la reproducción<sup>1</sup>.

Teniendo en cuenta el importante papel que desempeña este tejido en la fisiología del organismo, es de vital importancia que tanto su composición, como su resistencia mecánica se mantengan a lo largo de la vida. En este sentido, el hueso es renovado constantemente por un proceso conocido como remodelado óseo<sup>2</sup>, que reemplaza el hueso viejo por hueso nuevo. Esta renovación se lleva a cabo mediante la acción balanceada y coordinada en el tiempo y en el espacio de los osteoblastos y los osteoclastos<sup>3,4</sup>. Es posible que parte de este proceso sea orientado a puntos específicos del hueso que precisen renovación<sup>5,6</sup>, aunque se cree que la mayor parte ocurre de forma aleatoria, consiguiendo renovar el esqueleto completamente cada 10 años, aproximadamente.

El hueso es un tejido tremendamente dinámico. Su estructura y su tamaño van cambiando desde el nacimiento hasta la consolidación en la edad adulta. Además, el hueso tiene la capacidad de cambiar para

adaptarse a las nuevas demandas funcionales que el día a día puede plantear al individuo. En este sentido, junto al remodelado existe otro proceso, denominado modelado óseo, que permite que los huesos adquieran su forma y estructura normales, y que las modifiquen en determinados puntos mediante la acción independiente, no acoplada, de los osteoblastos y los osteoclastos<sup>7</sup>. El modelado óseo puede tener lugar durante la fase de crecimiento, o bien en la edad adulta, para cambiar la forma del hueso en respuesta a cargas mecánicas, proceso conocido como adaptación mecánica<sup>8</sup>. Se sabe que los estímulos físicos que el esqueleto recibe diariamente inducen un efecto anabólico en el tejido óseo, facilitando el mantenimiento de la masa ósea y reforzando la resistencia en aquellas zonas que reciben mayor carga mecánica<sup>9</sup>. Un claro ejemplo de este efecto es el observado en el antebrazo de tenistas, que presentan un incremento en la masa ósea de hasta un 10% en el brazo que sujeta la raqueta<sup>10</sup>. Por contra, la reducción de las exigencias físicas, tales como periodos prolongados en cama, viajes al espacio o situaciones de parálisis o inmovilidad relativa provocan pérdidas en la cantidad y la calidad óseas y en consecuencia un aumento del riesgo de fractura<sup>11</sup>. El objetivo principal de este trabajo es ofrecer una visión general de los tipos celulares y los mecanismos moleculares encargados de regular la respuesta adaptativa del hueso a su entorno físico.

## Células óseas sensibles a estímulos mecánicos

El proceso de adaptación mecánica requiere que las células sean capaces de detectar las señales mecánicas y transformarlas en señales biológicas, fenómeno conocido como mecanotransducción. En último término, serán estas señales las que dirigirán los cambios necesarios en la arquitectura ósea. Los mecanismos responsables de la respuesta a los estímulos físicos en el hueso son aún poco conocidos, pero todo apunta a que son varios los tipos de células óseas implicados. Es posible que tanto osteoclastos, como progenitores mesenquimales, osteoblastos y osteocitos sean capaces de percibir o verse afectados por estímulos mecánicos procedentes del entorno. Hasta qué punto las respuestas que

ocurren en cada uno de estos tipos celulares son fruto de mecanismos directos o indirectos es algo que no está totalmente claro por el momento. En cualquier caso, parece evidente que las interacciones entre todas estas células son claves para regular el reclutamiento, proliferación y diferenciación de osteoblastos y osteoclastos, eventos que finalmente determinarán los cambios en el tejido óseo.

Tanto por su disposición y abundancia en el hueso (90% del total de células osteoblásticas), como por la red de canalículos que los interconectan entre sí y con otras células del hueso, se considera que los osteocitos son las principales células encargadas de la mecanotransducción<sup>12</sup>. En este sentido, Tatsumi y cols. observaron que la eliminación específica de osteocitos y sus procesos dendríticos en ratones bloqueaba la pérdida de hueso inducida por la ausencia de estímulos mecánicos, apoyando el papel esencial de estas células en la mecanotransducción<sup>13</sup>.

Merece la pena mencionar que los osteocitos se encuentran profundamente enterrados en la matriz ósea. Este hecho provoca que estas células puedan verse expuestas a un amplio rango de estímulos que puede incluir tensión, cizallamiento, cambios de presión o flujo de fluidos<sup>14</sup>. Además, determinadas características de estos estímulos, tales como la magnitud o la frecuencia, pueden también influir profundamente en la respuesta celular. Dadas las características intrínsecas del tejido óseo, los estímulos mecánicos de alta magnitud derivados de la actividad diaria generan deformaciones relativamente pequeñas (0,1% de deformación sobre la situación original). Por otro lado, el esqueleto está continuamente sujeto a estímulos de muy baja magnitud (deformaciones <0,0005% sobre la situación basal) y de alta frecuencia (10-50 Hz), producto de las constantes contracciones musculares necesarias para mantener la postura<sup>15</sup>. En la mayoría de esos casos, los estímulos son incapaces de actuar directamente sobre las células embebidas en la matriz. Se cree que mas bien estos estímulos inducen cambios en el fluido intersticial que recorre la extensa red de canalículos que conectan los osteocitos. El movimiento de fluido dentro de este sistema puede verse influenciado por estímulos mecánicos del entorno y generar fuerzas de cizallamiento, cambios en la velocidad o en la presión ejercida sobre las células óseas, lo que sería capaz de activar toda una batería de receptores de membrana que serán los encargados de comenzar la cascada de señalización intracelular que dirija las respuestas biológicas necesarias para responder a un estímulo mecánico determinado. Además de ser el medio receptor, este sistema de canalículos contribuye a amplificar y distribuir la señal a células adyacentes. Existen diferentes evidencias experimentales que apoyan esta idea. Por un lado, se ha observado un flujo de fluido alrededor de los osteocitos en tibias de rata estimuladas mecánicamente<sup>16</sup>. En el mismo sentido, Price y cols. han demostrado cómo hay un movimiento del fluido en los canalículos en respuesta a determinados estímulos mecánicos<sup>17</sup>. Dicho esto, es importante mencionar que no se puede excluir

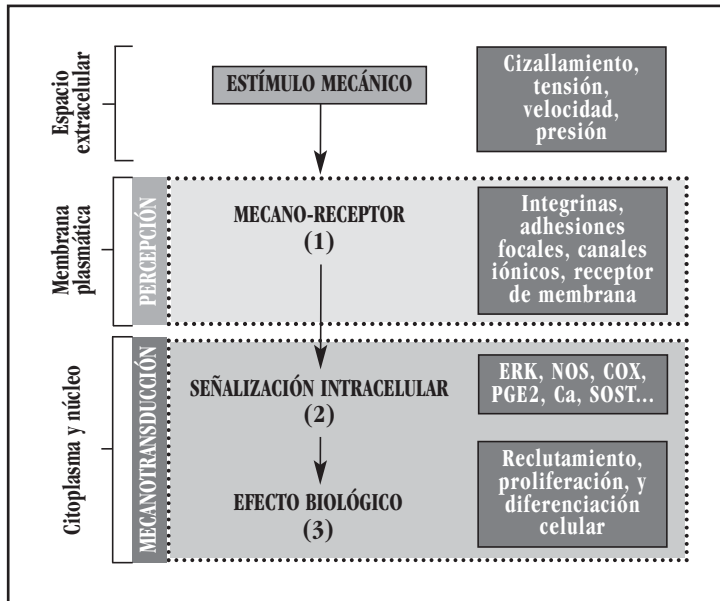
completamente la posibilidad de que los osteocitos respondan directamente a la tensión proveniente de la matriz mineralizada tras el estímulo físico<sup>18,19</sup>. Incluso es posible que un mismo estímulo mecánico pueda provocar la aparición simultánea de varias de estas fuerzas. Aunque cada vez se conoce mejor la composición de la matriz mineralizada y las interacciones funcionales entre las células que se encuentran embebidas en ella, los mecanismos que subyacen a la percepción y posterior transducción de las señales físicas son, por el momento, objeto de un intenso debate científico.

### Transducción de la señal mecánica

La capacidad de las células óseas de percibir las señales mecánicas en su entorno mineralizado requiere la presencia de mecano-receptores, en otras palabras, moléculas, complejos proteicos o estructuras biológicas capaces de detectar cambios en las diferentes fuerzas asociadas a la carga mecánica (ej. tensión, flujo de fluido...). En teoría, estas estructuras deberían 1) conectar a la célula con el espacio extracelular, permitiéndole "sentir" la tensión provocada en la matriz extracelular mineralizada, o bien 2) localizarse en la membrana plasmática para detectar cambios en la presión o en la velocidad del flujo que rodea a estas células. Entre los elementos que se han postulado como responsables se encuentran diferentes integrinas, adhesiones focales, estructuras ciliares y diferentes proteínas de membrana. De hecho, se ha demostrado experimentalmente cómo las estructuras capaces de anclar la célula a la matriz extracelular que la rodea, como las previamente mencionadas integrinas o adhesiones focales, son necesarias para percibir los estímulos mecánicos<sup>20,21</sup>. Del mismo modo, los canales sensibles a estímulos físicos, como los canales de calcio o las conexinas, juegan también un papel importante en la recepción y posterior transducción de la señal, generalmente permitiendo la entrada o salida de diferentes factores encargados de mediar en la respuesta celular al estrés físico<sup>22</sup>. Finalmente, los órganos mecanosensores, como los cilios, están cobrando cada vez más importancia en este campo. Tal es así, que se ha sugerido que la liberación de prostaglandina E2 (PGE2) tras la percepción de las señales mecánicas puede estar, al menos en parte, regulada por este tipo de estructuras<sup>23,24</sup>. Recientemente también se ha sugerido que el citoesqueleto, que conecta el interior celular con el entorno extracelular, puede ser un elemento crítico a la hora de determinar cómo los osteocitos "sienten" estas fuerzas<sup>25</sup>.

Una vez percibidos los estímulos, éstos deben ser transformados en señales biológicas que promuevan cambios en la actividad celular, tales como fosforilaciones, traslocación de factores de transcripción o cambios en la expresión génica. Entre los mediadores que unen la percepción de la señal mediante las estructuras mencionadas anteriormente y estos efectores se encuentran diferentes quinasas, receptores asociados a la proteína G y segundos mensajeros tales como el calcio o el AMP cíclico<sup>8,14</sup> (Figura 1).

Figura 1. Transducción de la señal mecánica en el tejido óseo. El proceso de mecanotransducción convierte a los estímulos mecánicos en una secuencia de eventos celulares que finalmente se traducen en efecto biológico (ej. incremento de la proliferación, inicio de programas de diferenciación celular...). La transducción de la señal comienza a nivel de membrana, a través de diferentes estructuras sensibles a los cambios en las características mecánicas que rodean a las células óseas (1). Estos receptores activan diversas vías intracelulares (ej. ERK, flujo de iones, proteínas G...) que finalmente provocan cambios en la expresión de determinados genes claves para la biología de las células óseas (2). La variación en los niveles de estos genes modifica en último término la proliferación, diferenciación y el reclutamiento de precursores óseos (3)



A pesar de que no se conocen completamente todos los mecanismos moleculares que median la transducción de la señal, sí que se tiene una mejor idea de cuales son los factores que en último término se encargan de modular la actividad de los distintos tipos celulares. En este sentido, se conoce que los estímulos mecánicos provocan cambios en la expresión de determinados genes diana como la esclerostina, ligandos Wnt, sintasas de óxido nítrico o prostaglandinas, entre otros<sup>26-29</sup>. Aunque pueden ser varias las moléculas involucradas, el efecto de la carga mecánica sobre el hueso se caracteriza principalmente por una reducción de la expresión de la esclerostina por parte de los osteocitos<sup>26,30,31</sup>. La esclerostina es un potente inhibidor de la formación ósea, que inhibe la señalización de los ligandos Wnt mediante la unión a co-receptores tipo LRP<sup>32</sup>. Apoyando el papel relevante de la esclerostina en este proceso, se ha observado que los ratones deficientes para este gen son resistentes a la pérdida de masa ósea en las extremidades traseras inducida por la ausencia de estimulación mecánica<sup>31</sup>. Sin embargo, a pesar del importante papel de esta molécula en la adaptación del hueso, apenas se conoce cuáles son los mecanismos que provocan la bajada en su expresión en respuesta al estímulo mecánico. En este sentido, nuestro grupo ha demostrado en

experimentos *in vitro* que la bajada en los niveles transcripcionales de SOST puede ser, al menos en parte, mediada por la producción de óxido nítrico<sup>33</sup> (Figura 2). Recientemente se ha sugerido que también los estrógenos pueden estar involucrados en la modulación de los niveles transcripcionales de este gen en respuesta a estímulos mecánicos<sup>34</sup>. Aunque, como se ha mencionado anteriormente, la respuesta es principalmente liderada por los niveles de esclerostina, parece que no se puede descartar la idea de que existan varias moléculas y vías de señalización implicadas en la adaptación mecánica. De hecho, la producción y posterior señalización mediada por PGE2, así como el papel del óxido nítrico y la síntesis de ligandos Wnt parecen jugar también un papel importante en la formación ósea promovida por las fuerzas mecánicas<sup>27,28,35</sup>.

## Conclusión

El conjunto de mecanismos que subyacen a la adaptación mecánica son, a día de hoy, aún escasamente conocidos. El amplio rango de estímulos físicos a los que las células pueden ser sometidas, así como la diversidad de las respuestas biológicas y las interacciones posibles entre los distintos tipos celulares involucrados en el proceso, aumentan exponencial-

mente la complejidad del estudio de los mecanismos implicados. El uso de modelos animales ha servido para avanzar en el conocimiento de la mecanobiología, aunque en ocasiones es complicado interpretar los resultados, principalmente por la imposibilidad de aislar otros componentes biofísicos de la carga aplicada, o por la dificultad en la elección de un método de estimulación mecánica adecuado. Son varios los avances en este campo logrados mediante el uso de técnicas *in vitro*, ya que proporcionan un mayor control sobre los distintos factores que pueden influir en la respuesta. No obstante, esos experimentos eliminan el entorno óseo natural en el que se encuentran las células mecanosensoras. Parece, por tanto, que será necesario abordar el estudio experimentalmente desde varios niveles, combinando la investigación sobre moléculas individuales, en tipos celulares determinados, con estudios funcionales en animales. Aunque no se ha mencionado anteriormente, pues no era el objeto de esta revisión, es importante también tener en cuenta el papel que el músculo, y en particular los factores producidos por este tejido, puede tener en la adaptación mecánica<sup>36</sup>.

Sin duda, el estudio y entendimiento de los mecanismos moleculares que regulan la capacidad del hueso para responder a las demandas funcio-

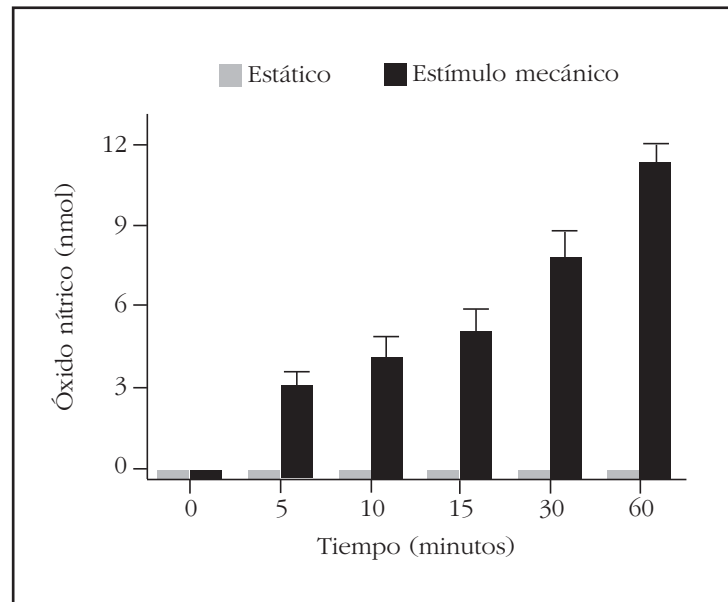
nales pueden llevar al desarrollo de nuevas y más eficaces estrategias terapéuticas para los trastornos músculo-esqueléticos, cubriendo un amplio rango desde el establecimiento de regímenes optimizados de ejercicio físico hasta medicamentos que aprovechen las principales rutas de señalización implicadas en la adaptación mecánica.

**Financiación:** Jesús Delgado-Calle tiene una beca predoctoral del IFI-MAV. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Karsenty G. Bone endocrine regulation of energy metabolism and male reproduction. *C R Biol* 2011;334:720-4.
2. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem* 2010;285:25103-8.
3. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:385-96.
4. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19:444-51.
5. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011;26:229-38.
6. Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, Laudier D, Majeska RJ, Schaffler MB. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J Bone Miner Res* 2009;24:597-605.
7. Teti A. Bone Development: Overview of Bone Cells and Signaling. *Curr Osteoporos Rep* 2011;9:264-73.
8. Price JS, Sugiyama T, Galea GL, Meakin LB, Sunter A, Lanyon LE. Role of endocrine and paracrine factors in the adaptation of bone to mechanical loading. *Curr Osteoporos Rep* 2011;9:76-82.
9. Suva LJ, Gaddy D, Perrien DS, Thomas RL, Findlay DM. Regulation of bone mass by mechanical loading: microarchitecture and genetics. *Curr Osteoporos Rep* 2005;3:46-51.
10. Ducher G, Prouteau S, Courteix D, Benhamou CL. Cortical and trabecular bone at the forearm show different adaptation patterns in response to tennis playing. *J Clin Densitom* 2004;7:399-405.
11. Vandamme K, Holy X, Bensidhoum M, Deschepper M, Logeart-Avramoglou D, Naert I, Duyck J, Petite H. Impaired osteoblastogenesis potential of progenitor cells in skeletal unloading is associated with alterations in angiogenic and energy metabolism profile. *Biomed Mater Eng* 2012;22:219-26.
12. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008;42:606-15.
13. Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, Li M, Kobayashi T, Kohno K, Ito M, Takeshita S, Ikeda K. Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metab* 2007;5:464-75.
14. Thompson WR, Rubin CT, Rubin J. Mechanical regulation of signaling pathways in bone. *Gene* 2012;503:179-93.
15. Huang RP, Rubin CT, McLeod KJ. Changes in postural muscle dynamics as a function of age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:B352-7.
16. Knothe Tate ML, Steck R, Forwood MR, Niederer P. In vivo demonstration of load-induced fluid flow in the rat tibia and its potential implications for processes

Figura 2. Producción de óxido nítrico en respuesta a estímulos mecánicos. La aplicación de un flujo pulsátil directamente sobre la membrana celular de células osteoblásticas (HOS-TE85) induce una marcada secreción de óxido nítrico al medio (barras negras), incrementando ésta con la duración del estímulo. Por el contrario, no se detectó óxido nítrico en aquellas células que no fueron estimuladas mecánicamente (barras grises). nmol= nanomoles



17. Price C, Zhou X, Li W, Wang L. Real-time measurement of solute transport within the lacunar-canalicular system of mechanically loaded bone: direct evidence for load-induced fluid flow. *J Bone Miner Res* 2011;26:277-85.
18. Robinson JA, Chatterjee-Kishore M, Yaworsky PJ, Cullen DM, Zhao W, Li C, Kharode Y, Sauter L, Babij P, Brown EL, Hill AA, Akhter MP, Johnson ML, Recker RR, Komm BS, Bex FJ. Wnt/beta-catenin signaling is a normal physiological response to mechanical loading in bone. *J Biol Chem* 2006;281:31720-8.
19. Bonivitch AR, Bonewald LF, Nicolella DP. Tissue strain amplification at the osteocyte lacuna: a microstructural finite element analysis. *J Biomech* 2007;40:2199-206.
20. Batra N, Burra S, Siller-Jackson AJ, Gu S, Xia X, Weber GF, DeSimone D, Bonewald LF, Lafer EM, Sprague E, Schwartz MA, Jiang JX. Mechanical stress-activated integrin alpha5beta1 induces opening of connexin 43 hemichannels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:3359-64.
21. Santos A, Bakker AD, Zandieh-Doulabi B, Blicck-Hogervorst JM, Klein-Nulend J. Early activation of the beta-catenin pathway in osteocytes is mediated by nitric oxide, phosphatidylinositol-3 kinase/Akt, and focal adhesion kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;391:364-9.
22. Zhang Y, Paul EM, Sathyendra V, Davison A, Sharkey N, Bronson S, Srinivasan S, Gross TS, Donahue HJ. Enhanced osteoclastic resorption and responsiveness to mechanical load in gap junction deficient bone. *PLoS ONE* 2011;6:e23516.
23. Malone AM, Anderson CT, Stearns T, Jacobs CR. Primary cilia in bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:301.
24. Malone AM, Anderson CT, Tummala P, Kwon RY, Johnston TR, Stearns T, Jacobs CR. Primary cilia mediate mechanosensing in bone cells by a calcium-independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13325-30.



25. Klein-Nulend J, Bacabac RG, Bakker AD. Mechanical loading and how it affects bone cells: the role of the osteocyte cytoskeleton in maintaining our skeleton. *Eur Cell Mater* 2012;24:278-91.
26. Robling AG, Niziolek PJ, Baldridge LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, Mantila SM, Gluhak-Heinrich J, Bellido TM, Harris SE, Turner CH. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem* 2008;283:5866-75.
27. Galea GL, Sunters A, Meakin LB, Zaman G, Sugiyama T, Lanyon LE, Price JS. Sost down-regulation by mechanical strain in human osteoblastic cells involves PGE2 signaling via EP4. *FEBS Lett* 2011;4:2450-4.
28. Fox SW, Chambers TJ, Chow JW. Nitric oxide is an early mediator of the increase in bone formation by mechanical stimulation. *Am J Physiol* 1996;270:E955-60.
29. Vatsa A, Smit TH, Klein-Nulend J. Extracellular NO signalling from a mechanically stimulated osteocyte. *J Biomech* 2007;40 Suppl 1:S89-95.
30. Papanicolaou SE, Phipps RJ, Fyhrie DP, Genetos DC. Modulation of sclerostin expression by mechanical loading and bone morphogenetic proteins in osteogenic cells. *Biorheology* 2009;46:389-99.
31. Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo X, Weng T, Wang J, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res* 2009;24:1651-61.
32. Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005;280:19883-7.
33. Delgado-Calle J, Riancho JA, Klein-Nulend J. New insights into human SOST mechanotransduction: role of nitric oxide. *J Bone Miner Res* 2012;27 Suppl 1. Disponible en: <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=51d4e88b-f79d-47e2-a15b-134f0c57b52e>.
34. Galea GL, Meakin LB, Sugiyama T, Zebda N, Sunters A, Taipaleenmaki H, et al. Estrogen receptor alpha mediates proliferation of osteoblastic cells stimulated by estrogen and mechanical strain, but their acute down regulation of the Wnt antagonist Sost is mediated by Estrogen Receptor beta. *J Biol Chem* 2013; en prensa.
35. Sunters A, Armstrong VJ, Zaman G, Kypta RM, Kawano Y, Lanyon LE, et al. Mechano-transduction in osteoblastic cells involves strain-regulated estrogen receptor alpha-mediated control of insulin-like growth factor (IGF) I receptor sensitivity to Ambient IGF, leading to phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-dependent Wnt/LRP5 receptor-independent activation of beta-catenin signaling. *J Biol Chem* 2010;285:8743-58.
36. Juffer P, Jaspers RT, Lips P, Bakker AD, Klein-Nulend J. Expression of muscle anabolic and metabolic factors in mechanically loaded MLO-Y4 osteocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E389-95.

## Normas de publicación: Información para los autores

### 1) INFORMACIÓN GENERAL. POLÍTICA EDITORIAL

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (Rev Osteoporos Metab Miner; [www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.es](http://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 desean que evalúen el manuscrito, debiendo justificar también este dato, si bien su manejo será absolutamente confidencial por parte del equipo directivo de la Revista.

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@ibanezplaza.com](mailto:revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezplaza.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](http://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 considerarán 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) PROCESO DE REVISIÓN DE LOS MANUSCRITOS

#### 3.1. Recepción de manuscritos

Una vez que los manuscritos sean recibidos (lo que se confirmará mediante acuse de recibo por la Editorial), se les asignará un número de referencia y serán registrados en la Redacción de la Revista, notificándose al autor responsable de la correspondencia el inicio del proceso de revisión.

#### 3.2. Primera evaluación

El manuscrito será inicialmente evaluado por un miembro del Comité Editorial, quien valorará la adecuación del mismo al contenido de la Revista, y realizará una primera evaluación sobre el cumplimiento de las normas de publicación por parte de los autores. En el caso de importante incumplimiento de las mismas, el manuscrito se devolverá a los autores antes de continuar con el proceso de revisión, solicitándoles que subsanen los errores detectados.

#### 3.3. Revisión por pares

En el caso de que el manuscrito sea adecuado para revisión, o una vez subsanados los errores indicados en el punto anterior, el Comité Editorial solicitará la revisión del manuscrito a dos revisores externos, anónimos, y especialistas reconocidos en la materia sobre la que versa el trabajo. Los manuscritos serán remitidos a los revisores sin incluir los datos de los autores. Por lo tanto, la revisión se hará a doble ciego: ni los dos revisores externos conocerán la identidad de los autores ni éstos conocerán qué revisores han evaluado el manuscrito. La Revista garantizará el cumplimiento estricto del doble anonimato en este proceso.

#### 3.4. Duración del proceso de revisión

La duración del proceso de revisión dependerá del tiempo que tarden los revisores en enviar sus informes. Se solicitará que sean remitidos en el período máximo de 3 semanas. Una vez recibidos los informes, el Comité Editorial valorará los informes de los revisores y los reenviará a los autores, solicitando que observen las sugerencias y que remitan de nuevo el trabajo, con un informe detallado del cumplimiento de las sugerencias en un folio aparte, en el plazo máximo de 15 días.

Una vez recibido el manuscrito con las correcciones efectuadas, se remitirá a los revisores de nuevo para que informen del cumplimiento o no de las sugerencias. Este último paso se solicitará que se realice en el plazo de 72 horas.

#### 3.5. Avance on line

Con el VºBº de los revisores, el manuscrito pasará por una corrección de estilo por parte de la Redacción para proceder a la maquetación por parte de la Editorial, galerada que se enviará al autor de correspondencia para su VºBº final, previo a su publicación como "avance on line" en la web de la Revista. El plazo a los autores para esta última revisión se limitará a 48 horas.

De los manuscritos publicados como "avance on

line” el Comité Editorial decidirá cuáles y en qué momento se publicarán en los distintos números de la Revista, según las necesidades. La Revista se encarga de la traducción al inglés de todos los manuscritos.

Por lo general, el proceso de revisión y publicación se completará en 3 meses, dependiendo, obviamente, del cumplimiento de los plazos marcados por parte de los revisores como de los autores.

#### **4) NORMAS ESPECÍFICAS DE CADA SECCIÓN**

##### **4.1. 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.

##### **4.2. 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.

##### **4.3. 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.

##### **4.4. 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.

##### **4.4.1. 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.

##### **4.4.2. 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.

##### **4.4.3. 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.

#### **5) TRANSMISIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR**

##### **5.1. 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.

##### **5.2. 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.