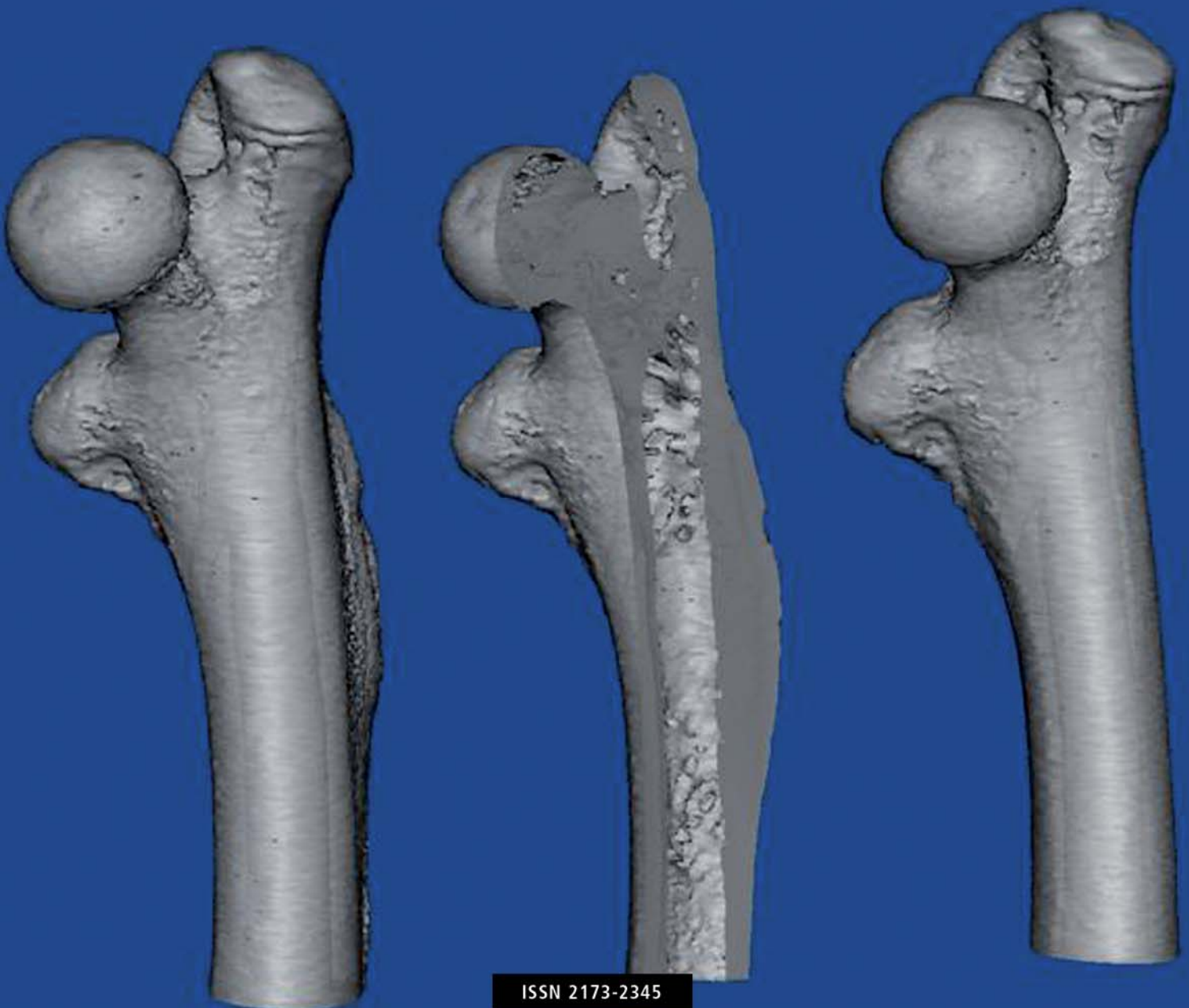


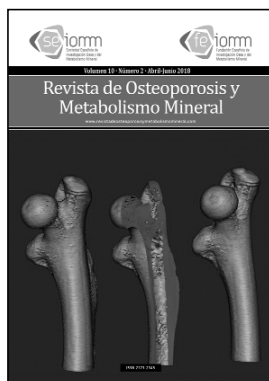
Volumen 10 · Número 2 · Abril-Junio 2018

# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

[www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com](http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com)



ISSN 2173-2345



**Nuestra portada**  
Reconstrucción 3D del fémur próxima de rata no osteoporótica

**Autor:**  
Imagen cedida por el Dr. José R. Cairo Rey, Trabeculae EBT S.L. San Cibrao das Viñas (Ourense)

*Director*

**Manuel Sosa Henríquez**

*Redactora*

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

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

*Presidente*

**Josep Blanch Rubió**

*Vicepresidenta*

**M<sup>a</sup> Jesús Moro Álvarez**

*Secretario*

**Enrique Casado Burgos**

*Tesorero*

**José Ramón Caeiro Rey**

*Vocales*

**Guillermo Martínez Díaz-Guerra**

**Mercedes Giner García**

*Presidente Electo*

**Manuel Naves Díaz**

Velázquez, 94 (1<sup>a</sup> planta)  
28006 Madrid

Telf: +34-625 680 737

Fax: +34-917 817 020

e-mail: [seiommm@seiommm.org](mailto:seiommm@seiommm.org)

<http://www.seiommm.org>

*Edición*



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

Telf. +34-915 538 297

e-mail: [correo@ibanezplaza.com](mailto:correo@ibanezplaza.com)

<http://www.ibanezplaza.com>

*Maquetación*

**Concha García García**

*Traducción inglés*

**David Shea**

ISSN: 2173-2345

Envío de originales:

[romm@ibanezplaza.com](mailto:romm@ibanezplaza.com)

## SUMARIO

Vol. 10 - Nº 2 - Abril-Junio 2018

**61 EDITORIAL**  
**La fractura de cadera en Latinoamérica. ¿Se está aproximando a la experiencia europea de los últimos años?**  
Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ

**63 ORIGINALES**  
**Fracturas osteoporóticas de cadera en adultos mayores en Ecuador 2016**  
López Gavilán E, Chedraui P, Guerrero Franco K, Marriott Blum D, Palacio Riofrío J, Segale Bajaña A

**71 Identificación de potenciales biomarcadores de calcificación vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante el uso de herramientas bioinformáticas de libre acceso**  
Andújar-Vera F, García-Fontana C, Lozano-Alonso S, Morales-Santana S, Muñoz-Torres M, García-Fontana B

**82 Estudio de la base genética de la reducción del Trabecular Bone Score relacionada con los inhibidores de la aromataasa**  
Pineda-Moncusí M, Rodríguez-Sanz M, Servitja S, Díez-Pérez A, Tusquets I, Nogués X, García-Giralt N

**89 Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento de pacientes osteoporóticos. Estudio en la vida real**  
Olmos JM, Arnaiz F, Hernández JL, Olmos-Martínez JM, González Macías J

**96 IMÁGENES DE OSTEOLÓGIA**  
**Síndrome de Gorham**  
Hurtado García R, Nortes Cañizares E, Ruiz Maciá JA, Paredes Martínez ML

**98 REVISIÓN**  
**Utilidad de la tracción preoperatoria en la fractura de cadera**  
Etxebarria-Foronda I, Caeiro-Rey JR

Indexada en las siguientes bases de datos: Scielo, Web of Sciences, IBECs, Scopus, SIIC Data Bases, embase, Redalyc, Emerging Sources Citation Index, Open J-Gate, DOAJ, Free Medical Journal, Google Academic, Medes, Electronic Journals Library AZB, e-revistas, WorldCat, Latindex, EBSCOhost, MedicLatina, Dialnet, SafetyLit, Mosby's, Encare, Academic Keys, ERIH plus, British Library, ROAD.

**Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral** ha sido aceptada para su inclusión en "Emerging Sources Citation Index", la nueva edición de *Web of Sciences* que funciona desde noviembre de 2015. Por ello, los artículos publicados en nuestra revista serán indexados en *Web of Sciences* desde el mismo momento de su publicación.

## Comité Editorial

### **Dra. Teresita Bellido**

Departamento de Anatomía y Biología Celular. Departamento de Medicina, División de Endocrinología. Universidad de Indiana. Facultad de Medicina. Richard Roudebush Centro Médico de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos. Indianápolis, Indiana (Estados Unidos)  
Correo electrónico: tbellido@iupui.edu

### **Dr. Ernesto Canalis**

Director, Centro de Investigaciones del Hueso. Profesor de Ortopedia y de Medicina. Centro de Salud de la Universidad de Connecticut. Farmington, CT (Estados Unidos)  
Correo electrónico: canalis@uchc.edu

### **Dra. Patricia Clark Peralta**

Jefa de la Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Infantil Federico Gómez-Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México (México)  
Correo electrónico: patriciaclark@prodigy.net.mx

### **Dr. Oswaldo Daniel Messina**

Jefe de Reumatología. Hospital Argerich de Buenos Aires. Profesor Asociado de Reumatología y Director de la carrera de post grado en Reumatología. Universidad de Buenos Aires. Director Médico de Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas de Buenos Aires (IRO SRL) (Argentina). Miembro del Board y del Comité de Asesores Científicos de la International Osteoporosis Foundation (IOF)  
Correo electrónico: drosvaldodanielmessina@gmail.com

### **Dra. Lilian I Plotkin**

Departamento de Anatomía y Biología Celular y Centro de Indiana para la Salud Muscoloesquelética. Facultad de Medicina, Universidad de Indiana. Indianápolis, Indiana (Estados Unidos)  
Correo electrónico: lplotkin@iupui.edu

### **Dr. Josep Blanch Rubió**

Unidad de Osteoporosis y de Metabolismo Óseo. Servicio de Reumatología. Departamento de Medicina. Hospital Universitario del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Medicina. Barcelona (España)  
Correo electrónico: JBlanch@parcdesalutmar.cat

### **Dr. Manuel Díaz Curiel**

Ex-Director de la Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma Madrid. Consultor de Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Presidente Honorífico de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) (España)  
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

### **Dr. Adolfo Díez Pérez**

Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM) y Servicio de Medicina Interna, Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. CIBER en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Instituto Carlos III, Barcelona (España)  
Correo electrónico: Adiez@parcdesalutmar.cat

### **Dr. José Antonio Riancho Moral**

Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander (España)  
Correo electrónico: rianchoj@unican.es

### **Metodología, estudio de datos y Estadística:**

#### **Pedro Saavedra Santana**

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Departamento de Matemáticas. Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: pedro.saavedra@ulpgc.es

### **Dr. Manuel Sosa Henríquez (Director)**

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es

### **Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero (Redactora)**

Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Sevilla (España). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: mjgtr@us.es

## SUMMARY Vol. 10 - Nº 2 - April-June 2018

### 61 EDITORIAL

#### **Hip fracture in Latin America. Is it approaching the European experience of recent years?**

Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ

### 63 ORIGINAL ARTICLES

#### **Osteoporotic hip fractures in older adults in Ecuador 2016**

López Gavilánez E, Chedraui P, Guerrero Franco K, Marriott Blum D, Palacio Riofrío J, Segale Bajaña A

#### **71 Using free access bioinformatic tools to identify potential vascular calcification biomarkers in diabetes mellitus type 2 patients**

Andújar-Vera F, García-Fontana C, Lozano-Alonso S, Morales-Santana S, Muñoz-Torres M, García-Fontana B

#### **82 Study of the genetic basis of Trabecular Bone Score reduction related to aromatase inhibitors**

Pineda-Moncusí M, Rodríguez-Sanz M, Servitja S, Díez-Pérez A, Tusquets I, Nogués X, García-Giralt N

#### **89 Monthly versus biweekly calcifediol in the treatment of osteoporotic patients. Study in real life**

Olmos JM, Arnaiz F, Hernández JL, Olmos-Martínez JM, González Macías J

### 96 OSTEOLOGY IMAGES

#### **Gorham Syndrome**

Hurtado García R, Nortes Cañizares E, Ruiz Maciá JA, Paredes Martínez ML

### 98 REVIEW

#### **The usefulness of preoperative traction in hip fracture**

Etxebarría-Foronda I, Caeiro-Rey JR

# La fractura de cadera en Latinoamérica. ¿Se está aproximando a la experiencia europea de los últimos años?

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200001>

**Sosa Henríquez M<sup>1,2</sup>, Gómez de Tejada Romero MJ<sup>3</sup>**

1 Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral- Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Unidad Metabólica Ósea - Hospital Universitario Insular - Las Palmas de Gran Canaria (España)

3 Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla- Sevilla (España)

Correo electrónico: [manuel.sosa@ulpgc.es](mailto:manuel.sosa@ulpgc.es)

La fractura de la extremidad proximal del fémur, más conocida como fractura de cadera (FC), es una fractura por fragilidad u osteoporótica que tiene unas peculiaridades que la hacen única. Por una parte, por su potencial gravedad. En los países occidentales, la FC se produce sobre todo en ancianos, con una edad media de 80 años, quienes tienen una notable comorbilidad<sup>1</sup> y la necesidad de un ingreso hospitalario y una intervención quirúrgica, pues los pacientes que no son intervenidos tienen una mayor mortalidad<sup>2</sup>. Todo ello condiciona la existencia de una importante mortalidad, como ha sido recientemente constatado en varios estudios realizados en España<sup>1,3,4</sup>.

Por otra parte, la FC presenta un comportamiento clínico diferente entre hombres y mujeres. Así, aunque en líneas generales las fracturas por fragilidad siempre son más frecuentes en las mujeres, en el caso de la FC, en los tramos de edad más avanzada, la incidencia llega a ser casi igual entre ambos sexos y en algunos casos mayor entre los hombres<sup>5</sup>, siendo entre ellos mayor la mortalidad<sup>6</sup>. Lo mismo se ha observado en otros países europeos de nuestro entorno y, así, en un estudio realizado en la región de Picardy en Francia, se observó que la mortalidad en la fase aguda, inmediatamente tras la fractura, fue del 8,1% en las mujeres y del 10,2% en los varones. A los 2 años, la mortalidad varón/mujer mostró un cociente 1,94/1<sup>7</sup>.

Otra peculiaridad de la FC estriba en que su presencia como antecedente clínico incrementa notablemente la mortalidad en aquellos pacientes que sufren una segunda FC. Así, en el estudio EPIDOS, realizado en Francia, se constató que en la fase aguda de su ingreso hospitalario la mortalidad para las mujeres era de 112,4 por 1.000 mujeres y año, mientras que si no habían sufrido previamente esa misma fractura la mortalidad era notablemente inferior, 27,3 por 1.000 personas y año<sup>8</sup>.

Varios estudios realizados tanto en España como en otros países europeos han mostrado la tendencia a una estabilización de la incidencia de FC e, incluso, a su descenso<sup>9-13</sup>. Pero también debe tenerse en cuenta que, si bien al calcular la incidencia ésta puede disminuir en cifras absolutas, el número de fracturas ha aumentado, debido probablemente al envejecimiento de la población. Por ejemplo, en Gran Canaria, comparando la incidencia de casos de FC en un período de 5 años separados por 20 años entre sí, aunque la incidencia globalmente mostró una tendencia al descenso, el número de fracturas se duplicó en este período de tiempo<sup>5</sup>; sin embargo, en otras Comunidades Autónomas de nuestro país se ha descrito exactamente lo contrario: un aumento de la incidencia de la FC<sup>14</sup>.

Vistas estas peculiaridades de la FC en nuestro medio es muy interesante observar el comportamiento de la misma en otras poblaciones, con similitudes y diferencias con España, como ocurre en Latinoamérica. En este número, López Gavilánez y cols.<sup>15</sup> publican datos sobre la epidemiología de la FC en Ecuador, tras recoger todos los casos de esta fractura después de una minuciosa búsqueda. Sus datos son similares a los publicados en España hace unos años. Ecuador, como toda Latinoamérica, está observando un aumento de la esperanza de vida y es precisamente en estos países en los que se está produciendo un cambio de la pirámide poblacional, con un aumento de la población anciana, donde se espera un aumento de la incidencia de la FC en los próximos años, tal y como ocurrió en Europa alrededor de 30 años atrás<sup>11</sup>. Quizás la observación de nuestra experiencia y evolución en los últimos años, tanto en la adquisición de medidas preventivas y terapéuticas como en los estudios epidemiológicos que aquí se han ido realizando, pueda servir a los países latinoamericanos para frenar en menos tiempo el previsible y temido incremento de la incidencia de FC, tal y como hemos conseguido en este lado del Atlántico a lo largo de 30 años.

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

### **Bibliografía**

1. Sanz-Reig J, Marín JS, Ferrández Martínez J, Beltrán DO, Martínez López JF, Quesada Rico JA, et al. Prognostic factors and predictive model for in-hospital mortality following hip fractures in the elderly. *Chinese J Traumatol.* 2017;(17).
2. Berry SD, Rothbaum RR, Kiel DP, Lee Y, Mitchell SL. Association of Clinical Outcomes With Surgical Repair of Hip Fracture vs Nonsurgical Management in Nursing Home Residents With Advanced Dementia. *JAMA Intern Med.* 2018;02131.
3. Etxebarria-Foronda I, Mar J, Arrospe A, Ruiz de Eguino J. Mortalidad y costes asociados a la demora del tratamiento quirúrgico por fractura de cadera. *Rev Esp Salud Publica.* 2013;87:639-49.
4. Fernández-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Trincado R, Medrano MJ, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Hip fracture in three elderly populations of central Spain: Data from the NEDICES study. *Intern Emerg Med.* 2014;9(1):33-41.
5. Sosa M, Saavedra P, de Tejada MJG, Navarro M, Cabrera D, Melton LJ. Trends in the incidence of hip fracture in Gran Canaria, Canary Islands, Spain: 2007-2011 versus 1989-1993. *Osteoporos Int.* 2015;26(4):1361-6.
6. Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int.* 2014;25(4):1267-74.
7. Baudoin C, Fardellone P, Bean K, Ostertag-Ezembe A, Hervy F. Clinical outcomes and mortality after hip fracture: A 2-year follow-up study. *Bone.* 1996;18(Suppl 3):149-57.
8. Empana JP, Dargent-Molina P, Bréart G. Effect of Hip Fracture on Mortality in Elderly Women: The EPIDOS Prospective Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(5):685-90.
9. Etxebarria-Foronda I, Mar J, Arrospe A, Esnal-Baza E. Trends in the incidence of hip fractures in women in the Basque country. *Arch Osteoporos.* 2010;5(1-2):131-7.
10. Chevalley T, Guille E, Herrmann FR, Hoffmeyer P, Rapin CH, Rizzoli R. Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991-2000): Reversal of a secular trend. *Bone.* 2007;40(5):1284-9.
11. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2013;22(5):1277-88.
12. Hartholt KA, Oudshoorn C, Zielinski SM, Burgers PTPW, Panneman MJM, van Beeck EF, et al. The epidemic of Hip fractures: Are we on the right track? *PLoS One.* 2011;6(7):1-6.
13. Azagra R, Martín-Sánchez JC, Aguyé A. Europe PMC Funders Group Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. 2016;25(4):1267-74.
14. Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int.* 2006;17(3):464-70.
15. López Gavilanez, E, Chedraui P, Guerrero Franco K, Marriott Blum D, Palacio Riofrio J, Segale Bajaña A. Fracturas osteoporóticas de cadera en adultos mayores en Ecuador 2016. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2018;10(2):63-70.

López Gavilánez E<sup>1</sup>, Chedraui P<sup>2</sup>, Guerrero Franco K<sup>3</sup>, Marriott Blum D<sup>3</sup>, Palacio Riofrío J<sup>4</sup>, Segale Bajaña A<sup>3</sup>

1 Servicio de Endocrinología - Hospital Docente de la Policía Nacional Guayaquil N° 2 - Guayaquil (Ecuador)

2 Instituto de Biomedicina - Universidad Católica Santiago de Guayaquil - Guayaquil (Ecuador)

3 Servicio de Medicina Interna - Hospital Docente de la Policía Nacional Guayaquil N° 2 - Guayaquil (Ecuador)

4 Servicio de Endocrinología - Omni Hospital - Guayaquil (Ecuador)

## Fracturas osteoporóticas de cadera en adultos mayores en Ecuador 2016

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200002>

Correspondencia: Enrique López Gavilánez - Hospital Docente de la Policía Nacional, Guayaquil N° 2 - Avenida de las Américas, s/n y E. Noboa. EC090150 - Guayaquil (Ecuador)

Correo electrónico: [enrique\\_lopezg57@hotmail.com](mailto:enrique_lopezg57@hotmail.com)

Fecha de recepción: 08/12/2017

Fecha de aceptación: 11/04/2018

### Resumen

**Objetivos:** Conocer la incidencia de fracturas de cadera en Ecuador en el 2016, determinando si hubo variaciones por región geográfica, residencia o estacionalidad.

**Materiales y métodos:** Estudio epidemiológico, descriptivo y retrospectivo. Se utilizó el Anuario de Egresos Hospitalarios de Ecuador para determinar el número de personas de 60 ó más años hospitalizadas con fractura de cadera desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2016. Para calcular la incidencia por 100.000 habitantes/año se utilizó como denominador la proyección poblacional ecuatoriana de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) para el año 2016. Se calculó la incidencia estandarizada por edad por el método directo usando 2 poblaciones de referencia: 1) la de 60 ó más años para América Latina elaboradas por el Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (CELADE) en 2016; y 2) con la población de Ecuador del año 2010.

**Resultados:** Un total de 2.054 personas fueron hospitalizadas con diagnóstico de fractura de cadera (1.470 mujeres y 584 hombres) en el 2016. La incidencia anual cruda fue de 123 casos por 100.000 habitantes/año (74,6 por 100.000 hombres/año y 165,8 por 100.000 mujeres/año). La incidencia ajustada por edad aumentó exponencialmente con la edad en ambos sexos, y en mayor magnitud en las mujeres. La incidencia estandarizada con la población de América Latina fue de 165,4 y 80,1 por 100.000/año, en mujeres y hombres respectivamente. La mortalidad intrahospitalaria fue 5,1% y 3,8% en mujeres y hombres, respectivamente.

**Conclusiones:** La incidencia de fracturas de cadera es mayor en mujeres que en hombres, existiendo un aumento exponencial con la edad, siendo más evidente después de los 80 años. No hubo diferencias por región geográfica. En comparación con países desarrollados y otros países de América Latina la incidencia de fracturas de cadera fue más baja en Ecuador.

**Palabras clave:** *fractura de cadera, epidemiología, incidencia, osteoporosis, adulto mayor, Ecuador.*

# Osteoporotic hip fractures in older adults in Ecuador 2016

## Summary

**Objectives:** To ascertain the incidence of hip fractures in Ecuador in 2016, to determine whether there were variations according to geographic region, residence or season of the year.

**Materials and methods:** Epidemiological, descriptive and retrospective study. The Hospital Discharges Yearbook of Ecuador was used to determine the number of people aged 60 or more hospitalized for hip fracture from January 1 to December 31, 2016. To calculate the incidence per 100,000 inhabitants/year, the Ecuadorian population projection of the Economic Commission for Latin America and the Caribbean (CEPAL) was used as a denominator for the year 2016. The incidence standardized by age was calculated by the direct method using 2 reference populations: 1) the one of 60 or more years for America Latina made by the Latin American and Caribbean Demographic Center (CELADE) in 2016; 2) with the population of Ecuador in 2010.

**Results:** In total, 2,054 people were hospitalized with hip fracture diagnosis (1,470 women and 584 men) in 2016. The crude annual incidence was 123 cases per 100,000 inhabitants/year (74.6 per 100,000 men/year and 165.8 per 100,000 women/year). The age-adjusted incidence increased exponentially with age in both sexes. It was greater in women. The standardized incidence with with the population of Latin America was 165.4 and 80.1 per 100,000/year, in women and men respectively. In-hospital mortality was 5.1% and 3.8% in women and men, respectively.

**Conclusions:** The incidence of hip fractures is greater in women than in men, there being an exponential increase with age, more evident after 80 years. There were no differences by geographical region. In comparison with developed countries and other Latin America countries, incidence of hip fractures was lowest in Ecuador.

**Key words:** hip fracture, epidemiology, incidence, osteoporosis, older adults, Ecuador.

## Introducción

Con el incremento de la esperanza de vida en todas las poblaciones del mundo, el número de personas de edad avanzada está aumentando en cada región geográfica. En Ecuador, la proporción de adultos mayores ( $\geq 60$  años) en la población aumentó del 7,2% en el año 2000, al 10,2% en 2016 (de 912.695 a 1.669.800, respectivamente). Se proyecta que para el 2050 esta cifra incrementará al 21% (4.994.082)<sup>1</sup>.

La osteoporosis es a nivel mundial un grave problema de salud, especialmente en poblaciones de edad avanzada. Su principal consecuencia son las fracturas, entre las cuales la de cadera constituye la complicación más severa, pues se asocia con gran morbilidad y mortalidad, estimándose que su incidencia en todo el mundo aumentará de 1,66 millones en 1990 a 6,26 millones en 2050<sup>2</sup>.

La fractura de cadera, aunque es la menos frecuente (20%) de todas las fracturas osteoporóticas<sup>3</sup>, se considera un modelo apropiado para el estudio epidemiológico de la osteoporosis<sup>4</sup>, puesto que los pacientes que la sufren prácticamente siempre ingresan en un hospital para su atención, lo que permite el registro epidemiológico de las mismas<sup>5</sup>.

La mayoría de la información epidemiológica sobre la fractura de cadera de la que disponemos proviene de estudios realizados en poblaciones norteamericanas o europeas, mientras que en América Latina los datos son escasos en relación con los países del hemisferio norte (EE.UU., Europa)<sup>6-12</sup>.

El objetivo principal de este estudio fue conocer las tasas de incidencia de la fractura de cadera –cruda, específicas por edad y sexo, y estandarizada con una población de referencia–, en los adultos de 60 años y mayores en Ecuador en 2016. Un objetivo secundario fue determinar si hay

variaciones en la incidencia por región geográfica, residencia urbana o rural, o época del año en que ocurren las fracturas de cadera.

## Materiales y métodos

La República del Ecuador, está situada en el noroeste de América del Sur y se extiende desde las latitudes 1°N a 4°S. En Ecuador no existe una separación definida de las 4 estaciones como ocurre en los hemisferios norte y sur, y solo tenemos en el año una estación seca y otra de lluvias. Nuestro país tiene diferentes climas: un clima tropical y subtropical en las regiones litoral del Pacífico y oriental (23 a 36°C), y un clima templado y frío (13 a 18°C) en la región andina del centro del país<sup>13</sup>.

En el 2016 la población de Ecuador es de 16.384.534 habitantes, de los cuales 1.669.800 (10,2% de la población total) tienen 60 años y más<sup>1</sup>.

Presentamos un estudio descriptivo y retrospectivo en base a los datos de los egresos hospitalarios registrados en el año 2016 por el Instituto Nacional de Estadística y Censos de Ecuador (INEC)<sup>14</sup>. Se utilizó el Anuario de Egresos Hospitalarios 2016, para extraer la información de las personas de 60 años y mayores hospitalizados con el diagnóstico principal de fractura de cadera desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2016.

El Anuario de Egresos Hospitalarios es parte del Sistema Nacional de Vigilancia realizado anualmente por el INEC<sup>14</sup>, que registra los egresos de todos los hospitales públicos y privados de Ecuador. Los datos extraídos de los registros hospitalarios contienen información relacionada con datos demográficos y administrativos, estado al alta hospitalaria y diagnóstico principal al egreso<sup>14</sup>.

El diagnóstico de fractura de cadera se registró según la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión, modificación clínica (S72.0-S72.1 y S72.2)<sup>15</sup>. Se calcularon las tasas de incidencia cruda y específica de edad y sexo para los grupos de edad 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 y 85 y más años. Para calcular las tasas de incidencia por 100.000 habitantes/año se utilizó como denominador la proyección de la población ecuatoriana por edad y sexo para el 2016 elaborada por la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL)<sup>1</sup>. Calculamos la incidencia estandarizada por edad por el método directo usando 2 poblaciones de referencia: 1) la de 60 ó más años para América Latina elaboradas por el Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (CELADE) - División de Población de la CEPAL, revisión publicada en 2016<sup>1</sup>; y 2) con la población de Ecuador según el censo de población y vivienda de 2010<sup>16</sup>. Los casos se consideraron procedentes de medio urbano o rural según la clasificación de división territorial de Ecuador<sup>17</sup>.

La mayoría de los estudios epidemiológicos utilizan para la estandarización de las tasas de incidencia los datos de poblaciones caucásicas, principalmente de EE.UU. y Europa, o los globales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). América Latina es un crisol de nacionalidades, que comparten una diversidad de climas, origen racial, etnias y características socioculturales. Decidimos utilizar la población de referencia publicada por la CEPAL<sup>1</sup> para América Latina, porque nos aproxima más a las similitudes de las poblaciones de nuestra región. Además, para efectos de comparación, también estandarizamos con la propia población de Ecuador 2010.

La tasa de mortalidad hospitalaria se definió como el número de eventos fatales dividido para el número total de pacientes hospitalizados por fractura de cadera<sup>18</sup>. El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa informático EPIDAT. Versión 4.2 (www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT). Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

Los proyectos que involucren encuestas/investigación y bases de datos bibliográficas de acceso y uso públicos (p. ej., INEC)<sup>14</sup> son excluidos de la necesidad de aprobación por un Comité de Ética en Investigación. Aun así, este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Docente de la Policía Nacional Guayaquil N° 2.

### Resultados

En el año 2016 en Ecuador, la población de adultos de 60 ó más años fue de 1.669.800 habitantes y representa el 10,2% de la población total (n=16.384.534). Durante el año 2016, hubo 183.191 hospitalizaciones entre las personas de 60 años o mayores, de las cuales, 2.054 (1,12%) fueron por fracturas de cadera.

La edad media del total de los casos es 80,7±10,8 (IC 95%: 80,36; 81,2); y separados por sexo 81,5±9,6 años en hombres (IC 95%: 80,7; 82,3) (n=584), y 82,7±8,6 años en mujeres (IC 95%: 82,2; 83,1) (n=1.470).

La incidencia anual cruda de fracturas de cadera en adultos mayores (≥60 años) fue de 123 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 117,7;128,4); 74,6 por 100.000 hombres (IC 95%: 68,7; 80,9) y 165,8 por 100.000 mujeres (IC 95%: 157,4; 174,4) (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de fractura de cadera en adultos mayores en Ecuador 2016

Grupos de edad (años)	Población		Fracturas		Incidencia <sup>a</sup>		Relación mujer/hombre
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres (IC 95%) <sup>b</sup>	Hombres (IC 95%) <sup>b</sup>	
60-64	278.930	261.139	41	38	14,7 (10,5-19,9)	14,6 (10,3-19,9)	1
65-69	199.991	183.813	92	43	46,0 (37,08-56,4)	23,4 (16,9-31,5)	1,9
70-74	156.318	138.828	135	53	86,4 (72,4-102,2)	38,2 (28,7-49,9)	2,26
75-79	113.050	95.486	207	89	183,1 (159-209,8)	93,2 (74,8-114,7)	1,96
80-84	74.727	58.775	302	113	404,1 (359,8-452,4)	192,3 (158,4-231,1)	2,10
≥85	63.808	44.935	693	248	1086,1 (1006,7-1170)	551,9 (485,3-625)	1,96
Total	886.825	782.975	1.470	584	165,8 (157,4-174,4)	74,6 (68,6-80,9)	2,22
IE1 <sup>c</sup>					157,3 (149,2-165,4)	80,1 (73,8-86,9)	1,96
IE2 <sup>d</sup>					166 (159-173)	75 (70-79,3)	2,21

<sup>a</sup>: incidencia por 100.000 habitantes/año; <sup>b</sup>: IC 95% = intervalo de confianza 95%; <sup>c</sup>: incidencia estandarizada para población ≥60 años de América Latina 2016<sup>1</sup>; <sup>d</sup>: incidencia estandarizada para población ≥60 años de Ecuador 2010. Censo de Población y Vivienda Ecuador 2010.



La incidencia de fractura de cadera ajustada por edad estandarizada con la población de América Latina<sup>1</sup> fue de 80,1 por 100.000 hombres (IC 95%: 73,7; 86,9) y 157,3 por 100.000 mujeres (IC 95%: 149,2; 165,4) (Tabla 1), y la incidencia ajustada por edad estandarizada con la población de Ecuador en 2010, fue de 75 por 100.000 hombres (IC 95%: 70-79,3) y 166 por 100.000 mujeres (IC 95%: 159-173) (Tabla 1).

La incidencia específica por edad aumentó significativamente para hombres y mujeres en el grupo de 80 años y más, situación que fue más notable en las mujeres (Figura 1).

La incidencia fue similar en hombres y mujeres de 60-64 años, pero después de esta edad la incidencia era constantemente más elevada en las mujeres (Tabla 1). La incidencia en ambos sexos aumentó en un patrón exponencial con el aumento de la edad, desde 14,6 por 100.000 hombres y 14,7 por 100.000 mujeres en el grupo de edad de 60 a 64 años, a 551,9 por 100.000 hombre y 1.086 por 100.000 mujeres en el grupo de edad 85 años o más (Tabla 1).

En los hombres el número de fracturas aumentó de 38 en el grupo de edad 60-64 años, a 248 en el de 85 años y mayores, un aumento de 6,5 veces; y en las mujeres aumentó de 41 en el grupo de edad 60-64 años a 693 en el de 85 años y mayores, un aumento de 16,9 veces (Figura 2).

En el grupo de 80 ó más años el número de fracturas de cadera fue del 48,4% y 17,6% en mujeres (n=995) y hombres (n=361), respectivamente.

La relación mujer:hombre de la incidencia general fue de 2,22, y fue superior a 1 en todos los grupos de

edad, excepto en el grupo de 60 a 64 años en que fue similar (relación=1); la relación más alta entre mujeres y hombres se encontró en los grupos de 70-74 y 80-84 años (2,3 y 2,1, respectivamente) (Tabla 1).

La edad media de los hombres con fracturas cervicales y pertrocantéricas fue de 81,1±9,7 y 82,5±9,3 años respectivamente, y en las mujeres de 82,6±8,5 y 83,3±8,6 años respectivamente.

Las fracturas de cuello de fémur fueron más numerosas que las pertrocantéricas, 64,8% y 30,48% respectivamente, mientras que las subtrocantéricas apenas llegaron al 4,72%.

El 57% de los casos de fracturas de cadera se atendieron en los hospitales del sector público, el 35,7% en hospitales del sector privado, y 7,15% en hospitales de beneficencia. La duración de la estancia hospitalaria global fue de 8,6±8,3 días (IC 95%: 8,28; 8,99); en hospitales públicos fue de 9,9±8,6 (IC 95%: 9,4; 10,3) (n=1.173) y para los privados, de 7,02±7,9 días (IC 95%: 6,5; 7,5) (n=881).

No hubo diferencias significativas en cuanto al número de fracturas entre las regiones de la costa y andina, 49,03% (n=1.007) y 48,2% (n=990), respectivamente. Mientras que las regiones Amazonía e insular representan solo el 2,58% (n=53) y 0,19% (n=4), respectivamente (Figura 3).

En el último trimestre del año 2016 se produjeron más fracturas de cadera que en los 3 primeros trimestres de éste: 27% vs. 24,7% (p<0,001).

En el área urbana se produjeron más fracturas que en la rural (91,7% vs. 8,3%; p<0,05). Las tasas de mortalidad intrahospitalaria fueron del 5,1% y 3,8% para hombres y mujeres, respectivamente.

Figura 1. Incidencia de fracturas de cadera específicas por edad en Ecuador

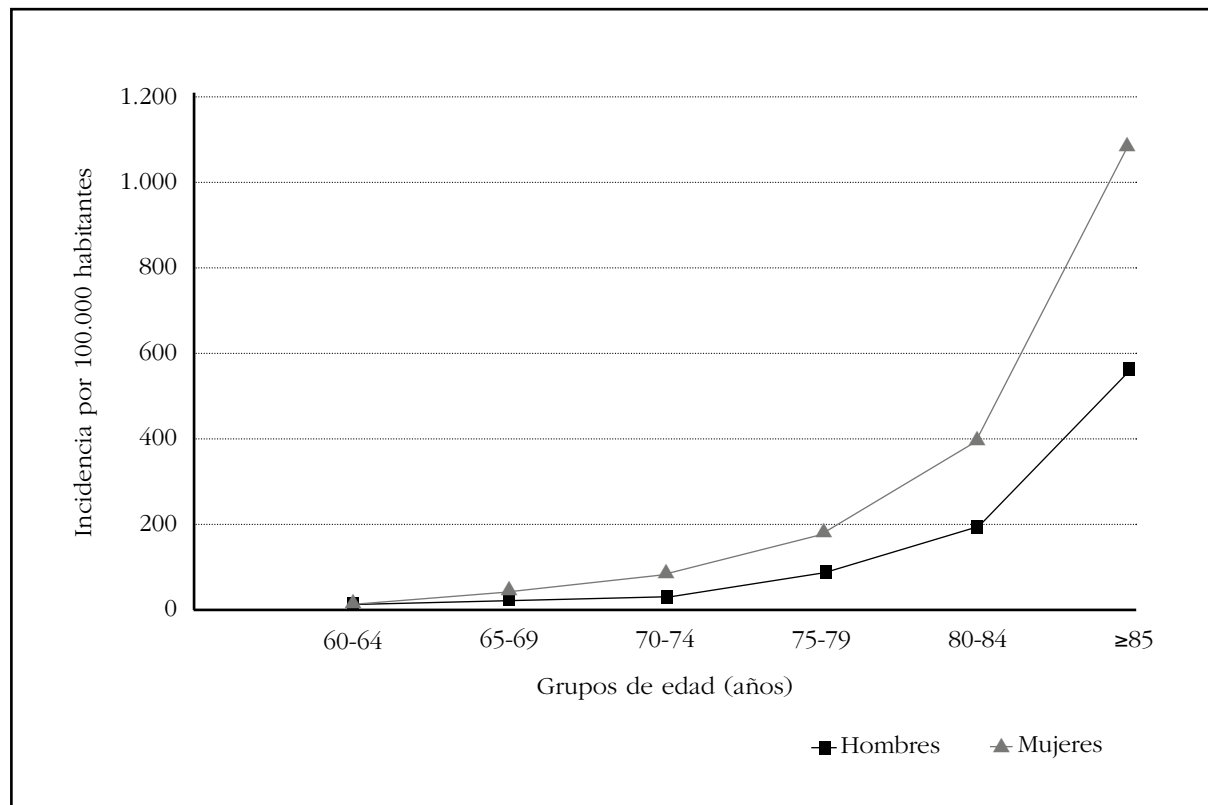


Figura 2. Número de fracturas de cadera por edad en Ecuador

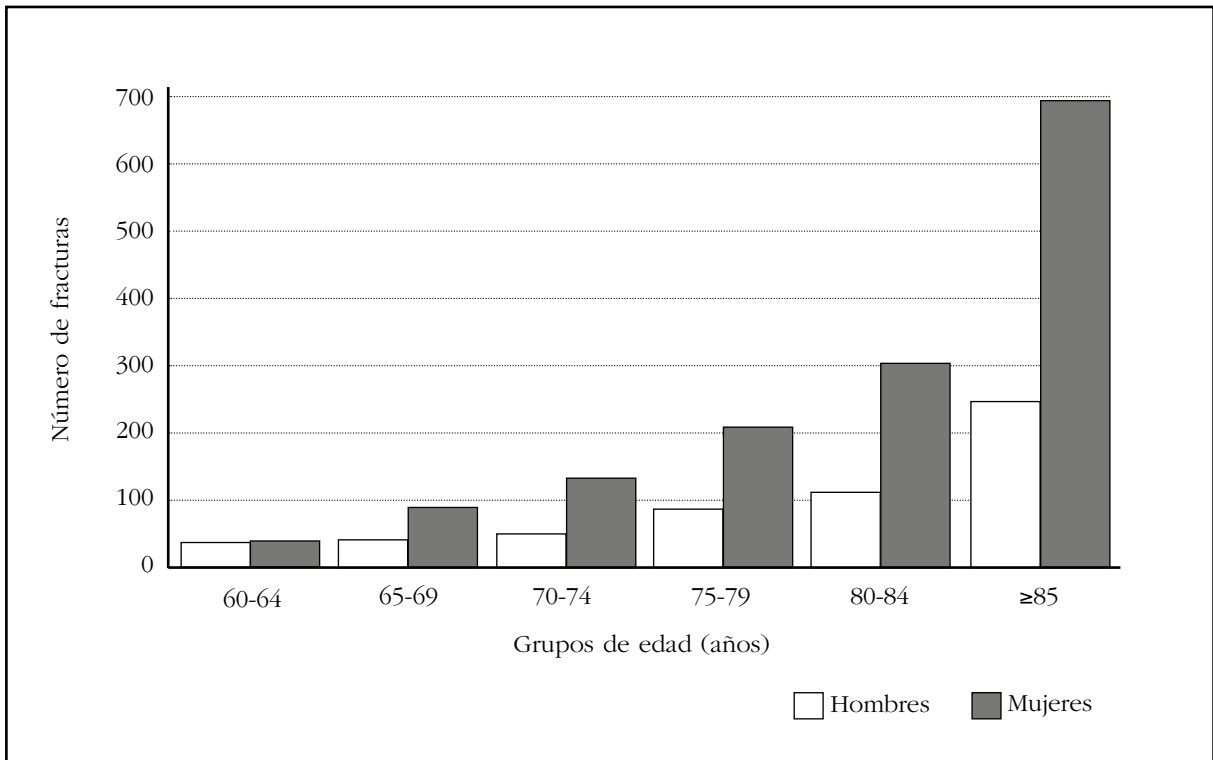
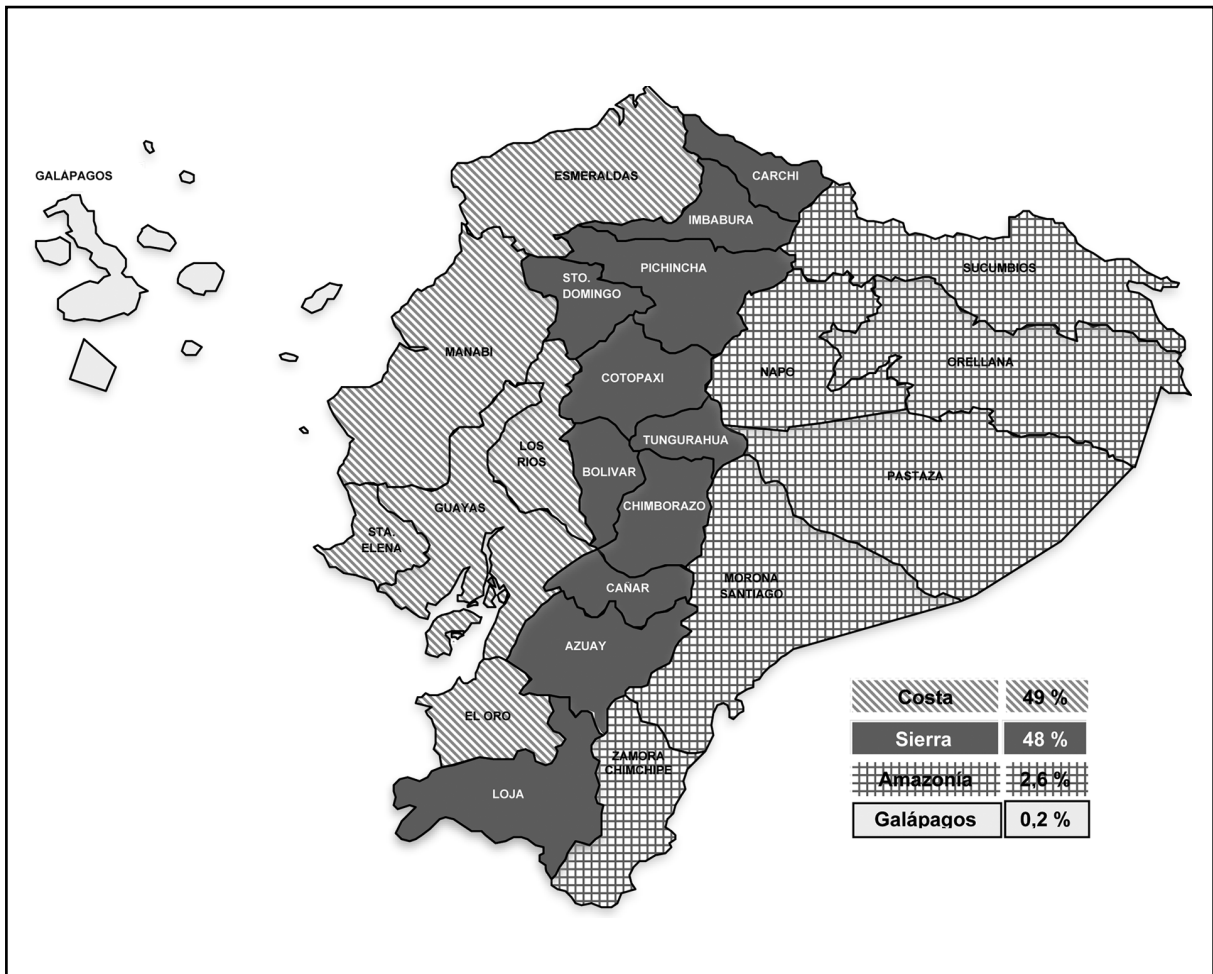


Figura 3. Fracturas de cadera en las diferentes regiones geográficas de Ecuador



## Discusión

En el siglo XXI la mayoría de las fracturas de cadera ocurrirán en los países en vía de desarrollo, y los mayores incrementos ocurrirán en los países de Asia y América Latina<sup>19</sup>. La esperanza de vida está aumentando en todos los países de América Latina, presagiando un aumento de la importancia de la osteoporosis como problema de salud pública. Ecuador también está inmerso en una transición epidemiológica y demográfica, con un número creciente de adultos mayores y un aumento en la esperanza de vida. En Ecuador la esperanza de vida al nacer en ambos sexos aumentó de 72 años en 1990 a 76 años en 2015, siendo mayor este aumento en las mujeres que en los hombres (79 *vs.* 74 años, respectivamente)<sup>1</sup>. En el año 2000, la proporción de adultos mayores en nuestra población era 7,2%, y aumentó a 10,2% en 2016. Por lo que es de esperar que el número de fracturas asociadas con el envejecimiento y la osteoporosis (fractura de cadera y otras) aumente<sup>1</sup>.

La fractura de cadera es la complicación más grave de la osteoporosis y es la que usualmente se utiliza a nivel mundial como modelo para efectuar estudios epidemiológicos<sup>4</sup>. Los países de América Latina tienen un origen histórico común (invasión y colonización por europeos), así como similitudes en el origen racial (mestizaje), clima, desarrollo económico, social y cultural, que nos identifica como un verdadero subcontinente. Estas particularidades también se ven reflejadas en las tendencias epidemiológicas de las enfermedades de distribución mundial, como es la osteoporosis. Por ejemplo, si se considera las tasas específicas de etnia, la población de hispanos en los EE.UU. estaría en la categoría de bajo riesgo con relación a la población caucásica<sup>5</sup>.

Existe gran variación geográfica en la incidencia de fracturas de cadera a través de continentes, así como entre diferentes regiones de un mismo país<sup>20</sup>. En promedio las tasas de fractura de cadera estandarizadas por edad son más altas en Norteamérica y Europa, seguido por Asia, Medio Oriente, Oceanía, América Latina y África<sup>2</sup>. Hay un gradiente norte-sur en estudios europeos, y también se observan más fracturas en el norte de los EE.UU. que en el sur<sup>19,20</sup>. Estas variaciones demuestran que factores demográficos, geográficos, ambientales y étnicos desempeñan un rol importante en la epidemiología de la fractura de cadera<sup>2</sup>. En América Latina también existen diferencias entre los distintos países de la región, e incluso entre regiones de cada país<sup>6</sup>.

En un estudio reciente de tendencia de la incidencia de fractura de cadera desde 1999 a 2016 realizado en nuestro país<sup>22</sup>, se informa de que un marcado aumento anual de las tasas de fractura de cadera se observó predominantemente entre los residentes de la región costera, superando esas tasas en la región de los Andes en 2016. Sin embargo, en el estudio actual no se demuestran diferencias significativas en la distribución geográfica de la frecuencia de fracturas de cadera entre las regiones de la costa y andina en 2016. Es de anotar que el grupo etario con el que se realizó este estudio es diferente (60 *vs.* 65 años), lo que estimamos explicaría esta discrepancia.

De los estudios que disponemos sobre la epidemiología de la osteoporosis en América Latina, se puede colegir que existe en general una incidencia de fracturas de cadera menor que la de los países desarrollados<sup>6</sup>. Algunos de estos estudios basados en la población produjeron cifras de incidencia entre 263,6 y 304,5 fracturas por 100.000 personas de 50 ó más años. Mientras que otros basados en datos de hospitales informaron valores entre 40 y 362 fracturas por 100.000 personas de 50 ó más años<sup>6-8,26</sup>. El país con incidencia más elevada es Perú, seguido de Brasil y Argentina. Aquellos con las incidencias más bajas son Venezuela y Ecuador<sup>6,11</sup>. En nuestro estudio la cifra de incidencia en adultos de 60 y más años se incrementa con relación a un estudio previo<sup>11</sup>, aunque sigue estando entre los más bajos de la región y muy por debajo si lo comparamos con los del hemisferio norte<sup>5</sup>. Según la clasificación de Kanis *et al.*, Ecuador estaría entre los países de bajo riesgo<sup>5</sup>. En un estudio previo del 2005 realizado en nuestro país<sup>11</sup> se informó de una incidencia anual sustancialmente menor (49,5 por 100.000) que la descrita en el presente estudio. Dado el diferente diseño (población adultos  $\geq 50$  años), dicho trabajo no es directamente comparable con el nuestro; además de que existe una diferencia de 11 años respecto al presente.

Aunque la mayoría de los estudios en América Latina han mostrado tasas de fractura de cadera más bajas que las encontradas en la población de los EE.UU., Canadá y Europa, estos resultados pueden deberse a la selección de la población estudiada, diferencias en la expectativa de vida de las poblaciones<sup>1</sup>, diferencias en la definición de los casos, y a otros factores metodológicos<sup>6</sup>.

Se ha descrito una variación estacional en la incidencia de fractura de cadera, siendo más alta en los meses de invierno<sup>27</sup>. Se ha reportado que cambios en las condiciones meteorológicas podrían explicar estas diferencias estacionales<sup>27</sup>. En efecto, una caída –usualmente desde su propia altura– es el mecanismo subyacente de la fractura de cadera en la mayoría de los casos, y esto sería favorecido por las malas condiciones climatológicas (estación lluviosa y/o clima frío y húmedo). Otro mecanismo implicado, es la alteración del metabolismo de la vitamina D y la absorción del calcio que se produce durante los meses de invierno, aunque sería menos probable en el corto plazo. Ecuador no tiene estación de invierno similar a la de los países nórdicos, y la estación lluviosa se inicia en el mes de enero y termina en abril. No tenemos explicación para el predominio de las fracturas en los 3 últimos meses del año en el presente estudio. En Ecuador se ha descrito un estado de déficit de vitamina D en la población tanto en residentes de la costa como de la región andina, lo que podría ser un factor contribuyente a la incidencia encontrada en este estudio<sup>28,29</sup>, pero esta evidencia no necesariamente estaría relacionada con la estacionalidad en la que se produjeron la mayoría de las fracturas. Una limitación es, tal vez, el corto periodo de estudio, lo cual dificulta investigar cambios temporales tanto en la tendencia, así como en la estacionalidad

de las fracturas de cadera. En estudios posteriores debería analizarse la influencia de las condiciones meteorológicas en esta distribución estacional.

Si bien es cierto que en la región andina de nuestro país los hábitos de vestido y el clima frío<sup>13</sup> condicionan una menor exposición a la luz del sol, no se encuentran diferencias por región en la frecuencia con que ocurren fracturas de cadera (costa *vs.* Andes).

Globalmente, las tasas de fractura de cadera son mayores en mujeres que en hombres, con una razón promedio de aproximadamente 2:1<sup>3,21</sup>, lo cual está en concordancia con nuestros datos en los que encontramos en promedio una relación 2:1.

Se ha descrito una menor incidencia de fractura de cadera en la población rural<sup>30</sup>; puesto que las fracturas de cadera requieren atención médica inmediata y, en la mayoría de los casos, un procedimiento quirúrgico, sería muy raro que algún habitante rural que sufra una fractura de cadera no recibiera atención hospitalaria. Esto estaría en concordancia con nuestros resultados, en los que la proporción de fracturas de cadera en el área rural es menor que en la urbana (8,3% *vs.* 91,7%, respectivamente), y se observan resultados similares en otros países<sup>31</sup>. Se ha atribuido como una posible causa que su estilo de vida más activo físicamente puede protegerlos contra la osteoporosis y las fracturas<sup>31</sup>. No obstante, es de anotar que la distancia usualmente alejada de los centros urbanos, la disponibilidad del transporte, o la carencia de personal sanitario especializado puede ser un factor limitante para la atención a estos pacientes en las áreas rurales.

Existen datos discrepantes en la literatura sobre la proporción fractura cervical/fractura pertrocantérea. Para algunos autores esta relación varía ampliamente, mientras que para otros son aproximadamente iguales y juntas comprenden más del 90% de las fracturas del fémur proximal<sup>2</sup>. En nuestro estudio el número de fracturas de cuello femoral es mayor que el de las pertrocantéricas en todos los grupos de edad, 64,8% y 30,5% respectivamente, mientras que las subtrocantéricas apenas llegan al 4,72%. Es probable que esto dependa fundamentalmente del tipo de población estudiada, puesto que en algunos estudios previos la edad promedio de los sujetos con fracturas trocantéricas es mayor que la de los casos con fracturas cervicales<sup>7,11</sup>. Sin embargo, los resultados del presente estudio no avalan esta afirmación, pues nosotros no encontramos diferencias en la edad promedio entre los casos con fractura de cuello de fémur y la de otros sitios. No tenemos explicación para el predominio de las fracturas de cuello femoral reportadas en el presente estudio, pero se ha descrito que estas fracturas parecen ser más sensibles a los efectos de la nutrición, y a factores socioeconómicos y ambientales.

Las diferencias encontradas en los días de estancia hospitalaria son, probablemente, debido a la estructura del sistema de atención médica general y a las prácticas de atención de la fractura de cadera en los distintos países. En nuestra cohorte fueron algo más cortos (8,6±8,5 días) que los reportados en otros estudios (11-16 días)<sup>32</sup>.

La mortalidad asociada con las fracturas de cadera es substancial, con tasas reportadas de 16% a 23% dentro del 1 año después del evento<sup>3,23</sup>. El riesgo de mortalidad parece ser mayor en hombres que en mujeres. En hombres, las tasas de mortalidad general en 1 año oscilan entre 18% y 31%<sup>3</sup>. Esta disparidad en las tasas fue confirmada por una revisión sistemática del exceso de mortalidad al año posterior a la fractura de cadera<sup>24</sup>. En América Latina, entre el 17 y el 37% de los pacientes con fractura de cadera mueren en el año siguiente a la fractura<sup>6</sup>. En este estudio, la tasa de mortalidad intrahospitalaria por fractura de cadera fue de 5,1% en hombres y 3,8% en mujeres, lo que está en el rango reportado en otros estudios<sup>11,23,25</sup>.

Los autores reconocen que, dado la naturaleza del diseño, el presente estudio presenta algunas limitaciones que deben ser destacadas. En primer lugar, el número de casos podría estar subestimado si los pacientes hubieron sido tratados fuera de un hospital. Sin embargo, esta eventualidad es poco probable, puesto que se estima que prácticamente el 100% de las fracturas de cadera son atendidas en hospitales<sup>5</sup>. En Ecuador, el número de pacientes tratados fuera de un hospital después de una fractura de cadera es indeterminado.

En segundo lugar, también es posible que algunos casos hayan sido atendidos fuera de su residencia habitual por haberse producido la fractura en otro lugar. Esto constituye un sesgo impredecible e inevitable, pero por razones de probabilidad no debe ser significativo. Otros casos pueden haber sido trasladados a otra región, lo cual es probable por las condiciones en que se encuentren las vías de comunicación con las regiones vecinas.

Tercero, el diseño de este estudio no permite identificar el mecanismo desencadenante de la fractura, ni la presencia de una fractura previa. La comorbilidad de la fractura de cadera no fue estudiada en este trabajo, por lo que no podemos inferir el impacto de éstas en la mortalidad.

Pese a estas limitaciones debemos destacar que la principal fortaleza del presente estudio es que se obtuvo la información de fuentes oficiales que se actualizan cada año y que recogen datos de todos los hospitales públicos y privados de todo el país, por lo que se les atribuye una gran confiabilidad.

En resumen, en nuestro estudio observamos que el número e incidencia de fracturas de cadera aumentó con la edad en ambos sexos y este aumento fue mayor en las mujeres. Este incremento es consistente con patrones descritos en la mayoría de las poblaciones donde hay una predominancia femenina, un aumento exponencial con la edad y no hubo diferencias por región geográfica.

Debido al envejecimiento de la población en Ecuador, es de esperar que el número de fracturas de cadera aumente considerablemente entre las personas de 80 ó más años. Datos epidemiológicos precisos y actualizados son esenciales para diseñar estrategias de prevención y tratamiento de la osteoporosis y su consecuencia más temida, la fractura de cadera, en nuestro país.

**Financiación:** Este trabajo no ha recibido ningún auspicio por organizaciones públicas, privadas ni persona alguna.

**Conflictos de interés:** Los autores declaramos que no existen conflictos de intereses financieros o personales con otras personas u organizaciones que pudieran influenciar de manera inadecuada la realización del trabajo.

**Declaración:** Las opiniones expresadas por los autores son de su exclusiva responsabilidad.

## Bibliografía

- Estimaciones y proyecciones de población total, urbana y rural, y económicamente activa. América latina. Ecuador. Revisión 2016. Disponible en <http://www.cepal.org/es/temas/proyecciones-demograficas/estimaciones-proyecciones-poblacion-total-urbana-rural-economicamente-activa>. Consultado el 20 junio de 2017.
- Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation. *Indian J Orthop.* 2011;45(1):15-22.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15(11):897-902.
- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006;367(9527):2010-8.
- Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C. IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239-56.
- Morales-Torres J, Gutierrez-Urena S. Osteoporosis Committee of Pan-American League of Associations for Rheumatology. The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int.* 2004;15(8):625-32.
- Morosano M, Masoni A, Sanchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1339-44.
- Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Ramírez E, Salmerón J, Kanis JA, et al. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: A population-based study. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):2025-30.
- Wittich A, Bagur A, Mautalen C, Cristofari A, Escobar O, Carrizo G, et al. Epidemiology of hip fracture in Tucuman, Argentina. *Osteoporos Int.* 2010;21(11):1803-7.
- Jaller-Raad JJ, Jaller-Char JJ, Lechuga-Ortiz JA, Navarro-Lechuga E, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Barranquilla, Colombia, and the development of a Colombian FRAX model. *Calcif Tissue Int.* 2013;93(1):15-22.
- Orces CH. Epidemiology of hip fractures in Ecuador. *Pan Am J Public Health.* 2009;25(5):438-42.
- Dinamarca-Montecinos JL, Améstica-Lazcano G, Rubio-Herrera R, Carrasco-Buvinic A, Vásquez A. Hip fracture. Experience in 647 Chilean patients aged 60 years or more. *Rev Med Chil.* 2015;143(12):1552-9.
- Clima del Ecuador. Disponible en <http://www.enecuador.com/clima.php> consultado en 20 mayo 2017.
- Camas y Egresos Hospitalarios. Disponible en <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios>. Consultado el 20 de junio 2017.
- World Health Organization. 2007. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>. Consultado 20 junio 2017.
- Base de Datos-Censo de Población y Vivienda 2010. <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/base-de-datos-censo-de-poblacion-y-vivienda-2010/>. Consultado 10 marzo 2018.
- Clasificador Geográfico Estadístico 2016 - Esquema de Codificación de la División Política Administrativa del País. Disponible en <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/clasificador-geografico-estadistico-dpa/>. Consultado 20 junio 2017.
- Greenberg R.S, Daniels S.R, Glanders W.D. Medidas epidemiológicas. Capítulo 2. En: *Medical epidemiology*, 3rd edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2001. Versión traducida al español páginas 24-25; 3ª edición. México: Editorial El Manual Moderno, SA de CV; 2002.
- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359(9319):1761-7.
- Cheng SY, Levy AR, Lafaire KA, Guy P, Kuramoto L, Sobolev B. Geographic trends in incidence of hip fractures a comprehensive literature review. *Osteoporos Int.* 2011;22(10):2575-86.
- Cauley JA, Chalhoub D, Kassem AM, Fuleihan Gel-H. Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(6):338-51.
- Orces CH, Gavilanez EL. Increasing hip fracture rates among older adults in Ecuador: analysis of the National Hospital Discharge System, 1999-2016. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):109.
- Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA.* 2009;302(14):1573-9.
- Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int.* 2009;20(10):1633-50.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone.* 2003;32(5):468-73.
- Riera-Espinoza G. Epidemiology of osteoporosis in Latin America 2008. *Salud Publica Mex.* 2009;51(Suppl 1):S52-5.
- Bischoff-Ferrari H, Orav J, Barrett J, Baron J. Effect of seasonality and weather on fracture risk in individuals 65 years and older. *Osteoporos Int.* 2007;18(9):1225-33.
- Maldonado G, Paredes C, Guerrero R, Ríos C. Determination of Vitamin D Status in a Population of Ecuadorian Subjects. *ScientificWorldJournal.* 2017;2017:3831275.
- Orces CH. Vitamin D Status among Older Adults Residing in the Littoral and Andes Mountains in Ecuador. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:545297.
- Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM, Seeman E, Pasco JA, Kotowicz MA. Fracture rates lower in rural than urban communities: the Geelong Osteoporosis Study. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56(6):466-70.
- Chevalley T, Herrmann FR, Delmi M, Stern R, Hoffmeyer P, Rapin CH, et al. Evaluation of the age-adjusted incidence of hip fracture between urban and rural areas: the difference is not related to the prevalence of institutions for the elderly. *Osteoporos Int.* 2002;13:113-8.
- Neuman MD, Rosenbaum PR, Ludwig JM, Zubizarreta JR, Silber JH. Anesthesia technique, mortality, and length of stay after hip fracture surgery. *JAMA.* 2014;311(24):2508-17.

**Andújar-Vera F<sup>1</sup>, García-Fontana C<sup>1</sup>, Lozano-Alonso S<sup>3,4</sup>, Morales-Santana S<sup>3,5</sup>, Muñoz-Torres M<sup>2,3,6</sup>, García-Fontana B<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria Andalucía Oriental-Alejandro Otero (FIBAO) - Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA) - Granada (España)

<sup>2</sup> Unidad de Metabolismo Óseo, UGC Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Campus de la Salud - Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA) - Granada (España)

<sup>3</sup> Área temática CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) - Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) - Instituto de Salud Carlos III - Madrid (España)

<sup>4</sup> Servicio de Angiología y Cirugía Vascular - Hospital Universitario Campus de la Salud - Granada (España)

<sup>5</sup> Servicio de Proteómica - Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria Andalucía Oriental-Alejandro Otero (FIBAO) - Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA) - Granada (España)

<sup>6</sup> Departamento de Medicina - Facultad de Medicina - Universidad de Granada - Granada (España)

## Identificación de potenciales biomarcadores de calcificación vascular en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 mediante el uso de herramientas bioinformáticas de libre acceso

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200003>

Correspondencia: Beatriz García Fontana - Unidad de Metabolismo Óseo, UGC Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Campus de la Salud - Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA) - Avda. Doctor Olóriz, 16 - 18012 Granada  
Correo electrónico: bgfontana@fibao.es

Fecha de recepción: 23/11/2017

Fecha de aceptación: 28/01/2018

*Trabajo remitido como prestación por la beca FEIOMM de Investigación Clínica 2017.*

### Resumen

**Objetivos:** Identificación de potenciales biomarcadores implicados en procesos de calcificación vascular para avanzar en el diagnóstico y tratamiento de esta patología en sus estadios subclínicos.

**Métodos:** Se trata de un trabajo experimental en el que se incluyeron 5 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) con enfermedad arterial periférica e isquemia crítica. Se realizó una extracción proteica e identificación del proteoma mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas (LC-MS/MS) de secciones de arteria femoral calcificada. Las proteínas identificadas fueron analizadas a través de *gene ontology* y comparadas con otras proteínas específicas de patologías vasculares relacionadas mediante la base de datos DisGeNET.

Mediante el programa informático *Cytoscape* se analizó la red de funciones biológicas de las proteínas seleccionadas para su clasificación en base a la patología en la que están implicadas.

**Resultados:** Se identificaron 530 proteínas en las muestras analizadas con funciones mayoritariamente de unión a calcio y catalítica. 37 de ellas fueron comunes en otras patologías vasculares relacionadas.

La exploración de las redes biológicas de las 37 proteínas identificadas, dio lugar a la identificación de 2 potenciales marcadores específicos de calcificación vascular en procesos ateroscleróticos, como la proteína mitocondrial de choque térmico de 10 kDa, y la subunidad flavoproteica de la succinato deshidrogenasa.

**Conclusiones:** Existe una importante expresión de proteínas implicadas en procesos de mineralización ósea en tejido vascular calcificado, sugiriendo la existencia de mecanismos moleculares comunes entre la regulación ósea y vascular. El uso de herramientas bioinformáticas sugiere la implicación de la proteína de choque térmico de 10 kDa mitocondrial y la subunidad flavoproteica de la succinato deshidrogenasa como posibles biomarcadores de calcificación vascular en pacientes con DM2, aunque son necesarios estudios adicionales que confirmen esta hipótesis.

**Palabras clave:** *diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, calcificación vascular, biomarcadores, proteómica, bioinformática.*

# Using free access bioinformatic tools to identify potential vascular calcification biomarkers in diabetes mellitus type 2 patients

## Summary

**Objectives:** Identify potential biomarkers involved in vascular calcification processes to improve DM2 diagnosis and treatment in its subclinical stages.

**Methods:** This experimental study included 5 patients suffering diabetes mellitus type 2 (DM2) with peripheral arterial disease and critical ischemia. Protein extraction and identification of the proteome were carried out using liquid chromatography and mass spectrometry (LC-MS/MS) of calcified femoral artery sections. The identified proteins were analyzed through gene ontology and compared with other specific proteins of related vascular pathologies through the DisGeNET database. Cytoscape software analyzed the network of biological functions of the proteins selected for classification based on the disease in which they are involved.

**Results:** 530 proteins were identified in the analyzed samples with functions mainly of calcium binding and catalytic. 37 of them were common in other related vascular pathologies. The exploration of the biological networks of the 37 proteins identified, led to the identification of 2 potential specific markers of vascular calcification in atherosclerotic processes, such as 10-kDa thermal shock mitochondrial protein, and the flavoprotein subunit of succinate dehydrogenase.

**Conclusions:** There is significant expression of proteins involved in processes of bone mineralization in calcified vascular tissue, suggesting the existence of common molecular mechanisms between bone regulation and vascular. The use of bioinformatics tools suggests the involvement of the mitochondrial 10 kDa heat shock protein and the subunit of the succinate dehydrogenase as potential biomarkers of vascular calcification in patients with DM2, although additional studies are needed to confirm this hypothesis.

**Key words:** *diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease, vascular calcification, biomarkers, proteomics, bioinformatics.*

## Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es un importante problema de salud pública a nivel mundial que afecta a una gran parte de la población. Se predice un aumento de los casos de DM2 en todo el mundo, pudiendo llegar a afectar a más de 300 millones de personas en 2025<sup>1</sup>. La DM2 está relacionada con diversas complicaciones, siendo las cardiovasculares una de las principales causas de mortalidad de esta enfermedad<sup>2</sup>. Dentro de estas complicaciones, la isquemia crónica de miembros inferiores debido a procesos ateroscleróticos es una de las complicaciones vasculares más frecuentes en los pacientes con DM2, existiendo una prevalencia de presencia de placas calcificadas en miembros inferiores que puede alcanzar el 44,6% en esta población<sup>3</sup>. Varios estudios revelan que la DM2 es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) en hombres y mujeres<sup>4,5</sup>. El desarrollo de estas complicaciones vasculares está determinado por la presencia de factores de riesgo comunes en DM2 como la obesidad, hiperglucemia crónica, resistencia a la insulina, dislipidemia y estados de inflamación y oxidación entre otros. Sin embargo, solo algunos de los pacientes con DM2 desarrollarán estas complicaciones vasculares mientras que otros, a pesar de presentar los mismos factores de riesgo, no sufrirán eventos cardiovasculares durante el curso de la enfermedad. Esto sugiere que la ruta que vincula la disglucemia y la ECV no está bien establecida, siendo necesario el estudio

en profundidad de los factores implicados en el desarrollo de la ECV asociada a la DM2. Existen evidencias que han mostrado un proceso de regulación de la calcificación vascular semejante a la mineralización ósea, sugiriendo una conexión entre alteraciones del metabolismo óseo y del sistema vascular.

En este contexto, la identificación de nuevos biomarcadores implicados en el desarrollo de las complicaciones vasculares en pacientes con DM2 puede ser de gran importancia para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de esta población, así como para diseñar nuevas estrategias preventivas y terapéuticas que impidan el desarrollo de eventos cardiovasculares, reduciendo de esta forma la morbi-mortalidad de los pacientes diabéticos.

El análisis proteómico es un enfoque libre de hipótesis que integra las influencias genéticas y epigenéticas mediante el examen de los perfiles de expresión de proteínas, y no está limitado por conocimientos previos. La mayoría de estudios de búsqueda de biomarcadores se han realizado a nivel sérico, debido a su fácil obtención mediante técnicas no invasivas. Sin embargo, existen proteínas que no se liberan al torrente sanguíneo sino que se expresan de forma específica en los tejidos afectados, no pudiéndose, por tanto, detectar mediante estudios proteómicos de suero. Por ello, el objetivo de este estudio consiste en la identificación de potenciales biomarcadores de ECV en tejido vascular calcificado de pacientes con DM2 mediante el uso de técnicas proteómicas. Una de

las principales limitaciones en estudios de este tipo es la obtención de muestras tisulares procedentes de sujetos sanos, o de pacientes sin complicaciones asociadas, lo que dificulta mucho la realización de un estudio comparativo del perfil proteico entre casos y controles para la identificación de proteínas implicadas en la patología de estudio. La introducción de herramientas bioinformáticas en el ámbito científico en los últimos años ha ayudado a solventar estas limitaciones. La bioinformática es crucial para combinar información de múltiples fuentes y para generar nuevo conocimiento a partir de los datos existentes. Tiene, además, el potencial de simular la estructura, función y dinámica de los sistemas moleculares, entre otras utilidades, y es, por tanto, útil en la formulación de hipótesis que orienten el trabajo experimental.

En este estudio se aplican diferentes herramientas bioinformáticas que nos permiten obtener una gran cantidad de información publicada de forma gratuita *online*. De esta forma, se ha utilizado un clasificador según determinadas características de las proteínas identificadas, como su función molecular, proceso biológico o su comportamiento como componente celular, lo que nos ha permitido estudiar las proteínas en su conjunto, y su proporción según estas características en los sujetos de estudio.

Por otro lado, la utilización de repositorios de proteínas identificadas como biomarcadores de distintas patologías potencialmente relacionadas con la calcificación de la arteria femoral nos permite establecer nexos proteicos entre distintas patologías, así como identificar proteínas específicas de la patología de estudio.

La aplicación de estas herramientas, permite, por tanto, profundizar en el conocimiento de las vías implicadas en las patologías vasculares, ofreciendo, al mismo tiempo, una orientación experimental dirigida para la identificación de potenciales biomarcadores implicados en los procesos ateroscleróticos de la arteria femoral.

## Material y métodos

### Población de estudio

Nuestro trabajo experimental incluyó 5 sujetos de estudio. Los pacientes incluidos en el estudio son pacientes diagnosticados con DM2 según los criterios de la *American Diabetes Association* (2011). El criterio de inclusión de la enfermedad arterial periférica fue la presencia de isquemia crítica con indicación de amputación mayor de miembro inferior por no ser candidatos a revascularización o porque ésta ha fracasado. Los criterios de isquemia crítica según la recomendación nº 16 del documento de consenso sobre enfermedad arterial periférica, TASC II [1], son: dolor isquémico persistente y recidivante en reposo que exige analgesia con opiáceos durante al menos 2 semanas; úlceras o gangrena en pie o en dedos de los pies; presión arterial sistólica en tobillo menor de 50 mmHg o presión sistólica en dedo del pie menor de 30 mmHg; cronicidad con exclusión de la isquemia aguda.

Los pacientes procedían del Hospital Universitario Campus de la Salud de Granada y fueron evaluados en el Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard. Todos los pacientes eran de raza blanca, con niveles séricos normales de calcio y fósforo y sin enfermedades de riñón, hígado, gastrointestinales o enfermedades del tiroides. Todos ellos recibían medicación para la DM2, incluyendo metformina, sulfonilureas, insulina o una combinación de estos fármacos.

Se obtuvieron muestras de tejido vascular procedente de la arteria femoral con presencia de calcificación. Las muestras fueron inmediatamente criopreservadas tras su extracción. Todas las muestras utilizadas para el estudio fueron gestionadas por el Biobanco del Sistema de Salud Público Andaluz (SSPA Biobanco) del Hospital Universitario San Cecilio, de acuerdo con los procedimientos del Biobanco aprobados por el Comité de Ética para la Investigación Biomédica de Andalucía.

Todos los sujetos incluidos en el estudio firmaron la aceptación y la comprensión del consentimiento informado. El estudio se realizó con la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitario San Cecilio y conforme a las directrices éticas relevantes para la investigación humana y animal recogida en la declaración de Helsinki.

### Estudio proteómico

#### Extracción proteica

Las muestras correspondientes a 45 secciones de tejido de la arteria femoral fueron homogeneizadas a 4°C tras la adición de 500 µL de tampón de extracción de proteína soluble (20 mM Tris-HCl pH 7,6, 10 mM NaCl, 0,5 mM deoxicolato de sodio, 1 mM EDTA, 4% SDS, 30% glicerol, 5 mM PMSF, 200 mM DTT, benzonasa -1µL/10 mL de tampón-). Las muestras se centrifugaron durante 15 minutos a 6.000 r.p.m. y 4°C y se recogió el sobrenadante que representa la fracción citosólica de las células donde se encuentran las proteínas solubles. Estas muestras se conservaron a -80°C hasta su procesamiento posterior para el análisis proteico.

#### Procesamiento de la muestra

Las muestras congeladas se enviaron para su análisis en la Unidad de Proteómica de los Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación (SCAI) de la Universidad de Córdoba. Una vez descongeladas, las muestras se concentraron por ultrafiltración utilizando una columna de centrifugado Amicon Ultra-0.5 Centrifugal Filter de 3kDa. Los extractos de proteína se limpiaron mediante electroforesis SDS-PAGE 1D al 10% de poliacrilamida. Para ello, las muestras se cargaron sobre el gel concentrador, al que se le aplicó un voltaje de 100 V hasta que el frente de electroforesis alcanzó el gel separador. El ensayo se detuvo cuando el extracto de proteína había entrado 1 cm en el gel separador. El gel fue teñido con azul de *Commasie*, y posteriormente se realizó el corte y extracción de las bandas del gel que se mantuvieron en agua hasta la digestión.



Para la digestión proteica, las porciones de gel se conservaron en bicarbonato de amonio (BA) 200 mM/ acetonitrilo al 50% durante 15 minutos, con posterior incubación durante 5 minutos en acetonitrilo al 100%. La proteína se mantuvo en condiciones reductoras mediante la adición de DTT 20 mM en BA 25 mM, y fue incubada durante 20 minutos a 55°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, con la posterior alquilación de los grupos tioles libres por adición de iodoacetamida 40 mM en BA 25 mM durante 20 minutos en oscuridad. Posteriormente, las porciones de gel se lavaron dos veces en BA 25 mM. La digestión proteolítica se realizó mediante la adición de tripsina (Promega, Madison, Wisconsin, EE.UU.) a 12,5 ng/μL de enzima en BA 25 mM, y se incubó a 37°C durante la noche. La digestión de proteínas se detuvo mediante la adición de ácido trifluoroacético a una concentración final del 1%, y las muestras digeridas fueron finalmente secadas mediante *SpeedVac*.

#### *Análisis por Espectrometría de Masas/Masas acoplada a nano-Cromatografía Líquida (nLC-MS/MS)*

La Nano-LC se realizó en un nano UPLC Dionex Ultimate 3000 (Thermo Scientific) con una columna Acclaim PepMap100, C18, 3 μm, 100 Å, 75 μm i.d. x 50 cm, nanoViper (Thermo Scientific). La mezcla de péptidos se cargó previamente en una precolumna de Acclaim Pepmap de 300 μm x 5 mm (Thermo Scientific) en acetonitrilo al 2%/trifluoroacético 0,05% durante 5 min a un flujo de 5 μL/min. La separación del péptido se realizó a 40°C para todas las carreras. Los tampones de elución fueron: tampón A (0,1% de ácido fórmico en agua) y tampón B (20% de acetonitrilo y 0,1% ácido fórmico). Las muestras se eluyeron a un flujo de 300 nL/min con el siguiente gradiente: 4-35% de B durante 120 minutos; 35-55% de B durante 6 minutos; 55-90% de B durante 3 minutos, seguido de 8 minutos de lavado con B al 90% y re-equilibración de 15 minutos al 4% de B. El tiempo total de la cromatografía fue de 150 minutos.

Los cationes de péptido eluidos se convirtieron en iones de fase gaseosa por ionización mediante nano electrospray y se analizaron en un espectrómetro de masas, Thermo Orbitrap Fusion (Q-OT-qIT, Thermo Scientific) operado en modo positivo. El escaneo de reconocimiento de los precursores de péptidos de 400 a 1500 m/z fue realizado a 120.000 FWHM de resolución con el objetivo de conteo de  $4 \times 10^5$  iones. La espectrometría de masas en tándem se realizó por aislamiento a 1,2 Da con el cuadrupolo, la fragmentación CID con energía de colisión normalizada de 35 y análisis MS de escaneo rápido en la trampa iónica. El objetivo de recuento de iones AGC se ajustó a  $2 \times 10^5$  y el tiempo máximo de inyección fue de 300 ms. Sólo aquellos precursores con estado de carga de 2-5 se muestrearon para MS/MS. La duración de exclusión dinámica se fijó en 15 s con una tolerancia de 10 ppm alrededor del precursor seleccionado y sus isótopos y activando la selección de precursores monoisotópicos.

#### *Identificación de proteínas*

Los datos brutos se procesaron utilizando el paquete informático Proteome Discoverer (versión

2.1.0.81, Thermo Scientific). Los espectros MS/MS se buscaron con el motor SEQUEST™6 (Thermo Fisher Scientific) enfrentándolos a una base de datos de Uniprot\_Homosapiens\_dateofanalysis (www.uniprot.org). Se realizó una digestión triptica teórica de los péptidos, se introdujo carbamido-metilación de cisteínas como modificación post-traducciona fija y oxidación de metionina como modificación post-traducciona variable. La tolerancia de la masa de los precursores fue de 10 ppm y los iones del producto se registraron con una tolerancia de 0,1 Da. Las coincidencias espectrales de los péptidos, fueron validadas utilizando un filtro basado en valores q a un 1% FDR (*False Discovery Rate*) obteniendo una lista de proteínas identificadas en cada una de las muestras procesadas (Proteome Discoverer).

#### **Análisis de datos mediante herramientas bioinformáticas**

##### *Análisis por ontología de genes (GO)*

El recurso de ontología de genes (*gene ontology*) es una importante iniciativa de la bioinformática que tiene por objetivo estandarizar la representación de atributos de proteínas entre especies y bases de datos<sup>7</sup>. El sistema en línea proporciona un vocabulario de términos para describir características de los productos génicos y los datos de anotación de productos génicos de los miembros del consorcio GO, así como herramientas para ingresar y procesar estos datos. Cada proteína se caracteriza en términos de tres ontologías: función molecular, componente celular y el proceso biológico involucrado<sup>8</sup>. Utilizando la base de datos GO (<http://www.geneontology.org>) y el análisis Onto-Express, los genes involucrados se clasificaron con el fin de obtener una visión general de las funciones potenciales de los genes expresados correspondientes a las proteínas identificadas en el estudio.

##### *Análisis por comparación de patologías*

Las proteínas identificadas en este estudio fueron enfrentadas con las proteínas ya descritas en otras patologías vasculares con una posible relación con la calcificación vascular de la arteria femoral. Esta información fue obtenida gracias a la base de datos DisGeNET (<http://www.disgenet.org>) que contiene una de las mayores colecciones de genes y variantes asociados a enfermedades humanas, disponible públicamente<sup>9</sup>. Las patologías desde las que se obtuvo la información fueron: *Carotid Stenosis*, UMLS CUI: C0007282; *Supravalvular aortic Stenosis*, UMLS CUI: C0003499; *Aortic Valve Stenosis*, UMLS CUI: C0003507; *Esophageal Stenosis*, UMLS CUI: C0014866; *Laryngostenosis*, UMLS CUI: C0023075; *Mitral Valve Stenosis*, UMLS CUI: C0026269; *Pulmonary Valve Stenosis*, UMLS CUI: C0034194; *Pyloric Stenosis*, UMLS CUI: C0034194; *Aortic Calcification*, UMLS CUI: C1096249; *Calcification of Mitral Valve*, UMLS CUI: C0919718; *Aortic Valve Calcification*, UMLS CUI: C0428791; *Renal Artery Stenosis*, UMLS CUI: C0035067 y *Vascular Calcification*, UMLS CUI: C0342649. La visualización de estas proteínas se llevó a cabo utilizando la herramienta *Cytoscape*<sup>10</sup>.

*Análisis por interacción proteína-proteína y redes funcionales*

Para investigar las relaciones directas (físicas) y/o indirectas (funcionales) entre genes identificados, se utilizó la herramienta de búsqueda para la recuperación de genes interactuantes (STRING) en bases de datos para analizar la red funcional (<http://string.embl.de>)<sup>11</sup>. La base de datos STRING proporcionó una puntuación para cada interacción gen-gen, que se calcula como la probabilidad conjunta de las probabilidades de los diferentes canales de evidencia (interacción de proteínas, fusión, coexpresión, etc.), corrigiendo la probabilidad aleatoria de observar una interacción. Una puntuación de base de datos alta significó que había alta evidencia experimental o predicha, para la interacción gen-gen funcional. Por lo tanto, se construyó una red asociada funcional sobre la base del perfil de expresión de las proteínas identificadas en el presente estudio.

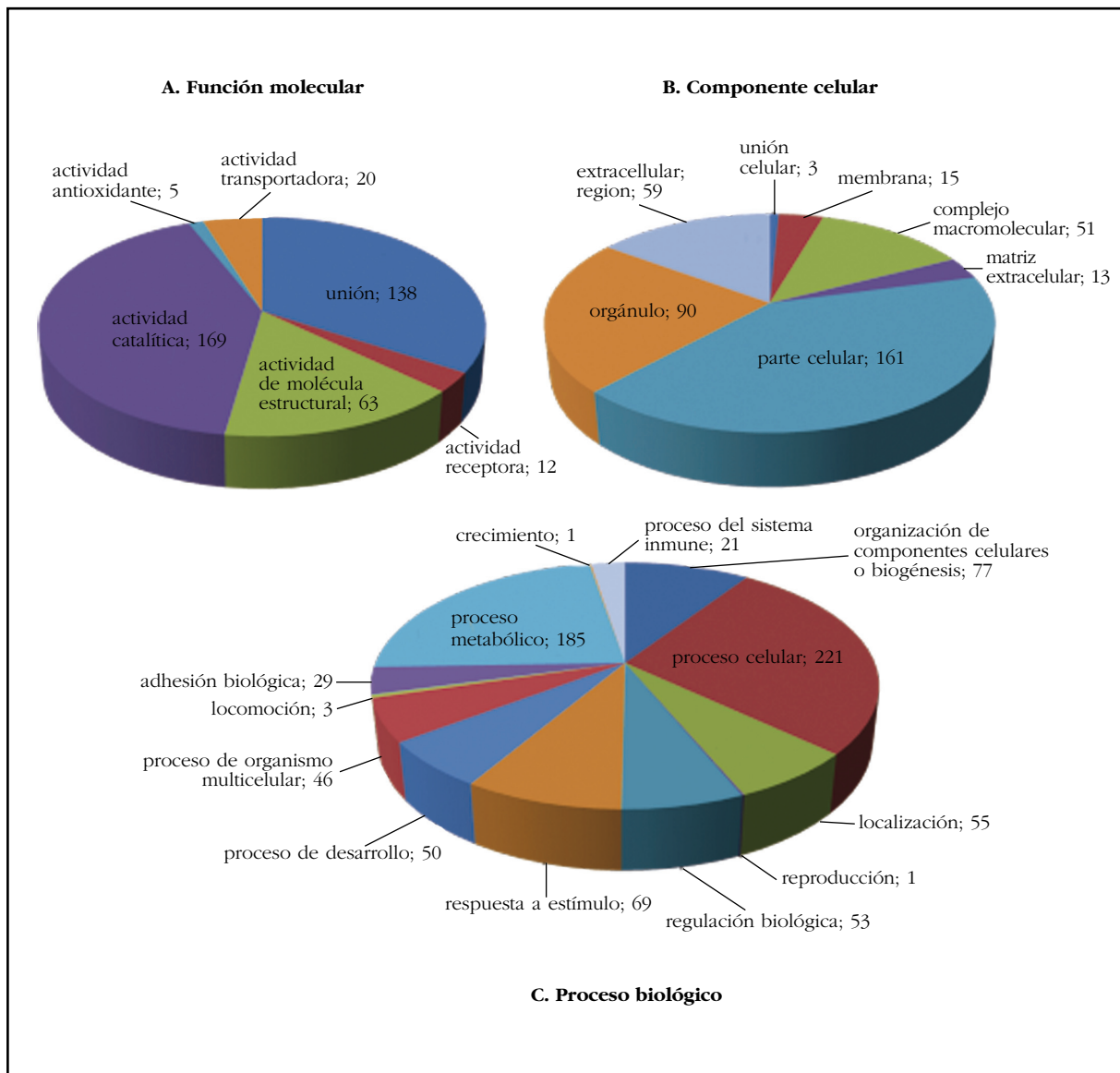
**Resultados**

**Ontología de genes**

Se identificaron 530 proteínas procedentes de las muestras procesadas ( $p < 0,05$ ; valor  $q = 0$ ). Todas las proteínas identificadas fueron clasificadas utilizando las anotaciones de ontología de genes y agrupadas en los tres grupos funcionales: procesos biológicos, componentes celulares y funciones moleculares (Figura 1).

El análisis de la ontología de genes mostraba que las dos funciones moleculares más comunes en la selección realizada fueron funciones relacionadas con actividad catalítica (GO:0003824) y con unión (GO:0005488). En cuanto al análisis del componente celular, el más frecuente fue el de porción celular (GO:0044464), seguido de orgánulo (GO:0043226) y región extracelular (GO:0005576); como procesos biológicos destacaron los relacionados con procesos celulares (GO:0009987), procesos metabólicos (GO:0008152) y organización o biogénesis de componentes celulares (GO:0071840).

Figura 1. Clasificación proteica basada en ontología de genes según funciones moleculares (A), componente celular (B) y proceso biológico (C)



En la tabla 1 se muestra la clasificación principal según GO de las proteínas que han sido identificadas clasificadas en clases proteicas. Cabe destacar una elevada proporción de proteínas de unión a calcio.

### Comparación de proteínas

De las 530 proteínas identificadas en el estudio proteómico, 37 proteínas coincidieron con proteínas ya descritas en patologías vasculares, algunas de las cuales eran reincidentes en distintas patologías vasculares (Tabla 1). Estas proteínas se seleccionaron como candidatas para realizar un estudio de su red biológica con el objeto de conocer su relación con la calcificación vascular en la arteria femoral (Figura 2).

### Redes funcionales

Las 37 proteínas de interés dieron como resultado una red funcional extensa donde se observa un núcleo que representa la calcificación de la arteria

femoral donde confluyen numerosas proteínas que forman parte además, de otras patologías relacionadas (Figura 3).

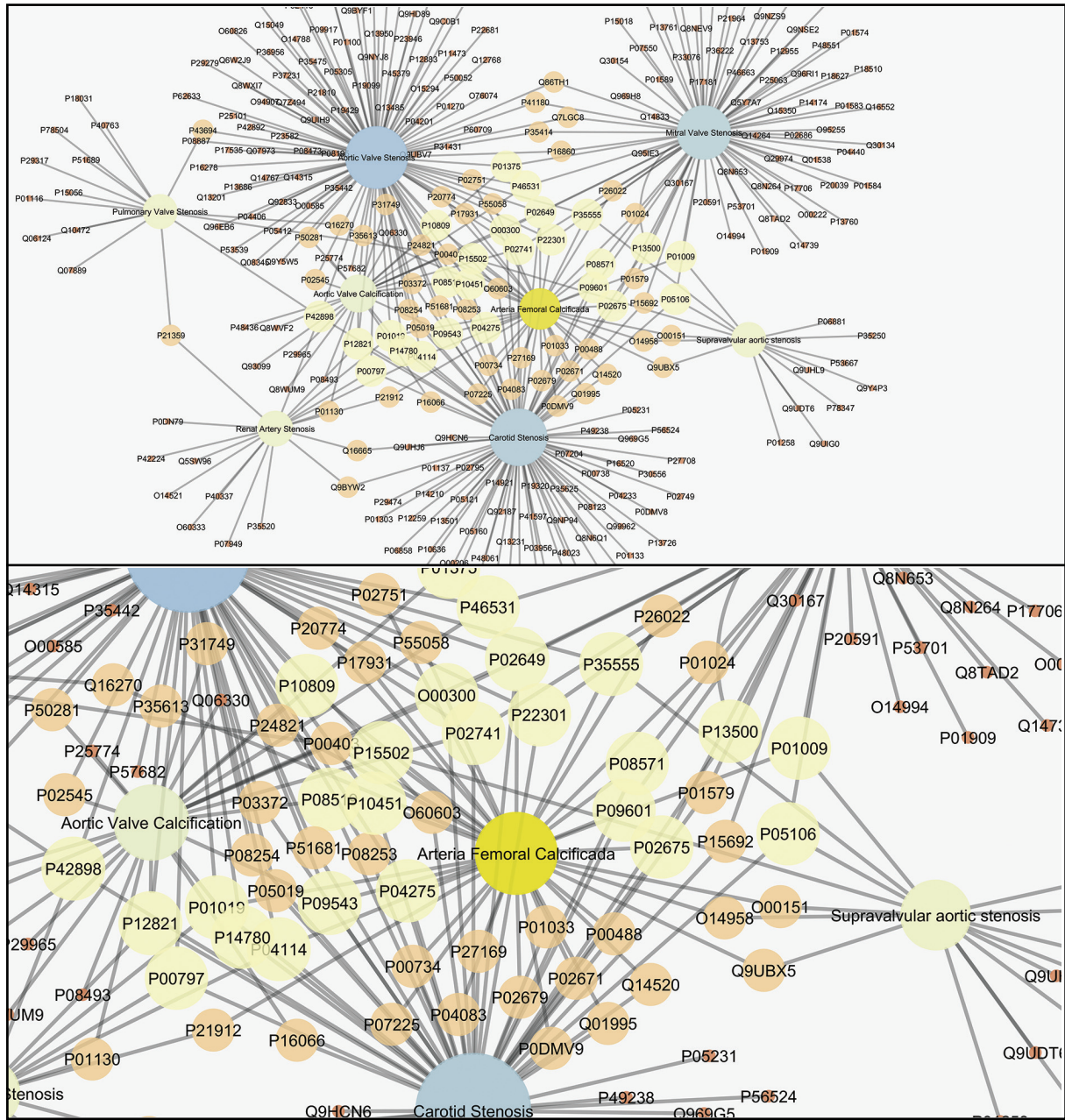
A esta primera red funcional, se añadieron 5 proteínas más, relacionadas con la red inicial (Figura 4). La adición de este segundo nivel permitió encontrar dos de las cinco proteínas incluidas en la red como posibles biomarcadores específicos de calcificación de arteria femoral, al no encontrarse en el resto de patologías relacionadas estudiadas.

Estas dos proteínas fueron además identificadas en nuestro análisis proteómico (subunidad flavoproteica de la succinato deshidrogenasa (SDHA, P31040); proteína de choque térmico de 10 kDa, mitocondrial (HSP1, P61604), expresándose en las muestras de pacientes con calcificación de la arteria femoral. Por tanto, fueron las seleccionadas como las dos primeras candidatas para comenzar su estudio en mayor profundidad.

Tabla 1. Clasificación de las proteínas por Clases según GO

Clase proteica	ID Clase	Cantidad	%
Proteína reguladora/adaptadora del receptor transmembrana	PC00226	1	0,2
Proteína de almacenamiento	PC00210	2	0,4
Proteína de unión celular	PC00070	3	0,6
Ligasa	PC00142	8	1,6
Chaperona	PC00072	9	1,8
Isomerasa	PC00135	9	1,8
Molécula de adhesión celular	PC00069	11	2,2
Liasa	PC00144	12	2,4
Proteína de tráfico de membrana	PC00150	12	2,4
Factor de transcripción	PC00218	12	2,4
Proteína estructural	PC00211	12	2,4
Proteína de defensa/inmunidad	PC00090	13	2,7
Receptor	PC00197	13	2,7
Proteína de matriz extracelular	PC00102	15	3,1
Transportadora	PC00227	16	3,3
Proteína de unión a calcio	PC00060	17	3,5
Proteína de transferencia/portadora	PC00219	17	3,5
Transferasa	PC00220	22	4,5
Unión a ácido nucleico	PC00171	31	6,3
Molécula de señalización	PC00207	31	6,3
Oxido-reductasa	PC00176	34	6,9
Modulador enzimático	PC00095	37	7,6
Hidrolasa	PC00121	48	9,8
Proteína citoesquelética	PC00085	61	12,4

Figura 2. Visualización de los nexos proteicos entre diversas patologías vasculares relacionadas, mediante *Cytoscape*



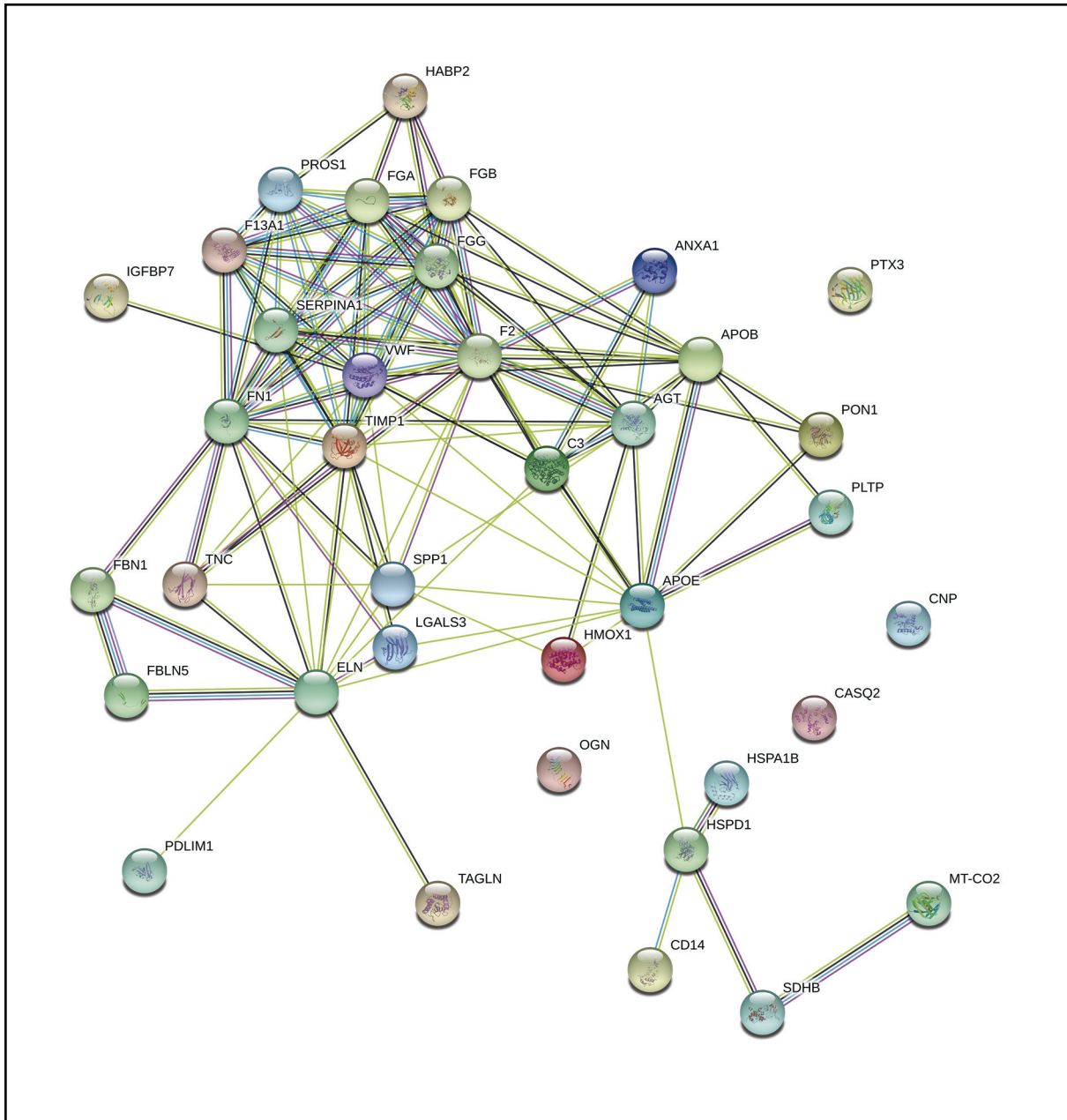
**Discusión**

La DM2 actualmente representa un grave problema de salud ya que afecta a una gran proporción de la población. Los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de desarrollar diversas complicaciones, principalmente eventos cardiovasculares que representan la principal causa de mortalidad de esta enfermedad. La probabilidad de desarrollar complicaciones vasculares en esta población depende de una serie de factores tradicionales y otros que no se conocen completamente. La identificación de nuevos factores involucrados en estos trastornos puede facilitar el diagnóstico temprano de los sujetos de alto riesgo antes de que se produzcan daños irre-

versibles. El objetivo del presente estudio fue la identificación de proteínas en tejido vascular que podrían estar relacionadas con procesos de calcificación vascular y, por tanto, con un mayor riesgo cardiovascular en sujetos con DM2.

Los estudios de identificación de biomarcadores a nivel proteómico presentan una elevada complejidad debido a la gran cantidad de proteínas y vías implicadas en las diferentes patologías, la interacción entre proteínas, las diferencias proteicas dependiendo del tejido de estudio, los elevados costes tecnológicos, entre otros. Todo ello, además de la gran cantidad de datos a procesar que se generan en estos estudios, dificulta, en

Figura 3. Red funcional de las 37 proteínas identificadas mediante *nLC-MS/MS* en muestras de arteria femoral calcificada de pacientes con DM2, descritas previamente en patologías vasculares



muchas ocasiones, la identificación de biomarcadores reales de una determinada patología. A todo esto hay que sumar la dificultad de obtener muestras tisulares procedentes de sujetos controles para poder realizar un estudio comparativo entre los diferentes grupos de estudio.

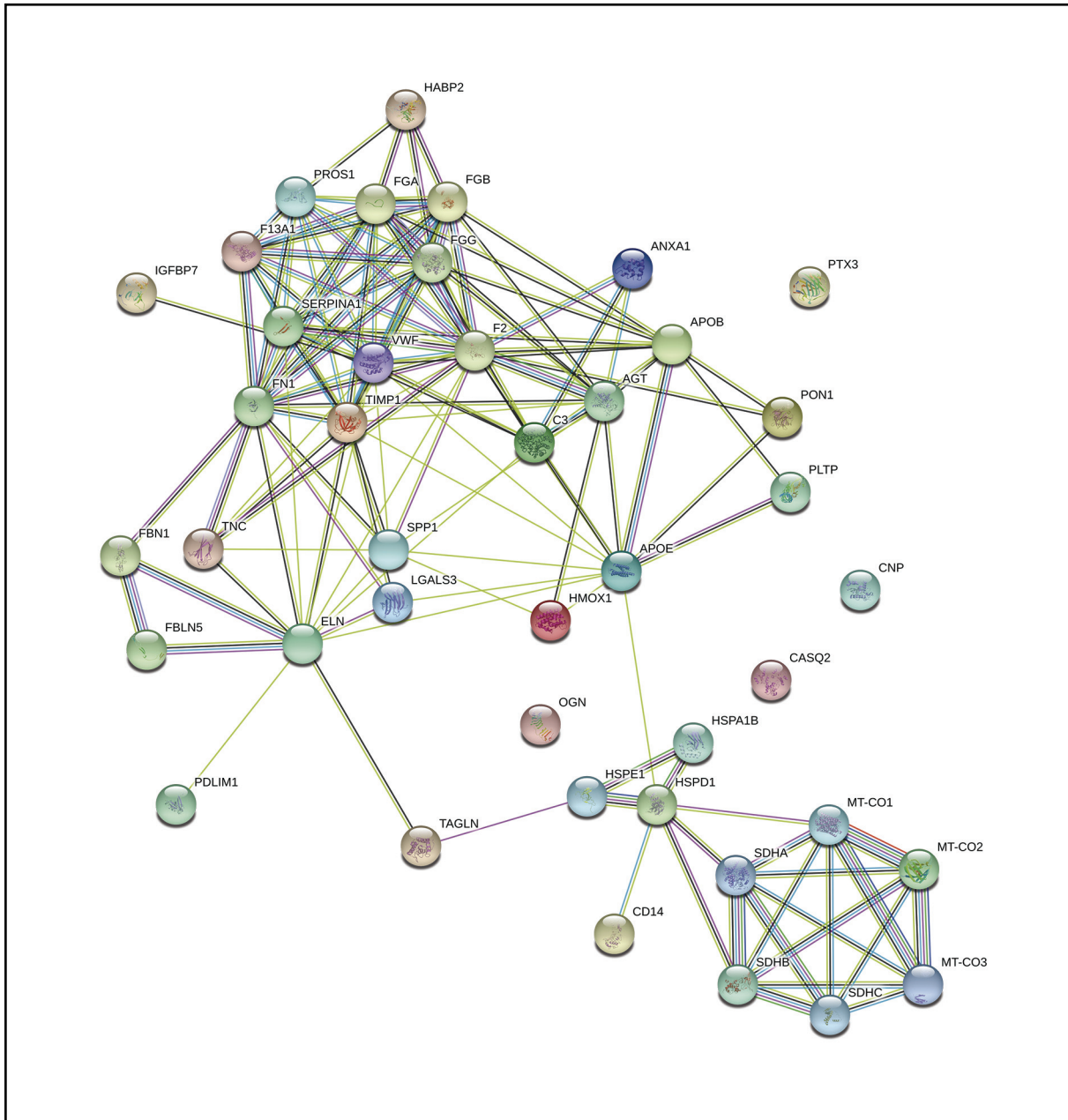
El uso de herramientas bioinformáticas permite, en gran medida, solventar muchos de los inconvenientes que se plantean en los estudios de identificación de biomarcadores. El uso de estas herramientas facilita el estudio, la comparación y la correlación de datos hallados experimentalmente; la predicción de dominios, estructuras y relaciones filogenéticas de las secuencias examinadas; el desarrollo de algoritmos y estadística necesario para la comprensión de la información biológica, interconectan-

do información desde diferentes enfoques. La información aportada por estas herramientas permite, además, una orientación del trabajo científico ofreciendo claves que permiten un ahorro de tiempo y de recursos económicos y humanos.

Hoy en día las herramientas bioinformáticas, disponibles de manera gratuita en la red y cada vez más eficientes para estudios *in silico*, están en auge.

En este estudio se establece un método sencillo e intuitivo para localizar biomarcadores relacionados con los procesos de calcificación vascular. Tras la identificación de 530 proteínas correspondientes al perfil proteico característico de arteria femoral con presencia de calcificación de pacientes con DM2 mediante *nLC-MS/MS*, se han empleado diver-

Figura 4. Red funcional de las 37 proteínas identificadas mediante *nLC-MS/MS* en muestras de arteria femoral calcificada de pacientes con DM2, descritas previamente en patologías vasculares, tras la adición de 5 nuevas proteínas relacionadas



sas estrategias bioinformáticas para acotar y filtrar la búsqueda de biomarcadores, así como descartar aquellas que no estuvieran relacionadas con patologías vasculares. En primer lugar, se ha empleado la metodología *gen ontology*, que se centra en el estudio de las funciones del grupo de genes correspondientes a las proteínas identificadas, con el objeto de seleccionar aquellas funciones más relacionadas con procesos implicados en la calcificación vascular. La función molecular mayoritaria de los genes codificantes de las proteínas identificadas fue la función catalítica y la de unión. Estudios recientes han demostrado que, en un entorno calcificante, las células del músculo liso vascular son capaces de sufrir una transición fenotípica a células similares a osteocitos capaces de expresar marcadores

típicos óseos, contribuyendo de esta forma, a la mineralización arterial<sup>12</sup>. No es de extrañar que, en estas condiciones, se produzca un incremento de las proteínas que unen calcio, contribuyendo así al depósito de calcio en la pared arterial. Estos procesos dan lugar al desarrollo de los procesos ateroscleróticos tan frecuentes en los pacientes con DM2. Estudios recientes muestran que los macrófagos que rodean los depósitos de calcio en las placas ateroscleróticas humanas son fenotípicamente defectuosos e incapaces de reabsorber la calcificación<sup>13</sup>. En esta línea, la identificación de proteínas con actividad catalítica en las muestras vasculares analizadas, con presencia de calcificaciones, podría reflejar un mecanismo de defensa del organismo para tratar de disgregar los compo-

nentes de la placa de ateroma generada en estas situaciones. De acuerdo a esta hipótesis, existen estudios que muestran un aumento de marcadores de resorción ósea en pacientes con patologías vasculares<sup>14,15</sup>.

Con el objetivo de dirigir y acotar el estudio de identificación de biomarcadores, se realizó una comparación de las 530 proteínas identificadas en el proteoma de los sujetos de estudio con aquellas descritas como proteínas implicadas en diversas patologías vasculares, en el repositorio de marcadores moleculares Disgenet. Mediante el uso de esta herramienta, se redujo el número de proteínas candidatas a 37, que son las proteínas que se encuentran expresadas de forma común en diversas patologías vasculares asociadas a procesos de calcificación vascular. La disposición de estos nexos proteicos en una red biológica muestra una potencial capacidad como biomarcador de algunas de las proteínas, que participan en diversas patologías vasculares.

El diseño de redes de interacción específica entre cada una de las 37 proteínas seleccionadas mostró una red de interacción bien formada, en la que se aprecia una estrecha relación entre la mayoría de estas proteínas. Entre estas proteínas, encontramos algunas que podrían estar indirectamente relacionadas con procesos de calcificación, como son la osteopontina y la osteoglicina, ambas implicadas en procesos de biomineralización y remodelación ósea. Así mismo, también identificamos proteínas musculares típicas de células del músculo liso vascular como transgelina o tropoelastina, lo que podría indicar la pérdida del fenotipo vascular. La presencia de otras proteínas de interés identificadas, pero que no pasaron el nivel de significación estadística, como es el caso de la osteoprotegerina o la proteína GLA de la matriz, podría deberse al bajo número de sujetos de estudio, lo que genera una variabilidad lo suficientemente elevada como para descartarlas estadísticamente. No obstante, al aumentar en 5 proteínas la red de interacción, añadiendo las cinco primeras proteínas estrechamente más vinculadas a las dispuestas en la primera red, observamos que 2 de ellas forman parte del proteoma característico de las muestras de tejido vascular analizadas. Una de ellas, la subunidad flavo-proteica de la succinato deshidrogenasa (P31040), está involucrada en diversos procesos, como la síntesis de fumarato a succinato en el ciclo del ácido tricarbóxico del metabolismo de carbohidratos, o en procesos de óxido-reducción, entre otros. La deficiencia de la succinato deshidrogenasa está relacionada con un menor flujo de electrones y una disminución de la actividad antioxidante en la cadena respiratoria, aumentando el estrés oxidativo y la hipoxia, con importantes consecuencias en el proceso de calcificación vascular. La presencia de esta proteína en tejido vascular calcificado, podría estar relacionada con un mecanismo defensivo para preservar la producción de energía aeróbica en el estado de hipoxia generado en el proceso de calcificación vascular durante la aterosclerosis<sup>16</sup>. La otra, una proteína de choque

térmico de 10 kDa, mitocondrial (HSPE1, P61604), es una co-chaperona implicada en la importación de proteínas mitocondriales y ensamblaje macromolecular. Además, está también implicada en la diferenciación osteoblástica y en la activación de la actividad endopeptidasa durante el proceso apoptótico.

El hecho de que estas dos proteínas no aparezcan en el resto de las patologías relacionadas que se compararon en el estudio, hace pensar que podrían ser dos buenas candidatas para sugerirlas como biomarcadores específicos de aterosclerosis en miembros inferiores en DM2.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, la inexistencia de sujetos controles imposibilita la comparación con un grupo de estudio de referencia. En segundo lugar, el reducido número de sujetos incluidos en el estudio origina una elevada variabilidad de los resultados, limitando la identificación de potenciales proteínas de interés.

Aunque son necesarios estudios futuros para confirmar el papel de las proteínas identificadas como posibles biomarcadores de calcificación vascular en pacientes diabéticos, el uso de herramientas bioinformáticas nos ha permitido poder generar hipótesis sobre las que trabajar gracias a la simplificación de la gran cantidad de datos obtenidos. La identificación de proteínas con un elevado grado de expresión en tejido vascular calcificado en pacientes de elevado riesgo cardiovascular podría ofrecer información para lograr un tratamiento temprano y dirigido.

**Financiación:** El presente trabajo ha sido financiado a través de una beca de investigación de la FSEEN en la convocatoria 2016 y de un proyecto de la Junta de Andalucía (PI0207-2016).

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existen conflictos de interés, así como haber leído y actuado conforme a los preceptos de la declaración de Helsinki sobre estudios clínicos.

## Bibliografía

1. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*. 2005;307(5708):384-7.
2. Jensen MK, Bertoia ML, Cahill LE, Agarwal I, Rimm EB, Mukamal KJ. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(11):659-72.
3. He C, Yang J, Li Y, Rong J, Du F, Yang Z, et al. Comparison of lower extremity atherosclerosis in diabetic and non-diabetic patients using multidetector computed tomography. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:125.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
5. Wilson PW. Diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5 Suppl 3):S89-100.
6. Eng JK, McCormack AL, Yates JR. An approach to correlate tandem mass spectral data of peptides with amino acid sequences in a protein database. *J Am Soc Mass Spectrom*. 1994;5(11):976-89.

7. Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet.* 2000;25(1):25-9.
8. Harris MA, Clark J, Ireland A, Lomax J, Ashburner M, Foulger R, et al. The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Res.* 2004;32:D258-261.
9. Piñero J, Queralt-Rosinach N, Bravo À, Deu-Pons J, Bauer-Mehren A, Baron M, et al. DisGeNET: a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes. *Database J Biol Databases Curation.* 2015;2015:bav028.
10. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res.* 2003;13(11):2498-504.
11. von Mering C, Jensen LJ, Snel B, Hooper SD, Krupp M, Foglierini M, et al. STRING: known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucleic Acids Res.* 2005;33:D433-7.
12. Zhu D, Mackenzie NCW, Millán JL, Farquharson C, MacRae VE. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells. *PloS One.* 2011;6(5):e19595.
13. Chinetti-Gbaguidi G, Daoudi M, Rosa M, Vinod M, Louvet L, Copin C, et al. Human alternative macrophages populate calcified areas of atherosclerotic lesions and display impaired RANKL-induced osteoclastic bone resorption activity. *Circ Res.* 2017;121(1):19-30.
14. Morisawa T, Nakagomi A, Kohashi K, Kusama Y, Shimizu W. Serum Tartrate-resistant acid phosphatase-5b levels are associated with the severity and extent of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(10):1058-68.
15. Pasqualini L, Ministrini S, Macura A, Marini E, Leli C, Siepi D, et al. Increased bone resorption: a possible pathophysiological link between hypovitaminosis D and peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(3):352-9.
16. Lukyanova LD, Kirova YI. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia. *Front Neurosci.* 2015;9:320.



**Pineda-Moncusí M<sup>1</sup>, Rodríguez-Sanz M<sup>1</sup>, Servitja S<sup>3</sup>, Díez-Pérez A<sup>1,2</sup>, Tusquets I<sup>3</sup>, Nogués X<sup>1,2</sup>, García-Giralt N<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas) - Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) - Instituto de Salud Carlos III FEDER - Barcelona (España)

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna - Parque de Salud Mar - Universidad Autónoma de Barcelona - Barcelona (España)

<sup>3</sup> IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas) - Departamento de Oncología Médica - Parque de Salud Mar - Barcelona (España)

## Estudio de la base genética de la reducción del *Trabecular Bone Score* relacionada con los inhibidores de la aromatasa

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200004>

Correspondencia: Natalia García-Giralt - Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), PRBB - 08003 Barcelona (España)

Correo electrónico: [ngarcia@imim.es](mailto:ngarcia@imim.es)

Fecha de recepción: 31/01/2018

Fecha de aceptación: 24/04/2018

*Trabajo remitido como prestación por la beca FEIOMM recibida para asistir al 37º Congreso de la ASBMR (Seattle, 2015).*

### Resumen

**Objetivos:** Los inhibidores de la aromatasa (AI) son terapias endocrinas adyuvantes eficaces para pacientes con cáncer de mama, aunque se han asociado a un mayor riesgo de fractura osteoporótica. Previamente se ha demostrado una pérdida en el *Trabecular Bone Score* (TBS) que puede variar entre las pacientes tratadas con IA. El estudio pretendió identificar la base genética asociada al cambio en el TBS mediante el estudio de genes de la vía esteroideogénica.

**Material y métodos:** La cohorte B-ABLE estudia de forma prospectiva a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en tratamiento con IA. Se calculó el TBS a partir de los datos adquiridos en la densitometría mediante absorciometría radiológica dual (DXA) realizada al inicio y al final del tratamiento con IA. El cambio relativo del TBS se calculó como la variación porcentual del valor de TBS al final de tratamiento respecto al TBS basal. Para estudiar la posible asociación genética se genotiparon los polimorfismos de cambio de un nucleótido (SNPs) en los genes *CYP11A1*, *CYP17A1*, *HDE3B2*, *HDE17B3*, *CYP19A1*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *ESR1*, *GC*, *CYP27B1*, *VDR* y *CYP24A1*. Se estudió mediante regresión lineal múltiple la posible relación entre genes y cambios en TBS contemplando los modelos de herencia genética dominante, recesivo y aditivo.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio un total de 212 mujeres no tratadas con bisfosfonatos en las que pudo calcularse el TBS. La mitad de las pacientes habían recibido tratamiento previo con tamoxifeno. El porcentaje de cambio intra-individual del TBS fue del -0,04% [IC del 95%: -0,05 a -0,03;  $p < 0,001$ ] al final de tratamiento con IA. El SNP rs6013897 en el gen *CYP24A1* mostró una asociación significativa con la reducción del TBS [ $p = 0,03565$ ; coeficiente (IC del 95%) = -1,55 (-2,98 a -0,11)].

**Conclusiones:** El gen *CYP24A1* podría estar implicado en la variabilidad fenotípica encontrada en el deterioro de la microarquitectura ósea durante el tratamiento con IA.

**Palabras clave:** *inhibidores de la aromatasa, cáncer de mama, TBS, estudio de asociación genética.*

## Study of the genetic basis of Trabecular Bone Score reduction related to aromatase inhibitors

### Summary

**Objectives:** Aromatase inhibitors (AI) are effective adjuvant endocrine therapies for breast cancer patients, although they have been associated with an increased risk of osteoporotic fracture. Trabecular Bone Score (TBS) loss has been previously demonstrated, although it may vary among AI-treated patients. This study aims to identify the genetic basis associated with TBS change by studying steroidogenic pathway genes. **Material and methods:** The B-ABLE cohort studies prospectively postmenopausal women with breast cancer under treatment with AI. TBS is calculated from the raw data acquired in dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) scan at the outset of the study and at the end of AI-treatment. The relative TBS change was calculated as the percentage variation of the TBS value at the end of treatment from baseline. To study the possible genetic association, nucleotide polymorphisms (SNPs) were genotyped in genes *CYP11A1*, *CYP17A1*, *HDE3B2*, *HDE17B3*, *CYP19A1*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *ESR1*, *GC*, *CYP27B1*, *VDR* and *CYP24A1*. The possible relationship between genes and TBS changes was studied by multiple linear regression, considering models of dominant, recessive and additive genetic inheritance.

**Results:** The study included 212 women that had not been treated with bisphosphonates and had available TBS data. Half of the patients had been treated previously with tamoxifen. The percentage of intra-individual TBS change was -0.04% [95% CI: -0.05 to -0.03;  $p < 0.001$ ] at the end of AI treatment. The SNP rs6013897 in the gene *CYP24A1* showed a significant association with TBS reduction [ $p = 0.03565$ ; coefficient  $\beta$  (95% CI) = -1.55 (-2.98 to -0.11)].

**Conclusions:** The *CYP24A1* gene could be involved in the phenotypic variability found in bone microarchitecture deterioration during AI treatment.

**Key words:** aromatase inhibitors, breast cancer, TBS, genetic association study.

### Introducción

Es bien sabido que los inhibidores de la aromatasa (IA) son terapias endocrinas adyuvantes efectivas para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. En general, estas pacientes tienen un buen pronóstico, con una tasa de supervivencia general superior al 80%<sup>1,2</sup>. Sin embargo, estas terapias se han asociado con efectos secundarios que pueden afectar la calidad de vida, tales como la pérdida de masa ósea y el aumento de la fractura osteoporótica<sup>3</sup>. Las guías clínicas para el tratamiento de la pérdida ósea relacionada con los IA (POrIA) recomiendan un control estricto de la densidad mineral ósea (DMO) y otros factores de riesgo para evaluar la necesidad de tratamiento con terapias antirresortivas<sup>4</sup>.

Se ha propuesto al *Trabecular Bone Score* (TBS) como una herramienta para la evaluación esquelética, complementaria a la DMO convencional, que ha demostrado ser clínicamente útil para la predicción del riesgo de fractura<sup>5</sup>. El TBS es una medida no invasiva de la microarquitectura ósea extraída de la densitometría ósea mediante absorciometría radiológica dual (DXA) de columna lumbar. De manera interesante la mayoría de los individuos con una fractura por fragilidad tienen una DMO en el rango osteopénico o incluso normal, lo que indica la importancia de la calidad del hueso en el riesgo de fractura<sup>6</sup>. Los valores altos de TBS indican una mejor microarquitectura, mientras que los valores más bajos reflejan una calidad ósea deficiente con una mayor susceptibilidad a la fractura<sup>7</sup>. Respecto al tratamiento del cáncer de mama con IA, se ha demostrado que el TBS podría estar afectado con una reducción significativa de la microarquitectura, comparable a la pérdida de DMO<sup>8</sup>.

La cohorte B-ABLE es una cohorte clínica prospectiva de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa inicial que reciben IA<sup>9</sup> en la que se ha comunicado una asociación entre polimorfismos del gen *CYP11A1* y la pérdida de masa ósea después de 2 años de tratamiento con IA<sup>10</sup>, lo que demuestra que la variabilidad en el POrIA observada entre pacientes podría estar, en parte, genéticamente determinada.

Como ocurre con la POrIA, también se ha observado una gran variabilidad en los cambios del TBS entre las pacientes tratadas con IA<sup>8</sup>, lo que hace suponer que también podría existir una base genética en la respuesta a los IA. Hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio genético sobre la pérdida de TBS en pacientes tratadas con IA, por lo que aún no se sabe si dicho parámetro también está determinado genéticamente. El objetivo de este estudio fue determinar la base genética de esta variabilidad en la cohorte B-ABLE mediante el genotipado de variantes genéticas en genes de la vía esteroidogénica.

### Material y métodos

#### Participantes

Desde diciembre de 2005 hasta febrero de 2013 se reclutaron consecutivamente mujeres postmenopáusicas caucásicas diagnosticadas con cáncer de mama temprano, positivo para receptores hormonales y candidatas para el tratamiento con AI (cohorte B-ABLE). El estado postmenopáusico se definió como pacientes de edad  $>55$  años con amenorrea durante más de 12 meses, o aquellas de  $\leq 55$  años con niveles de hormona luteinizante  $>30$  mUI/ml o valores de la hormona folículo estimulante  $>40$  mUI/ml. Se excluyeron aquellas mujeres

con un historial de enfermedad ósea, artritis reumatoide, enfermedades metabólicas o endocrinas, diagnóstico previo de osteomalacia o Paget, tratamiento concurrente o previo con bisfosfonatos, glucocorticoides orales, o cualquier otro fármaco con actividad ósea excepto el tamoxifeno.

### Aprobación ética

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Parque de Salud Mar (2013/5283/D), y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes después de haber leído la hoja de información del estudio y haber respondido a todas las preguntas.

### Diseño del estudio e intervenciones

B-ABLE es un estudio de cohorte clínico prospectivo, no seleccionado, llevado a cabo en la Unidad de Cáncer de Mama y la Unidad de Metabolismo Óseo del Hospital del Mar (Barcelona, España). Los participantes fueron tratados con IA (letrozol, exemestano o anastrozol) según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica<sup>11</sup>: 5 años de IA comenzando dentro de las 6 semanas posteriores a la cirugía ó 1 mes después del último ciclo de quimioterapia o alternativamente, cambiando a un IA después de tomar tamoxifeno durante 2 a 3 años, para completar 5 años de terapia hormonal.

Todas las participantes fueron suplementadas con tabletas de calcio y 25(OH) vitamina D<sub>3</sub> (1.000 mg y 800 UI por día, respectivamente), y aquellos con deficiencia de vitamina D (<30 ng/ml) recibieron una dosis adicional de 16.000 UI de calcifediol (HIDROFEROL® FAES FARMA) cada 2 semanas.

### Variables y medidas

#### Trabecular Bone Score

Las mediciones de TBS en la columna vertebral se realizaron utilizando el programa TBS instalado en el densitómetro (TBS iNsight® v2.1, Med-Imaps, Pessac, Francia). El TBS se calcula sobre la base de los datos brutos adquiridos mediante DXA, evaluando las mismas regiones utilizadas para el estudio de la DMO de columna lumbar y sin administración adicional de radiación ionizante al paciente. Los datos de TBS se obtuvieron al inicio y al final de tratamiento con IA.

#### Otras medidas

Se registró información de variables clínicas en el momento de la inclusión, incluida la edad de reclutamiento, la edad de la menarquia y la menopausia, el número de hijos, la lactancia, quimioterapia y radioterapia previas, los tratamientos adyuvantes, el peso, la talla y los niveles plasmáticos de 25(OH) vitamina D.

### Selección de genes candidatos

Para el estudio de asociación genética se seleccionaron genes que codifican los factores clave en la síntesis y respuesta de los estrógenos y de la vitamina D (Figura 1). Se seleccionaron ocho genes candidatos en el caso del estrógeno: *CYP11A1*, *CYP17A1*, *HDE3B2*, *HDE17B3*, *CYP19A1*, *CYP2C19*, *CYP2C9* y *ESR1* y cuatro genes de la vitamina D: *GC*, *CYP27B1*, *VDR* y *CYP24A1*.

### Selección de polimorfismos de cambio de un nucleótido (SNPs)

Los SNPs se seleccionaron sobre la base de los siguientes criterios: 1) frecuencia del alelo minoritario (MAF) >0,05; 2) tag-SNPs según el proyecto HapMap en la población de CEU (Residentes de Utah con ascendencia europea del norte y occidental, provenientes de la colección CEPD); 3) polimorfismos funcionales putativos; y 4) asociación previa con otros fenotipos musculoesqueléticos: concentraciones plasmáticas de 25(OH) vitamina D<sup>12</sup>, DMO<sup>13-16</sup> y artralgia relacionada con los IA<sup>17</sup>.

### Extracción de ADN genómico y genotipado de los polimorfismos

La extracción de ADN de sangre periférica se realizó en las instalaciones de genómica LGC. El genotipado de los polimorfismos se llevó a cabo utilizando los sistemas de genotipado KASPar v4.0 en las instalaciones genómicas de LGC. Para garantizar la calidad del genotipado, también se genotipó una muestra aleatoria (5% del número total de muestras) en una placa de control separada. Hubo una concordancia del 100% entre estos resultados.

### Análisis estadístico

El cambio relativo del TBS se calculó como el cambio porcentual del valor de TBS al final de tratamiento respecto al valor del TBS basal. Los cambios de TBS intra-individual se evaluaron usando la prueba t de Student para muestras pareadas.

Para evaluar la asociación entre los SNPs estudiados y el cambio de TBS, se utilizaron regresiones multivariadas lineales (modelos log-aditivos, dominantes y recesivos). Los modelos se ajustaron por edad, índice de masa corporal (IMC) y tratamiento previo con tamoxifeno. Se comprobó la colinealidad, la interacción y la tendencia lineal de las covariables. También se evaluó el posible factor de confusión para las concentraciones basales y finales de 25(OH) vitamina D. Para minimizar el error debido a múltiples pruebas, se usó la corrección de *False Discovery Rate* (FDR)<sup>18</sup>, aceptando todas las predicciones con  $p < 0,05$  como significativo.

Todos los análisis fueron de dos colas. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando R para Windows versión 3.3.3 (paquetes: *foreign*, *car*, *compareGroups*, *SNPassoc*, y *multtest*).

### Resultados

#### Características basales de las pacientes y evaluación del TBS

Se incluyeron un total de 212 mujeres en la cohorte B-ABLE con valores de TBS y que no habían seguido tratamiento con bisfosfonatos. La mitad de las pacientes habían recibido tratamiento previo con tamoxifeno. Las características clínicas iniciales de las participantes del estudio se muestran en la tabla 1.

El porcentaje del cambio acumulado intra-individual del TBS fue del -0,04% [IC del 95%: -0,05 a -0,03;  $p < 0,001$ ] al final del tratamiento con IA.

Figura 1. Diagrama de los metabolitos y enzimas de la vía esteroidogénica. Los genes seleccionados para el análisis de asociación están marcados en negrita dentro de una caja gris

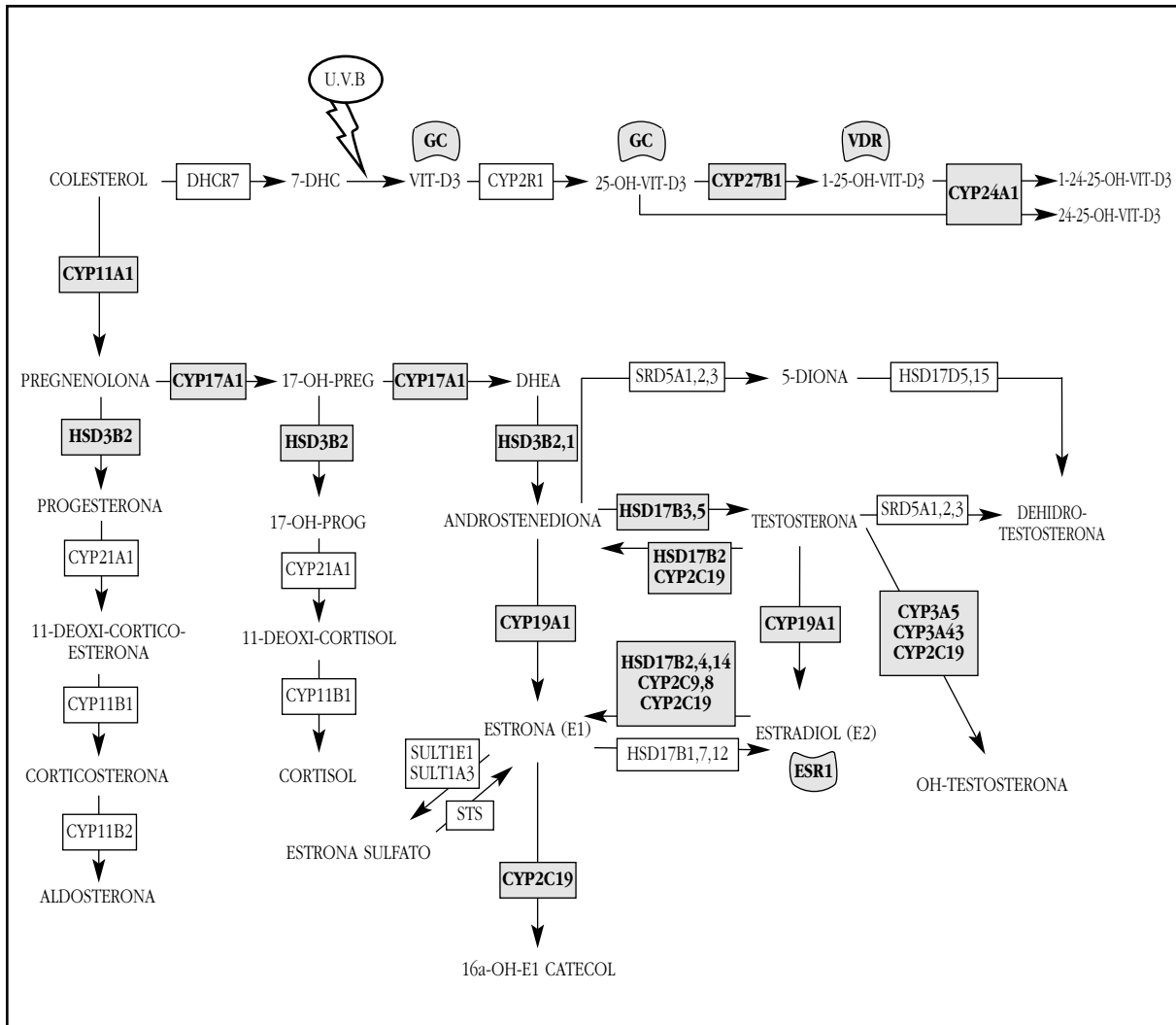


Tabla 1. Características de las pacientes de la cohorte B-ABLE

Variables	N=212
Edad (media ± DE)	59,7±8,39
IMC (media ± DE)	29,2±5,19
Tratamiento previo con TAM (n (%))	118 (55,7%)
Valor absoluto del TBS basal (media ± DE)	1,22±0,13
Valor absoluto del TBS al final del tratamiento (media ± DE)	1,18±0,12
Porcentaje de cambio relativo de TBS desde el inicio al final del tratamiento (media ± DE)	-2,95±5,93

IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar; TAM: tamoxifeno; TBS: *Trabecular Bone Score*.

**Asociación genética con el cambio de TBS**

En la tabla 2 se exponen la frecuencia del alelo minoritario (MAF) y el valor p del equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) para cada SNP genotipado en la cohorte B-ABLE. El SNP rs6013897 mostró una asociación nominalmente significativa con

la reducción del TBS debida a los IA (Tabla 3). El genotipo AA de este SNP está asociado a mayor pérdida de TBS (media: -5,32; DE: ±6,15) respecto el genotipo TT (media: -2,20; DE: ±6,27). Estos resultados no varían tras ajustar por los niveles de vitamina D tanto basales como finales.

Tabla 2. Características de los SNPs genotipados

<i>Locus</i>	ID SNP	Alelos (R/A)	MAF (*)		HWE Valor p (*)	Eficiencia del genotipado (%)
<b>CYP19A1</b>	rs1062033	C/G	0,45	(G)	0,67	96,70
	rs4775936	C/T	0,48	(T)	1,00	95,28
<b>CYP17A1</b>	rs4919687	G/A	0,28	(A)	0,06	96,23
	rs6163	C/A	0,44	(A)	0,16	97,17
<b>CYP11A1</b>	rs4077581	T/C	0,38	(C)	0,07	96,23
	rs900798	G/T	0,41	(T)	0,06	96,23
	rs11632698	G/A	0,49	(A)	0,32	94,81
<b>HDE3B2</b>	rs2854964	A/T	0,37	(T)	0,65	96,70
	rs3765948	T/C	0,15	(C)	0,43	97,64
<b>HDE17B3</b>	rs408876	G/A	0,15	(A)	0,18	96,70
	rs2066474	A/G	0,19	(G)	0,37	97,17
	rs2183009	A/G	0,36	(G)	0,36	97,17
<b>CYP2C19</b>	rs12248560	C/T	0,22	(T)	1,00	97,17
	rs3758581	G/A	0,06	(A)	0,00	94,81
	rs4244285	G/A	0,13	(A)	0,76	96,23
<b>CYP2C9</b>	rs28371674	C/T	0,16	(T)	0,60	96,23
<b>ESR1</b>	rs2504063	G/A	0,44	(A)	0,48	95,28
<b>CYP27B1</b>	rs10877012	G/T	0,24	(T)	0,83	78,30
	rs4646536	A/G	0,26	(G)	0,69	79,25
<b>GC</b>	rs3755967	C/T	0,33	(T)	1,00	94,81
<b>CYP24A1</b>	rs6013897	T/A	0,21	(A)	0,68	95,28
	rs11907350	G/A	0,04	(A)	0,05	97,17
	rs4809957	A/G	0,25	(G)	1,00	96,23
<b>VDR</b>	rs2544037	A/G	0,43	(G)	0,32	96,7
	rs11568820	C/T	0,25	(T)	0,57	94,81
	rs1544410	G/A	0,33	(A)	0,34	96,23
	rs17879735	C/A	0,44	(A)	1,00	95,75

R: alelo de referencia; A: alelo alternativo; MAF: frecuencia del alelo minoritario; HWE: equilibrio de Hardy-Weinberg, \*(en la cohorte B-ABLE).

Tabla 3. SNP asociado con el cambio de TBS en un análisis de regresión lineal ajustado

<i>Locus</i>	SNP ID	Genotipos	n	$\beta$ coeficiente (95% CI) <sup>a</sup>	P valor
<b>CYP24A1</b>	rs6013897	T/T	121	ref.	0,03565
		T/A	63	-1,55 (-2,98 a -0,11)	
		A/A	8		

<sup>a</sup>: ajustado por edad, índice de masa corporal y tratamiento previo con tamoxifeno; n: número de pacientes; ref: valor de referencia.

## Discusión

Los resultados de este estudio en el que se genotiparon variantes genéticas en genes que participan en las vías de respuesta hormonal de estrógenos y vitamina D demuestran que un SNP ubicado *downstream* del gen *CYP24A1* se asocia significativamente con el cambio del TBS al final de tratamiento con IA. Este mismo SNP se ha asociado recientemente con la DMO de cadera total donde el alelo A estaba asociado a menores niveles de DMO<sup>19</sup>.

El gen *CYP24A1* codifica la proteína mitocondrial que inicia la degradación de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, la forma fisiológicamente activa de la vitamina D<sub>3</sub>. Cataliza la 24-hidroxilación dependiente de NADPH del calcidiol (25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>) y del calcitriol (1-alfa, 25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>). La enzima puede realizar hasta 6 rondas de hidroxilación del calcitriol que conduce al ácido calcitroico. También muestra actividad de 23-hidroxilación que produce 1-alfa, 25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>-26,23-lactona como producto final. En la regulación del nivel de vitamina D<sub>3</sub>, esta enzima juega un papel en la homeostasis del calcio y en el sistema endocrino de la vitamina D. Esta enzima se expresa en varios tejidos principalmente en la corteza suprarrenal y la vejiga según el portal GTEX.

El SNP rs6013897 está asociado con los niveles séricos de 25(OH) vitamina D<sup>12</sup>, por lo que un posible mecanismo para el efecto del rs6013897 en el TBS podría ser a través de los cambios de 25(OH) vitamina D séricos; por lo tanto, los niveles de 25(OH) vitamina D se incluyeron posteriormente como covariables en la regresión lineal. Tras el ajuste por vitamina D no varió la asociación del SNP, lo que demuestra que el efecto del SNP sobre el cambio de TBS es independiente de los niveles séricos de vitamina D. Esto puede implicar que la acción del *CYP24A1* puede ser más a nivel local del tejido óseo.

Este es el primer estudio que encuentra una asociación entre el *CYP24A1* y la reducción del TBS debida al tratamiento con IA, lo que pone de manifiesto el papel importante que juega la vitamina D en la prevención del deterioro óseo. De manera interesante cabe destacar que en el caso de la PO<sub>r</sub>IA se encontró una asociación significativa con el gen *CYP11A1*<sup>10</sup>, mientras que en el caso de la pérdida de TBS el gen asociado es el *CYP24A1*. Estos datos sugieren que tanto la pérdida de masa ósea como la pérdida de TBS relacionadas con los IA están determinadas genéticamente, aunque los genes implicados en los dos fenotipos óseos son diferentes. De todas maneras, estos dos genes pertenecen a la misma vía metabólica, lo que resalta la importancia de la vitamina D en la modulación de los efectos adversos de los IA en el tejido óseo. Esto da más peso al hecho de suplementar a las pacientes con vitamina D, tal y como se está llevando a cabo en la cohorte B-ABLE.

Una limitación del presente estudio es el número de pacientes finalmente incluidos en este análisis específico de nuestra cohorte, que no per-

mitió la detección de efectos alélicos sutiles. Sin embargo, hasta donde sabemos, esta es la cohorte más grande disponible hasta la fecha para los estudios genéticos de TBS en mujeres tratadas con IA. Además, el ser un estudio poblacional con datos obtenidos de la práctica clínica habitual le da fortaleza a los resultados observados. Finalmente, el hecho de trabajar con genes candidatos que previamente han sido asociados con fenotipos óseos o niveles hormonales facilita el encuentro de asociaciones fiables y reduce el número de SNPs del estudio.

En conclusión, se encontró una asociación entre el SNP rs6013897 cerca del gen *CYP24A1*, previamente asociado a los niveles 25(OH) vitamina D séricos, y el deterioro de la microarquitectura ósea relacionada con el tratamiento con IA, medido a través del TBS.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación a este trabajo.

**Financiación:** Este trabajo ha sido financiado por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES; CB16/10/00245), y las ayudas del PI13/00444 y PI16/00818 (Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación). La *Generalitat* de Cataluña (DIUE 2014 SGR 775) y los fondos FEDER también han contribuido a su financiación.

## Bibliografía

1. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(12):1135-41.
2. Viale G, Regan MM, Dell'Orto P, Mastropasqua MG, Maiorano E, Rasmussen BB, et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. *Ann Oncol.* 2011;22(10):2201-7.
3. Servitja S, Martos T, Rodríguez Sanz M, García-Giralt N, Prieto-Alhambra D, Garrigos L, et al. Skeletal adverse effects with aromatase inhibitors in early breast cancer: evidence to date and clinical guidance. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(5):291-6.
4. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnani M, Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017;7:1-12.
5. Redondo L, Puigoriol E, Rodríguez JR, Peris P, Kanterewicz E. Usefulness of the Trabecular Bone Score for assessing the risk of osteoporotic fracture. *Rev Clin Esp.* 2018;218(3):121-7.
6. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int.* 2006;17(4):565-74.
7. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B, the Scientific Committee of GRIIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses). Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and

- future prospects. *Osteoporos Int.* 2012;23(5):1489-501.
8. Maria RS, Marta PM, Sonia S, Natalia GG, Tamara M, Ignasi T, et al. TBS and BMD at the end of AI-therapy: A prospective study of the B-ABLE cohort. *Bone.* 2016;92:1-8.
  9. Servitja S, Nogues X, Prieto-Alhambra D, Martinez-García M, Garrigos L, Pena MJ, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Breast.* 2012;21(1):95-101.
  10. Rodríguez-Sanz M, García-Giralt N, Prieto-Alhambra D, Servitja S, Balcells S, Pecorelli R, et al. CYP11A1 expression in bone is associated with aromatase inhibitor-related bone loss. *J Mol Endocrinol.* 2015;55(1):69-79.
  11. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):619-29.
  12. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet.* 2010;376(9736):180-8.
  13. Enjuanes A, García-Giralt N, Supervia A, Nogues X, Ruiz-Gaspa S, Bustamante M, et al. A new SNP in a negative regulatory region of the CYP19A1 gene is associated with lumbar spine BMD in postmenopausal women. *Bone.* 2006;38(5):738-43.
  14. Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo H. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res.* 1996;11(3):306-11.
  15. Langdahl BL, Gravholt CH, Brixen K, Eriksen EF. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and bone mass, bone turnover and osteoporotic fractures. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(7):608-17.
  16. Zarrabeitia MT, Hernández JL, Valero C, Zarrabeitia AL, García-Unzueta M, Amado JA, et al. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the aromatase gene influences bone mass and fracture risk. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(5):699-704.
  17. García-Giralt N, Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S, Torres-Del Pliego E, Balcells S, et al. Genetic determinants of aromatase inhibitor-related arthralgia: the B-ABLE cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(2):385-95.
  18. Benjamini Y, Drai D, Elmer G, Kafkafi N, Golani I. Controlling the false discovery rate in behavior genetics research. *Behav Brain Res.* 2001;125(1-2):279-84.
  19. Martinaityte I, Jorde R, Emaus N, Eggen AE, Joakimsen RM, Kamycheva E. Bone mineral density is associated with vitamin D related rs6013897 and estrogen receptor polymorphism rs4870044: The Tromso study. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173045.

**Olmos JM<sup>1</sup>, Arnaiz F<sup>1</sup>, Hernández JL<sup>1</sup>, Olmos-Martínez JM<sup>2</sup>, González Macías J<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna

<sup>2</sup> Servicio de Aparato Digestivo

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-Instituto de Investigación Sanitaria (IDIVAL) - Universidad de Cantabria - Santander (España)

# Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento de pacientes osteoporóticos. Estudio en la vida real

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200005>

Correspondencia: José M. Olmos - Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL - Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander (España)

Correo electrónico: [miromj@humv.es](mailto:miromj@humv.es)

Fecha de recepción: 14/04/2018

Fecha de aceptación: 25/06/2018

## Resumen

**Objetivos:** Valorar las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D, 25(OH)D, en pacientes osteoporóticos tratados durante un año con calcifediol.

**Métodos:** Se han estudiado 156 pacientes con osteoporosis (23 varones y 133 mujeres) de 71,9±9,6 años de edad que habían recibido tratamiento con calcifediol durante al menos un año. Noventa y dos de ellos recibieron 0,266 mg de calcifediol cada quince días y los 64 restantes la misma dosis una vez al mes. Se determinaron los niveles séricos de 25(OH)D, PTH intacta (PTH<sub>i</sub>), péptido aminoterminal del procógeno tipo I (PINP) y telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX), antes y un año después de iniciar el tratamiento.

**Resultados:** Con ambas pautas de tratamiento se observó un aumento significativo en la concentración de 25(OH)D ( $p < 0,001$ ). El porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de 25(OH)D superiores a 20 y 30 ng/ml fue similar con ambas pautas, mientras que el de pacientes que sobrepasó los 60 ng/ml fue mayor con la dosis quincenal ( $p < 0,01$ ). La concentración de PTH<sub>i</sub> disminuyó de forma significativa tras la administración de calcifediol, aunque en esta ocasión no hubo diferencias entre las dos formas de tratamiento. Ambos marcadores, PINP y CTX, disminuyeron de forma similar en los pacientes tratados con antirresortivos ( $p < 0,0001$ ), sin que estos cambios guardaran relación con la pauta de calcifediol.

**Conclusiones:** La administración mensual de 0,266 mg de calcifediol es adecuada para lograr unos niveles eficaces de vitamina D, y es también suficientemente segura como para evitar que se alcancen niveles potencialmente perjudiciales de la misma, por lo que sería preferible a la pauta quincenal en la práctica clínica habitual.

**Palabras clave:** *calcifediol, PTH, osteoporosis, vitamina D, marcadores de la remodelación.*



## Monthly versus biweekly calcifediol in the treatment of osteoporotic patients. Study in real life

### Summary

**Objectives:** To assess serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D, in osteoporotic patients treated for one year with calcifediol.

**Methods:** We have studied 156 patients with osteoporosis (23 males and 133 females), aged 71,9±9,6 years who had received treatment with calcifediol for at least one year. Ninety-two of them received 0.266 mg of calcifediol every fifteen days and the remaining 64 the same dose once a month. Serum levels of 25(OH)D, intact PTH (iPTH), procollagen type 1 amino-terminal propeptide (PINP) and C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (CTX) were determined before and one year after starting treatment.

**Results:** A significant increase in the concentration of 25(OH)D was observed with both treatment regimens ( $p < 0.001$ ). The percentage of patients who reached levels of 25(OH)D higher than 20 and 30 ng/ml was similar with both guidelines, while the percentage of patients exceeding 60 ng/ml was higher with the biweekly dose ( $p < 0.01$ ). The concentration of iPTH decreased significantly after the administration of calcifediol, although on this occasion there were no differences between the two forms of treatment. Both bone remodeling markers, PINP and CTX, decreased similarly in patients treated with antiresorptives ( $p < 0.0001$ ), without these changes being related to the calcifediol regimen.

**Conclusions:** The monthly administration of 0.266 mg of calcifediol is adequate to achieve effective levels of vitamin D, and it is also safe enough to avoid reaching potentially harmful levels of it, so it would be preferable to the biweekly schedule in the usual clinical practice.

**Key words:** *calcifediol, PTH, osteoporosis, vitamin D, bone remodeling markers.*

### Introducción

No existe un acuerdo unánime sobre los niveles de normalidad de la vitamina D en la población general<sup>1,5</sup>. Algunos autores consideran que hay deficiencia severa de vitamina D cuando los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D o calcifediol) se encuentran por debajo de 10 ng/mL, deficiencia moderada cuando están entre 10 y 20 ng/mL, insuficiencia entre 20 y 30 ng/mL y valores adecuados si están por encima de 30 ng/mL<sup>1,3</sup>. Otros, en cambio, como el Instituto de Medicina de Estados Unidos, proponen valores para la población general sana por encima de 20 ng/mL<sup>4</sup>. Tampoco está completamente establecido el nivel que podría considerarse excesivo y potencialmente perjudicial, aunque hay tendencia a situarlo en torno a los 50-60 ng/mL<sup>5,7,8</sup>.

Por lo que se refiere específicamente a los enfermos con osteoporosis, en la mayoría de las Guías de Práctica Clínica se señala que el tratamiento con fármacos antiresorptivos o anabólicos debe acompañarse de un aporte adecuado vitamina D, además de una cantidad apropiada de calcio<sup>9-11</sup>. Este último, siempre que sea posible, debe administrarse con la dieta, mientras que la vitamina D se recomienda que se administre en forma de suplementos. Un aspecto también debatido es el de los niveles séricos de 25(OH)D que deben alcanzar los pacientes con esta enfermedad, aunque la mayoría de autores y sociedades científicas, incluidas las españolas, consideran que serían aconsejables concentraciones séricas por encima de 30 ng/mL<sup>2,3,5,6,9-12</sup>. Para lograr estos objetivos se recomienda administrar una dosis diaria de 800-1.000 UI de vitamina D (en Europa la vitamina D utilizada es la vitamina D<sub>3</sub> –colecalciferol–), aun-

que también puede administrarse su equivalente semanal, quincenal o mensual<sup>10</sup>. La potencia biológica de la vitamina D se establece como unidades internacionales (UI), de manera que 1 µg de colecalciferol equivale a 40 UI<sup>13</sup>. En algunos países, como es el caso de España, está también disponible comercialmente la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, metabolito de la vitamina D también denominado calcifediol o calcidiol. Se encuentra preparado en unidades de dispensación que contienen 0,266 mg. La equivalencia exacta de esta dosis con la vitamina D en términos de actividad metabólica (cuántas UI de actividad de vitamina D supone 1 µg de calcifediol) no se conoce con total precisión, pero la pauta terapéutica más extendida viene siendo la de administrarla una vez al mes o cada quince días, frente a las 800-1.000 UI diarias de colecalciferol que comentábamos más arriba.

El calcifediol es más hidrófilo que el colecalciferol, tiene una vida media más corta, y provoca un aumento más rápido y sostenido en el suero de los niveles de 25(OH)D<sup>14,15</sup>. Un estudio reciente llevado a cabo en nuestro país en 40 mujeres con osteoporosis postmenopáusica<sup>16</sup> señala que los niveles de 25(OH)D se situaban en torno a los 80 ng/mL (basal: 15,2 ng/mL) tras la administración de una dosis semanal de 0,266 mg de calcifediol durante seis meses, y en torno a los 65 ng/mL (basal: 15,8 ng/mL) con la misma dosis en pauta quincenal. En otro estudio llevado a cabo por nuestro grupo<sup>17</sup> en mujeres osteoporóticas que recibían tratamiento con alendronato, la administración de 0,266 mg de calcifediol semanal durante tres meses también consiguió aumentar los niveles de 25(OH)D de forma similar (82±31 ng/mL; basal 21 ng/mL).

Estos datos parecen señalar que los niveles de 25(OH)D que se alcanzan con la pauta terapéutica semanal o quincenal podrían generar concentraciones superiores a las deseables de vitamina D<sup>1,5,8</sup>. Cabe pensar, por lo tanto, en la posibilidad de que la administración de una dosis más espaciada de calcifediol en el tiempo sea suficiente para mantener unos niveles adecuados de 25(OH)D en la práctica clínica habitual. Por ello, nos hemos propuesto: a) valorar las concentraciones séricas de 25(OH)D en pacientes osteoporóticos tratados durante un año con dosis quincenales o mensuales de 0,266 mg de calcifediol; y b) determinar si existen cambios en los niveles de parathormona intacta (PTHi) y marcadores de la remodelación, propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) y telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX), tras la administración de ambas dosis de calcifediol.

## Material y métodos

### Pacientes

Se revisaron de forma retrospectiva los datos de los últimos 200 pacientes osteoporóticos que habían sido atendidos hasta el momento de realización del estudio en la Unidad de Metabolismo Óseo y Mineral de nuestro Centro y que habían recibido tratamiento con 0,266 mg de calcifediol (Hidroferol®) quincenal o mensualmente al menos durante un año (media  $\pm$  DE: 15 $\pm$ 3 meses). Se consideraron criterios de exclusión el padecimiento de determinados procesos (malabsorción, insuficiencia renal [Filtrado glomerular <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>], hipertiroidismo no controlado, hiperparatiroidismo primario, hepatopatías crónicas, enfermedades inflamatorias crónicas) o el seguimiento de tratamientos que pudieran interferir con el metabolismo óseo (glucocorticoides, anticomiales, tratamientos antihormonales), así como el tratamiento previo con suplementos de vitamina D. Se excluyeron también aquellos que reconocieron un cumplimiento terapéutico inadecuado. El diagnóstico de osteoporosis se había basado en la presencia de fracturas por fragilidad (vertebrales o cadera) o en la existencia de una densitometría ósea con valores de T $\leq$ 2,5 en columna lumbar, cuello femoral o cadera total (DXA, Hologic QDR 4500). La mayoría de los pacientes recibieron además tratamiento con antirresortivos (63% con bisfosfonatos orales, 9% con zoledronato y 28% con denosumab). Los datos clínicos y analíticos se recogieron a través de la historia clínica electrónica. En todos los casos se recogió el mes en que se habían realizado las dos determinaciones analíticas (basal y tras el tratamiento). El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo al dividir el peso en kg. entre la altura en metros al cuadrado. El peso y la altura se midieron estando el paciente en ropa interior y sin zapatos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) local (2017.023).

El criterio para decidir la pauta terapéutica, quincenal o mensual, se basó en la cifra basal de 25(OH)D, prefiriendo la primera en los casos en

que dicha cifra era más baja. No se estableció, sin embargo, un valor de corte preciso, dejando la decisión a la opinión del médico responsable del paciente. El análisis retrospectivo permitió comprobar que el 90% de los pacientes que recibieron la pauta quincenal presentaban valores basales inferiores a los 20 ng/mL, mientras que este porcentaje fue sólo del 53% en el caso de la pauta mensual.

### Determinaciones analíticas

Se determinaron los niveles séricos de 25(OH)D, PTHi, PINP y CTX, antes (basal) y al menos un año (12-25 meses) después de iniciar el tratamiento con calcifediol (media  $\pm$  DE: 15 $\pm$ 3 meses).

Todas las determinaciones se realizaron en ayunas a primera hora de la mañana. Las determinaciones rutinarias (glucosa, creatinina, calcio, albúmina, fosfato, fosfatasa alcalina) se llevaron a cabo mediante métodos automatizados en un autoanalizador TechniconDax (Technicon Instruments, Colorado, EE.UU.). Las concentraciones séricas de 25(OH)D, PTHi y marcadores de la remodelación (PINP y CTX) se llevaron a cabo mediante un sistema automatizado de quimioluminiscencia. En el caso del 25(OH)D se utilizó el ensayo de quimioluminiscencia de DiaSorin LIAISON (DiaSorin, Stillwater, Minnesota, EE.UU.), y en las restantes pruebas el ensayo de IDS-ISYS (Immunodiagnostic Systems Hokding PLC, Londres, R.U.). El límite de detección de 25(OH)D fue de 4 ng/mL y los coeficientes de variación (CV) intra e interensayo del 4,4% y 8,3%, respectivamente. En cuanto a la PTHi, el límite de detección fue de 6 pg/mL, con un rango normal de 10 a 45 pg/mL. Los CV intraensayo e interensayo fueron del 3,7% y 5,4%, respectivamente. El límite de detección del PINP fue de 5 ng/mL (rango de referencia entre 18 y 102 ng/mL) y sus CV intraensayo e interensayo de 4,6% y 9,2%, también respectivamente. Finalmente, los CV intraensayo e interensayo de CTX fueron del 5,9% y 10% respectivamente, y su rango de referencia de 0,152-0,761 ng/mL.

### Estudio estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  DE o mediana (rango intercuartílico) y se compararon mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, de acuerdo con la distribución de los datos. Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje, y para su comparación se empleó la prueba de  $\chi^2$  o el test de Fisher, según procediese. Las diferencias entre los valores basales y anuales de hormonas calciotropas y de marcadores de la remodelación se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon. La asociación entre el porcentaje de cambio (basal-anual) de los niveles séricos de 25(OH)D, PTHi, PINP y CTX, y la edad, el sexo, el IMC, el peso y el mes del año de la determinación de laboratorio se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson/Spearman. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS v20 (Chicago, IL). Se consideró como significativa una p<0,05 en todos los cálculos.

## Resultados

Tras aplicar los criterios de exclusión, hemos estudiado finalmente 156 pacientes (23 varones y 133 mujeres) con edades comprendidas entre 49 y 93 años (media  $\pm$  DE: 71,9 $\pm$ 9,6). Todos habían recibido tratamiento con calcifediol durante al menos un año, siendo la media de 15 $\pm$ 3 meses. Noventa y dos de ellos habían recibido 0,266 mg de calcifediol cada quince días y los 64 restantes la misma dosis una vez al mes (Tabla 1). Los pacientes que recibieron la pauta quincenal eran de mayor edad (4,6 años mayores;  $p < 0,05$ ). No había, sin embargo, diferencias en el peso ni en el IMC.

Como puede apreciarse en la tabla 2, y de acuerdo con el criterio que había hecho que se optase por una u otra pauta terapéutica, los niveles basales de 25(OH)D fueron inferiores en los pacientes que recibieron calcifediol quincenal que en los que recibieron la dosis mensual ( $p < 0,01$ ). En términos absolutos, la diferencia fue de aproximadamente 7 ng/mL (16,7 ng/mL *vs.* 23,3 ng/mL). Con ambas pautas de tratamiento se observó un aumento significativo en la concentración de 25(OH)D ( $p < 0,001$ ), aunque estos valores fueron mayores con la pauta quincenal que con la mensual (en términos absolutos, 39,5 ng/mL y 15,5 ng/mL, lo que suponía en términos relativos aumentos del 323% y del 85% [ $p < 0,0001$ ]). La concentración final fue claramente superior en los pacientes que habían recibido la pauta quincenal (56,2 $\pm$ 18,5 ng/mL *vs.* 38,8 $\pm$ 12,5 ng/mL;  $p < 0,01$ ).

El porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de 25(OH)D por encima de 20 y 30 ng/mL fue

ligeramente superior con el tratamiento quincenal (100% y 92%, respectivamente) que con la pauta mensual (97% y 80%, respectivamente). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que sobrepasó los 60 ng/mL fue mayor en los pacientes que recibieron la pauta quincenal de calcifediol, 38%, frente al 6% en los pacientes con la pauta mensual ( $p < 0,01$ ).

La concentración de PTHi disminuyó de forma significativa tras la administración de calcifediol con ambas pautas de tratamiento. Es interesante señalar que, pese a la existencia de diferencias en los valores de 25(OH)D al final del estudio, los valores de PTH en dicho momento fueron similares con las dos pautas de tratamiento (Tabla 2, Figura 1). Fueron también similares los cambios en los niveles de PTHi en términos absolutos (-19% *vs.* -20%). Se constata, por tanto, una clara discrepancia en el comportamiento de la 25(OH)D y de la PTH.

Todos los pacientes presentaban basalmente valores de calcio normales y no se detectó ningún caso de hipercalcemia con ambas pautas de tratamiento.

Los resultados de los marcadores de remodelación (PINP y CTX) se recogen también en la tabla 2. Como cabía esperar, ambos marcadores, PINP y CTX disminuyeron de forma significativa en los pacientes tratados con antirresortivos ( $p < 0,0001$ ), sin que estos cambios guardaran relación con la pauta de dosificación de calcifediol (quincenal o mensual).

Finalmente, los cambios en los niveles de 25(OH)D, PTHi, PINP y CTX no tuvieron relación con la edad, el sexo, el peso, el IMC ni el mes del año en que se obtuvieron las muestras.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio (dosis quincenal y dosis mensual)

	Quincenal	Mensual	Total
Nº pacientes	92	64	156
Edad (años) #	73,8 (9,3)	69,2 (9,6)	71,9 (9,6)*
Sexo (M/V)	75/17	58/6	133/23
Peso (kg) #	64,9 (13,5)	63,5 (9,9)	64,3 (12,0)
Talla (m) #	1,55 (0,06)	1,56 (0,08)	1,55 (0,07)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) #	26,9 (5,3)	26,2 (4,5)	26,6 (4,9)

#: media (DE); \*:  $p < 0,05$ .

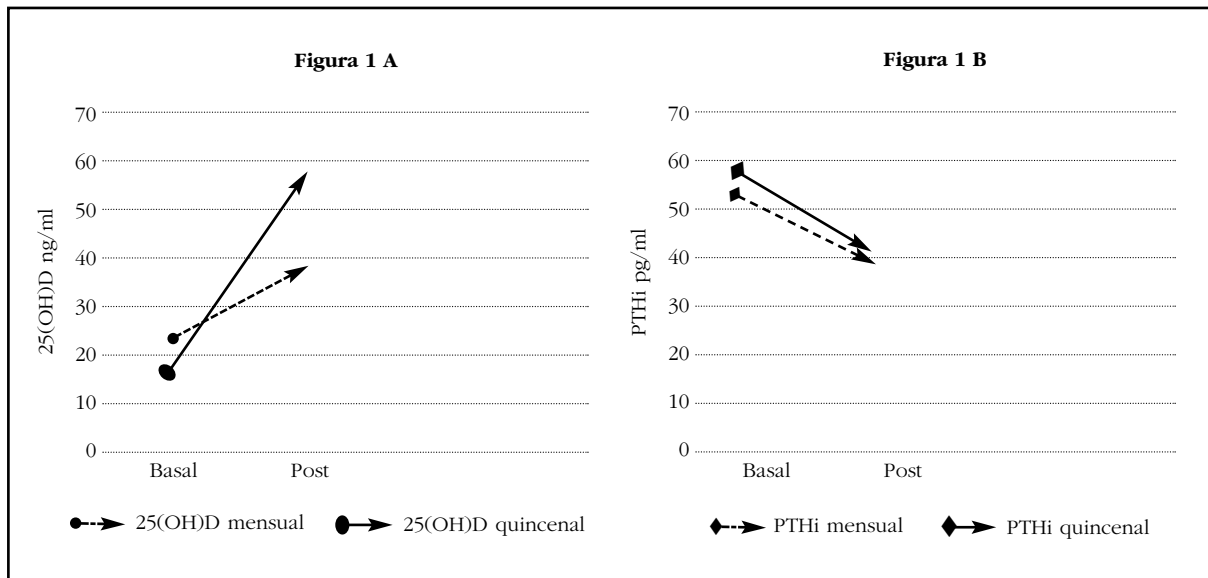
Tabla 2. Concentraciones de 25(OH)D, PTHi, PINP y CTX antes (basal) y tras al menos un año de tratamiento (tras tto.) con 0,266 mg de calcifediol quincenal (dosis quincenal) o mensual (dosis mensual). Expresadas como media (DE)

	Dosis quincenal		Dosis mensual	
	Basal	Tras tto.	Basal	Tras tto.
25(OH)D (ng/mL)	16,7 (9,3)	56,2 (18,5)**	23,3 (8,3)	38,8 (12,5)**†
PTHi (pg/mL)	57,9 (26,0)	40,7 (17,5)**	52,9 (25,0)	38,6 (15,9)**
PINP (ng/mL)	47,1 (27,4)	26,9 (19,8)**	36,5 (17,0)	26,7 (18,1)**
CTX (ng/mL)	0,573 (0,347)	0,288 (0,333)*	0,484 (0,337)	0,243 (0,219)*

Diferencias entre los valores basales y tras tratamiento: (\*)  $p < 0,01$ ; (\*\*)  $p < 0,001$ .

Diferencias entre la dosis quincenal y mensual: (†)  $p < 0,01$ .

Figura 1. A) Concentraciones medias de 25(OH)D, antes (basal) y tras al menos un año de tratamiento (post) con 0,266 mg de calcifediol mensual o quincenal. B) Concentraciones medias de PTHi, antes (basal) y tras al menos un año de tratamiento (post) con 0,266 mg de calcifediol mensual o quincenal



**Discusión**

En la mayoría de las Guías de Práctica Clínica de la Osteoporosis se aconseja que los niveles séricos de 25(OH)D se sitúen por encima de 20 ng/mL, e incluso que superen los 30 ng/mL<sup>9-11</sup>. En nuestro estudio, la inmensa mayoría de los pacientes que recibieron dosis mensuales o quincenales de calcifediol durante al menos un año, superaron estas cifras. Concretamente, el porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles 25(OH)D superiores a 20 y 30 ng/mL fue del 100% y 92% con la pauta quincenal y del 97% y 80% con la mensual, respectivamente.

Como cabría esperar, las concentraciones medias de 25(OH)D alcanzadas por los pacientes tratados con calcifediol durante al menos un año fueron menores con la pauta mensual que con la quincenal. Sin embargo, puede concluirse que ambas pautas se muestran eficaces para la consecución de concentraciones de 25(OH)D metabólicamente suficientes. Un criterio utilizado convencionalmente para valorar la eficacia de los niveles séricos de 25(OH)D es la de su relación con la PTH sérica, relación de carácter negativo, ya que aquel inhibe la producción de ésta. Dado que la PTH se supone perniciosa para el hueso, su inhibición por la vitamina D debe resultar beneficiosa. Aunque no hay acuerdo general respecto a las características exactas de esta relación, la idea más aceptada es la de que a medida que se elevan los niveles de 25(OH)D, disminuyen los de PTH hasta que aquella alcanza un valor por encima del cual la hormona no se suprime más<sup>2,3,18-22</sup>. De acuerdo con lo que venimos comentando, por encima de dicho valor de 25(OH)D, el efecto beneficioso no sigue aumentando, al cesar la disminución de la PTH. Aunque no se sepa con exactitud a qué concentración de 25(OH)D corresponde este valor, parece que hay acuerdo en que debe de situarse entre 20 y 30 ng/mL,

o cerca de dichas cifras<sup>20-22</sup>. Un trabajo de nuestro grupo llevado a cabo en más de 1.800 personas (1.154 mujeres postmenopáusicas y 657 varones de 50 o más años) encontró que el umbral de 25(OH)D necesario para prevenir el aumento de PTH (y la pérdida de masa ósea) se situaría en torno a los 30 ng/mL<sup>22</sup>. Los resultados del presente trabajo señalan una idea equivalente al mostrar que la concentración de PTHi disminuye de forma significativa tras la administración de calcifediol sin que se aprecien diferencias en el comportamiento de la hormona entre las dos pautas de tratamiento. De hecho, la reducción obtenida con la pauta quincenal fue del 19% y del 20% con la pauta mensual. En definitiva, por tanto, a partir de un determinado valor, la vitamina D ya no ejerce más efectos beneficiosos.

Los estudios sobre las dosis de vitamina D y los niveles séricos de 25(OH)D deseables se han centrado habitualmente en aspectos relacionados con su eficacia. La posible toxicidad de la vitamina D se ha relacionado tradicionalmente con el desarrollo de hipercalcemia, la cual sólo llega a producirse con altas dosis de vitamina D (de varios miles de unidades día) y niveles de 25(OH)D en rangos superiores a 100 ng/mL<sup>3</sup>. Se la consideraba por tanto una sustancia segura. Sin embargo, a lo largo de los últimos años han ido apareciendo datos que sugieren que la vitamina D podría desarrollar otros efectos perniciosos, independientes de la hipercalcemia, con niveles mucho más bajos, de manera que ha ido cristalizando la idea de que, en términos globales, la relación entre los efectos beneficiosos o perjudiciales de la vitamina D y sus niveles guardan una relación en U (es decir, se desarrollan efectos perjudiciales tanto con niveles bajos como con niveles altos de la vitamina), con la particularidad de que estos últimos comenzarían a establecerse con niveles de 25(OH)D muy infe-

riores a los 100 ng/mL antes comentados, habiéndose señalado cifras de en torno a 50-60 ng/mL. Michaelson *et al.*<sup>23</sup>, por ejemplo, siguieron una cohorte de 1.194 varones observando una relación en U entre la concentración de vitamina D y la mortalidad total. La morfología de la curva se cumplía también en la mortalidad por cáncer específicamente. Durup *et al.*<sup>8</sup> también describieron en 247.574 personas una asociación inversa en forma de J entre los niveles séricos de 25(OH)D y la mortalidad. Smith *et al.*<sup>24</sup>, en un estudio realizado con diversas dosis de suplementos de vitamina D, observaron que el efecto de la misma en las caídas muestra igualmente una curva en U, tanto se analice la relación en términos de dosis como de niveles de 25(OH)D. Los diversos trabajos realizados en esta línea no coinciden exactamente en los valores que podrían ser preferibles, pero en líneas generales, revisiones y documentos de consenso<sup>5,7</sup> señalan que deben evitarse valores superiores a los 50-60 ng/mL.

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto que mientras que las cifras alcanzadas con la pauta mensual se sitúan en una zona de seguridad (38,8±12,5 ng/mL), las conseguidas con la pauta quincenal lo hacen en valores potencialmente perjudiciales (56,2±18,5 ng/mL), ya que el porcentaje de pacientes que sobrepasó los 60 ng/mL entre los que recibieron la pauta quincenal fue del 38%, frente al 6% de los que recibieron la mensual (p<0,01). En consecuencia, nuestro trabajo sugiere que la pauta terapéutica con 0,266 mg de calcifediol mensuales es la más adecuada. Ello no significa, en absoluto, que dicha pauta deba considerarse de forma rígida, ya que en la consecución de unos u otros niveles de 25(OH)D intervienen tanto factores de carácter individual (por ejemplo, genéticos) como circunstanciales, que pueden aconsejar modificar la dosis aconsejada en un paciente concreto. De ahí que se recomiende la medición periódica de la 25(OH)D sérica para comprobar si la pauta está siendo adecuada.

En cuanto al comportamiento de los marcadores de remodelación, tal y como cabía esperar, ambos marcadores, PINP y CTX, disminuyeron de forma significativa en los pacientes tratados con antirresortivos, tanto en los que recibieron bisfosfonatos como en los que recibieron denosumab, sin que estos cambios guardaran relación con la pauta de dosificación de calcifediol (quincenal o mensual). Ello no debe interpretarse en el sentido de que la dotación en vitamina D no influya en la respuesta a los fármacos antirresortivos. En un estudio llevado a cabo por nuestro grupo<sup>17</sup> en mujeres osteoporóticas que recibían tratamiento con alendronato, de las cuales unas fueron suplementadas con 0,266 mg de calcifediol semanal durante tres meses y otras no, comprobamos que la respuesta fue superior en las pacientes suplementadas, especialmente cuando partían de una situación de hipovitaminosis basal (25(OH)D <20 ng/mL).

Entre las limitaciones de nuestro estudio hay que destacar la de que se trata de un estudio observacional retrospectivo, por lo que no se puede des-

cartar la existencia de ciertos sesgos (selección, asignación, etc.), así como de factores de confusión. Por ejemplo, en nuestro estudio la asignación de los pacientes a una u otra pauta de tratamiento no se realizó de forma aleatoria, sino que se efectuó de acuerdo con el criterio del médico encargado de la asistencia del enfermo. No es de extrañar, por ello, que los pacientes que recibieron la pauta quincenal fueran mayores y presentaran valores basales más bajos de 25(OH)D que los que recibieron la pauta mensual. Sin embargo, una de las fortalezas del nuestro estudio es que se ha llevado a cabo en condiciones de práctica clínica habitual.

En conclusión, nuestros resultados indican que en pacientes con osteoporosis en tratamiento para la misma, la administración mensual de 0,266 mg de calcifediol es, en primer lugar, adecuada para lograr unos niveles eficaces de vitamina D, y en segundo lugar, suficientemente segura como para evitar que se alcancen niveles potencialmente perjudiciales de la misma, por lo que sería preferible a la pauta quincenal en la práctica clínica habitual.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Binkley N, Carter GD. Toward Clarity in Clinical Vitamin D Status Assessment: 25(OH)D Assay Standardization. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:885-99.
2. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21:1151-4.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
4. Institute of Medicine (IOM). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington, DC: National Academies Press, 2011.
5. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Recomendaciones de Vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64 (Suppl 1):7-14.
6. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de Vitamina D. Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. *Rev Osteoporosis Metab Miner.* 2011;3:53-64.
7. Zittermann A. The biphasic effect of vitamin d on the musculoskeletal and cardiovascular system. *Int J Endocrinol.* 2017;3206240.
8. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: The CopDstudy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2644-52.
9. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25: 2359-81.

10. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3ª. Versión actualizada 2014). Rev Clin Esp. 2015;215:515-26.
11. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017;12:43.
12. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. J Bone Miner Res. 2012;27:817-24.
13. Institute of Medicine (US). Committee to review dietary reference intakes for vitamin d and calcium, dietary reference intakes for calcium and vitamin D, (2011). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>. (Acceso el 10/02/2018).
14. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughe B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. Bone. 2014;59:14-9.
15. Shieh A, Ma C, Chun RF, Witzel S, Rafison B, Contreras HTM, et al. Effects of CholecalciferolvsCalcifediol on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:1133-40.
16. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:205-8.
17. Olmos JM, Hernández JL, Llorca J, Nan D, Valero C, González-Macías J. Effects of 25-Hydroxyvitamin D3 therapy on bone turnover markers and PTH levels in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:4491-7.
18. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. Am J Clin Nutr. 2006;84:602-9.
19. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:185-91.
20. Kuchuck NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CWN, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:1244-50.
21. Nakamura K, Nashimoto M, Tsuchiya Y, Saito T, Nishiwaki T, Ueno K, et al. Threshold value of serum 25-hydroxyvitamin D concentration in relation to elevated serum parathyroid hormone concentrations in elderly Japanese women. J Bone Miner Res. 2006;24:395-400.
22. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. Osteoporos Int. 2016;27:105-13.
23. Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. Am J Clin Nutr. 2010;92:841-8.
24. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;173:317-22.

**Hurtado García R<sup>1</sup>, Nortes Cañizares E<sup>1</sup>, Ruiz Maciá JA<sup>2</sup>, Paredes Martínez ML<sup>3</sup>**

1 Servicio de Medicina Interna

2 Servicio de Anatomía Patológica

3 Servicio de Radiología

Hospital Comarcal de la Vega Baja - Orihuela - Alicante (España)

## Síndrome de Gorham

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200006>

Correspondencia: Roberto Hurtado García - Servicio de Medicina Interna - Hospital Vega Baja de Orihuela - Carretera Orihuela-Almoradi, s/n - 03314 San Bartolomé -Orihuela- Alicante (España)

Correo electrónico: [robex2@gmail.com](mailto:robex2@gmail.com)

Fecha de recepción: 18/12/2017

Fecha de aceptación: 17/01/2018

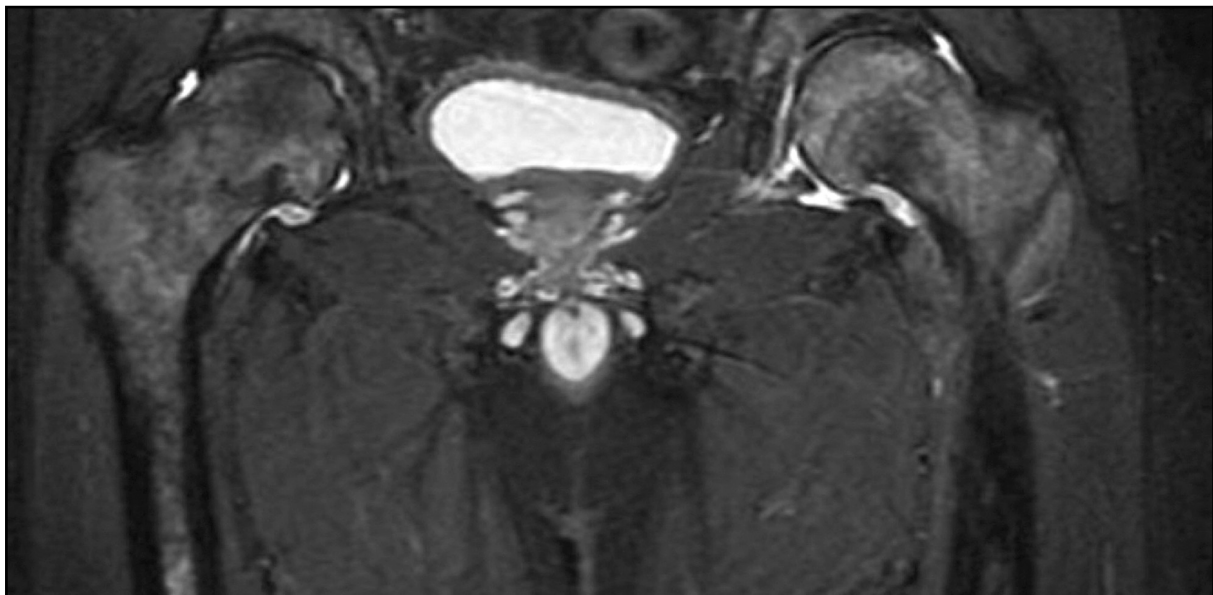
Presentamos imágenes correspondientes a un varón de cincuenta años en seguimiento en el Servicio de Medicina Interna por lumbalgia y coxalgia de dos años de evolución, que fue diagnosticado de enfermedad de Gorham-Stout. En la resonancia magnética de cadera se aprecia un patrón óseo alterado de forma difusa sin lesiones líticas ni escleróticas. En cadera se observa una necrosis bilateral de cabeza femoral (Figuras 1 y 2).

En la analítica sanguínea destacaba únicamente una fosfatasa alcalina de 185 UI/L. El resultado de la biopsia de cabeza femoral informaba de vasodilatación con contorno irregular de aspecto malformativo; la tinción con marcador D2-40 informaba de proliferación vascular y no linfática (Figura 3).

La enfermedad de Gorham-Stout o síndrome de Gorham, también conocida como enfermedad del hueso evanescente, es un cuadro clínico caracterizado por la destrucción progresiva de tejido óseo (osteolisis) y crecimiento de tejido linfático y vascular en las áreas afectas.

A pesar de poder verse afectada cualquier estructura ósea, la afectación más frecuente es a nivel de costillas, vértebras y pelvis. La etiología es desconocida, aunque se sospecha que las alteraciones en factores de crecimiento vascular, los cambios en el pH y el déficit de oxígeno pueden estar involucrados en la fisiopatología de la enfermedad, ya que los cambios bioquímicos que se producen en el tejido por estas causas favorecen un crecimiento y remodelado alterados de las estructuras afectas.

Figura 1



La clínica suele comenzar con fracturas y dolor intenso, existiendo variedad de síntomas según el hueso enfermo (pérdida de dientes en el caso de la mandíbula o signos neurológicos en caso de las vértebras).

El tratamiento se basa en bifosfonatos e interferón  $\alpha$ -2B. Sirolimus también se plantea como alternativa terapéutica, si bien las series son testimoniales. Además, está indicada la adopción de medidas de soporte que puedan reducir o detener el quilotórax o estabilizar las regiones esqueléticas afectadas.

La radioterapia puede ser utilizada en combinación con estas terapias pero, por lo general, se reserva para la enfermedad refractaria o de progresión rápida.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Figura 2

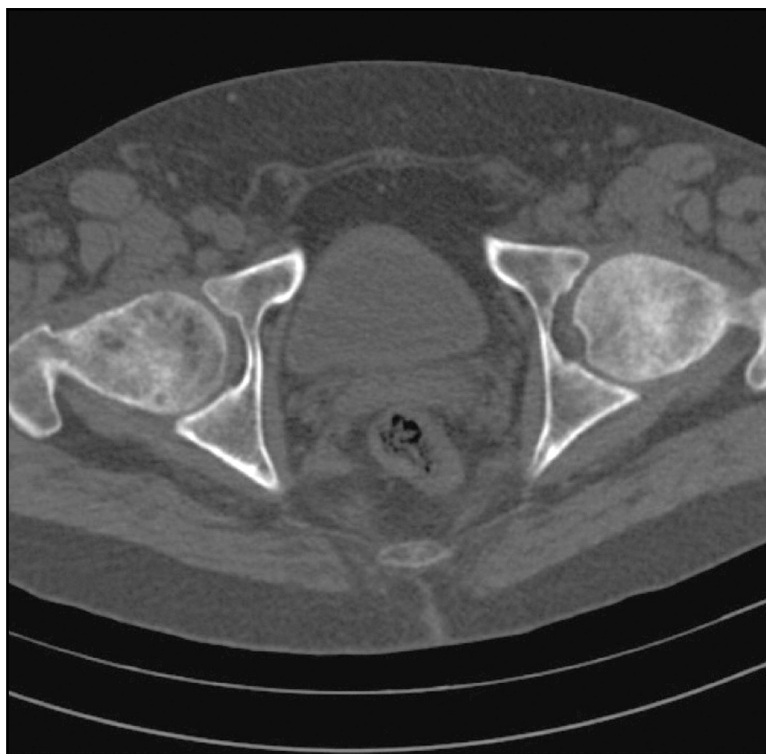
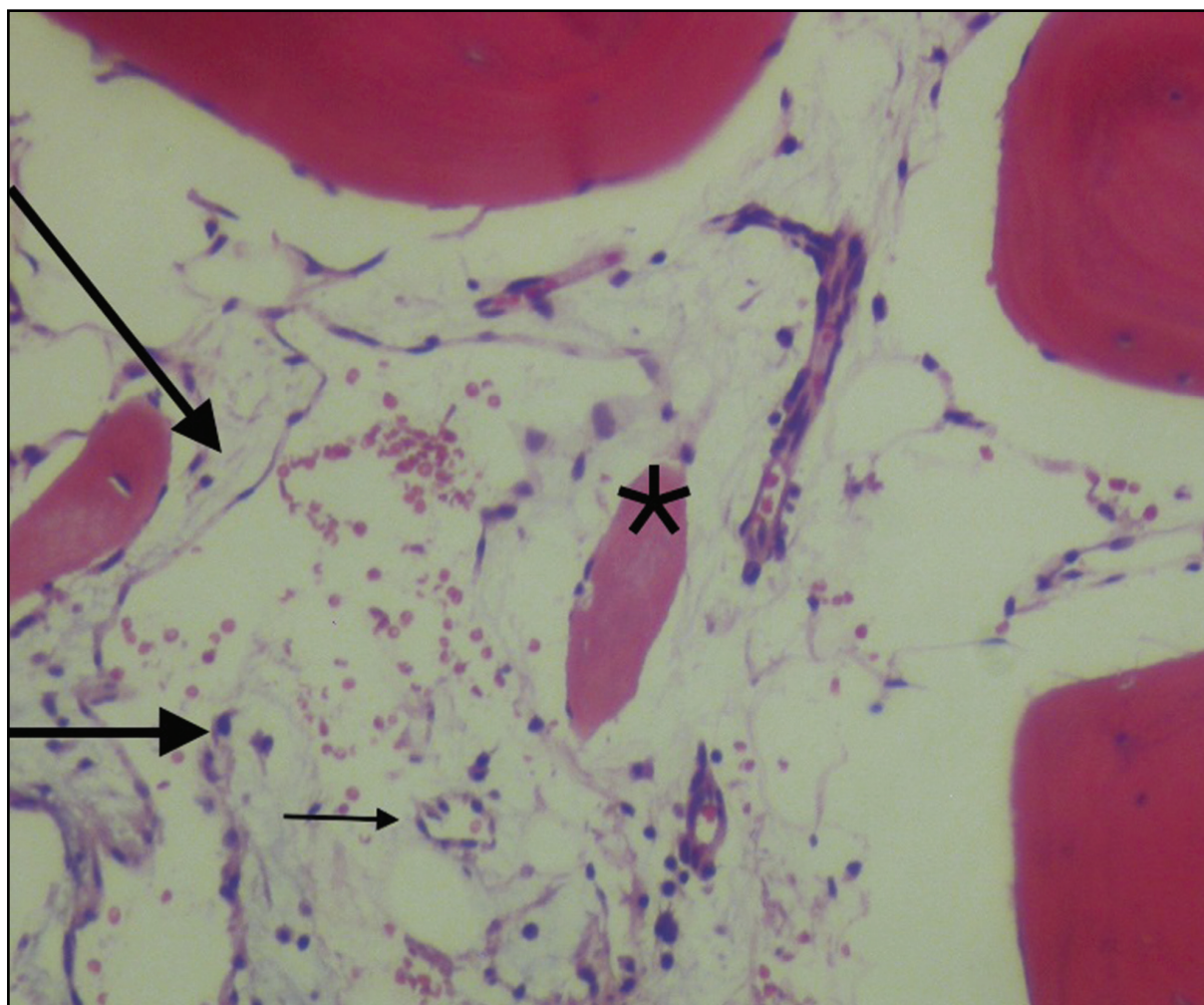


Figura 3





**Etxebarria-Foronda I<sup>1</sup>, Caeiro-Rey JR<sup>2</sup>**

1 Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología - Hospital Alto Deba - Guipúzcoa (España)

2 Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología - Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela - La Coruña (España)

# Utilidad de la tracción preoperatoria en la fractura de cadera

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200007>

Correspondencia: Iñigo Etxebarria Foronda - Servicio de Traumatología - Hospital Alto Deba - Mondragón - Guipúzcoa (España)

Correo electrónico: [inigo.etxebarriaforonda@osakidetza.net](mailto:inigo.etxebarriaforonda@osakidetza.net)

## Resumen

La fractura de cadera es un proceso clínico grave que en la gran mayoría de los casos requiere una solución quirúrgica. En el período de tiempo que transcurre desde el ingreso hasta la intervención, que puede ser variable en función de muchos condicionantes, tradicionalmente se aplica una tracción cutánea en el miembro afectado con el fin de inmovilizar la extremidad y, en consecuencia, aliviar el dolor. Además, existe la creencia en algunos cirujanos de que esta práctica consigue mejorar la reducción de la fractura evitando la contractura muscular, lo cual podría reportar beneficios en el proceso quirúrgico. Su uso se encuentra protocolizado en el manejo de este tipo de pacientes en algunos centros hospitalarios, pese a que sea un procedimiento cuestionable y no haya ninguna evidencia que respalde tales suposiciones. Por otro lado, no es inocuo, y han sido descritas una serie de complicaciones que ponen en duda su utilización rutinaria. En este trabajo queremos revisar los principales estudios realizados con el objetivo de realizar una recomendación de manejo clínico sobre esta cuestión en base a la evidencia disponible.

**Palabras clave:** *fractura de cadera, tracción cutánea, dolor.*

## The usefulness of preoperative traction in hip fracture

### Summary

Hip fracture is a serious clinical event which requires surgery in the vast majority of cases. In the period of time between admission and intervention, which may vary depending on many factors, skin traction in the affected member is traditionally applied to immobilize the limb and thus relieve pain. Furthermore, some surgeons maintain that this practice better reduces fracture risk, avoiding muscular contraction, which may facilitate the surgical process. Its use is recommended in managing protocols for this patient group in some hospitals, although some question this practice as lacking evidence to support it. On the other hand, it is not harmless, with a number of reported complications which raise questions about its routine use. This paper reviews the main studies carried out, with the objective of making a recommendation for the clinical management of this issue based on available evidence.

**Key words:** *hip fracture, skin traction, pain.*

## Introducción

La fractura de cadera es una de las más temidas consecuencias de la fragilidad ósea. Es un proceso grave que implica una alta morbilidad y una considerable mortalidad, y que genera un importante consumo de recursos. La gran mayoría de estos pacientes son sometidos a una intervención quirúrgica para intentar recuperar la funcionalidad que tenían previamente. Los estándares de calidad recomiendan realizar esta intervención dentro de las primeras 48 horas, ya que una cirugía temprana está asociada a un menor número de complicaciones, mejores resultados funcionales, menor estancia hospitalaria, menos reingresos, e incluso, como se ha visto en algunos trabajos, a una disminución de la mortalidad<sup>1</sup>. Sin embargo, en muchas ocasiones esta cirugía se retrasa más de lo deseable. La demora media de la intervención en nuestro país suele estar aproximadamente en 3 días<sup>1,2</sup>, siendo las causas clínicas y organizativas las que la originan. En este intervalo preoperatorio, en algunos centros se aplica a estos pacientes de forma rutinaria una tracción cutánea con un peso variable en función de su constitución, con el objetivo fundamental de reducir el dolor inmovilizando la extremidad (Figura 1). Además, algunos cirujanos creen en otros beneficios añadidos, ya que en teoría la tracción podría disminuir la contractura muscular, lo cual podría ser beneficioso para el propio acto quirúrgico, sobre todo si la intervención consiste en una osteosíntesis de la fractura, cuya reducción y manejo serían hipotéticamente menos dificultosos. Pero realmente no hay ninguna evidencia ni en uno ni en otro sentido. La bibliografía es contundente. Adicionalmente, no sólo están descritos una serie de efectos adversos que hacen que esta práctica aparte de no ser realmente beneficiosa pueda ser incluso perjudicial, sino que, además, el manejo básico de estos pacientes en cuestiones simples como la higiene o la prevención de úlceras por presión puede ser más complicado si los pacientes están “sujetos” a este sistema de inmovilización. Es por ello que creemos conveniente realizar esta revisión y establecer unas recomendaciones en función de lo descrito en la literatura.

## Material y métodos

Para realizar esta revisión se lleva a cabo una búsqueda bibliográfica durante el mes de enero de 2018, tanto en inglés como en español. Se consultan las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus y EMBASE. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos en inglés: *hip fracture, skin traction, pain y preoperative traction*. Y se amplió con los siguientes términos en español: *fractura de cadera, tracción cutánea, dolor, tracción preoperatoria*. Se consulta, para concluir, la última revisión realizada al respecto por la Cochrane Library en el año 2011. De todos los artículos encontrados se seleccionan únicamente aquellos cuyo diseño consiste en estudios prospectivos aleatorizados.

## Resultados

Se seleccionaron 14 estudios que se resumen en la tabla 1, ordenados por fecha de publicación y con las principales características de los mismos<sup>3-16</sup>.

## Discusión

En uno de los primeros trabajos publicados al respecto<sup>3</sup>, se estudiaron 80 pacientes con los tres clásicos tipos de fracturas, cervicales, intertrocantericas y subtrocantericas, a los cuales se les sometió a tracción esquelética, tracción cutánea o a la colocación de una simple almohada debajo de la extremidad afectada. Respecto a la necesidad de analgesia, fue superior en el grupo de la tracción esquelética, siendo en los otros dos grupos similar. La reducción de la fractura fue realizada en menor tiempo en los pacientes sin tracción previa, y el sangrado fue mayor en los pacientes con tracción esquelética. Los autores concluyeron que no hay ventajas en la colocación de ningún tipo de tracción. Respecto a la tracción esquelética, ya se ha demostrado en otros trabajos<sup>4</sup> que su colocación en pacientes con fractura de cadera no muestra diferencias en lo que se refiere al alivio del dolor, siendo un procedimiento doloroso para la mayoría de los pacientes a los que se les coloca. En la misma línea, otros autores, en un estudio similar realizado en 67 pacientes a los que se evaluó no sólo la necesidad de analgésicos, sino también la intensidad del dolor con escalas de medición del dolor<sup>5</sup>, no encontraron diferencias entre los grupos con y sin tracción. En otro estudio con un mayor número de pacientes<sup>4</sup>, 137 pacientes con fracturas extracapsulares frente a 115 con fracturas intracapsulares fueron distribuidos al azar prospectivamente, de manera que a 101 pacientes se les colocó la tracción y a 151 no. La percepción del dolor y la necesidad de analgesia fueron similares en todos los grupos y los autores recomendaron abandonar la rutina de colocar la tracción previa a la cirugía, no sólo por la ausencia de beneficios, también porque lo consideraron una pérdida de tiempo y de dinero. En este estudio se recogió también la “sensación”, aunque subjetiva, del cirujano respecto a la dificultad de reducción de la fractura, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos. Además, se incidió en la corrección de la posición de la cabeza femoral en las fracturas cervicales desplazadas con la colocación de la tracción. En teoría, la corrección de la rotación externa de la extremidad podría prevenir la oclusión de los vasos capsulares posteriores, pero, por otro lado, podría aumentar la presión intracapsular, lo que podría comprometer la vascularización de la cabeza femoral. Estos argumentos están basados en estudios previos de medición de la presión intracapsular en fracturas cervicales femorales no desplazadas<sup>17</sup>, en los que se determina que la posición en semiflexión y rotación externa de la extremidad es la que presenta menor presión y, probablemente, mayor confortabilidad para el paciente, mientras que la posición en extensión y rotación medial (la que se induce con la tracción) es la que presenta unas cifras más elevadas de presión intracapsular. Los autores ya recomendaban no colocar la tracción en este tipo de fracturas, ya que “corrige” la postura más fisiológica para el paciente.

En otro trabajo con diseño parecido realizado en 120 pacientes<sup>7</sup>, los autores llegan a las mismas conclusiones: no hay aporte de efectos beneficiosos con la tracción, ni en la mejora del dolor ni en la calidad

Figura 1. Imagen de una clásica tracción de partes blandas en una paciente con fractura de cadera en espera de una intervención quirúrgica



de reducción de la fractura. Además, tampoco encontraron diferencias en su proceso de consolidación. Incidieron en la posibilidad de complicaciones con la tracción; en 5 de sus pacientes aparecieron lesiones cutáneas secundarias a la misma. Las lesiones cutáneas suelen ser las más frecuentes, ya que la piel del anciano es más frágil y más fácil de lacerar. En ocasiones pueden ser graves<sup>18,19</sup>. También se han descrito complicaciones neurológicas de cierta entidad<sup>20</sup>.

En el primer trabajo planteado para comparar el uso de una tracción cutánea frente a la colocación de una almohada debajo de la extremidad afectada, bien diseñado, aleatorizado y prospectivo, realizado en 50 pacientes en cada grupo<sup>8</sup>, se mostró que los pacientes a los que se les colocaba la almohada, se encontraban más confortables y con menor necesidad de medicación que a los que se les colocaba la tracción. En otro estudio prospectivo aleatorizado, realizado en 201 pacientes con tracción y 172 sin tracción, en el que se midió el dolor en varios momentos del ingreso<sup>9</sup>, se apreció un incremento del dolor en los momentos iniciales del ingreso, con un aumento de la necesidad de medicación para el dolor en los pacientes sin tracción frente a los que tenían tracción, pero sin diferencias significativas, ya que también hay más dolor y más necesidad de analgesia en los pacientes con tracción en los momentos iniciales del ingreso. Las gráficas presentadas son significativas. Esto conlleva una reflexión: es lógico que en los momentos iniciales exista más dolor. El paciente sufre la caída, es llevado al hospital (en ambulancia en el mejor de los casos) y se le traslada varias veces (cama de urgencias, realización

de radiografías) hasta que finalmente es ubicado en la cama de Traumatología en espera de su intervención. Pero con el paso del tiempo ese dolor se va reduciendo, tanto si tiene tracción como si no. Esta puede ser una explicación a la “impresión” que tienen muchos cirujanos de que sus pacientes mejoran con la tracción. Mejoran porque el dolor disminuye con el tiempo, independientemente de si tiene tracción o no. Esta cuestión se aprecia también en un estudio aleatorizado realizado en el ámbito de la Enfermería únicamente en pacientes con fracturas pertrocantéreas, y con el objetivo de evaluar su grado de dolor en función de si tiene o no tracción<sup>14</sup>. Se apreció una gráfica similar, con disminución del dolor en la escala visual analógica con el paso de las horas, pero de forma paralela y sin diferencias en ambos grupos. Una cuestión que se planteó en este trabajo fue la percepción de la dificultad para la movilización del paciente, que inicialmente fue superior en los pacientes sin tracción, pero que con el paso del tiempo descendió, aunque los autores reconocen que es una cuestión difícilmente medible. En ese sentido, hay trabajos que contemplan la opinión del personal de Enfermería en referencia al cuidado y aseo de los pacientes, más difícil cuando el paciente tiene una tracción cutánea, presentando las mismas molestias al movilizarlo, tengan o no tracción<sup>10</sup>.

Hay trabajos que estudiaron el efecto de la tracción cuando la demora se prolonga varios días en el tiempo. En un estudio japonés en el que la demora media fue de 7,5 días antes de realizar la cirugía no se encontraron diferencias significativas en los pacientes que tenían tracción con respecto a los que no<sup>15</sup>. Además, pese a pasar varios días, no encontraron tampoco diferencias en la calidad de la reducción de la fractura tras la intervención. Nuevamente se establece el esquema del dolor inicial en el momento de la admisión, pero que va disminuyendo en el tiempo, independientemente de si el paciente tiene o no tracción.

En un curioso estudio que evaluó la posibilidad del efecto placebo en la colocación de la tracción cutánea<sup>13</sup>, se separó a los pacientes con fractura de cadera en tres grupos: a unos pacientes se les colocó la tracción con un determinado peso, a otros se les colocó la tracción sin peso, y a un tercero se le colocó una almohada debajo de la extremidad. Los tres grupos tuvieron una reducción del dolor, pero llamativamente esta reducción fue mayor en los pacientes a los que se les colocó la tracción sin el peso correspondiente.

Únicamente hemos encontrado un artículo que recomienda el uso de la tracción<sup>16</sup>. Analizó solamente 40 pacientes con fracturas intertrocanterías y sólo en las primeras 24 horas. De las 5 mediciones del dolor que se realizaron en pacientes con y sin tracción, únicamente en una de ellas, al final del día, existió una diferencia significativa a favor de los pacientes con tracción. Los autores reconocieron que no hubo una mayor demanda de analgesia en ninguno de los dos grupos. Pese a los discretos resultados del trabajo, recomendaron el uso de la tracción para proporcionar “un mayor confort y relajación”.

Tabla 1. Resumen de los estudios seleccionados tras la búsqueda bibliográfica

Estudio	Diseño	Número pacientes	Tipo de fractura	Comparación	Medición resultados	Conclusiones
Finsen V (1992) <sup>3</sup>	Prospectivo aleatorizado	80	Cervical, petrocantérea, subtrocanterea	Tracción esquelética <i>vs.</i> tracción cutánea <i>vs.</i> almohada	Necesidad analgésicos, hemorragia, duración intervención	La tracción no aporta ventajas
Anderson GH (1993) <sup>4</sup>	Prospectivo aleatorizado	252	Intracapsular, extracapsular	Tracción cutánea <i>vs.</i> no tracción	Necesidad analgésicos, reducción de la fractura, complicaciones	La tracción no aporta ventajas
Needoff M (1993) <sup>5</sup>	Prospectivo aleatorizado	67	Cervical, petrocantérea	Tracción cutánea <i>vs.</i> almohada	Intensidad del dolor, necesidad analgésicos	La tracción no aporta ventajas
Resch S (1998) <sup>6</sup>	Prospectivo aleatorizado	78	Cervical, petrocantérea	Tracción esquelética <i>vs.</i> tracción cutánea	Control del dolor	No diferencias entre ambos métodos
Jerre R (2000) <sup>7</sup>	Prospectivo aleatorizado	120	Cervical, petrocantérea	Tracción cutánea <i>vs.</i> no tracción	Intensidad del dolor, necesidad analgésicos, consolidación fracturas, complicaciones	La tracción no aporta ventajas
Rosen JE (2001) <sup>8</sup>	Prospectivo aleatorizado	100	Cervical, petrocantérea	Tracción cutánea <i>vs.</i> almohada	Intensidad del dolor, necesidad analgésicos	La tracción no aporta ventajas
Yip DK (2002) <sup>9</sup>	Prospectivo aleatorizado	311	Fracturas fémur proximal	Tracción cutánea <i>vs.</i> almohada	Intensidad del dolor, necesidad analgésicos	La tracción no aporta ventajas
Pozzo A (2002) <sup>10</sup>	Prospectivo aleatorizado	100	Cervical, petrocantérea	Tracción cutánea <i>vs.</i> no tracción	Intensidad del dolor, necesidad analgésicos, complicaciones, facilidad procedimiento quirúrgico	La tracción no aporta ventajas
Maldonado EH (2007) <sup>11</sup>	Prospectivo aleatorizado	96	Fracturas fémur proximal	Tracción cutánea <i>vs.</i> no tracción	Intensidad del dolor, complicaciones	La tracción no aporta ventajas
Resch S (2009) <sup>12</sup>	Prospectivo aleatorizado	123	Fracturas fémur proximal	Tracción cutánea <i>vs.</i> almohada	Intensidad del dolor, necesidad analgésicos	La tracción no aporta ventajas
Saygi B (2010) <sup>13</sup>	Prospectivo aleatorizado	108	Cervical, petrocantérea	Tracción cutánea con peso <i>vs.</i> tracción cutánea sin peso <i>vs.</i> no tracción	Intensidad del dolor	La tracción no aporta ventajas
Estrada-Masllorens JM (2011) <sup>14</sup>	Prospectivo aleatorizado	40	Fracturas petrocantéreas	Tracción cutánea <i>vs.</i> no tracción	Intensidad del dolor	La tracción no aporta ventajas
Endo J (2013) <sup>15</sup>	Prospectivo aleatorizado	81	Cervical, petrocantérea	Tracción cutánea <i>vs.</i> no tracción	Intensidad del dolor, necesidad analgésicos, reducción de la fractura	La tracción no aporta ventajas
Manafi Rasi A (2015) <sup>16</sup>	Prospectivo aleatorizado	40	Fracturas petrocantéreas	Tracción cutánea <i>vs.</i> no tracción	Intensidad del dolor, necesidad analgésicos	La tracción sí aporta ventaja

Por último, la revisión Cochrane, tanto en su edición del año 2006 como la última del año 2011<sup>21,22</sup>, establece que el uso de tracción no proporciona aparentemente ningún beneficio y que la evidencia en este aspecto es cada vez mayor, invitando a los clínicos que persisten en su utilización a que dejen de hacerlo o la hagan bajo el amparo de los resultados favorables de un ensayo aleatorizado bien diseñado.

### Conclusiones - Recomendaciones

En base a la evidencia actual y en concordancia con las mejores prácticas para el manejo de la fractura de cadera en el anciano<sup>23,24</sup>, creemos que la aplicación de la tracción cutánea en los pacientes con fractura de cadera en espera de ser intervenidos debe de ser eliminada de la práctica habitual rutinaria en aquellos centros que aún la realizan<sup>25</sup>. No hay ninguna evidencia que soporte que sus supuestos beneficios, la mejora del dolor y una mejor reducción de la fractura que facilite la cirugía, sean reales. Una almohada debajo de la extremidad afectada, parece la medida más efectiva para proporcionar una mayor confortabilidad a estos pacientes en el período preoperatorio.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### Bibliografía

1. Etxebarria-Foronda I, Mar J, Arrospide A, Ruiz de Eguino J. Cost and mortality associated to the surgical delay of patients with a hip fracture. *Rev Esp Salud Publica*. 2013;87:639-49.
2. Vidán MT, Sánchez E, Gracia Y, Marañón E, Vaquero J, Serra JA. Causes and effects of surgical delay in patients with hip fracture: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;155:226-33.
3. Finsen V, Børset M, Buvik GE, Hauke I. Preoperative traction in patients with hip fractures. *Injury*. 1992;23:242-4.
4. Anderson GH, Harper WM, Connolly CD, Badham J, Goodrich N, Gregg PJ. Preoperative skin traction for fractures of the proximal femur. A randomised prospective trial. *J Bone Joint Surg Br*. 1993;75:794-6.
5. Needoff M, Radford P, Langstaff R. Preoperative traction for hip fractures in the elderly: a clinical trial. *Injury*. 1993;24:317-8.
6. Resch S, Thorngren KG. Preoperative traction for hip fracture: a randomized comparison between skin and skeletal traction in 78 patients. *Acta Orthop Scand*. 1998;69:277-9.
7. Jerre R, Doshé A, Karlsson J. Preoperative skin traction in patients with hip fractures is not useful. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;378:169-73.
8. Rosen JE, Chen FS, Hiebert R, Koval KJ. Efficacy of preoperative skin traction in hip fracture patients: a prospective, randomized study. *J Orthop Trauma*. 2001;15:81-5.
9. Yip DK, Chan CF, Chiu PK, Wong JW, Kong JK. Why are we still using pre-operative skin traction for hip fractures? *Int Orthop*. 2002;26:361-4.
10. Pozzo B A, Gil Orbezo F, García Félix G, Trueba D C. Efecto analgésico preoperatorio de la tracción cutánea en fracturas de cadera. *Acta Ortop Mex*. 2002;16:189-92.
11. Maldonado EH, Polania CR, Lugo RM. Uso de tracción cutánea prequirúrgica en pacientes con fractura de fémur proximal en el Hospital Simón Bolívar de Bogotá. *Rev Col Or Tra*. 2007;21(2):119-22.
12. Resch S, Bjärnetoft B, Thorngren KG. Preoperative skin traction or pillow nursing in hip fractures: a prospective, randomized study in 123 patients. *Disabil Rehabil*. 2005;27(18-19):1191-5.
13. Saygi B, Ozkan K, Eceviz E, Tetik C, Sen C. Skin traction and placebo effect in the preoperative pain control of patients with collum and intertrochanteric femur fractures. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010;68:15-7.
14. Estrada-Masllorens JM, Cabrera-Jaime S. Randomised clinical trial on pain control in intertrochanteric fractures of the femur with and without skin traction. *Enferm Clin*. 2011;21:264-70.
15. Endo J, Yamaguchi S, Saito M, Itabashi T, Kita K, Koizumi W, et al. Efficacy of preoperative skin traction for hip fractures: a single-institution prospective randomized controlled trial of skin traction versus no traction. *J Orthop Sci*. 2013;18:250-5.
16. Manafi Rasi A, Amoozadeh F, Khani S, Kamrani Rad A, Sazegar A. The Effect of skin traction on preoperative pain and need for analgesics in patients with intertrochanteric fractures: A randomized clinical trial. *Arch Trauma Res*. 2015;4(2):e12039.
17. Strömqvist B, Nilsson LT, Egund N, Thorngren KG, Wingstrand H. Intracapsular pressures in undisplaced fractures of the femoral neck. *J Bone Joint Surg Br*. 1988;70:192-4.
18. Shabat S, Gepstein R, Mann G, Kish B, Fredman B, Nyska M. Deep skin slough following skin traction for hip fractures. *J Tissue Viability*. 2002;12:108-12.
19. Tafti AA, Sajadi SS, Rafiei H. A deep wound in left leg as a result of skin traction in 81-old-year woman with hip fracture in orthopaedic ward. *Int Wound J*. 2013;10:484.
20. Kemler MA, de Vries M, van der Tol A. Duration of preoperative traction associated with sciatic neuropathy after hip fracture surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;445:230-2.
21. Parker MJ, Handoll HH. Pre-operative traction for fractures of the proximal femur in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD000168.
22. Handoll HH, Queally JM, Parker MJ. Pre-operative traction for hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD000168.
23. Roberts KC, Brox WT. AAOS Clinical Practice Guideline: Management of Hip Fractures in the Elderly. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015;23:138-40.
24. Beaupre LA, Jones CA, Saunders LD, Johnston DW, Buckingham J, Majumdar SR. Best practices for elderly hip fracture patients. A systematic overview of the evidence. *J Gen Intern Med*. 2005;20:1019-25.
25. Brink AC, Boonstra O, van der Wal BCH, Ultee JM, Schipper IB. Is preoperative traction for proximal femoral fractures beneficial to the patient or a comfort to the doctor? *Eur J Trauma*. 2005;31:39-43.

