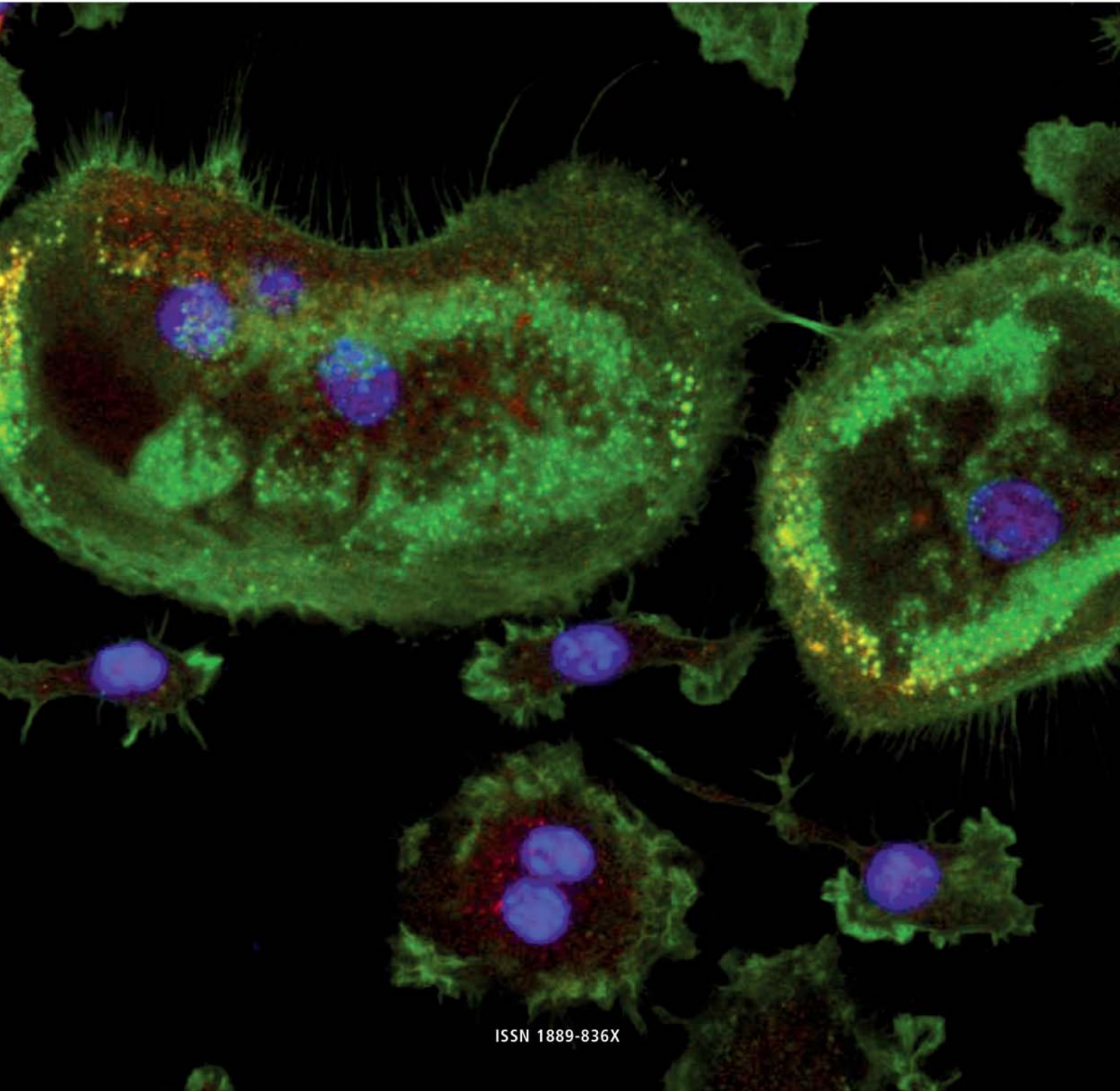
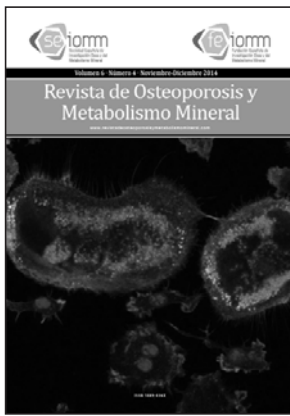


Volumen 6 · Número 4 · Noviembre-Diciembre 2014

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com





Nuestra portada
Osteoclastos

Autores:
Marta Martín Millán

Director

Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Presidente

Francesc Xavier Nogués Solán

Vicepresidente

José Manuel Olmos Martínez

Secretaria

Carmen Gómez Vaquero

Tesorera

Arancha Rodríguez de Cortazar

Vocal 1

Cristina Carbonell Abella

Vocal 2

Antonio Cano Sánchez

Paseo de la Castellana, 135 (7^a planta)
28046 Madrid

Tel: +34-917906834

Fax: +34-917906869

e-mail: seiommm@seiommm.org

<http://www.seiommm.org>

Edición



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

Tel. +34-915 538 297

e-mail: correo@ibanezyplaza.com

<http://www.ibanezyplaza.com>

Maquetación

Concha García García

Traducción inglés

Andrew Stephens

Impresión

Gráficas 82, S.L.

SopORTE VÁLIDO

32/09-R-CM

Depósito Legal

M-3643-2013

ISSN 1889-836X

SUMARIO

Vol. 6 - Nº 4 - Noviembre-Diciembre 2014

77 EDITORIALES

Enfermedad ósea de Paget

Torrijos Eslava A

79 Osteoporosis, una mirada hacia el futuro desde Atención Primaria

Olmo Quintana V, Martín Torres M

83 ORIGINALES

Estudio de las delecciones de los genes GSTM1 y GSTT1 y del polimorfismo Ile105Val del gen GSTP1 en pacientes con enfermedad ósea de Paget

Usategui-Martín R, Corral E, Alonso M, Calero-Paniagua I, Carranco-Medina TE, Quesada-Moreno A, Sánchez-González MD, Hidalgo-Calleja C, Pérez-Garrido L, Montilla Morales C, Mirón-Canelo JA, González-Sarmiento R, del Pino-Montes J

89 Conocimiento de la osteoporosis y su gasto farmacéutico generado en Atención Primaria en las Islas Canarias

Higueras Linares T, Sosa Cabrera N, Blanco Blanco J, Fernández Palacio LM, Sosa Henríquez M

97 Efecto de la lesión medular motora completa reciente en el recambio óseo y en la evolución de la masa ósea. Resultados preliminares

Gifre L, Vidal J, Ruiz-Gaspà S, Portell E, Monegal A, Muxi A, Guañabens N, Peris P

103 REVISIONES

Avances en el estudio de los mecanismos involucrados en la modulación de la expresión de esclerostina en células humanas

Delgado-Calle J, Pérez-Campo FM, Riancho JA

109 Osteoclastos: mucho más que células remodeladoras del hueso

Arbolea L, Castañeda S

122 ARTÍCULO ESPECIAL

Letra de médico

Robaina Bordón JM, Morales Castellano E, López Rodríguez JF, Sosa Henríquez M

127 CARTAS AL DIRECTOR

Caso clínico a debate: vacaciones terapéuticas, ¿sí o no?

Nogués Solán X, Casado Burgos E, Díaz Curiel M, Jódar Gimeno E, Torrijos Eslava A

133 NORMAS DE PUBLICACIÓN

Revisores Volumen 6 (2014)

Luis Arbolea Rodríguez

Teresita Bellido

José Ramón Caeiro Rey

Javier Calvo Catalá

Cristina Carbonell Abella

Santos Castañeda Sanz

Adolfo Díez Pérez

Juan José García Borrás

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

Daniel Grinberg Vaisman

Roberto Güerri Fernández

Diego Hernández Hernández

Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca

Fernando Marín Díez

Manuel Mesa Ramos

Ana Monegal Broncós

M^a Jesús Moro Álvarez

Xavier Nogués Solán

José Luis Olmos Martínez

Ramón Pérez Cano

Pilar Peris Bernal

Javier del Pino Montes

Luis del Río Barquero

Arancha Rodríguez de Gortázar

Alonso-Villalobos

Rafael Sánchez Borrego

Oscar Torregrosa Suau

Carmen Valdés y Llorca

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

Envío de originales: romm@ibanezyplaza.com

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

Comité Editorial**Teresita Bellido. PhD**

Department of Medicine, Division of Endocrinology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, Indiana. Estados Unidos

Ernesto Canalis. MD, PhD

Director, Center for Skeletal Research. Professor of Orthopedic Surgery and Medicine New England Musculoskeletal Institute University of Connecticut Health Center. Farmington, CT. Estados Unidos

Oswaldo Daniel Messina

Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Hospital Cosme Argerich. Buenos Aires. Argentina

Patricia Clark Peralta. MD, PhD

Facultad de Medicina, UNAM. Unidad Clínica Epidemiológica. Hospital Infantil Federico Gómez. México DF. México

Lilian I Plotkin. PhD

Anatomy and Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, Indiana. Estados Unidos

Manuel Díaz Curiel

Universidad Autónoma de Madrid. Unidad de Metabolismo Óseo. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Instituto de Investigación FJD. Fundación Hispana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (FHOE-MO). Madrid. España

Adolfo Díez Pérez

Universidad de Barcelona. Servicio de Medicina Interna. Instituto Municipal de Investigación Médica. (IMIM). Hospital del Mar. Barcelona. España

Francesc Xavier Nogués Solán

Universidad Autónoma de Barcelona. Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular (URFOA). Departamento de Medicina Interna, Parc de Salut Mar – RETICEF. Barcelona. España

Manuel Sosa Henríquez (Director)

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Hospital Universitario Insular. Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea. Las Palmas de Gran Canaria. España

María Jesús Gómez de Tejada Romero (Redactora Jefe)

Universidad de Sevilla. Departamento de Medicina. Sevilla. España

Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín
 María José Américo García
 Abdón Arbelo Rodríguez
 Miguel Arias Paciencia
 Emilia Aznar Villacampa
 Jesús Beltrán Audera
 Pere Benito Ruiz
 Santiago Benito Urbina
 Miguel Bernard Pineda
 Josep Blanch i Rubió
 José Antonio Blázquez Cabrera
 José Ramón Caeiro Rey
 Javier Calvo Catalá
 M^a Jesús Cancelo Hidalgo
 Jorge Cannata Andía
 Antonio Cano Sánchez
 Cristina Carbonell Abella
 Jordi Carbonell Abelló
 Pedro Carpintero Benítez
 Enrique Casado Burgos
 Santos Castañeda Sanz
 Fidencio Cons Molina
 Sonia Dapia Robleda
 Jesús Delgado Calle
 Bernardino Díaz López
 Casimira Domínguez Cabrera
 Fernando Escobar Jiménez
 José Filgueira Rubio
 Jordi Fiter Areste
 Juan José García Borrás
 Juan Alberto García Vadillo
 Eduardo Girona Quesada
 Carlos Gómez Alonso
 Milagros González Béjar
 Jesús González Macías
 Emilio González Reimers
 Jenaro Graña Gil
 Silvana di Gregorio
 Daniel Grinberg Vaisman
 Nuria Guañabens Gay
 Roberto Güerri Fernández
 Federico Hawkins Carranza
 Diego Hernández Hernández
 José Luis Hernández Hernández
 Gabriel Herero-Beaumont Cuenca
 Esteban Jódar Gimeno
 Pau Lluch Mezquida

José Andrés López-Herce Cid
 M^a Luisa Mariñoso Barba
 Guillermo Martínez Díaz-Guerra
 María Elena Martínez Rodríguez
 Leonardo Mellivovsky Saldier
 Manuel Mesa Ramos
 Pedro Mezquita Raya
 Ana Monegal Brancos
 Josefá Montoya García
 María Jesús Moro Álvarez
 Manuel Muñoz Torres
 Laura Navarro Casado
 Manuel Naves García
 José Luis Neyro Bilbao
 Xavier Nogués Solán
 Joan Miquel Nolla Solé
 José Antonio Olmos Martínez
 Norberto Ortego Centeno
 Santiago Palacios Gil-Antuñano
 Esteban Pérez Alonso
 Ramón Pérez Cano
 José Luis Pérez Castrillón
 Pilar Peris Bernal
 Concepción de la Piedra Gordo
 José Manuel Quesada Gómez
 Enrique Raya Álvarez
 Rebeca Reyes García
 José Antonio Riancho Moral
 Luis de Río Barquero
 Luis Rodríguez Arboleya
 Arancha Rodríguez de Gortázar
 Alonso-Villalobos
 Minerva Rodríguez García
 Antonia Rodríguez Hernández
 Manuel Rodríguez Pérez
 Inmaculada Ros Villamajó
 Rafael Sánchez Borrego
 Oscar Torregrosa Suau
 Armando Torres Ramírez
 Antonio Torrijos Eslava
 Carmen Valdés y Llorca
 Carmen Valero Díaz de Lamadrid
 Ana Weruaga Rey

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS
 Pedro Saavedra Santana
 José María Limiñana Cañal

SUMMARY

Vol. 6 - Nº 4 - November-December 2014

77 EDITORIALS**Paget's disease of bone**

Torrijos Eslava A

79 Osteoporosis, a look into the future from Primary Care

Olmo Quintana V, Martín Torres M

83 ORIGINAL ARTICLES**Study of the deletions in the GSTM1 and GSTT1 genes and of the Ile105Val polymorphism of the GSTP1 gene in patients with Paget's disease of bone**

Usategui-Martín R, Corral E, Alonso M, Calero-Paniagua I, Carranco-Medina TE, Quesada-Moreno A, Sánchez-González MD, Hidalgo-Calleja C, Pérez-Garrido L, Montilla Morales C, Mirón-Canelo JA, González-Sarmiento R, del Pino-Montes J

89 Knowledge of osteoporosis, and the pharmaceutical expenditure it entails, in the primary health care system of the Canary Islands

Higueras Linares T, Sosa Cabrera N, Blanco Blanco J, Fernández Palacio LM, Sosa Henríquez M

97 Effect of spinal cord injury recently in bone turnover and in bone mass evolution of complete motor. Preliminary findings

Gifre L, Vidal J, Ruiz-Gaspà S, Portell E, Monegal A, Muxi A, Guañabens N, Peris P

103 REVIEWS**Advances in the study of the mechanisms involved in the modulation of the expression of sclerostin in human cells**

Delgado-Calle J, Pérez-Campo FM, Riancho JA

109 Osteoclasts: much more than bone remodelling cells

Arboleya L, Castañeda S

122 SPECIAL ARTICLE**Doctors handwriting**

Robaina Bordón JM, Morales Castellano E, López Rodríguez JF, Sosa Henríquez M

127 LETTERS TO THE EDITOR**Clinical case debate: therapeutic holidays, yes or no?**

Nogués Solán X, Casado Burgos E, Díaz Curiel M, Jódar Gimeno E, Torrijos Eslava A

Enfermedad ósea de Paget

Torrijos Eslava A

Responsable de la Unidad Metabólica Ósea - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario La Paz - Madrid

Correo electrónico: atenino13@gmail.com

El 14 de noviembre de 1877 el médico británico James Paget presentó a la *Medical and Chirurgical Society of London* cinco casos de un cuadro que denominó "Osteítis Deformante", una dolencia ósea de lento desarrollo que se caracterizaba porque los huesos se alargaban, ablandaban y deformaban, y que afectaba sobre todo a los huesos del cráneo y huesos largos de miembros inferiores. El primer informe lo publicó en *Medico-Chirurgical Transactions* en 1877, donde describe con detalle a un hombre que atendió durante 20 años¹. Posteriormente publicó más casos en 1882, y también refirió que no conocía que Czerney había usado el término "Osteítis Deformante" en 1873.

Desde esa fecha, se han publicado múltiples casos y se ha recopilado gran cantidad de información en cuanto a su etiología, prevalencia, epidemiología, diagnóstico y tratamiento, y actualmente se reconoce dicha "Osteítis Deformante" como Enfermedad de Paget.

Hoy, la enfermedad ósea de Paget (EOP) se define como una enfermedad ósea no difusa caracterizada por un remodelado óseo aumentado, cuyo actor principal es el osteoclasto. Es una entidad de etiología desconocida, de localización segmentaria en distintas zonas del esqueleto. La EOP puede afectar a cualquier hueso y puede ser monostótica o poliostótica; los huesos más afectados son la pelvis (hasta el 70%), fémur (30-55%), columna lumbar (25-50%), cráneo (20-40%) y tibia (15-30%). La enfermedad progresa a lo largo del hueso afecto; la aparición de una nueva localización algunos años después del primer diagnóstico es muy rara. Esta afectación da lugar a una deformidad de los huesos con aumento de su tamaño con deformidad que puede producir dolor óseo, artralgias y síndromes de compresión nerviosa a nivel de pares craneales, estenosis espinal o compresión de la médula. También produce un mayor riesgo de fractura de los huesos largos afectados. No hay que olvidar que el tejido pagético puede sufrir una transformación neoplásica con una mayor incidencia de sarcomas, especialmente en los casos poliostóticos, que se desarrolla en el 0,3-1% de los casos^{2,3}.

La EOP en el 50-75% de los casos es asintomática, y el médico es alertado cuando aparecen las

deformidades típicas (aumento del cráneo o arqueamiento de la tibia), o cuando se detecta una fosfatasa alcalina elevada en un análisis rutinario, o un hallazgo radiológico en una exploración por otro motivo. El diagnóstico de EOP se hace en muchos casos después de que se hayan producido las complicaciones, y si el Paget está activo los marcadores de recambio óseo están elevados. Entre los marcadores de recambio óseo los de más utilidad parecen ser el telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I, la fosfatasa alcalina específica ósea, y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I; sin embargo, teniendo en cuenta su fácil determinación y el bajo coste, la determinación de las concentraciones de fosfatasa alcalina es todavía una alternativa válida.

El diagnóstico de EOP se realiza principalmente por la radiología con sus imágenes características. La gammagrafía ósea no es un método específico, y nos es útil para ver la localización y extensión de la enfermedad. La TAC y la RMN son útiles para evaluar los síntomas neurológicos en el contexto de la EOP y también pueden ser útiles para determinar el alcance y el carácter de la degeneración neoplásica del tejido pagético.

La EOP tiene una distribución geográfica muy llamativa. La incidencia más alta se encuentra en el Reino Unido (4,5% en mayores de 55 años) y dentro del país la mayor incidencia esta en el noroeste; el foco mas conocido es el de Lancashire, donde afecta el 7% de la población mayor de 55 años. Es bastante frecuente en el noroeste de Francia, España e Italia. En España la prevalencia de la EOP es al menos del 1% en personas mayores de 55 años, con notables variaciones geográficas y con la edad. Los focos de predominio de EOP más conocidos en nuestro país son los de la provincia de Salamanca y la Sierra Norte de Madrid, entre otros. También ocurre en la mayoría de otros países europeos, con la excepción de los países escandinavos. En el resto del mundo es también común en países que han tenido una inmigración alta de británicos y otros países europeos durante los siglos XIX y XX, como: Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos y algunas regiones de Canadá. La EOP es rara en el subcontinente indio, Malasia, Indonesia, China y Japón. Afecta a ambos sexos, con un ligero predom-

minio en los hombres en la mayoría de las series (la proporción hombre/mujer es aproximadamente del 1,4 a 1,0 en el Reino Unido); es rara antes de los 50 años, y su prevalencia aumenta con la edad y afecta hasta el 5-8% en la octava década de la vida en algunos países⁴⁷. Aunque no hay duda de que la EOP tiene una base genética, la incidencia y gravedad de la enfermedad ha disminuido durante las últimas décadas⁸⁻¹⁰.

Los pacientes con EOP tienen a menudo una historia familiar de la enfermedad y se ha estimado que el riesgo de afectación de EOP en un familiar de primer grado es 7 veces mayor. En muchas familias la enfermedad se hereda de una forma autosómica dominante con alta penetración incompleta, incrementándose con la edad. Grandes avances se han hecho en los últimos 15 años en la comprensión de la genética de la EOP. El análisis de ligamiento ha identificado unos *loci* potencialmente candidatos en los cromosomas 2p36, 5q31, 5q35, 10p13 y 18q21¹¹.

Los genes y *loci* que predisponen a la EOP han sido identificados por una correlación de análisis de familias. Entre los genes y *loci* y su localización en los cromosomas que han sido asociados a EOP o síndromes relacionados, tenemos: CSF1 (localizado en 1p13), SQSTM1 (localizado en 5q35), en el cromosoma 7q33 (los genes NUP205, SLC13A4, y CNOT4), el TM7SF4 (también conocido como DCSTAMP, localizado en 8q22) TNFRSF11B (localizado en 8q24), VCP (localizado en 9p13), OPTN (localizado en 10p13), TNFRSF11A (localizado en 18q21) y RIN3 (localizado en 14q33) y en el cromosoma 15q24 (genes GOLGA6 y PML). En algunos de ellos la variante causal queda por descubrir. Se sigue requiriendo más estudios para determinar las asociaciones de los diferentes genes, al igual que la importancia de los factores ambientales que influyen en el desarrollo de la EOP con estas alteraciones genéticas¹¹⁻¹⁶.

Algunas mutaciones del SQSTM1 pueden actuar como un factor predisponente, pero no son suficientes para inducir EOP, pudiendo ser necesarios factores adicionales (genéticos o ambientales)^{10-12,17,18}. Las mutaciones de este gen son la causa más común de la EOP familiar. Estudios transversales indican que el 80% de los portadores de mutaciones SQSTM1 desarrollan EOP en la octava década de la vida. Hay datos de que la edad de inicio en familiares con EOP se retrasa en la actual generación, en personas con mutación SQSTM1, en comparación con la generación de sus padres^{10-12,15}; esto incide en la importancia de los factores ambientales como factores desencadenantes de la enfermedad.

Hasta la fecha, los mecanismos moleculares exactos que conducen al desarrollo de las lesiones pagéticas en portadores de la mutación SQSTM1 aún no se han definido. Por otra parte, los datos experimentales recientes sugieren que una adicional contribución de uno o varios factores ambientales puede ser requerido para inducir el fenotipo pagético completo, en presencia de la mutación SQSTM1.

Como los factores ambientales juegan un papel importante en el desarrollo de la EOP, entre ellos algunos tóxicos, y como la respuesta está condicionada genéticamente, en el presente número se pre-

senta un trabajo del Dr. Usategui-Martín y cols.¹⁹, diseñado para caracterizar si la variabilidad de unos genes implicados en la metabolización de toxinas exógenas se relaciona con el riesgo de desarrollar EOP.

Bibliografía

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans* 1877;60:37-63.
2. Mankin HJ, Hornicek FJ. Paget's sarcoma: A historical and outcome review. *Clin Orthop Relat Res* 2005;438:97-102.
3. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21 (Suppl 2):P58-63.
4. Ralston SH. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2013;368:644-50.
5. Del Pino J, Corral L, Miron JA, Morales A. Enfermedad de Paget: epidemiología y fisiopatología. En: Torrijos Eslava A, coordinador. *Enfermedad Ósea de Paget*. Madrid: Medea;2001.p.11-42.
6. Del Pino J, Rodríguez M. Epidemiología: consideraciones actuales. En: Guañabens Gay N, coordinadora. *Enfermedad Ósea de Paget*. Barcelona: SCM;2006.p.3-12.
7. Guañabens N, Garrido J, Gobbo M, Morales Piga A, Del Pino J, Torrijos A, et al. On behalf of the PAGET Study Group. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone* 2008;43:1006-9.
8. Poor G, Donath J, Fornet B, Cooper C. Epidemiology of Paget's disease in Europe: the prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res* 2006;21:1545-9.
9. Cundy HR, Gamble G, Wattie D, Rutland M, Cundy T. Paget's disease of bone in New Zealand: continued decline in disease severity. *Calcif Tissue Int* 2004;75:358-64.
10. Bolland MJ, Tong PC, Naot D, Callon KE, Wattie DJ, Gamble GD, et al. Delayed development of Paget's Disease in offspring inheriting SQSTM1 mutations. *J Bone Miner Res* 2007;22:411-5.
11. Ralston SH, Albagha OME. Genetics of Paget's Disease of Bone. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:263-71.
12. Gennari L, Merlotti D, Rendina D, Gianfrancesco F, Esposito T, Ranuccio N. Paget's disease of bone: epidemiology, pathogenesis and pharmacotherapy. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014;2:591-603.
13. Morissette J, Laurin N, Brown JP. Sequestosome 1: mutation frequencies, haplotypes, and phenotypes in familial Paget's Disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl 2):38-44.
14. Albagha OM, Visconti MR, Alonso N, Wani S, Goodman K, Fraser WD, et al. Common susceptibility alleles and SQSTM1 mutations predict disease extent and severity in a multinational study of patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2013;28:2238-46.
15. Visconti MR, Langston AL, Alonso N, Goodman K, Selby PL, Fraser WD, et al. Mutations of SQSTM1 are associated with severity and clinical outcome in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2010;25:2368-73.
16. Albagha OME, Wani S, Visconti MR, Alonso N, Goodman K, Cundy T, et al. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 2011;43:685-9.
17. Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget Disease of bone. *Am J Hum Genet* 2002;70:1582-8.
18. Hocking IJ, Lucas GJA, Daroszewska A, Mangion J, Olavesen M, Nicholson GC, et al. Domain specific mutations in Sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. *Hum Mol Genet* 2002;11:2735-9.
19. Usategui-Martín R, Corral E, Alonso M, Calero-Paniagua I, Carranco-Medina TE, Quesada-Moreno A, et al. Estudio de las deleciones de los genes GSTM1 y GSTT1 y del polimorfismo Ile105Val del gen GSTP1 en pacientes con enfermedad ósea de Paget. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014 6;4:83-8.

Osteoporosis: una mirada hacia el futuro desde de Atención Primaria

Olmo Quintana V^{1,2} y Martín Torres M¹

1 Farmacéutico de Atención Primaria - Gerencia de Atención Primaria - Las Palmas de Gran Canaria

2 Comité de Investigación y Ensayos Clínicos - Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil - Las Palmas de Gran Canaria

Correspondencia: Vicente Olmo Quintana
Correo electrónico: vicolmqui@gmail.com

Atención Primaria de la Salud (APS) es el primer punto de contacto de los pacientes con la Atención Sanitaria y resulta clave para la sospecha de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (OPM), así como para su enfoque diagnóstico y terapéutico y el establecimiento para el riesgo de fracturas.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en nuestro medio, representado un grave problema de salud pública en todo el mundo¹ y en particular en nuestro país². La prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría ósea en la columna lumbar es especialmente elevada tras la menopausia^{3,4}. Se estima que en España una de cada tres mujeres mayores de 50 años padece de osteoporosis, aumentando a una de cada dos en las mayores de 70 años; la mayoría de los pacientes se sitúa en rango de edad de 55-80 años^{3,4}, y se estima que un 4% de los pacientes mayores de 50 años con fractura de cadera fallecen durante su estancia hospitalaria y un 24% en el primer año postfractura⁵. La fractura vertebral es la más frecuente, y la de cadera la más grave y con un mayor coste para el sistema sanitario, pudiendo existir otras fracturas por fragilidad como la distal del radio, de húmero, de costilla y de tibia⁶.

Las diferentes guías consideran pacientes de alto riesgo de fractura a aquellos en los que coexisten dos de los siguientes factores combinado con una densidad mineral ósea (DMO) baja⁷: ser mayor de 65 años, tener antecedentes familiares, especialmente el materno, de fractura de fémur, el consumo prolongado de corticoides y, por último, las caídas.

El objetivo del tratamiento es la prevención de las fracturas por fragilidad, tanto a corto como a largo plazo; para ello, la correcta identificación del origen de la fractura, traumática o por fragilidad, favorecerá el correcto diagnóstico y la correcta decisión clínica del tratamiento. En nuestro medio,

basta con calcular el riesgo de fracturas osteoporóticas principal, denominada *major* (vertebral, cadera, húmero y antebrazo), y el de cadera a 10 años por medio de la herramienta FRAX⁸, la cual no indica la decisión de a quien tratar, sino que son los criterios clínicos los que rigen dicha decisión, pudiendo seguir los umbrales de decisión propuestos por la Guía Europea de Osteoporosis⁹ y, sobre todo, las guías de las diferentes sociedades científicas que más se ciñan a nuestro entorno de trabajo. Así, siguiendo los criterios del *Scientific Advisory Council of Osteoporosis* de Canadá¹⁰ por los que se define el riesgo en base a las puntuaciones FRAX en: bajo riesgo (riesgo de fractura a los 10 años <10%), riesgo intermedio (10-19%) y alto riesgo ($\geq 20\%$) para fracturas osteoporóticas principales, y bajo riesgo (<3%) o alto riesgo ($\geq 3\%$) para fracturas de cadera; o bien la Qfracture^{®11,12}; herramientas ambas que apoyarían las decisiones clínicas identificando como alto/bajo riesgo de fractura osteoporótica, así como las decisiones de tratar, mejorando de esta manera los parámetros predictivos en las mujeres españolas de una forma más coste/efectiva que el modelo tradicional basado en el T-score $\leq -2,5$ de la DXA¹³.

Con respecto al incremento de la masa ósea medido mediante densitometría, frecuentemente empleado en APS en pacientes mayores de 65 años, no es una buena variable para medir eficacia de los fármacos¹⁴, siendo una de las pruebas identificadas como de escaso valor clínico en un estudio del 2012¹⁵. De hecho, diversos ensayos clínicos han indicado que los fármacos antirresorptivos siguen previniendo la aparición de fracturas, aunque la DMO disminuya.

Por tanto, la DXA no debe de realizarse de forma generalizada e indiscriminada, no solo en base a la edad de las pacientes o al hecho de encontrarlos ante una mujer postmenopáusica, sino que su solicitud debería realizarse en base a la presencia de factores de riesgos¹⁴.

En relación con la eficacia de los fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis debemos de considerar que es muy limitada en prevención secundaria (fracturas previas por fragilidad), y prácticamente no ha sido demostrada en prevención primaria. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática¹⁶, comparando la efectividad de los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, que actualiza la revisión realizada en el 2012¹⁵ y cuyo objetivo fue revisar la evidencia para determinar los aspectos más sobresalientes de la eficacia y seguridad de los fármacos indicados en la prevención de fracturas, donde se destaca como conclusiones la existencia de evidencias de buena calidad que respaldan que algunos medicamentos reducen el riesgo de fracturas en personas con una DMO en rango osteoporótico y/o fractura vertebrales o de cadera previa, con una gran variabilidad de eficacia entre bifosfonatos, denosumab y teriparatida, y con efectos adversos graves muy poco comunes, como la fractura subtrocantérea atípica o la osteonecrosis de maxilares. Destaca también la falta de comparaciones directas sobre los beneficios y daños que proceden de comparaciones indirectas, lo que no permiten indicar que fármaco es más eficaz que otros¹⁷. No hay evidencias de que el tratamiento precoz, en personas menores de 65 años aporte algún beneficio, ni tampoco hay suficiente evidencia para recomendar tratamiento a partir de los 80 años^{16,18}. Así en el estudio de Sanfélix-Genovés y cols.¹⁹, éstos llaman la atención sobre el contraste de los altos niveles de tratamientos farmacológicos existente en la región valenciana y la baja prevalencia de factores de riesgo en adultos (50-65 años) que, sumado a la sobreutilización de la DMO, se traduce todo ello en un impacto muy importante en el gasto sanitario. No debemos de olvidar que como de tratamiento de primera elección se siguen considerando cambios en los hábitos tóxicos, realización de ejercicio físico o evitar las caídas junto a un aporte adecuado de calcio y vitamina D, que son tanto o más efectivos que el incremento de la DMO obtenido con los fármacos. Los médicos del sistema sanitario español son consciente de la existencia de una alta comorbilidad de la osteoporosis con los factores de riesgo cardiovascular que podría indicar una relación fisiopatológica más íntima; por ello, 9 de cada 10 pacientes que acuden a consulta por osteoporosis reciben información sobre hábitos de vida saludable, dietas equilibradas y cómo realizar un aporte adecuado de calcio¹⁹. Sin embargo y pese a la escasa eficacia de estos fármacos, su consumo se ha disparado, multiplicándose por seis en los últimos diez años. Un informe del Sistema de Salud del Reino Unido que ha examinado el uso de medicamentos para la osteoporosis en países desarrollados, sitúa a España a la cabeza en la prescripción de estos tratamientos, lo cual es una grave incongruencia si tenemos en cuenta que en España la incidencia de osteoporosis es de las más bajas no sólo de Europa sino del mundo²⁰. Es por ello que el tratamiento farmacológico debe de quedar limitado a aquellos pacientes de mayor riesgo que son los que realmente se van a beneficiar^{16,18,20}.

En todas las guías de práctica clínica consultadas el tratamiento farmacológico de primera elección, por eficacia, seguridad y eficiencia, son los bifosfonatos, fundamentalmente alendronato y/o risedronato^{2,9,10,17}, que son los que han demostrado ser más eficiente en los diferentes tipos de fracturas, pudiendo tener como alternativa a la administración oral zoledronato, en pacientes de riesgo alto y/o con osteoporosis.

Dada la controversia de seguridad en los últimos años, además de los estudios de nuevos fármacos y sus combinaciones se están realizando estudios de eficacia²¹, de eficacia comparada con nuevas moléculas^{22,23}, de tratamientos en varones²⁴ y de duración óptima de los tratamientos²⁵. Hasta ahora la evidencia científica sólo justifica la utilización prolongada más de cinco años en pacientes muy seleccionados.

En aquellos pacientes con intolerancia o contraindicación de los bifosfonatos, se podría recomendar el uso de denosumab²⁶, un SERM o ranelato de estroncio, todos ellos con problemas de seguridad notificados por parte del PRAC (Comité para la Evaluación de Riesgo en Farmacovigilancia Europeo), como fue la supresión temporal de la comercialización en enero del 2014 del ranelato de estroncio, por aumento de acontecimientos cardíacos graves, tromboembolismos y/o reacciones cutáneas, o bien el riesgo de fracturas atípicas de fémur con el uso de denosumab, tras la lectura crítica que se ha realizado al estudio FREEDOM²⁶.

En definitiva, una vez que se autoriza un nuevo medicamento por parte de las agencias reguladoras y más en este tipo de patología, la información sobre su eficacia y seguridad proviene de los estudio clínicos de referencia y, por tanto, los datos son muy limitados, lo que nos obliga a limitar su prescripción o, al menos, a que ésta sea "conservadora", y, en consecuencia, antes de prescribir un nuevo fármaco en esta patología se deberá proceder a una cuidadosa valoración beneficio/riesgo, así como a su adecuación a cada paciente frente a otras alternativas terapéuticas más eficientes, realizando lecturas críticas por parte de los profesionales que permitan confrontar la información disponible. Abordando a los pacientes y no a la enfermedad.

Uno de los aspectos que más preocupan a los facultativos es la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. En el trabajo de Martínez y cols.²⁵, dos de cada tres médicos participantes consideraron que existe un porcentaje de no adherencia mayor al 20%. De ahí que uno de los mayores retos que tienen los clínicos sea lograr aumentar la adherencia de los pacientes a las recomendaciones y tratamientos instaurados por los mismos²⁷, implicando a todos los agentes: pacientes, farmacéuticos y médicos, entendiendo por adherencia la definición dada por la OMS en el 2003, por la cual sería: "el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de la dieta o las modificaciones en los hábitos de vida se corresponden con las recomendaciones acordadas por los profesionales sanitarios".

De esta definición se deduce que, aparte de los profesionales y su comunicación con los pacientes, depende de las connotaciones psicológicas, vivencias, conocimientos de los propios pacientes. Las personas con riesgo de fractura por fragilidad deben tener la oportunidad de tomar decisiones informadas sobre su cuidado y tratamiento, en colaboración con sus profesionales de la salud. Si el paciente está de acuerdo, las familias y los cuidadores deben tener la oportunidad de participar en las decisiones sobre el tratamiento y la atención.

Las familias y los cuidadores también deben tener la información y el apoyo que necesitan.

La buena comunicación entre los profesionales sanitarios y los pacientes es esencial. Debe ser apoyada por información escrita basada en la evidencia a la medida de las necesidades del paciente, y debe ser culturalmente apropiada. También debe ser accesible a las personas con necesidades adicionales como discapacidades físicas, sensoriales o de aprendizaje.

En definitiva, en la Atención Primaria de la Salud se abren nuevos paradigmas en relación con el manejo de una enfermedad crónica como es la osteoporosis, en el que los pacientes, su entorno, y los profesionales deben de responsabilizarse conjuntamente de la evolución de su enfermedad. Es conocido que una buena información al paciente y un alto grado de empatía con su médico de cabecera, permiten mejorar la relación medico-paciente y, por tanto, obtener mejores resultados de salud²⁷.

A los profesionales se les presentan nuevos retos para mejorar la eficiencia terapéutica desde el primer nivel asistencial. Por ello se deberá de realizar una selección adecuada de los pacientes en función de su riesgo (no debemos de olvidar que la mayoría de los pacientes con fracturas son mayores, polimedcados y con múltiples comorbilidades y, hasta ahora, no son incluidos en los ensayos clínicos), así como los costes asociados a los tratamientos y las hospitalizaciones.

Se hace necesario, de cara a lo que se avecina, la realización de protocolos y guías de práctica clínica consensuados entre las sociedades científicas de Atención Primaria y de Atención especializada (las llamadas guías de guías, dado el carácter multidisciplinar del tratamiento de esta patología) y basados en las evidencias científicas que prevean los factores anteriormente mencionados, creando programas educativos integrales y multidisciplinarios del manejo de la osteoporosis que permitan la actualización y perfeccionamiento permanente de las habilidades de los médicos de APS mediante programas de formación activa basados en²⁸:

1. Algoritmos de decisión diagnóstica y terapéutica.
2. Criterios de derivación/seguimiento.
3. Instrucciones para la mejora del incumplimiento.
4. Criterios de calidad asistencial, de los tratamientos, de vida.
5. Criterios de coste con evaluación de la información sobre el impacto económico de la osteoporosis y las fracturas asociadas a sus ingresos.

Desde APS deberemos de ser más activos en la búsqueda de nuevos diagnósticos, fundamentalmente fomentado la utilización de la herramienta FRAX®, en mujeres que acudan a las consultas con enfermedades en las que esté documentada una alta comorbilidad con osteoporosis.

Parece imprescindible mejorar la calidad de los tratamientos de las pacientes pluripatológicas y polimedcadas, en las que los nuevos enfoques terapéuticos, que incorporan el uso de nuevos fármacos con acción demostrada sobre el riesgo de fracturas y dosis espaciadas, puedan ayudar a resolver los problemas de adherencias.

En todo este proceso serán aspectos claves en el manejo de la osteoporosis las recomendaciones relacionadas con hábitos de vida saludable, dieta, ejercicio físico, antes de instaurar el tratamiento farmacológico, junto a la necesidad de hacer hincapié en que las pacientes tomen las dosis diarias de vitamina D y calcio recomendadas.

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

Bibliografía

1. National Osteoporosis Foundation. Clinician, guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, 2010.
2. González J, Guañabens N, Gómez C, Del Rio L, Muñoz M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. (SEIOMM) Rev Clin Esp 2008; 2008 (suppl1):1-28.
3. De Felipe R, Cáceres C, Cima M, Dávila G, Fernández S, Ruiz T. Características clínicas de los pacientes con tratamiento para la osteoporosis en un centro de Atención Primaria. ¿A quien tratamos en nuestras consultas? Aten Prim 2010;42:559-63.
4. Díaz Curiel M. Actualización de osteoporosis Madrid, FHOEMO; 2001.
5. Osteoporosis en Atención Primaria. Anónimo. Protocolos 4/2011 FMC 2011:7-32 Disponible en: http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/45/45v18nProtocolo_4a90034624pdf001.pdf [Accedido 06/12/2014].
6. Sosa M, Hernández D. Protocolo de actuación ante dos situaciones en osteoporosis frecuentes en Atención Primaria: Cuándo tratar siempre y cuándo evitar tratamientos innecesarios. Medicine 2014;11:3567-70.
7. Pérez Edo L, Alonso A, Roig D, García A, Guañabens N, Peris P, et al. Actualización 2011 del Consenso Sociedad Española de Reumatología de Osteoporosis. Reumatol Clin 2011;7:357-79.
8. Prieto-Alhambra D, Pagés Castellá A. Estimación del riesgo de fractura mediante la Escala FRAX®. FMC 2010;17:473-4.
9. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008;19:399-428.
10. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. CMAJ 2010;182:1864-73.
11. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ 2012;344:e3427.
12. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and

- Wales: prospective derivation and validation of Qfracture Scores. *BMJ* 2009;339:b4229.
13. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. Umbrales de FRAX® que identifica personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2014;144:1-8.
 14. Jamart L, Herrero S, Barrera C. ¿Está justificado el gasto en fármacos contra la osteoporosis? *FMC* 2011;18:317-20.
 15. Qassem A, Alguire P, Dalla P, Feinberg LE, Fitzgerald FT, Horwitch C, et al. Appropriate Use of Screening and Diagnostic Tests to Foster High-Value, Cost-Conscious Care. *Ann Intern Med* 2012;156:147-9.
 16. Crandall CJ, Newbery SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: An update Systematic Review. *Ann Intern Med* 2014;161:711-23.
 17. Montes E, Bruno S, Cantabrana A, Sosa M, Arnaíz A, Plasencia M, et al. Osteoporosis en la postmenopáusia. *Boletín Canario de Uso Racional del Medicamento (Bolcan)* 2012;41-8.
 18. Effective health Care Program. Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report. Disponible en: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/160/1007/CER53_LowBoneDensity_FinalReport_20120823.pdf [accedido 06/12/2014].
 19. Sanfélix-Genovés J, Sanfélix-Genovés G, Peíro S, Hurtado C, Fluixá C, Fuertes J, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and anti-osteoporotic treatment in the Valencia región, Spain. The Baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int* 2013;24:1045-55.
 20. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assesment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237-44.
 21. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Boloñesa MA, Marrón JP, Díez-Pérez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412-20.
 22. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and Denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomized Trial DATOS. *Lancet* 2013;382:50-6.
 23. Vertebral Fracture Treatment Comparisons in Osteoporotic Women (VERO) Bethesda, MD: Instituto Nacional de Salud; Octubre 16 2012 [actualizado 11 de julio 2014] [accedido 07/12/2014] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01709110>.
 24. Combination Risedronate-Parathyroid Hormone Trial in Male Osteoporosis (RPM) Bethesda, MD: Instituto Nacional de Salud; 29 de mayo 2012 [actualizado 15 de enero 2014] [Accedido 07/12/2014] <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01611571>.
 25. Comparison of the Effect of an Ongoing Treatment With Alendronate or a Drug Holiday on the Fracture Risk in Osteoporotic Patients With Bisphosphonate Long Term Therapy (BILANZ) Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01512446> [accedido 06/12/2014].
 26. Cummings S, San-Martín J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid AR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
 27. Vargas Negrín F. Adherencia al tratamiento: un reto difícil pero posible. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014;6:5-7.
 28. Martínez D, Abad P, Orero A, Navarro A, González J, Olmo V. Estudio socio sanitario de la osteoporosis postmenopáusica en Atención Primaria. Estudio ESTOP-MAP. IMC International Marketing Communication. Madrid 2013..

Usategui-Martín R^{1,2}, Corral E¹, Alonso M¹, Calero-Paniagua I^{2,3}, Carranco-Medina TE^{2,3}, Quesada-Moreno A^{2,3}, Sánchez-González MD^{2,3}, Hidalgo-Calleja C^{2,3}, Pérez-Garrido L^{2,3}, Montilla Morales C^{2,3,4}, Mirón-Canelo JA⁵, González-Sarmiento R^{1,2,4}, del Pino-Montes J^{2,3,4}

1 Unidad de Medicina Molecular - Departamento de Medicina - Universidad de Salamanca

2 Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)

3 Servicio de Reumatología - Hospital Universitario de Salamanca

4 Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF)

5 Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica - Universidad de Salamanca

Estudio de las deleciones de los genes GSTM1 y GSTT1 y del polimorfismo *Ile105Val* del gen GSTP1 en pacientes con enfermedad ósea de Paget

Correspondencia: Javier del Pino Montes - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario de Salamanca - Pº San Vicente, 182 - 37007 Salamanca (España)

Correo electrónico: jpino@usal.es

Fecha de recepción: 29/08/2014

Fecha de aceptación: 23/11/2014

Resumen

Fundamento: La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno focal del hueso con aumento el número, tamaño y actividad de los osteoclastos. Algunos datos epidemiológicos apoyan la teoría de su relación con agentes ambientales tóxicos o infecciosos. Su interacción con algunas alteraciones genéticas predisponentes conducirían a la EOP. Las glutatión-S-transferasas (GST) intervienen en la metabolización de toxinas, al catalizar el ataque nucleofílico del sustrato fisiológico, glutatión reducido o GSH (g-Glu-Cys-Gly) sobre el centro electrófilo de un gran número de estructuras tóxicas. Estudiamos si la variabilidad de los genes GSTM1, GSTP1 y GSTT1 se relaciona con el riesgo a desarrollar EOP.

Pacientes y métodos: Analizamos a 148 pacientes diagnosticados de EOP y a 207 individuos controles pareados en sexo y edad sin antecedentes de alteraciones óseas. Con DNA genómico obtenido de sangre periférica se estudió la presencia-ausencia de deleción en los genes GSTM1 y GSTT1, mediante PCR multiplex. El estudio del polimorfismo *Ile105Val* del gen GSTP1 se llevó a cabo mediante PCR y posterior digestión con la enzima de restricción BsmI. Se analizó la distribución de genotipos mediante el test chi-cuadrado de Pearson. Cuando se encontraron diferencias estadísticamente significativas, realizamos una regresión logística multivariante para conocer el riesgo que puede generar la presencia de un determinado genotipo. Utilizamos el programa SPSS 21.0. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquéllas con valores de $p < 0,05$.

Resultados: Encontramos diferencias en la distribución de la presencia-ausencia de deleción en el gen GSTM1; no ser portador de la deleción o serlo en heterocigosis en el gen GSTM1 confiere un menor riesgo a desarrollar EOP (OR=0,56, IC 95%: 0,36-0,87; $p=0,011$). En el estudio de los genes GSTT1 y GSTP1 no hubo diferencias significativas.

Conclusión: La actividad detoxificadora disminuye cuando se heredan las dos copias delecionadas del gen GSTM1 al disminuir la actividad enzimática; se ha asociado con una mayor susceptibilidad para algunos tumores, hepatopatía alcohólica y otros problemas inflamatorios. No conocemos descripción de su asociación con la EOP. En los individuos portadores del gen GSTM1 delecionado en homocigosis se observa con más frecuencia EOP. Este hecho podría explicar los hallazgos epidemiológicos que asocian la EOP a la exposición a determinados agentes ambientales.

Palabras clave: enfermedad ósea de Paget, glutatión-S-transferasa, genética, polimorfismo.

Study of the deletions in the GSTM1 and GSTT1 genes and of the *Ile105Val* polymorphism of the GSTP1 gene in patients with Paget's disease of bone

Summary

Background: Paget's disease of bone (PDB) is a disorder focussed on the bone with an increase in the number, size and activity of the osteoclasts. Some epidemiological data support the theory of its relationship with toxic or infectious environmental agents, whose interaction with some predisposing genetic alterations may lead to PDB. The glutathione S-transferases (GST) are involved in the metabolism of toxins, by catalysing the nucleophilic attack of the physiological substrate, reduced glutathione or GSH (g-Glu-Cys-Gly) on the electrophilic centre of a great number of toxic structures. We studied whether the variability of the GSTM1, GSTP1 and GSTT1 genes is related to the risk of developing PDB.

Patients and methods: We analysed 148 patients diagnosed with PDB, and 207 control individuals matched in sex and age with no history of bone alterations. Using genomic DNA obtained from peripheral blood the presence-absence of the GSTM1 and GSTT1 genes was studied by means of multiplex PCR. The study of the *Ile105Val* GSTP1 gene was carried out using PCR and subsequent digestion with the restriction enzyme BsmAI. The distribution of genotypes was analysed by means of the Pearson chi-square test. When statistically significant differences were found we carried out a multivariate logistical regression to determine the risk which the presence of a particular genotype could generate. We used the CSPSS 21.0 program. Differences were considered to be statistically significant when the value of $p < 0.05$.

Results: We found differences in the distribution of the presence-absence of the deletion in the GSTM1 gene; not being a carrier for the deletion or being a heterozygous carrier in the GSTM1 gene confers a lower risk of developing PDB (OR=0.56, 95% CI: 0.36-0.87; $p=0.011$). In the study of the GSTT1 and GSTP1 genes there were no significant differences.

Conclusion: The detoxifying activity diminishes when two copies of the GSTM1 gene with deletions are inherited by reducing in enzyme activity, which has been associated with a greater susceptibility to some cancers, alcoholic hepatopathy and other inflammatory problems. We are not aware of any description of its association with PDB. PDB is observed more frequently in carriers of the homozygous deletion in the GSTM1 gene. This fact could explain the epidemiological findings which link PDB to exposure to certain environmental agents.

Key words: *Paget's disease of bone, glutathione S-transferase, genetics, polymorphism.*

Introducción

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es la enfermedad metabólica ósea más frecuente después de la osteoporosis¹. Es un trastorno focal del hueso que se caracteriza por un aumento del recambio óseo de forma desorganizada, un gran incremento de la resorción ósea seguida de una formación ósea de la misma proporción. El resultado es un hueso con una estructura abigarrada y anárquica que altera su morfología y propiedades mecánicas. Algunos pacientes son asintomáticos, mientras que otros presentan dolor, artropatía degenerativa, fracturas, deformidad ósea, sordera u otros síndromes de compresión nerviosa. La alteración principal reside en los osteoclastos, que aumentan en número, tamaño y actividad^{2,3}.

Actualmente son dos las hipótesis etiopatogénicas que tratan de explicar el origen de la EOP: la influencia de factores ambientales y la existencia de condicionantes genéticos¹.

Hay evidencias de que alteraciones genéticas juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Hay una fuerte tendencia a la agregación familiar (15-40%), con un riesgo relativo de padecer la enfermedad siete veces superior entre

los familiares de pacientes con EOP^{3,6}. En la mayor parte de las familias, la herencia tiene un patrón autosómico dominante con una alta penetrancia en la sexta década³. Recientemente se ha relacionado con un mayor riesgo a desarrollar EOP alteraciones en los genes SQSTM1, CSF1, OPTN, TNFRSF y TM7SF4^{7,8}.

Algunos datos epidemiológicos, como su distribución heterogénea o los cambios más recientes de su incidencia y gravedad apoyan la participación de factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad. Se ha descrito su asociación con dietas pobres en calcio y vitamina D durante la infancia^{9,10}, exposición a toxinas ambientales¹¹, contacto con animales durante la infancia¹²⁻¹⁴, consumo de carne no controlada¹⁵, consumo de agua no tratada¹⁶ y con agentes infecciosos como los virus (*paramixoviridae*)^{14,17,18}.

Ni los factores ambientales ni los genéticos explican por separado su etiopatogenia. El modelo más aceptado considera a la EOP como el resultado de la actuación sinérgica de factores ambientales y genéticos. El condicionamiento genético explicaría la susceptibilidad individual a desarrollar la enfermedad tras la participación del factor ambiental participante².

En la metabolización de toxinas intervienen las glutatión-S-transferasas (GST); las GST constituyen una familia de enzimas que intervienen en la detoxificación celular. Estas enzimas catalizan el ataque nucleofílico del sustrato fisiológico, glutatión reducido o GSH (g-Glu-Cys-Gly) sobre el centro electrófilo de un gran número de estructuras tóxicas, permitiendo su degradación. Se clasifican en siete familias (*alpha, kappa, mu, pi, sigma, theta* y *zeta*) que se diferencian tanto en su secuencia, como en sus propiedades inmunológicas y papel fisiológico^{19,20}. GSTM1, GSTP1 y GSTT1 son las GST más estudiadas y las que con mayor frecuencia se han relacionado con patologías humanas²¹.

Parece ser importante en el desarrollo de la enfermedad el papel de los factores ambientales, entre ellos algunos tóxicos. Puesto que la respuesta individual a los factores tóxicos está condicionada genéticamente, hemos diseñado este estudio con el objetivo de intentar caracterizar si la variabilidad de los genes GSTM1, GSTP1 y GSTT1 (implicados en la metabolización de toxinas exógenas) se relaciona con el riesgo a desarrollar EOP.

Material y métodos

Pacientes y controles

Hemos estudiado a 148 pacientes diagnosticados de EOP. En el caso de pacientes con antecedentes familiares, sólo hemos seleccionado un paciente por familia para evitar el sesgo genotípico familiar. Los pacientes fueron diagnosticados en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Salamanca. Como grupo control, hemos analizado a 207 individuos pareados en sexo y edad con el grupo de pacientes, sin antecedentes de alteraciones óseas, y procedentes de la misma área geográfica. De cada uno de los pacientes se recogieron características clínicas como sexo, edad de diagnóstico, historia familiar, número de huesos afectados, presencia de fracturas, afectación del cráneo y afectación del par craneal. Todos los sujetos estudiados, tanto del grupo de pacientes como del grupo control, firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio, que fue aprobado por el comité ético del hospital.

Extracción de DNA y análisis de polimorfismos

Tanto en el grupo de pacientes como en el de controles, la extracción de DNA genómico de sangre periférica se llevó a cabo mediante el procedimiento estándar de fenol-cloroformo.

El estudio de la presencia-ausencia de delección en los genes GSTM1 y GSTT1 se hizo mediante PCR multiplex utilizando las condiciones que se recogen en la tabla 1. El estudio del polimorfismo *Ile105Val* del gen GSTP1 se llevó a cabo mediante PCR y posterior digestión con la enzima de restricción BsmI. Las condiciones utilizadas se recogen en la tabla 1.

Análisis estadístico

Se analizó la distribución de genotipos entre pacientes y controles mediante el test chi-cuadrado de Pearson. En aquellos polimorfismos en los que se

encontraron diferencias estadísticamente significativas, realizamos una regresión logística multivariante para conocer el riesgo que puede generar la presencia de un determinado genotipo. El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el programa SPSS 21.0. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquéllas cuyo valor de p fue <0,05.

Resultados

Hemos estudiado un total de 148 pacientes y 207 controles. Las características clínicas de los pacientes están recogidas en la tabla 2. La distribución de la presencia-ausencia de la delección en los genes GSTM1 y GSTT1 y la distribución de los genotipos para el polimorfismo *Ile105Val* del gen GSTP1; y su relación con el riesgo a desarrollar EOP se muestran en la tabla 3.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la presencia-ausencia de delección en el gen GSTM1; no ser portador de la delección en homocigosis en el gen GSTM1 confiere un menor riesgo a desarrollar EOP (OR=0,56, IC 95%: 0,36-0,87; p=0,011). En el estudio de los genes GSTT1 y GSTP1 no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de las características clínicas de los pacientes frente a la variabilidad de los genes GSTM1, GSTT1 Y GSTP1.

Discusión

Las lesiones de la EOP se producen como resultado de un aumento de la resorción ósea seguido de un aumento de la formación de hueso. La principal alteración se localiza en los osteoclastos que aumentan en número, tamaño y actividad. Hay varias evidencias que nos indican que la etiopatogenia de la enfermedad es la sinergia entre una serie de factores ambientales y la existencia de determinados condicionantes genéticos². Mediante el estudio de la variabilidad de los genes GSTM1, GSTT1 y GSTP1 (implicados en el metabolismo de toxinas exógenas) pretendimos evaluar la relación de estas variables génicas con el riesgo a desarrollar EOP. En lo conocido por nosotros, este es el primer trabajo que examina la influencia de la alteración de estos genes en el desarrollo de la enfermedad.

El gen GSTM se localiza en el cromosoma 1p13 y hasta el momento se conocen 5 variantes alélicas: GSTM1, GSTM2, GSTM3, GSTM4 y GSTM5. Se produce una disminución de la actividad detoxificadora cuando se hereda delecionado del gen GSTM1; es decir, ser portador en homocigosis de una delección en el gen GSTM1 causa una disminución de la actividad enzimática. La clase *theta* de las GST comprende dos genes que codifican dos proteínas GSTT1 y GSTT2. De igual modo que con el gen GSTM1, si se hereda en homocigosis una delección del gen GSTT1 se produce una disminución de la actividad detoxificadora. En cuanto a la subfamilia de GSTP comprende un único gen GSTP1 en el que se han descrito dos varian-

Tabla 1. Condiciones de amplificación y digestión para los genes GSTM1, GSTT1 y GSTP1

Condiciones de amplificación para los genes GSTM1 y GSTT1	
Cebadores	
<i>C(+)</i> :	
Sentido: 5'-CGCCATCTTGTGCTACATTGCCCG-3'	
<i>GSTM1</i> :	
Sentido: 5'-ATCTTCTCCTTCTGTCTC-3'	
Anti sentido: 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'	
<i>GSTT1</i> :	
Sentido: 5'-TTCCCTTACTGGTCCCTACATCTC-3'	
Anti sentido: 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'	
Programa de PCR	
95°C 5 minutos	
30 ciclos (94°C 30 segundos/58°C 30 segundos/72°C 45 segundos)	
72°C 8 minutos	
Fragmentos resultantes de PCR y correspondencia con el genotipo	
231, 450 y 158 pb: GSTM1(+)/GSTT1(+)	
231 y 158 pb: GSTM1(+)/GSTT1(-)	
450 y 158 pb: GSTM1(-)/GSTT1(+)	
158 pb: GSTM1(-)/GSTT1(-)	
Condiciones de amplificación y digestión para el gen GSTP1	
Cebadores	
Sentido: 5'-ACCCCAGGGCTCTATGGGAA-3'	
Anti sentido: 5'-TGAGGGCACAAGAAGCCCCT-3'	
Programa de PCR	
95°C 5 minutos	
30 ciclos (94°C 30 segundos/55°C 30 segundos/72°C 30 segundos)	
72°C 5 minutos	
Amplicón: 176pb	
Enzima: BsmI Digestión: 37°C / 4 horas	
Fragmentos resultantes de la digestión y correspondencia con el genotipo	
176 pb: AA	
176, 91 y 85 pb: AG	
91 y 85 pb: GG	

tes alélicas que difieren en la base 313 del cDNA, una adenina (A) por una guanina (G); esta diferencia produce un cambio de una valina (Val) por una isoleucina (Ile) en el codón 105 de la secuencia aminoacídica provocando una unión defectuosa de la enzima al sustrato, y con ello una disminución de la actividad detoxificadora^{19,20,22,23}.

Ser portador en homocigosis de delección en el gen GSTM1 y/o GSTT1 se ha asociado con una mayor susceptibilidad a desarrollar distintos tipos de cáncer^{21,22,24}, enfermedad hepática por alcoholismo²⁵ y otras enfermedades de carácter inflamatorio^{25,26}, debido a que se produce una peor metabolización de agentes tóxicos, sintetizándose radicales libres que dañan el DNA²⁰. Nuestros resultados muestran que no ser portador en homocigosis de delección en el gen GSTM1 confiere un menor riesgo de desarrollar EOP. En el estudio del gen GSTT1 y GSTP1 no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el de controles. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la clínica, extensión y actividad de la enfermedad frente a la variabilidad de los genes GSTM1, GSTT1 y GSTP1 en el grupo de pacientes con EOP.

Una de las causas que se postulan como origen de la EOP es la exposición a toxinas ambientales procedentes de la industria del algodón, carnes o agua sin los adecuados controles sanitarios; que podrían alterar la maduración y actividad de los osteoclastos y así favorecer el desarrollo de EOP por un aumento de la actividad osteoclástica^{11,15,16}. Nuestra hipótesis es que tener el gen GSTM1 deletado en homocigosis, supone una metabolización deficiente de las toxinas ambientales que, por un mecanismo aún desconocido, podría aumentar la función de los osteoclastos y precursores osteoclásticos, lo cual, junto con otras alteraciones genéticas aún no bien descritas, podrían desembocar en el desarrollo de EOP.

En conclusión, en los individuos portadores del gen GSTM1 deletado en homocigosis se observa con más frecuencia EOP. Este hecho podría explicar los hallazgos epidemiológicos que asocian la EOP a la exposición a determinados agentes ambientales. Aún así, son necesarios estudios funcionales de estos polimorfismos para validar nuestra hipótesis.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con EOP

		Pacientes (N)
Sexo	Hombre	79
	Mujer	69
Edad de diagnóstico	Más de 60 años	115
	Menos de 60 años	33
Historia familiar	Esporádico	129
	Familiar	19
Nº de huesos afectados	Menos de tres	103
	Más de tres	45
Presencia de fracturas	Sí	9
	No	139
Afectación de cráneo	Sí	61
	No	87
Afectación de par craneal	Sí	25
	No	123

Tabla 3. Distribución de los genotipos de los polimorfismos estudiados en los genes GSTM1, GSTT1 y GSTP1 y su asociación con el riesgo a desarrollar EOP

SNP	Genotipo	Pacientes EOP N (%)	Controles N (%)	Valor de p	OR (IC 95%)
GSTM1	-/-	98 (66,2%)	109 (52,7%)	0,011	1,00
	+/+ ; +/-	50 (33,8%)	98 (47,3%)		0,56 (0,36-0,87)
GSTT1	-/-	28 (18,9%)	49 (23,7%)	0,299	----
	+/+ ; +/-	120 (81,1%)	158 (76,3%)		
GSTP1	AA	70 (47,3%)	76 (39,0%)	0,280	----
	AG	65 (43,9)	97 (49,7%)		
	GG	13 (8,8%)	22 (11,3%)		
	AA+AG	135 (91,2%)	173 (88,7%)	0,477	----
	GG	13 (8,8%)	22 (11,3%)		
	AA	70 (47,3%)	76 (39,0%)	0,125	----
	AG+GG	78 (52,7%)	119 (61,0%)		

Bibliografía

- Ralston SH, Layfield R. Pathogenesis of Paget Disease of Bone. *Calcif Tissue Int* 2012;91:97-113.
- Singer FR, Mills BG, Gruber HE, Windle JJ, Roodman GD. Ultrastructure of bone cells in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl 2):P51-4.
- Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-González J, García-Sagredo JM, López-Abente G. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1995;10:663-70.
- Morissette J, Laurin N, Brown JP. Sequestosome 1: mutation frequencies, haplotypes, and phenotypes in familial Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl 2):P38-44.
- Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1991;6:495-500.
- Hocking LJ, Herbert CA, Nicholls RK, Williams F, Bennett ST, Cundy T, et al. Genomewide search in familial Paget disease of bone shows evidence of genetic heterogeneity with candidate loci on chromosomes 2q36, 10p13, and 5q35. *Am J Hum Genet* 2001;69:1055-61.
- Albarga OM, Visconti MR, Alonso N, Langston AL, Cundy T, Dargie R, et al. Genome wide association

- study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 2010;42:520-4.
8. Albagha OME, Wani SE, Visconti MR, Alonso N, Goodman K, Brandi ML, et al. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 2011;43:685-9.
 9. Barker DJ, Gardner MJ. Distribution of Paget's disease in England, Wales and Scotland and a possible relationship with vitamin D deficiency in childhood. *Br J Prev Soc Med* 1974;28:226-32.
 10. Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:222-5.
 11. Lever JH. Paget's disease of bone in Lancashire and arsenic pesticide in cotton mill wastewater: a speculative hypothesis. *Bone* 2002;31:434-6.
 12. Merlotti D, Gennari L, Galli B, Martini G, Calabrò A, De Paola V, et al. Characteristics and familial aggregation of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res* 2005;20:1356-64.
 13. López-Abente G, Morales-Piga A, Elena-Ibáñez A, Rey-Rey JS, Corres-González J. Cattle, pets, and Paget's disease of bone. *Epidemiology* 1997;8:247-51.
 14. O'Driscoll JB, Anderson DC. Past pets and Paget's disease. *Lancet* 1985;2:919-21.
 15. Mills BG, Singer FR. Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. *Science* 1976;194:201-2.
 16. Mirón-Canelo JA, Del Pino-Montes J, Vicente-Arroyo M, Sáenz-González MC. Epidemiological study of Paget's disease of bone in a zone of the Province of Salamanca (Spain). The Paget's disease of the bone study group of Salamanca. *Eur J Epidemiol* 1997;13:801-5.
 17. Rebel A, Malkani K, Basle M, Bregeon C, Patezour A, Filmon R. Ultrastructural characteristics of osteoclasts in Paget's disease. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1974;41:767-71.
 18. Mills BG, Singer FR, Weiner LP, Suffin SC, Stabile E, Holst P. Evidence for both respiratory syncytial virus and measles virus antigens in the osteoclasts of patients with Paget's disease of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1984;303-11.
 19. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutat Res* 2001;482:21-6.
 20. Strange RC, Jones PW, Fryer AA. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology. *Toxicol Lett* 2000;112-113:357-63.
 21. Parl FF. Glutathione S-transferase genotypes and cancer risk. *Cancer Lett* 2005;221:123-9.
 22. Ye Z, Song H. Glutathione s-transferase polymorphisms (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and the risk of acute leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005;41:980-9.
 23. Frova C. Glutathione transferases in the genomics era: New insights and perspectives. *Biomol Eng* 2006;23:149-69.
 24. White DL, Li D, Nurgalieva Z, El-Serag HB. Genetic variants of glutathione S-transferase as possible risk factors for hepatocellular carcinoma: a HuGE systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;167:377-89.
 25. Brind AM, Hurlstone A, Edrington D, Gilmore I, Fisher N, Pirmohamed M, et al. The role of polymorphisms of glutathione S-transferases GSTM1, M3, P1, T1 and A1 in susceptibility to alcoholic liver disease. *Alcohol* 2004;39:478-83.
 26. Miller EA, Pankow JS, Millikan RC, Bray MS, Ballantyne CM, Bell DA, et al. Glutathione-S-transferase genotypes, smoking, and their association with markers of inflammation, hemostasis, and endothelial function: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Atherosclerosis* 2003;171:265-72.

Higueras Linares T^{1,2}, Sosa Cabrera N¹, Blanco Blanco J³, Fernández Palacio LM¹, Sosa Henríquez M^{4,5}

1 Centro de Salud de Tejina - Tenerife

2 Grupo de Aparato Locomotor SOCAMFYC - Tenerife

3 Centro de Salud de Tacoronte - Tenerife

4 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias - Grupo de Investigación de Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Las Palmas de Gran Canaria

5 Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea - Complejo Hospitalario Universitario Materno-Insular - Las Palmas de Gran Canaria

Conocimiento de la osteoporosis y su gasto farmacéutico generado en Atención Primaria en las Islas Canarias

Correspondencia: Tomás Higueras Linares - Centro de Salud de Tejina - Tenerife - c/Camino las Toscas, 5 - Valle de Guerra - La Laguna - 38270 Santa Cruz de Tenerife (España)
Correo electrónico: tomashigueras59@gmail.com

Fecha de recepción: 15/10/2014

Fecha de aceptación: 22/12/2014

Resumen

Fundamento: La osteoporosis es una enfermedad que permite su manejo por diferentes especialidades, siendo una de ellas el médico de familia. Analizamos en este estudio el conocimiento y la actitud diagnóstica y terapéutica que ante la osteoporosis tienen los médicos de Atención Primaria del Archipiélago Canario así como una primera aproximación al gasto en fármacos utilizados para tratar esta enfermedad en el año 2013.

Material y método: Estudio observacional, descriptivo y transversal realizado entre mayo de 2013 y mayo de 2014 a todos los médicos de Atención Primaria del Servicio Canario de la Salud. Se elaboró una encuesta anónima de 13 ítems. Los datos sobre el gasto sanitario en fármacos fueron facilitados por el Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación del Servicio Canario de la Salud.

Resultados: Respondieron a la encuesta el 28,60% de los médicos de Atención Primaria del Archipiélago Canario. De ellos, el 75,30% manifestó utilizar los factores de riesgo en la valoración del riesgo de fractura. Un porcentaje no elevado solicita densitometrías, aproximadamente la mitad de los encuestados, mientras que el 28,60% utiliza escalas para la valoración del riesgo de fractura de forma rutinaria y el 32,80% de forma ocasional. El 90% de los profesionales recomienda las medidas no farmacológicas para la prevención de fracturas a sus pacientes, aunque el 91% no solicita habitualmente la determinación de niveles séricos de vitamina D. En el año 2013 el gasto en medicamentos para la osteoporosis del Servicio Canario de la Salud ascendió a 7.684.393,61 €, correspondiendo a Atención Primaria 7.265.491,06 €.

Conclusiones: Los médicos canarios de Atención Primaria que atendieron a la encuesta tienen, en general, un buen conocimiento de la osteoporosis y de sus factores de riesgo, pero orientan más su actuación profesional hacia la prevención que al tratamiento. El fármaco más utilizado en el tratamiento de la osteoporosis es risedronato en Atención Primaria. El gasto farmacéutico en osteoporosis ascendió en el año 2013 en el Archipiélago Canario a 7.684.393,61 €, correspondiendo a Atención Primaria el 94,50%.

Palabras clave: osteoporosis, Atención Primaria, médico, conocimiento, gasto farmacéutico.

Knowledge of osteoporosis, and the pharmaceutical expenditure it entails, in the primary health care system of the Canary Islands

Summary

Background: Osteoporosis is a disease which can be managed by different specialisms, one of which is the family doctor. In this study we analyse the knowledge of osteoporosis, and the diagnostic and therapeutic approach taken to this disease, among primary care doctors in the Canarian archipelago, as well as making a first approximation of the expenditure on drugs used to treat this disease in 2013.

Material and method: Observational, descriptive, transverse study conducted between May 2013 and May 2014 with all primary care doctors in the Canarian health service. An anonymous survey covering 13 points was developed. The capture of the data about expenditure on drugs was facilitated by the service for the control of supply and rational use of medicines of the Canarian health service.

Results: 28.60% of primary care doctors in the Canarian archipelago responded to the survey. Of these, 75.30% reported using risk factors in evaluating the risk of fractures. Not a very high percentage, approximately half of the respondents, request densitometries, while 28.60% routinely use scales for the evaluation of risk of fracture and 32.80% use them occasionally. 90% of the professionals recommend non-pharmacological measures for the prevention of fractures in their patients, although 91% do not normally request a determination of blood levels of vitamin D.

In 2013 the expenditure on drugs for osteoporosis by the Canarian health service amounted to €7,684,393.61, of which €7,265,491.06 was in primary care.

Conclusions: The Canarian primary care doctors who responded to the survey had, in general, a good knowledge of osteoporosis, and of its risk factors, but focussed their professional activity more on prevention than treatment. The drug most commonly used in the treatment of osteoporosis in primary care is risedronate. Expenditure on drugs for osteoporosis in the Canarian archipelago in 2013 amounted to €7,684,393.61, 94% of which was in primary care.

Key words: *osteoporosis, primary care, doctor, knowledge, drug expenditure.*

Introducción

Las especialidades médicas que manejan la osteoporosis, su abordaje, diagnóstico y tratamiento, son muy heterogéneas¹. Hay pacientes que permanecen sin tratamiento a pesar de un alto riesgo de fractura, mientras que otros reciben medicación sólo sobre la base de una densitometría ósea, y algunos sin densitometría ósea ni evaluación del riesgo previo. Es fundamental diferenciar a los pacientes con mayor riesgo de fractura, que son los que se van a beneficiar de un tratamiento farmacológico, a fin de optimizar las intervenciones para que la relación riesgo/beneficio sea favorable. Para ello se han elaborado distintos instrumentos que estiman el riesgo de fractura basado en factores de riesgo, entre los que tenemos las aplicaciones informáticas FRAX^{®2,3} y Qfracture^{®4}, que permiten estimar a 10 años el riesgo de fractura, que es clasificada como *mayor* (cualquier fractura por fragilidad) o específicamente de cadera, denominada *hip*.

Muchos de los pacientes con osteoporosis son atendidos en Atención Primaria, por lo que los médicos de familia deben tener las habilidades y medios diagnósticos suficientes para tratar a estos enfermos. Sin embargo, nos encontramos una gran variabilidad en la aplicación de las herramientas FRAX^{®2,3} y Qfracture^{®4}, así como entre las distintas guías nacionales e internacionales de manejo de la osteoporosis⁵⁻⁷.

Existen pocos estudios en España acerca de cuál es el grado de conocimiento que sobre la osteoporosis tienen los médicos de Atención Primaria, aunque constituyen uno de los pilares fundamentales en la atención de la osteoporosis; además, no existen estudios actuales en la Comunidad Autónoma de Canarias para poder valorar la actuación de sus profesionales y el grado de utilización de las escalas de riesgo antes mencionadas.

El objetivo principal de este estudio es el de obtener una primera aproximación sobre el grado de conocimiento y cómo realizan el abordaje, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis los médicos de Atención Primaria del Servicio Canario de la Salud, así como de estimar el gasto generado en Atención Primaria por fármacos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad durante el año 2013.

Material y método

Estudio observacional, descriptivo y transversal realizado entre mayo de 2013 y mayo de 2014 a todos los médicos de Atención Primaria del Servicio Canario de la Salud.

Se elaboró una encuesta anónima de 13 ítems (Anexo 1), autoadministrada en la que se preguntaba acerca del conocimiento y actitud profesional ante la osteoporosis. La encuesta fue diseñada por los autores del artículo.

A partir de los datos facilitados por la Gerencia de Atención Primaria de Tenerife del Servicio Canario de la Salud, se remitió, por correo electrónico, dicha encuesta a los Directores de todos los Centros de Salud del Archipiélago Canario, para que de forma anónima se la hicieran llegar a los 1.168 médicos de familia que trabajaban en ese momento en Atención Primaria. Las encuestas realizadas fueron devueltas, a los autores de este artículo, por correo electrónico, indicando el Centro de Salud al que pertenecían.

El estudio lo evaluó y autorizó el Área de Investigación de la Gerencia de Atención Primaria de Tenerife. Todos los datos obtenidos fueron tratados confidencialmente.

Para estimar el gasto en fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, solicitamos los datos del gasto generado por ésta correspondiente al ejercicio del año 2013 al Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación, Dirección General de Programas Asistenciales, Servicio Canario de la Salud. El Servicio de Uso Racional del Medicamento nos envió en Excel 2007 tres hojas: en la primera que se titula "Indicador" aportaba 2 tablas, una en la que se especificaba en tanto por ciento el uso de fármacos de primera elección para la osteoporosis por cada uno de los Hospitales de Canarias, y otra tabla en la que se indicaba el uso por cada una de las siete Gerencias de Atención Primaria. En la segunda hoja, que llevaba por título "Consumo", se adjuntaban tres tablas en las que se especificaban los fármacos por principio activo, por número de envases y gasto en euros (una primera tabla en la cual no se conocía de quien procedía el gasto, una segunda tabla con el gasto generado tanto en número de envases como en euros por Atención Especializada, y una tercera tabla con el gasto generado por Atención Primaria). Por último, una tercera hoja denominada "Consumo Total", en la cual nos adjuntan una tabla que especifica el nombre de los medicamentos y el consumo total realizado entre Atención Especializada y Atención Primaria tanto en envases como en euros.

La codificación de datos fue efectuado con el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versión 21 para el que contamos con las oportunas licencias.

Resultados

De los 1.168 médicos de Atención Primaria invitados a participar en el estudio, respondieron al cuestionario un total de 332, lo que supone el 28,60% del total de médicos del Archipiélago Canario. La distribución de médicos que contestaron a las encuestas por cada isla se muestra en la tabla 1. Las islas con mayor porcentaje de respuestas fueron El Hierro y Tenerife.

Los porcentajes de cada respuesta en cada ítem se muestran en la tabla 2. A la pregunta de si el profesional considera los factores de riesgo en la aparición de fracturas (ítem 1), el 75,30% los considera de forma habitual y el 21,10% de forma ocasional. Sólo el 3% de los encuestados no considera estos factores en su consulta.

Tabla 1. Distribución de médicos de Atención Primaria (en porcentaje) que contestaron a las encuestas en cada isla del Archipiélago Canario

Tenerife	53,54%
Fuerteventura	40,74%
Gran Canaria	3,74%
Hierro	87,5%
Lanzarote	22,78%
La Gomera	35,29%
La Palma	8,16%

En relación al uso de densitometrías para cribado en postmenopausia (ítem 2), el 72,30% no las usa como cribado y el 16,6% las usa sólo de manera esporádica. La densitometría para seguimiento de osteoporosis en tratamiento sólo es solicitada por la mitad de los profesionales encuestados (ítem 3). Por otra parte, encontramos que el 14,80% afirma utilizar la radiografía convencional como método de diagnóstico de osteoporosis, el 30,70% la usa de forma ocasional y el 51,50% no la utiliza para el diagnóstico (ítem 13).

El 91% de los profesionales encuestados recomienda medidas no farmacológicas para la prevención de fracturas a sus pacientes frente al 1,20% no recomienda ninguna medida y el 7,80% contesta que a veces (ítem 4).

El 44% de los médicos no controla la talla de sus pacientes de forma rutinaria, y sólo el 24,40% lo hace de forma habitual (ítem 5). Pese a lo anterior, el 51,20% de los encuestados afirma solicitar radiografías de columna lumbar en casos de disminución de talla (ítem 6).

En relación a la utilización de escalas para valorar el riesgo de fractura, el 28,60% afirma hacerlo de forma rutinaria, el 32,80% de forma ocasional y el 38% no usa escalas para esta patología en su consulta (ítem 7).

En caso de detectar fracturas por fragilidad, el 70,20% de los médicos encuestados solicita alguna prueba complementaria (aunque la pregunta no especifica cuál), el 13,60% no solicita ninguna prueba y 15,10% sólo las solicita ocasionalmente (ítem 8).

El 91% de los encuestados no solicita niveles de vitamina D de forma rutinaria en el seguimiento de pacientes con osteoporosis o riesgo de fracturas (ítem 9). El 83,70% refiere asegurar un buen aporte de calcio y vitamina D en función de la edad, el sexo y demás factores relacionados (ítem 10).

Para conocer cual es el fármaco más utilizado en primer lugar para el tratamiento de la osteoporosis, se planteó una pregunta abierta, donde los profesionales podían explicar qué tratamiento consideraban como primera elección en sus pacientes (ítem 11). Las respuestas se agruparon en 10 categorías, distribuidas como se ve en la tabla 3.

Tabla 2. Porcentajes de respuestas en cada ítem

Pregunta	Si	No	A veces	No responde
1. ¿Considera factores de riesgo?	75,30%	3%	21,10%	%
2. ¿Solicita densitometría de cribado?	11,10%	72,30%	16,60%	0%
3. ¿Solicita densitometría en osteoporosis en tratamiento cada 2 años?	50,90%	46,10%	NE	3%
4. ¿Aplica medidas no farmacológicas?	91%	1,20%	7,80%	0%
5. ¿Mide la talla en consulta?	24,40%	44%	31,60%	0%
6. Si disminución de talla, ¿pide radiografía?	51,20%	44,90%	NE	3,90%
7. ¿Utiliza escalas para valorar el riesgo de fractura por fragilidad?	28,60%	38%	32,80%	0,60%
8. Si fractura por fragilidad, ¿solicita otra prueba?	70,20%	13,60%	15,10%	1,20%
9. ¿Solicita vitamina D?	8,40%	91%	NE	0,60%
10. ¿Asegura el aporte de calcio y vitamina D?	83,70%	13,90%	0,30%	2,10%
11. ¿Cuál es el fármaco más utilizado en primer lugar para el tratamiento de la osteoporosis?	Las respuestas se agruparon en 10 categorías, distribuidas como se ve en la tabla 3			
12. ¿Revisa los años tomando bifosfonatos?	85,20%	12%	0,30%	2,40%
13. ¿Utiliza radiografía para diagnóstico de osteoporosis?	14,80%	51,50%	30,70%	3%

Tabla 3. Fármacos utilizados por los médicos que respondieron a la encuesta

Grupo terapéutico	Nº	%
Bifosfonatos	127	38,25
Calcio/vitamina D + bifosfonatos	69	20,78
Calcio/vitamina D	43	12,95
Medidas no farmacológicas	10	3,01
Medidas no farmacológicas, calcio/vitamina D + bifosfonatos	7	2,11
Medidas no farmacológicas, calcio/vitamina D	6	1,81
Otros tratamientos para osteoporosis	5	1,51
Tratamientos no indicados	3	0,90
No especifica el tratamiento	14	4,22
Sin respuesta	48	14,46
Total	332	100

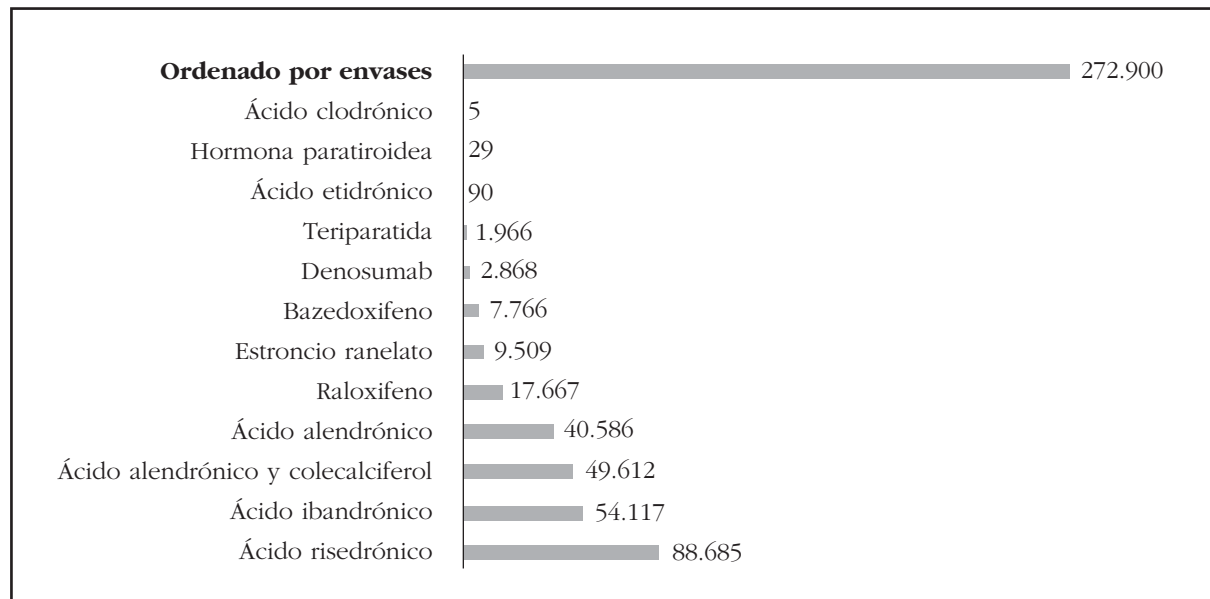
El tiempo de tratamiento con bifosfonatos es comprobado en el 85,20% de los casos, mientras que en el 12% de los encuestados no lo hace (ítem 12).

Por último, y respecto a los datos obtenidos del Servicio de Uso Racional del Medicamento⁸, en el año 2013 el gasto en medicamentos para la osteoporosis del Servicio Canario de la Salud⁸ ascendió a 7.684.393,61 €.

En Atención Primaria el gasto ascendió a 7.265.491,06 €, siendo el primer fármaco prescrito el

ácido risedrónico seguido por el ácido ibandrónico (Figuras 1 y 2). Habría que aclarar que en el gasto de Atención Primaria se encuentra incluido el gasto originado tanto por primera prescripción desde Atención Primaria como el gasto inducido por la receta sucesiva realizada por prescripción desde Atención Especializada. Si nos referimos a fármacos que se deben de utilizar como primera elección para el tratamiento de la osteoporosis, en Atención Primaria en el año 2013 representó el 13,71%.

Figura 1. Gasto farmacéutico en medicamentos para la Osteoporosis, durante el año 2013, ordenado por envases, efectuado por Atención Primaria en el Servicio Canario de la Salud



Discusión

El médico de familia, constituye un pilar fundamental en la atención de la osteoporosis en todos sus aspectos: preventivos, educativos y terapéuticos. Por ello debe ser capaz de identificar a la población con mayor riesgo de fractura osteoporótica en una fase silente precoz, antes de que se presente la primera fractura⁹.

La osteoporosis es una enfermedad asintomática difícil de diagnosticar en ausencia de una fractura^{10,11}. Incluso aunque haya fracturas, muchas veces éstas no producen síntomas. Diversos autores han indicado que es importante que el médico disponga de medios diagnósticos adecuados, pero también es necesario que tenga una formación correcta sobre el tratamiento de esta enfermedad¹²⁻¹⁵.

En España, hasta la aparición de la primera guía de osteoporosis de la semFYC¹⁶, el estudio de esta enfermedad en Atención Primaria no estaba bien protocolizado, y tampoco estaba incluida en el programa de actividades preventivas y de promoción de la salud. En el estudio ABOPAP 2000 realizado en España¹⁷, se analizó el abordaje de la osteoporosis en Atención Primaria. De los resultados de dicho estudio llama la atención que alrededor de una cuarta parte de los médicos tenían acceso a la densitometría ósea, mientras que alrededor del 50% reconocía que seguían el estudio del paciente con sospecha de osteoporosis. También llama la atención que el cribado de factores de riesgo es inferior al esperado en determinadas situaciones de riesgo, como el antecedente familiar de osteoporosis o fractura de cadera, el tratamiento crónico con glucocorticoides, etc. Como era de esperar, los médicos que disponen de mejores medios diagnósticos realizan también mayor cribado ante factores de riesgo¹⁸.

Otro estudio publicado en España¹⁹, que analiza el abordaje de la osteoporosis en un centro de Atención Primaria, concluye que los médicos de familia cum-

plen escasamente con las directrices emanadas de las guías de cara al diagnóstico y el tratamiento.

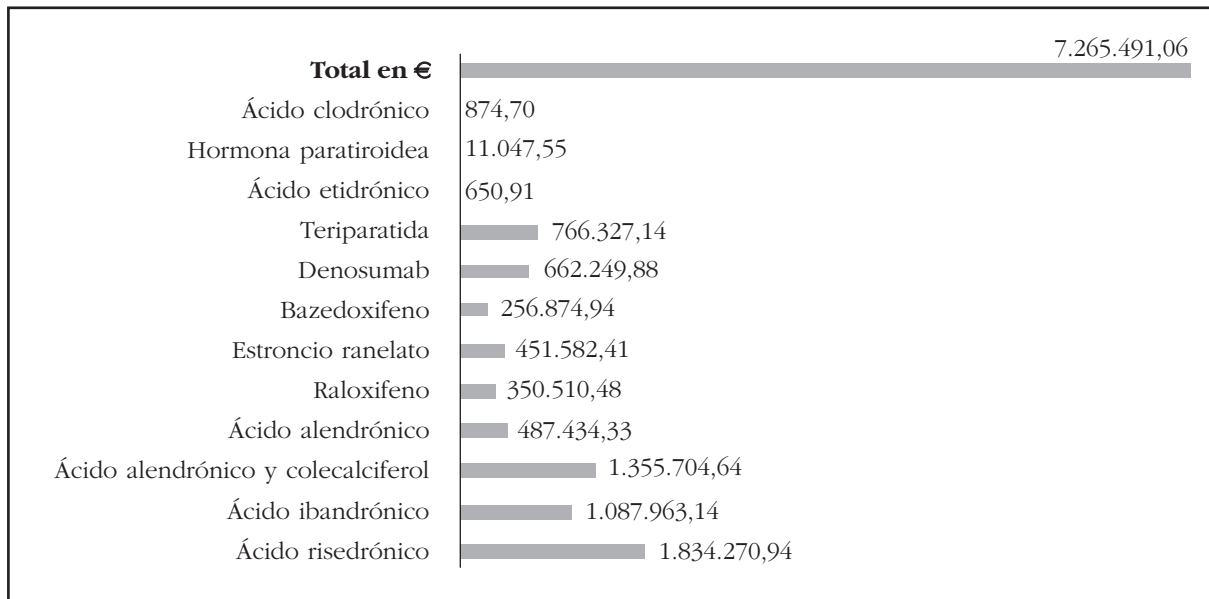
En el presente estudio, según los resultados de los médicos encuestados, podemos decir que, en general, los médicos de Atención Primaria de Canarias lo que mejor realizan es la prevención, lo que se manifiesta en los porcentajes elevados de facultativos que respondieron tener en cuenta factores de riesgo (96,40%) y asegurar buen aporte de calcio y vitamina D (83,70%), y aplicar medidas no farmacológicas a la población general rutinariamente (90%).

Aún así, resulta llamativo que sólo el 61,40% reconozca utilizar las escalas de riesgo de fractura en mayor o menor grado. Dada la simplicidad de las pruebas, podría ser de uso generalizado en Atención Primaria. Es posible que la valoración de los factores de riesgo no acabe de convencer a estos facultativos, quizás debido a que las escalas de riesgo no tienen una aceptación totalmente consensuada entre los investigadores.

Por otro lado, el 71,60% de los médicos que contestaron no miden la talla en consulta. Esto es contradictorio, ya que para la utilización de las escalas hace falta este dato. Nos plantea la duda si realmente se tiene en cuenta la talla o no, ya que este parámetro es medido por enfermería y en la encuesta no preguntábamos quien la mide. También puede reflejar un desconocimiento por parte de muchos facultativos de la importancia de una pérdida de estatura como indicativo de fractura vertebral.

Otro dato a destacar, es que el 91% de los médicos no pide vitamina D en pacientes con osteoporosis o riesgo de fractura, por lo que consideramos que o bien no existe conocimiento de la utilidad de la misma o existe una gran dificultad administrativa para solicitarla, si bien el hecho de que el 83,70% asegure un adecuado aporte de vitamina D a sus pacientes hace que nos inclinemos más a la segunda explicación.

Figura 2. Gasto farmacéutico en medicamentos para la osteoporosis durante el año 2013, en euros (€), realizado por Atención Primaria del Servicio Canario de la Salud



En cuanto al diagnóstico, destacar que casi un 50% utiliza la radiografía, de forma ocasional o rutinaria, para diagnosticar la osteoporosis. Y si detectan disminución de la talla, sólo el 50% piden la radiografía de columna. Esto nos lleva a sospechar que exista un infradiagnóstico de posibles fracturas vertebrales, y corrobora de alguna manera la posibilidad de desconocimiento de la pérdida de talla como indicativo de fractura vertebral que antes apuntamos. Además, según los resultados, si el médico detectara una fractura por fragilidad, un 28,70% no solicita ninguna prueba complementaria o la pide de forma ocasional. En este sentido, el bajo uso de las densitometrías óseas puede poner de manifiesto el difícil acceso que desde Atención Primaria se tiene a esta prueba diagnóstica.

En cuanto al tratamiento prescrito, la mayoría responden que utilizan los bifosfonatos, y en segundo lugar, éstos asociados a calcio y vitamina D. Únicamente menos de 10 médicos respondieron que el tratamiento depende de la edad del paciente y de los factores de riesgo asociados.

En nuestro país se han realizado varios estudios en Atención Primaria sobre la aplicabilidad de la herramienta FRAX^{®2,3} para determinar el riesgo absoluto de fractura en mujeres postmenopáusicas y en función del resultado considerar las recomendaciones sobre la conveniencia de solicitar la densitometría ósea y/o iniciar tratamiento antirresortivo^{20,21}.

La sobrecarga asistencial unida al gran volumen de conocimientos que precisa el médico de familia para su tarea diaria, hace que la osteoporosis sea una afección prioritaria o no según las preferencias de cada médico. A ello se añade la falta de unanimidad de las guías existentes a la hora de solicitar una densitometría ósea y, sobre todo, a la hora de definir a qué paciente tratar¹⁷.

El principal objetivo de este trabajo es tener una primera aproximación al conocimiento y manejo de

la osteoporosis por parte de los médicos de Atención Primaria de las Islas Canarias, para una vez conocida la realidad, tratar de incrementar el uso de los instrumentos de valoración del riesgo de fractura, reducir la utilización de pruebas y tratamientos en los pacientes de bajo riesgo e incrementar el uso de estos mismos recursos en los de alto riesgo, y de esta forma buscar la eficiencia en el uso de los recursos. Cierto es que una limitación importante fue que el porcentaje de médicos que contestaron a la encuesta no era el deseado, pero podemos considerarlo una muestra representativa de los médicos de Atención Primaria de las islas Canarias. Es posible que aquéllos que realizaron el cuestionario fueron los más implicados con la enfermedad, por unas razones u otras, y, si tenemos esto en cuenta (así como la falta de tiempo crónica de los facultativos de Atención Primaria) el porcentaje de respuestas es satisfactorio.

Otras limitaciones del estudio son, en primer lugar que la encuesta utilizada no ha sido validada por otros investigadores, dado que no encontramos ningún cuestionario ya validado que se ajustara a los objetivos del estudio. En segundo lugar, en algunas islas menores no es posible solicitar densitometría, por lo que la respuesta a si solicita densitometría cada dos años como cribado, y si solicita densitometría de control, pueden estar sesgadas.

Conclusiones

Nuestros resultados muestran que los médicos de Atención Primaria de las Islas Canarias que han respondido al cuestionario consideran como parte de su trabajo la prevención de la osteoporosis; mientras que muestran un menor conocimiento y decisión, además de que dispone de menos medios, en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Anexo I. Encuesta de recogida de datos

Conocimientos acerca de la fracturas osteoporóticas en profesionales de atención primaria	
1) ¿Considera todos los factores de riesgo de fractura: edad, antecedentes personales de fractura, riesgo de caídas y uso de corticoides, de forma habitual en la consulta?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> A VECES
2) ¿Solicita densitometría de forma rutinaria, de cribado a todas las mujeres postmenopáusicas?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> A VECES
3) ¿Solicita densitometría de control cada dos años en pacientes con osteoporosis en tratamiento?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No
4) ¿Aplica medidas no farmacológicas a la población general de forma rutinaria: no fumar, no beber, realizar ejercicio físico de forma regular, dieta rica en calcio?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> A VECES
5) ¿Mide de forma habitual en consulta la altura de sus pacientes?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> A VECES
6) En caso de disminución de la talla ¿solicita radiografía de columna dorsal y lumbar?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No
7) ¿Utiliza alguna escala (FRAX, Qfracture) para valorar el riesgo de fractura por fragilidad?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> A VECES
8) En caso de encontrarse ante una paciente con fractura por fragilidad ¿solicita alguna prueba complementaria?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> A VECES
9) ¿Solicita valores de vitamina D de forma rutinaria?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No
10) ¿Asegura el buen aporte de calcio según las necesidades (en función de la edad, sexo,...) y vitamina D?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No
11) ¿Qué tratamiento para la osteoporosis usa de inicio?	
12) Ante un paciente que toma bifosfonatos ¿revisa habitualmente cuántos años lleva tomándolo?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No
13) ¿Utiliza la radiografía como método para diagnosticar la osteoporosis?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> A VECES

Bibliografía

- Naranjo A, Rosas J, Ojeda S, Salas E. Manejo de la Osteoporosis en atención primaria antes y después del resultado de la densitometría: tratamiento instaurado versus recomendado en los consensos (estudio CANAL). *Reumatol Clin* 2013;9:269-73.
- Kanis JA, Oden A, Johanson H, Borgstrom F, Strom O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44:734-43.
- Sosa M, Hernández D. Protocolo de actuación ante dos situaciones en osteoporosis frecuentes en Atención Primaria: cuándo tratar siempre y cuándo evitar un tratamiento innecesario. *Medicine* 2014;11:3567-70.
- Johansen A. Qfracture is better than FRAX tool in assessing risk of hip fracture. *BMJ* 2012;345:e4988.
- Martínez F, Cartagena Y, Cortés JM, Martínez C, Leal M. Riesgo de fractura según la herramienta FRAX en un centro de atención primaria. *Semerg* 2013;53-4.
- Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Francisco-Hernández F, Erausquin C, Rúa-Figueroa C, Rodríguez-Lozano C. Aplicación de las guías de prevención secundaria de fractura osteoporótica y del índice FRAX en una cohorte de pacientes con fractura por fragilidad. *Med Clin (BARC)* 2011;136:290-2.
- Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad española de reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin* 2011;76:357-79.
- Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación. Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud.
- Osteoporosis postmenopáusicas. Guía de práctica clínica. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Clin Esp* 2003;203:496-506.
- Arana-Arri E, Gutiérrez I, Gutiérrez ML, Ortueta P, Giménez AI, Sánchez A, et al. Análisis comparativo frente a la evidencia del manejo de la osteoporosis en una comarca de atención primaria. *Aten Prim* 2008;40:549-54.
- Naves M, Díaz-López JB, Rodríguez-Rebollar A, Cannata-Andía JB. Determination of incidence of osteoporotic fractures in the Spanish population older than 50. *Osteoporos Int* 2005;16:2013-7.
- Laroche M, Mazieres B. Does the French general practitioner correctly investigate and treat osteoporosis? Groupe Reumatologique d'Etudes Cliniques de Midi-Pyrenees. *Clin Rheumatol* 1998;17:139-43.
- Stock JL, Waud CE, Coderre JA, Overdorf JH, Janikas JS, Heiniluona KM, et al. Clinical reporting to primary care physicians leads to increased use and understanding of bone densitometry and affects the management of osteoporotic. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1998;15:996-9.
- McKercher HG, Crilly RG, Kloseck M. Osteoporosis management in long-term care. Survey of Ontario physicians. *Can Fam Physician* 2000;46:2228-35.
- Ridout R, Hawker GA. Use of bone densitometry by Ontario family physicians. *Osteoporos Int* 2000;11:393-9.
- Grupo de trabajo de osteoporosis de la semFYC. Osteoporosis. Guía de abordaje. Barcelona 2000.
- Aragónés R, Orozco P. Grupo de Osteoporosis de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitaria (Diagnosing osteoporosis in primary care in Spain) (ABOAP 2000 study). *Aten Primaria* 2002;30:350-6.
- Juby AG, Davis P. A prospective evaluation of the awareness, knowledge, risk factors and current treatment of osteoporosis in a cohort of elderly subjects. *Osteoporos Int* 2001;12:617-22.
- Zwart M, Fradera M, Solana P, González C, Adalid C. Abordaje de la osteoporosis en un centro de Atención Primaria. *Aten Primaria* 2004;33:183-7.
- Estébanez S, Yakovyshyn L, Hernández-Moreno F, Magallán-Muñoz AE, Tena J, Hernández A, et al. Aplicabilidad de la herramienta FRAX en pacientes con osteoporosis. *Rev Clin Med Fam* 2010;3:83-7.
- Martínez-Laguna D, Arias-Moliz I, Soria A, Estrada-Laza P, Coderch-Aris M, Nogués-Solans X, et al. Riesgo de fractura según FRAX, hipovitaminosis D, y calidad de vida en una población con fractura osteoporótica atendida en Atención Primaria: descriptiva basal de la cohorte VERFOECA. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;4:157-64.

Gifre L¹, Vidal J², Ruiz-Gaspà S³, Portell E², Monegal A¹, Muxi A⁴, Guañabens N^{1,3}, Peris P^{1,3}

1 Servicio de Reumatología - Unidad de Patología Metabólica Ósea - Hospital Clínico de Barcelona

2 Unidad de Lesionados Medulares - Instituto de Neurorrehabilitación Guttmann - Universidad Autónoma de Barcelona - Badalona

3 CIBERehd

4 Servicio de Medicina Nuclear - Hospital Clínico de Barcelona

Efecto de la lesión medular motora completa reciente en el recambio óseo y en la evolución de la masa ósea. Resultados preliminares

Correspondencia: Laia Gifre - Servicio de Reumatología - Hospital Clínic - Carrer Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)
Correo electrónico: lgifre@clinic.ub.es

Fecha de recepción: 11/07/2014

Fecha de aceptación: 24/10/2014

Trabajo becado por la SEIOMM para asistir al 35 Congreso de la ASBMR (Baltimore, 2013).

Resumen

Fundamento y objetivos: La lesión medular (LM) se asocia con una marcada pérdida de masa ósea y un aumento de la incidencia de fracturas; sin embargo, la etiopatogenia y el manejo clínico de estos pacientes es incierto. El objetivo de este estudio ha sido valorar la evolución de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con LM reciente, y su relación con los parámetros del metabolismo fosfocálcico y los marcadores de recambio óseo.

Métodos: Estudio prospectivo en pacientes con LM motora completa (ASIA A) reciente (<6 meses). En todos ellos se valoró: parámetros del metabolismo fosfocálcico (calcio, fosfato, PTH y 25-hidroxivitamina D), marcadores de recambio óseo (formación: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I -P1NP-, fosfatasa alcalina ósea -FA ósea-, osteocalcina -OC-; resorción: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I -CTx-) y DMO, basal y a los 6 meses de seguimiento. Los resultados se compararon con un grupo control.

Resultados: Se incluyeron 23 varones con una LM severa (ASIA A), con una edad media de 38±15 años a los 102±33 días de la LM. El 52% tenía una paraplejía. 12 pacientes fueron valorados a los 6 meses de seguimiento. Tras la LM se observó un aumento significativo de los marcadores de recambio óseo, especialmente P1NP y CTx, comparado con el grupo control (P1NP: 191±90 vs. 51±19 ng/ml, p<0,001; CTx: 1,37±0,49 vs. 0,51±0,23 ng/ml, p<0,001). Los marcadores de recambio óseo disminuyeron a los 6 meses de seguimiento (P1NP: -34%, p=0,005 y CTx: -26%, p=0,002). Asimismo, a los 6 meses se observó una marcada disminución de la DMO en fémur proximal (-12% en fémur total, p=0,02) comparada con los valores basales, y el desarrollo de osteoporosis en el 50% de los pacientes. Se observó, además, una correlación negativa entre los valores de DMO en fémur total y los marcadores de recambio óseo (Fosfatasa alcalina ósea, P1NP y osteocalcina).

Conclusión: Tras la LM se produce un marcado aumento del recambio óseo y de la pérdida de masa ósea, especialmente en fémur proximal, que conduce al desarrollo de osteoporosis en el 50% de los pacientes, una complicación que ya se observa a los 6 meses de seguimiento, y que indica la necesidad de adoptar medidas preventivas en el abordaje terapéutico de estos pacientes.

Palabras clave: osteoporosis, lesión medular, metabolismo óseo, marcadores recambio óseo.

Effect of spinal cord injury recently in bone turnover and in bone mass evolution of complete motor. Preliminary findings

Summary

Background and aim: Spinal cord injury (SCI) has been associated with a marked increase in bone loss and a higher incidence of skeletal fractures, however the pathogenesis and clinical management of this condition remains unclear. The aim of this study was to analyze the bone mineral density (BMD) evolution in patients with complete SCI and its relationship with parameters of bone metabolism and bone turnover markers.

Methods: Patients with a recent complete motor SCI (ASIA A) (<6 months) were prospectively included. Bone metabolism parameters (calcium, phosphate, PTH and 25-OHD), bone turnover markers (bone formation: pro-collagen type 1 aminoterminal propeptide -P1NP-, bone alkaline phosphatase -bone AP-, osteocalcin -OC-; bone resorption: C-telopeptides of type I collagen -CTx-) and BMD were assessed in all patients at baseline and at 6 months. The results were compared with a control group.

Results: 23 men with complete SCI (ASIA A) and a mean age of 38 ± 15 years were included at 102 ± 33 days of SCI onset. 52% had paraplegia. 12 patients were assessed at 6 months of follow-up. Patients with SCI showed a significant increase in bone turnover markers, especially P1NP and CTx, compared to controls (P1NP: 191 ± 90 vs 51 ± 19 ng/ml, $p < 0.001$; CTx: 1.37 ± 0.49 vs 0.51 ± 0.23 ng/ml, $p < 0.001$). At 6 months, bone turnover markers decreased (P1NP: -34%, $p = 0.005$ and CTx: -26%, $p = 0.002$) and BMD had a mean decrease of 12% at total femur ($p = 0.002$) compared to baseline, with osteoporosis development in 50% of patients. Bone markers (bone AP, P1NP and OC) were negatively correlated with total femur BMD values.

Conclusions: Patients with complete SCI show a marked increase in bone turnover and bone loss, especially at the proximal femur, with the development of osteoporosis being observed in 50% of these patients at 6 months of follow-up. These findings indicate the need to implement preventive measures within the therapeutic approach in these patients.

Key words: osteoporosis, spinal cord injury, bone metabolism, bone turnover markers.

Introducción

La ausencia de carga mecánica en el esqueleto se asocia a una marcada pérdida de masa ósea que puede conducir al desarrollo de osteoporosis y fracturas. La lesión medular (LM), especialmente cuando es completa, es una causa frecuente y el máximo exponente de ausencia de carga en el esqueleto. Así, tras la LM se ha descrito una marcada pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), del orden del 35% a los dos años de sufrirla, y el desarrollo de osteoporosis y fracturas en más del 50% de los pacientes¹⁻⁵. Aunque la fisiopatología de este proceso no es bien conocida, tras la LM se también se ha observado un marcado aumento del recambio óseo, especialmente durante el primer año de la LM⁶⁻¹⁰. Si bien la ausencia de carga constituye el principal factor relacionado con este hallazgo, el mecanismo regulador de este proceso no está aclarado. Este hecho, unido a la ausencia de pautas orientadas a la prevención y tratamiento de la osteoporosis tras la LM, podría ser la causa del tratamiento deficiente de estos pacientes. En este sentido, un estudio reciente realizado en nuestra unidad evidenció que tras una LM completa menos del 10% de los pacientes había seguido tratamiento antiosteoporótico, incluso tras haber presentado fracturas por fragilidad², un hecho que también se ha observado en otros estudios¹¹. Es importante recordar que los individuos que presentan una LM completa suelen ser jóvenes, por lo que el riesgo de desarrollar fracturas a lo largo de su vida es muy alto,

aumentando claramente a partir de los 3-5 años de la LM², lo que indica la necesidad de adoptar medidas preventivas en estos pacientes.

El objetivo de este estudio es analizar la evolución de la DMO y del recambio óseo en pacientes con LM reciente, y los factores relacionados con la pérdida de masa ósea en este proceso. En este análisis preliminar se muestra la evolución de la DMO y de los marcadores de recambio óseo a corto plazo, en los primeros 6 meses de seguimiento.

Pacientes y métodos

Población del estudio

Estudio prospectivo en el que se han incluido pacientes con LM de origen traumático de instauración reciente (<6 meses) y de carácter severo (LM motora completa [escala de ASIA: A o B]). Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva (de agosto de 2010 a enero de 2012) en el Instituto de Neurorrehabilitación Guttmann, y remitidos posteriormente a la Unidad de Patología Metabólica Ósea del Servicio de Reumatología del Hospital Clínico de Barcelona.

Se incluyeron pacientes con edad superior a 18 años, y se excluyeron aquéllos con enfermedades o procesos que afectaran el metabolismo óseo (enfermedad ósea de Paget, artritis reumatoide, hiperparatiroidismo, hipercortisolismo, síndrome malabsortivo, tumores malignos, trasplante, embarazo o lactancia reciente) y/o que siguieran trata-

miento con fármacos que interfirieran en el metabolismo óseo (bisfosfonatos, ranelato de estroncio, moduladores selectivos del receptor estrogénico, calcitonina, terapia hormonal, denosumab y teriparatida, entre otros).

En todos los pacientes se valoraron los factores de riesgo de osteoporosis, incluyendo: antecedentes familiares de fractura de fémur, historia personal de fracturas, consumo de tabaco y alcohol, ingesta de calcio por dieta (mg/día) y antecedentes de litiasis renal. Asimismo, se analizó la causa, nivel (tetraplejia/paraplejía), severidad y tipo (espástica/flácida) de LM y las complicaciones asociadas.

La severidad de la LM se valoró mediante la escala de ASIA (*American Spinal Injury Association*) que, según la función motora y sensitiva residual, clasifica la LM 5 categorías: A: LM motora y sensitiva completa; B: LM motora completa y sensitiva parcial; C y D: motora y sensitiva parcial; E: sin lesión motora ni sensitiva¹².

Los resultados se compararon con un grupo control sano de edad y sexo similar.

El estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del hospital y se ajustó a las directrices pertinentes para la investigación en humanos. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para su inclusión.

Determinaciones analíticas

En todos los pacientes se realizó una extracción sanguínea entre las 8 y 10 horas de la mañana, tras ayuno nocturno. Se realizó un perfil de bioquímica que incluía calcio, fosfato y creatinina, determinados por técnicas estándar, y se valoraron los niveles de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) y hormona paratiroidea (PTH), analizados mediante quimioluminiscencia automatizada (Liaison, Diasorin y Advia Centaur XP, Siemens, respectivamente). Además, se determinaron los siguientes marcadores bioquímicos de formación: fosfatasa alcalina ósea (FA ósea, IDS, Vitro); osteocalcina (OC, radioinmunoensayo, Elsa-Osteo-Cis, Gif-sur-Yvette, Francia) y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (P1NP, método automatizado Cobas e411, Roche) y de resorción ósea: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX, método automatizado Cobas e411, Roche).

Densidad mineral ósea

La DMO de columna lumbar, fémur proximal (cuello de fémur y fémur total) y de extremidades inferiores (EEII) fue determinada en todos los pacientes mediante absorciometría dual de rayos X (DXA; Lunar Prodigy, Radiation Corporation Madison, WI). Las categorías densitométricas de riesgo (DMO normal, osteopenia y osteoporosis) fueron definidas según los criterios de la O.M.S¹³.

Análisis estadístico

Los resultados se han expresado mediante la media \pm desviación estándar de la media (DE). Las diferencias entre medias de las variables continuas se analizaron mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, y las diferencias entre proporciones mediante la prueba de Fisher. Para la comparación entre variables apareadas se utilizó el Test de Wilcoxon. Para valorar asociación entre variables se utilizó el coeficiente de correla-

ción de Pearson. El valor $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS (versión 18.0, Chicago, EE.UU.).

Resultados

Las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se muestran la tabla 1.

Se incluyeron 23 varones, con una edad media de 38 ± 15 años (rango: 18-64 años) a los 102 ± 33 días de sufrir la LM. Todos los pacientes tenían una LM severa (ASIA A); el 48% tenía una tetraplejía y el 52% una paraplejía. La mayoría de pacientes presentaba una LM de tipo espástico (83%). Todos los pacientes presentaban una afectación funcional residual severa: 3 pacientes (13%) permanecían con inmovilización total en cama, el resto (87%) requerían silla de ruedas para desplazarse. La causa de la LM fue mayoritariamente por accidente de tráfico (57%). El resto de pacientes presentaron una LM por: precipitación (17%), zambullida en aguas poco profundas (13%), accidente deportivo (9%) y accidente doméstico (4%). 12 de los 23 pacientes (7 pacientes con tetraplejía, 5 con paraplejía) fueron valorados nuevamente a los 6 meses de seguimiento.

Tras la LM se observó un marcado aumento de los marcadores de recambio óseo (OC, P1NP y CTx) respecto al grupo control (Tabla 2); no se observaron diferencias significativas en el valor de marcadores óseos en función del nivel de la lesión (pacientes con tetraplejía *vs.* paraplejía). Asimismo, los pacientes con LM presentaron un aumento significativo de los valores de fosfato sérico y una disminución de los valores de PTH respecto al grupo control (Tabla 2). El 39% de los pacientes presentaban un déficit de vitamina D (< 20 ng/ml); sin embargo, no se observaron diferencias en los niveles de 25-OHD ni en los valores de calcio sérico comparado con el grupo control.

A los 6 meses de seguimiento se observó una disminución significativa de los marcadores de recambio óseo (P1NP: -34%, $p = 0,005$ y CTx: -26%, $p = 0,002$), aunque persistían aumentados respecto al grupo control, y una normalización de los parámetros de metabolismo fosfocálcico (fosfato basal: $4,4 \pm 0,4$ mg/dl *vs.* $3,9 \pm 0,4$ mg/dl en seguimiento, $p = 0,011$; PTH basal: 32 ± 20 pg/ml *vs.* $40,8 \pm 22,9$ pg/ml en seguimiento, $p = 0,09$).

La DMO en fémur proximal y en EEII disminuyó de forma significativa a los 6 meses de seguimiento (fémur total: $-12,3 \pm 4,9\%$, $p = 0,002$; cuello de fémur: $-12,8 \pm 6,7\%$, $p = 0,002$; EEII: $-7,7 \pm 3,7\%$, $p = 0,003$) comparada con los valores basales (Figura 1). No se observaron cambios significativos en la evolución de la DMO lumbar ($1,214 \pm 0,2$ g/cm² basal *vs.* $1,224 \pm 0,2$ g/cm² a los 6 meses, $p = n.s.$). El 50% de los pacientes tenía criterios de osteoporosis densitométrica a los 6 meses de seguimiento. No se observaron diferencias en la evolución de la DMO en función del nivel de la LM (tetraplejía *vs.* paraplejía) o del tipo de lesión (espástica *vs.* flácida). Ningún paciente presentó fracturas esqueléticas durante los primeros 6 meses de seguimiento.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

	Pacientes con LM (n=23)
Edad (años)	38±15
Varones (n)	23
Factores de riesgo de osteoporosis:	
IMC (kg/m ²)	24±5
Antecedente de litiasis renal (%)	13
Tabaquismo activo (%)	30
Consumo de alcohol diario (%)	13
Antecedentes familiares:	
Fractura de fémur (%)	13
Características de la LM:	
Tiempo de evolución de la LM (días)	102±33
Paraplejía/Tetraplejía (%)	52/48
Espasticidad (%)	83
Causas de la LM:	
-Accidente tráfico	57
-Caída de altura	17
-Zambullida aguas poco profundas	13
-Accidente deportivo	9
-Traumatismo axial directo	4

LM: lesión medular; IMC: índice de masa corporal.

Se observó una correlación negativa entre los valores de DMO en fémur total y los marcadores de recambio óseo (FA ósea: $r=-0,63$, $p=0,001$; P1NP: $r=-0,459$, $p=0,028$; OC: $r=-0,454$, $p=0,051$). Los valores de CTx no se relacionaron con los valores de DMO. El cambio de DMO a los 6 meses no se relacionó con el cambio de los marcadores de recambio óseo.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que tras una LM motora completa se produce un marcado aumento del recambio óseo y de la pérdida de masa ósea, especialmente en fémur proximal, que conduce al desarrollo de osteoporosis en la mitad de los pacientes, una complicación que ya se observa a los 6 meses de seguimiento y que indica la necesidad de adoptar medidas preventivas en el abordaje terapéutico de estos pacientes.

Así, durante un periodo de tan solo 6 meses, los pacientes incluidos en este estudio presentaron una pérdida de la DMO en fémur proximal del 12% tras la LM y el 50% desarrollaron una osteoporosis densitométrica. La DMO en la columna lumbar, sin embar-

go, se mantuvo estable durante el seguimiento. Estos resultados coinciden con estudios previos en los que se indica que la pérdida ósea tras la LM se produce de forma precoz, siendo ya evidente a las 6 semanas de la lesión¹⁴ y de mayor magnitud durante los dos primeros años tras la LM, con pérdidas de DMO que oscilan entre el 8 y 35%, dependiendo de la localización y el tiempo de evolución^{14,6,15,16}, lo que conduce al desarrollo de osteoporosis y fracturas en más del 50% de los pacientes⁴. Una de las principales características de la pérdida ósea asociada a la LM es su localización, ya que al igual que ocurre en nuestro estudio, ésta se produce por debajo del nivel de la lesión, afectando sobretudo a las extremidades inferiores^{1,17,18}, un hecho que parece estar asociado a la ausencia de carga mecánica en dicha localización y que explica, además, la alta incidencia de fracturas en extremidades inferiores que se observa en estos pacientes, especialmente en fémur y tibia^{2,19,20}. Asimismo, si bien se ha sugerido una mayor pérdida de hueso trabecular tras la LM¹⁵, otros estudios muestran que la pérdida ósea que se produce en este proceso tiene lugar en varios compartimentos; en este sentido, un estudio que analiza la evolución de la masa ósea mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT) en fémur proximal de pacientes con LM reciente, describe una pérdida ósea cortical y una alteración de la microarquitectura y de la resistencia ósea tras la LM, que estarían mediadas por un aumento en la resorción ósea trabecular y endostal⁴. Los resultados de nuestro

estudio también sugieren una afectación precoz en ambos compartimentos óseos; así, la magnitud de la pérdida ósea en los distintos compartimentos del fémur proximal, cuello de fémur y fémur total, fue similar a los 6 meses de seguimiento, del orden del 12% en ambas localizaciones. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en la DMO lumbar a los 6 meses de seguimiento, un hallazgo que también ha sido descrito en otros estudios⁴, y que confirma el efecto determinante que tiene la ausencia de carga en las extremidades inferiores en la pérdida ósea asociada a este proceso.

La mayoría de estudios, tanto en modelos experimentales como en humanos, describen un marcado aumento del recambio óseo tras la LM^{1,6,8-10}, especialmente durante el primer año de la lesión, un hallazgo que también hemos observado en nuestros pacientes. De hecho, los pacientes incluidos en este estudio presentaron un aumento de los marcadores de recambio óseo, especialmente de P1NP y el CTx séricos, tras la LM del orden de 2 a 3 veces más altos que el grupo control, que, además, de forma similar a lo observado en el estudio de Sabour *et al.*²¹, se correlacionaron de forma negativa con los valores de

DMO en fémur proximal. Este aumento en los marcadores de recambio disminuyó de forma progresiva, de tal forma que, a los 6 meses, si bien persistían discretamente aumentados, sus valores habían disminuido de forma significativa. Además, en estos pacientes también se observó una disminución de los valores de PTH y un aumento secundario del fosfato, dos hallazgos previamente descritos en pacientes con LM reciente y que se han atribuido al marcado aumento del recambio óseo que se produce tras la lesión^{6,8,9,22}. Ambos parámetros, PTH y fosfato, se normalizaron a los 6 meses de seguimiento. Si bien se ha descrito una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes afectados de LM²³, ésta se ha observado mayoritariamente en pacientes con LM de larga evolución. Nuestros pacientes presentaban una LM reciente, de menos de 6 meses de evolución, un hecho que podría justificar la ausencia de diferencias en los valores de vitamina D respecto el grupo control. Además, aunque el incremento del recambio óseo que se observa tras la LM reciente es un hallazgo descrito en la mayoría de estudios, la magnitud de dicho incremento y, sobretudo, su evolución a largo plazo son aspectos menos documentados. En este sentido, aunque el aumento del recambio es especialmente evidente durante los primeros meses tras la LM, algunos autores indican la persistencia de este incremento años después de la LM. Así, Zehnder *et al.*⁶ observaron que alrededor del 30% de los pacientes presentaban un aumento de la resorción ósea, valorada mediante la determinación de la deoxipiridinolina libre, a los 10 años de la LM; un hecho que coincide con la persistencia de la pérdida de DMO, aunque de menor magnitud, que presentan estos pacientes tras varios años de la LM^{6,24} y que confirma la necesidad de adoptar medidas preventivas en la monitorización y tratamiento de este proceso.

La fisiopatología de la alteración del recambio óseo y de la pérdida de masa ósea asociada a la LM es incierta, no obstante la ausencia de carga mecánica parece ser el factor determinante de la pérdida de masa ósea asociada a este proceso¹. Otros factores, como la denervación que se produce tras LM, también podrían colaborar de forma adicional en dicha pérdida. En este sentido, estudios experimentales indican una mayor pérdida ósea en ratones con LM que en ratones sometidos a descarga de las extremidades^{16,25}.

Una de las principales limitaciones de este estudio es la pérdida en el seguimiento de los pacientes. No obs-

Figura 1. Variación de la DMO en columna lumbar (barra blanca), fémur total (barra gris claro), cuello de fémur (barra gris oscuro) y extremidades inferiores (barra negra) a los 6 meses de la LM

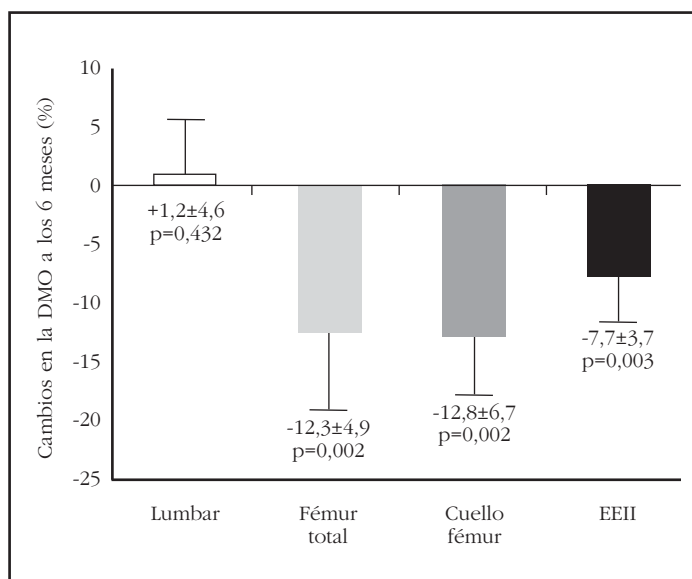


Tabla 2. Comparación de los parámetros de metabolismo fosfocálcico y marcadores del recambio óseo entre los pacientes con LM y el grupo control

	LM n=23	Controles n=36	P
Edad (años)	38±15	38±15	0,953
Varones (%)	100	100	
IMC (kg/m ²)	24±5	24±3	0,843
Parámetros de metabolismo fosfocálcico:			
Calcio (mg/dl)	9,5±0,5	9,5±0,4	0,612
Fosfato (mg/dl)	4,3±0,4	3,5±0,5	<0,001
PTH (pg/ml)	27±16	53±18	<0,001
25-OHD (ng/ml)	24±13	21±8	0,289
Marcadores de recambio óseo:			
FA ósea (ng/ml)	13,3±3,8	12,7±4,6	0,632
OC (ng/ml)	25,8±10,1	20,5±7,7	0,05
P1NP (ng/ml)	191±90	51±19	<0,001
CTx (ng/ml)	1,37±0,48	0,51±0,23	<0,001

LM: lesión medular; IMC: índice de masa corporal; PTH: hormona paratiroidea; 25-OHD: 25-hidroxivitamina D; FA ósea: fosfatasa alcalina ósea; OC: osteocalcina; P1NP: propéptido aminoterminal del procógeno tipo I; CTx: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I.

tante, se trata de un análisis preliminar que incluye una muestra muy homogénea de pacientes, pues todos presentan una LM motora completa de menos de 6 meses de evolución, y que, por lo tanto, permite aplicar los resultados a otros pacientes de características similares. Además, es remarkable que se trata de una de las cohortes prospectivas de pacientes con LM con mayor número de pacientes incluidos.

En resumen, los resultados de este estudio preliminar muestran que tras una LM motora completa se produce un marcado aumento del recambio óseo y de la pérdida de masa ósea por debajo del nivel de la lesión, que conduce al desarrollo de osteoporosis en la mitad de los pacientes durante el primer año de seguimiento. Estos resultados confirman la necesidad de establecer medidas preventivas para el desarrollo de osteoporosis en el abordaje terapéutico de estos pacientes.

Conflicto de intereses: No existe conflicto de intereses por parte de los autores.

Trabajo financiado por becas del *Hospital Clínic Barcelona* y *Fundació La Marató de TV3*.

Bibliografía

- Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2006;17:180-92.
- Gifre L, Vidal J, Carrasco J, Portell E, Puig J, Monegal A, et al. Incidence of skeletal fractures after traumatic spinal cord injury: a 10-year follow-up study. *Clin Rehabil* 2014;28:361-9.
- Lazo MG, Shirazi P, Sam M, Giobbie-Hurder A, Blacconiere MJ, Muppidi M. Osteoporosis and risk of fracture in men with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001;39:208-14.
- Giangregorio L, McCartney N. Bone loss and muscle atrophy in spinal cord injury: epidemiology, fracture prediction, and rehabilitation strategies. *J Spinal Cord Med* 2006;29:489-500.
- Bauman WA, Spungen AM, Wang J, Pierson RN Jr, Schwartz E. Continuous loss of bone during chronic immobilization: a monozygotic twin study. *Osteoporos Int* 1999;10:123-7.
- Zehnder Y, Lüthi M, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Neto I, et al. Long-term changes in bone metabolism, bone mineral density, quantitative ultrasound parameters, and fracture incidence after spinal cord injury: a cross-sectional observational study in 100 paraplegic men. *Osteoporos Int* 2004;15:180-9.
- Jiang SD, Jiang LS, Dai LY. Changes in bone mass, bone structure, bone biochemical properties, and bone metabolism after spinal cord injury: a 6-month longitudinal study in growing rats. *Calcif Tissue Int* 2007;80:167-75.
- Roberts D, Lee W, Cuneo RC, Wittmann J, Weard G, Flatman R, et al. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:415-22.
- Maïmoun L, Couret I, Mariano-Goulart D, Dupuy AM, Micallef JP, Peruchon E, et al. Changes in osteoprotegerin/RANKL system, bone mineral density, and bone biochemical markers in patients with recent spinal cord injury. *Calcif Tissue Int* 2005;76:404-11.
- Bubbear JS, Gall A, Middleton FRI, Ferguson-Pell M, Swaminathan R, Keen RW. Early treatment with zoledronic acid prevents bone loss at the hip following acute spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2011;22:271-9.
- Morse LR, Battaglini RA, Stolzmann KL, Hallett LD, Waddimba A, Gagnon D, et al. Osteoporotic fractures and hospitalization risk in chronic spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2009;20:385-92.
- Waring WP 3rd, Biering-Sorensen F, Burns S, Donovan W, Graves D, Jha A, et al. 2009 review and revisions of the international standards for the neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2009;33:346-52.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group, 843. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;1-129.
- Edwards WB, Schnitzer TJ, Troy KL. The mechanical consequence of actual bone loss and simulated bone recovery in acute spinal cord injury. *Bone* 2014;60:141-7.
- Frey-Rindova P, de Bruin ED, Stüssi E, Dambacher MA, Dietz V. Bone mineral density in upper and lower extremities during 12 months after spinal cord injury measured by peripheral quantitative computed tomography. *Spinal Cord* 2000;38:26-32.
- de Bruin ED, Dietz V, Dambacher MA, Stüssi E. Longitudinal changes in bone in men with spinal cord injury. *Clin Rehabil* 2000;14:145-52.
- Liu D, Zhao CQ, Li H, Jiang SD, Dai LY. Effects of spinal cord injury and hindlimb immobilization on sublesional and supralesional bones in young growing rats. *Bone* 2008;43:119-25.
- Goemaere S, Van Laere M, De Neve P, Kaufman JM. Bone mineral status in paraplegic patients who do or do not perform standing. *Osteoporos Int* 1994;4:138-43.
- Lala D, Craven BC, Thabane L, Papaioannou A, Adachi JD, Popovic MR, et al. Exploring the determinants of fracture risk among individuals with spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2014;25:177-85.
- Craven BC, Robertson CF, McGillivray CF, Adachi J.D. Detection and treatment of sublesional osteoporosis among patients with chronic spinal cord injury: proposed paradigms. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2009;14:1-22.
- Sabour H, Javidan AN, Latifi S, Larjani B, Shidfar F, Vafa MR, et al. Bone biomarkers in patients with chronic traumatic spinal cord injury. *Spine J* 2014;14:1132-8.
- Maïmoun L, Fattal C, Micallef JP, Peruchon E, Rabischong P. Bone loss in spinal cord-injured patients: from pathophysiology to therapy. *Spinal Cord* 2006;44:203-10.
- Rivero González L, Méndez Suárez JL, Miranda Calderín G, Bárbara Bataller E, Sánchez Enríquez J, Sosa Henríquez M. Prevalencia de la hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo secundario en la Unidad de Lesionados Medulares de Gran Canaria. Estudio preliminar. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2013;5:67-72.
- Garland DE, Adkins RH, Stewart CA. Five-year longitudinal bone evaluations in individuals with chronic complete spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2008;31:543-50.
- He JY, Jiang LS, Dai LY. The roles of the sympathetic nervous system in osteoporotic diseases: A review of experimental and clinical studies. *Ageing Res Rev* 2011;10:253-63.

Delgado-Calle J, Pérez-Campo FM², Riancho JA²

1 Departamento de Anatomía y Biología Celular - Facultad de Medicina de Indiana - Centro Médico de Administración de Veteranos Roudebush - Indianapolis (EE.UU.)

2 Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - IDIVAL - Santander (España)

Avances en el estudio de los mecanismos involucrados en la modulación de la expresión de esclerostina en células humanas

Correspondencia: José A. Riancho Moral - Departamento de Medicina Interna - Hospital U. Marqués de Valdecilla - 39011 Santander (España)

Correo electrónico: jose.riancho@unican.es

Fecha de recepción: 18/08/2014

Fecha de aceptación: 15/10/2014

Trabajo premiado con la beca investigación FEIOMM 2011.

Resumen

Objetivos: La esclerostina desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo óseo, como queda demostrado por los cambios dramáticos en la masa ósea que se producen cuando se inhibe su actividad mediante anticuerpos monoclonales. Sin embargo, aún no se conocen bien los mecanismos que regulan su expresión. Varios estudios han demostrado una asociación entre polimorfismos del promotor del gen SOST (que codifica la esclerostina) y la densidad mineral ósea. Asimismo, el grado de metilación de una isla CpG próxima al inicio de la transcripción se asocia a cambios marcados en la expresión del gen. Por tanto, parece que la producción de esclerostina está influida tanto por mecanismos genéticos como epigenéticos, además de otros factores hormonales y mecánicos. Un mejor conocimiento de los mismos no sólo contribuirá a entender mejor la biología ósea, sino que puede abrir nuevas oportunidades terapéuticas.

Palabras clave: *esclerostina, SOST, metilación, epigenética.*

Advances in the study of the mechanisms involved in the modulation of the expression of sclerostin in human cells

Summary

Sclerostin plays an important role in the regulation of bone metabolism, as is shown in the dramatic changes in bone mass which occur when its activity is inhibited by means of monoclonal antibodies. However, the mechanisms which regulate its expression are still not well-understood. Various studies have shown an association between polymorphisms of the SOST gene promoter (which codes for sclerostin) and bone mineral density. Also, the degree of methylation of a CpG island near the start of the transcription is associated with marked changes in the expression of the gene. Therefore, it appears that the production of sclerostin is influenced by both genetic and epigenetic mechanisms, in addition to other hormonal and mechanical factors. A greater knowledge of these mechanisms would not only contribute to a better understanding of bone biology, but could open up new therapeutic opportunities.

Key words: *sclerostin, SOST, methylation, epigenetic.*

Introducción

La esclerostina es una proteína codificada por el gen SOST. Esta proteína es segregada específicamente por los osteocitos y tiene un efecto negativo sobre la formación ósea, a través de la inhibición de la vía Wnt canónica¹. La inhibición de esta vía tiene profundas consecuencias sobre la actividad de los osteoblastos; en concreto, se inhibe su diferenciación y se induce su apoptosis^{2,3}. La importancia de la esclerostina en la biología ósea se ha puesto de manifiesto por la descripción de casos de mutaciones del gen SOST en humanos que provocan un fenotipo óseo alterado, con una masa ósea aumentada^{4,5}. Por otro lado, la inhibición de la esclerostina mediante el uso de anticuerpos neutralizantes ha demostrado tener un potente efecto anabólico óseo, tanto en animales como en humanos^{6,7}.

Aunque la importancia de la esclerostina en la homeostasis ósea parece indudable, son varios los aspectos de su biología que aún permanecen desconocidos. Algunos de los aspectos peor conocidos son los factores que regulan la expresión de esclerostina y los mecanismos implicados. Por un lado, se desconoce por qué únicamente los osteocitos, y no otras células de estirpe osteoblástica, son capaces de expresar esclerostina. Aún si cabe más intrigante resulta el hecho de que dentro del hueso existen osteocitos que producen esclerostina, mientras que otros situados a unas pocas micras de ellos no lo hacen⁸.

En algunos modelos experimentales se han identificado varios efectores capaces de regular los niveles de esclerostina. Por un lado, dentro de los efectores positivos se encuentran las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs)⁹ o la acción combinada del factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis (TWEAK)¹⁰. Por otro lado, dentro de los reguladores negativos destacan la hormona paratiroidea (PTH)^{11,12}, la prostaglandina E2 (PGE2)¹² y la carga mecánica, siendo esta última de especial relevancia debido al papel que este tipo de estímulo tiene sobre la homeostasis ósea¹³.

Desgraciadamente, muchos de estos experimentos se han llevado a cabo en modelos murinos y está por ver hasta qué punto son trasladables al hueso humano. Además, aunque se han descrito los efectos de esos factores, apenas se han identificado los mecanismos moleculares que subyacen bajo sus efectos sobre la expresión de SOST.

Uno de los obstáculos que se encuentran los investigadores a la hora de estudiar la regulación de la producción de esclerostina es la ausencia de sistemas en los que este gen se exprese activamente. Actualmente no hay líneas osteocíticas humanas disponibles. Se ha comunicado la generación de algunas líneas murinas, pero a pesar de que éstas muestran algunas características fenotípicas propias de los osteocitos, su producción de esclerostina es apenas detectable. Por ello es de sumo interés encontrar un buen sistema en el que identificar los factores involucrados en la regulación de la expresión de este gen.

Curiosamente, no toda la secuencia promotora del gen SOST está conservada entre especies, lo que sugiere que la regulación puede ser diferente en función de la especie. Ello hace todavía más evidente la necesidad de desarrollar modelos humanos. Algunos trabajos sugieren que la región 5' del gen tendría dos partes: una región cercana al inicio de la transcripción, que muestra una marcada actividad transcripcional, y otra, situada a unas 1.000 pares de bases de distancia del inicio de la transcripción, que podría tener un efecto inhibidor¹⁴. Por otro lado, es interesante señalar que varios grupos, incluido el nuestro, han demostrado la asociación de algunos polimorfismos situados en la región 5' del gen con la densidad mineral ósea (DMO)^{15,16}. En esa misma línea, también en estudios de asociación genómica (GWAS) se han encontrado algunos polimorfismos de un nucleótido (SNPs) próximos a este gen asociados con la DMO¹⁷. Ello sugiere que dichos polimorfismos pueden tener una repercusión funcional y modular la expresión del gen, pero en realidad se desconoce si realmente es así y cuáles serían los mecanismos moleculares implicados.

Dada la importancia que se le atribuye a la esclerostina en la formación ósea, la identificación de mecanismos moleculares que regulan sus niveles puede abrir nuevos campos de investigación en la biología ósea, y quizás ayudar a identificar nuevas dianas terapéuticas en relación con la inhibición de su producción, lo que tendría un efecto anabólico sobre el hueso. Además, la validación de nuevos modelos celulares de origen humano en los que poder estudiar estos mecanismos puede ser crucial para el avance en el conocimiento de la regulación de la esclerostina. En este artículo revisaremos brevemente algunos resultados recientes de nuestro laboratorio y de otros investigadores que van aportando nueva luz sobre estas cuestiones.

Metilación del ADN y regulación de la expresión génica

Buena parte de las citosinas del ADN de los mamíferos están metiladas, en especial cuando van seguidas de una guanina, es decir, formando dinucleótidos CG (a menudo denominados también CpG, con una "p" que indica el grupo fosfato que une ambas bases). Se supone que la metilación aporta estabilidad al ADN y evita el "ruido transcripcional" de fondo. Existen zonas del ADN, llamadas "islas CpG", que tienen un comportamiento peculiar. Esas islas consisten en regiones de unos cuantos cientos de nucleótidos que son particularmente ricas en CpG y se hallan frecuentemente en las regiones promotoras de muchos genes. En los últimos años se ha ido demostrando que el nivel de metilación de esas islas CpG (y de las regiones adyacentes, denominadas "orillas CpG") desempeña un importante papel en la regulación de la expresión de muchos genes. En general, cuando las CpG de las regiones promotoras se encuentran muy metiladas, se reprime la transcripción del ADN en ARN y, en consecuencia, se reducen los niveles de la proteína codificada por ese gen. A la inversa, la desmetilación del promotor tiende a asociarse a una transcripción activa del gen.

Los mecanismos moleculares implicados en la regulación de la expresión génica a través de cambios en la metilación son múltiples y sólo se conocen en parte. Así, por ejemplo, la metilación del ADN puede impedir la unión al mismo de algunos factores activadores de la transcripción. Por otro lado, las regiones metiladas reclutan algunas proteínas que se fijan específicamente a esas regiones metiladas. Es el caso de la MeCP2, proteína fijadora de CpG metiladas¹⁸. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la metilación del ADN actúa en combinación con otros mecanismos epigenéticos, específicamente con las modificaciones post-traslacionales de las histonas. De hecho, cuando MeCP2 se fija al ADN, recluta otras proteínas, como las HDAC (desacetilasas de histonas) que modifican las colas de las histonas próximas a esa región. En su conjunto, esas modificaciones contribuyen a modular la expresión génica. Por ejemplo, la mayor acetilación de las histonas suele aso-

ciarse a una activación de la transcripción; por el contrario, la metilación de ciertas lisinas presentes en las histonas se asocia a una represión génica¹⁹.

Los patrones de metilación del ADN se transmiten a través de la mitosis, es decir, se heredan de la célula que se divide a las dos células hijas. En ello desempeña un papel esencial una familia de enzimas llamadas ADN-metiltransferasas (DNMTs), en particular la tipo 1^{20,21}.

La desmetilación del ADN puede ser un fenómeno pasivo, es decir, puede aparecer a lo largo de algunas divisiones celulares si las DNMT no realizan su función de re-metilación de las cadenas hijas del ADN. Pero la desmetilación puede ser también un proceso activo. Es decir, es posible que algunas regiones del ADN se desmetilen sin necesidad de que tenga lugar la división de la célula y la consiguiente replicación del ADN. El proceso por el que se lleva a cabo la desmetilación activa no se conoce bien, pero en él parecen jugar un papel especial la enzima GADD45 y la conversión de las metilcitosinas a hidroximetilcitosinas^{19;22;23}. Tampoco se conoce bien cuál es su importancia real en la homeostasis tisular. No obstante, se ha sugerido que puede estar implicada en la diferenciación de los osteoblastos²⁴.

Nuestro grupo ha demostrado que la metilación y desmetilación de algunos genes desempeñan un papel esencial en las variaciones de los patrones de expresión génica que tienen lugar a lo largo de los diversos estadios de la diferenciación de la estirpe osteoblástica. Por ejemplo, utilizando una técnica de microdissección asistida por láser y posterior análisis del ADN de las células así capturadas, hemos comprobado que en el paso de osteoblastos a osteocitos tiene lugar una reducción marcada de la metilación del promotor del gen *SOST*. Ese es un requisito necesario para que, a diferencia de lo que ocurre con los osteoblastos, los osteocitos puedan sintetizar esclerostina²⁵. También otros genes implicados en la biología del esqueleto se regulan, en parte, a través del nivel de metilación de sus promotores. Es el caso, por ejemplo, de la osteoprotegerina, el ligando RANK (RANKL), la fosfatasa alcalina, osterix o el receptor de estrógenos²⁶⁻²⁸.

Desmetilación del ADN como herramienta experimental

Los cambios en la metilación de las islas CpG son mecanismos de regulación muy potentes. Posiblemente no están implicados en la regulación fina de la expresión génica, sino que ejercen como una especie de "interruptores" moleculares que encienden y apagan la transcripción génica. Una vez la desmetilación permite la transcripción, otros mecanismos (humorales, físicos, etc.) serán los responsables de ajustar de manera precisa la expresión del gen, en función de las necesidades del momento²⁹.

La potencia reguladora de los mecanismos ligados a la metilación se pone de manifiesto en determinados experimentos en los cuales se induce farmacológicamente la desmetilación del ADN. Para

ello, a menudo se utilizan análogos de nucleótidos, como la azacitidina y la deoxiazacitidina (o decitabina) que inhiben la actividad de las DNMTs. Así, hemos podido demostrar que la incubación de diferentes tipos de células con decitabina induce de manera intensa la expresión de esclerostina aun cuando en condiciones normales esas células no expresen el gen²⁵.

Este fenómeno tiene además una interesante repercusión práctica, puesto que facilita el estudio de los mecanismos moduladores de la expresión de esclerostina. Dado que no existen líneas osteocíticas humanas, ni tampoco métodos para aislar osteocitos viables de huesos humanos, resulta complicado explorar los mecanismos reguladores de este gen en humanos. Aunque existen diferentes líneas inmortalizadas de tipo osteoblástico y es relativamente fácil obtener osteoblastos a partir de biopsias de hueso, estas células no expresan esclerostina. Ahora bien, la desmetilación de su promotor con decitabina induce la expresión de ese gen, pudiendo así funcionar en teoría como un modelo experimental para analizar los factores físicos y químicos implicados en su regulación. No obstante, para ser realmente útil este modelo, los osteoblastos deberían mantener un patrón de respuesta a diferentes estímulos similar a la que presentan los osteocitos en modelos experimentales animales *in vivo*^{30,31}.

Efectivamente, parece ser así. Los resultados que hemos obtenido en este modelo de osteoblastos tratados con decitabina han confirmado el efecto inhibitorio de la PTH y el efecto estimulador de las BMPs (proteínas morfogenéticas óseas) sobre la expresión de SOST³². Por otro lado, hemos podido comprobar que los osteoblastos tratados con decitabina mantienen la respuesta no sólo a los factores humorales, sino también a los estímulos mecánicos. Cuando estas células se someten a un flujo pulsátil del medio de cultivo (que simula el estímulo de las membranas de los osteocitos por el líquido presente en las lagunas y canalículos del hueso) se inducen una serie de respuestas bioquímicas entre las que destaca la inducción de sintasas de óxido nítrico (NOS), con la consiguiente acumulación del mismo en el medio. Esta respuesta se mantiene en los osteoblastos pretratados con decitabina. Además, en esos cultivos se puede comprobar que el estímulo mecánico induce una reducción de la expresión de esclerostina, en línea con lo demostrado en modelos experimentales *in vivo*^{13,33}. Los experimentos posteriores con inhibidores y donadores de óxido nítrico han permitido comprobar que realmente la síntesis de óxido nítrico está implicada en el efecto inhibitorio de la expresión de SOST inducida por el estímulo mecánico³⁴.

Promotor del gen SOST, esclerostina y masa ósea

En varios estudios de genes candidatos y también en algunos de asociación genómica (GWAS) se han encontrado algunos polimorfismos del gen SOST asociados con la densidad mineral ósea^{15,35}.

Así, hemos comprobado que las mujeres homocigóticas para el alelo minoritario (G) del SNP rs851054, situado en la región promotora 5' del gen, tienen una DMO significativamente más baja que las mujeres con otros genotipos. Ello sugiere que ese polimorfismo puede provocar diferencias en la actividad transcripcional en función del alelo que esté presente. Para profundizar en los mecanismos implicados, hemos clonado la región completa del promotor de SOST (posiciones -1440/+30 en relación con el sitio de inicio de la transcripción o TSS) y comprobado su actividad transcripcional en un vector reportero de luciferasa, tras su transfección en diferentes tipos celulares. La clonación de varias regiones de ese fragmento nos ha permitido comprobar que la región más activa parece estar en los primeros 500 nucleótidos. De hecho, la actividad transcripcional de los vectores con inserción de la región -581/+30 es algo mayor que la de la región completa (-1440/+30). Por el contrario, la región más distal (-1440/-1030) no es activa, mientras que una región intermedia (-1032/-571) tiene una cierta actividad, aunque claramente menor que la de la región completa o la de la región más próxima a la TSS. Asimismo, hemos comprobado que BMP2 incrementa la actividad transcripcional de esas construcciones, mientras que la PTH no tiene efecto, lo que está de acuerdo con los estudios que indican que el efecto de esta hormona está mediado por una región enhancer localizada a varios miles de pares de bases³².

Por otro lado, a partir de ADN genómico de individuos homocigotos para varios polimorfismos frecuentes del promotor de SOST (rs801054 y rs801056), hemos clonado las regiones promotoras con cada uno de los alelos posibles de esos polimorfismos en vectores reporteros de luciferasa. Hemos analizado después su actividad transcripcional previa transfección en diversas líneas de tipo osteoblástico. Sin embargo, las diferencias en la actividad de los diversos alelos han sido pequeñas (datos no publicados). Ello sugiere que la asociación demostrada de estos alelos con la densidad mineral ósea debe estar mediada por mecanismos indirectos que no se reproducen en estos modelos experimentales. Entre ellos, cabe pensar en determinados factores, físicos o humorales, presentes *in vivo* y no *in vitro*; la interacción de otros elementos celulares presentes en el microambiente óseo; o interacciones complejas que implican la estructura tridimensional de la cromatina y la implicación de otras regiones distantes del ADN. Un candidato evidente es la llamada región de Van Buchem, situada a varios miles de bases del gen, y en la cual se ha descrito regiones reguladoras (como la llamada ECR5), que parecen mediar la respuesta a algunos factores, en particular a la PTH^{36,37}.

Conclusión

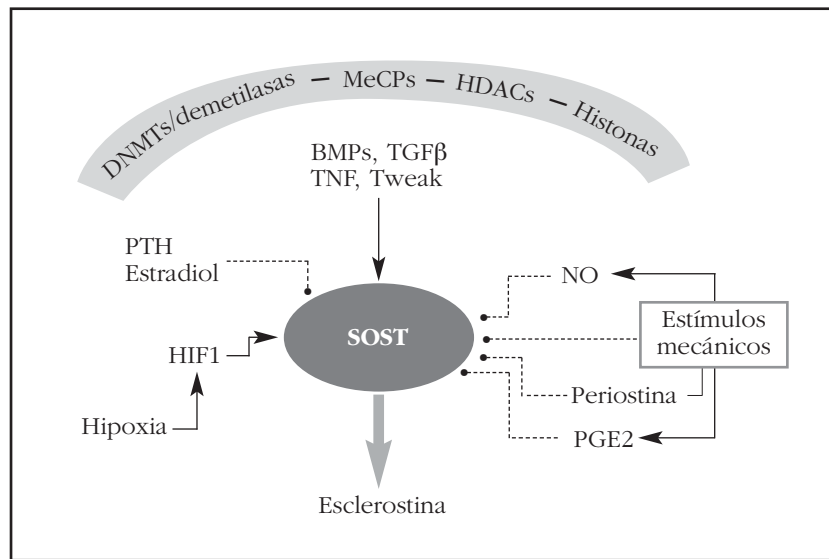
La esclerostina desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo óseo, como queda demostrado por los cambios dramáticos en

la masa ósea que se producen cuando se inhibe su actividad mediante anticuerpos monoclonales^{38,39}. Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos que regulan su expresión es aún incompleto. No obstante, en los últimos años se han generado nuevos datos que permiten ir dibujando, aunque sea esquemáticamente, algunos de los factores y vías implicados (Figura 1).

Este trabajo y los experimentos que se mencionan en él se han realizado también con la ayuda de becas investigación del ISCIII (PI12/615) y con ayudas del IFIMAV-IDIVAL.

Los autores no tienen conflictos de interés relevantes para este trabajo.

Figura 1. Esquema de la regulación de la expresión de esclerostina. Las flechas continuas indican efectos estimuladores; las líneas discontinuas acabadas en botón, efectos inhibidores



NO: óxido nítrico; HIF1: factor inducible por hipoxia tipo 1.

Bibliografía

- van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, Wee-Pals L, de Wilt E, Karperien M, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004;199:805-14.
- Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Turcott E, Skonier JE, Winkler DG, et al. Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells: a novel regulation of bone formation. *Bone* 2004;35:828-35.
- Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Lowik CW, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J* 2005;19(13):1842-4.
- Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dionszegi M, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 2001;10:537-43.
- Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paeper BW, Kovacevich BR, Proll S, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet* 2001;68:577-89.
- Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011;26:19-26.
- Agholme F, Li X, Isaksson H, Ke HZ, Aspenberg P. Sclerostin antibody treatment enhances metaphyseal bone healing in rats. *J Bone Miner Res* 2010;25:2412-8.
- Delgado-Calle J, Arozamena J, Garcia-Renedo R, Garcia-Ibarbia C, Pascual-Carra MA, Gonzalez-Macias J, et al. Osteocyte deficiency in hip fractures. *Calcif Tissue Int* 2011;89:327-34.
- Kamiya N, Kobayashi T, Mochida Y, Yu PB, Yamauchi M, Kronenberg HM, et al. Wnt inhibitors Dkk1 and Sost are downstream targets of BMP signaling through the type IA receptor (BMPRIA) in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2010;25:200-10.
- Vincent C, Findlay DM, Welldon KJ, Wijanayaka AR, Zheng TS, Haynes DR, et al. Pro-inflammatory cytokines TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNFalpha induce the mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent expression of sclerostin in human osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2009;24:1434-49.
- Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387-93.
- Genetos DC, Yellowley CE, Loots GG. Prostaglandin E(2) Signals Through PTGER2 to Regulate Sclerostin Expression. *PLoS ONE* 2011;6:e17772.
- Robling AG, Bellido T, Turner CH. Mechanical stimulation in vivo reduces osteocyte expression of sclerostin. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:354.
- Sevetson B, Taylor S, Pan Y. Cbfa1/RUNX2 directs specific expression of the sclerosteosis gene (SOST). *J Biol Chem* 2004;279:13849-58.
- Valero C, Zarrabeitia MT, Hernandez JL, Pineda B, Cano A, Garcia-Perez MA, et al. Relationship of sclerostin and secreted frizzled protein polymorphisms with bone mineral density: an association study with replication in postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:802-7.
- Huang QY, Li GH, Kung AW. The -9247 T/C polymorphism in the SOST upstream regulatory region that potentially affects C/EBPalpha and FOXA1 binding is associated with osteoporosis. *Bone* 2009;45:289-94.
- Richards JB, Kavvoura FK, Rivadeneira F, Styrkarsdottir U, Estrada K, Halldorsson BV, et al. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. *Ann Intern Med* 2009;151:528-37.
- Reddington JP, Pennings S, Meehan RR. Non-canonical functions of the DNA methylome in gene regulation. *Biochem J* 2013;451:13-23.
- Branco MR, Ficiz G, Reik W. Uncovering the role of 5-hydroxymethylcytosine in the epigenome. *Nat Rev Genet* 2012;13:7-13.
- Calvanese V, Lara E, Kahn A, Fraga MF. The role of epigenetics in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2009;8:268-76.
- Subramaniam D, Thombre R, Dhar A, Anant S. DNA methyltransferases: a novel target for prevention and therapy. *Front Oncol* 2014;4:80.
- Niehrs C, Schafer A. Active DNA demethylation by Gadd45 and DNA repair. *Trends Cell Biol* 2012;22:220-7.
- Pfeifer GP, Kadam S, Jin SG. 5-hydroxymethylcytosine

- and its potential roles in development and cancer. *Epigenetics Chromatin* 2013;6:10.
24. Zhang RP, Shao JZ, Xiang LX. GADD45A protein plays an essential role in active DNA demethylation during terminal osteogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells. *J Biol Chem* 2011;286:41083-94.
 25. Delgado-Calle J, Sanudo C, Bolado A, Fernandez AF, Arozamena J, Pascual-Carra MA, et al. DNA methylation contributes to the regulation of sclerostin expression in human osteocytes. *J Bone Miner Res* 2012;27:926-37.
 26. Vrtacnik P, Marc J, Ostanek B. Epigenetic mechanisms in bone. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:589-608.
 27. Delgado-Calle J, Sanudo C, Sanchez-Verde L, Garcia-Renedo RJ, Arozamena J, Riancho JA. Epigenetic regulation of alkaline phosphatase in human cells of the osteoblastic lineage. *Bone* 2011;49:830-8.
 28. Delgado-Calle J, Sanudo C, Fernandez AF, Garcia-Renedo R, Fraga MF, Riancho JA. Role of DNA methylation in the regulation of the RANKL-OPG system in human bone. *Epigenetics* 2012;7:83-91.
 29. Delgado-Calle J, Garmilla P, Riancho JA. Do epigenetic marks govern bone mass and homeostasis? *Curr Genomics* 2012;13:252-63.
 30. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem* 2008;283:5866-75.
 31. Silvestrini G, Ballanti P, Leopizzi M, Sebastiani M, Berni S, Di Vito M, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone (PTH) administration on SOST mRNA and protein in rat bone. *J Mol Histol* 2007;38:261-9.
 32. Delgado-Calle J, Arozamena J, Perez-Lopez J, Bolado-Carrancio A, Sanudo C, Agudo G, et al. Role of BMPs in the regulation of sclerostin as revealed by an epigenetic modifier of human bone cells. *Mol Cell Endocrinol* 2013;369:27-34.
 33. Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo X, Weng T, Wang J, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res* 2009;24:1651-61.
 34. Delgado-Calle J, Riancho JA, Klein-Nulend J. Nitric oxide is involved in the down-regulation of SOST expression induced by mechanical loading. *Calcif Tissue Int* 2014;94:414-22.
 35. Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, Hsu YH, Duncan EL, Ntzani EE, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet* 2012;44:491-501.
 36. Leupin O, Kramer I, Collette NM, Loots GG, Natt F, Kneissel M et al. Control of the SOST bone enhancer by PTH using MEF2 transcription factors. *J Bone Miner Res* 2007;22:1957-67.
 37. Loots GG, Kneissel M, Keller H, Baptist M, Chang J, Collette NM, et al. Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in Van Buchem disease. *Genome Res* 2005;15:928-35.
 38. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412-20.
 39. McColm J, Hu L, Womack T, Tang CC, Chiang AY. Single- and multiple-dose randomized studies of blosozumab, a monoclonal antibody against sclerostin, in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2014;29:935-43.

Arboleya L¹, Castañeda S²

1 Hospital Universitario Central de Asturias - Oviedo

2 Hospital Universitario de la Princesa - IIS-Princesa - Madrid

Osteoclastos: mucho más que células remodeladoras del hueso

Correspondencia: Luis Arboleya - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario Central de Asturias - Avda. de Roma, s/n - 33011 Oviedo (España)

Correo electrónico: arboleya@ser.es

Fecha de recepción: 07/06/2014

Fecha de aceptación: 07/10/2014

Resumen

El osteoclasto ha sido considerado clásicamente como una célula con una función exclusivamente remodeladora del hueso, de comportamiento gregario. Sin embargo, los avances que se han ido produciendo en los últimos años han ido cambiando drásticamente este concepto y, en el momento actual, sabemos que esta célula multinucleada está sometida a una compleja regulación biológica, necesaria para ejercer un papel multifuncional de dimensiones desconocidas.

Además de su participación como la única célula capaz de reabsorber la matriz ósea calcificada, el osteoclasto forma parte de los elementos celulares efectores del sistema inmunitario, una función aún poco conocida pero esperable dada su pertenencia a la estirpe monocito-macrofágica. También comienza a ser conocido su papel en otros procesos, tanto locales, como elemento colaborador en la osteoformación y mantenimiento del nicho de células madre hematopoyéticas, como sistémicos.

En la presente revisión se analizan los hallazgos más destacados que se han producido en el conocimiento de la biología del osteoclasto, con un contenido eminentemente práctico y un enfoque dirigido a conocer las posibles dianas moleculares que van a permitir mejorar el abordaje terapéutico de enfermedades tan relevantes como la osteoporosis, la artritis o el cáncer.

Palabras clave: *osteoclastos, osteoporosis, artritis, RANKL.*

Osteoclasts: much more than bone remodelling cells

Summary

The osteoclast has been considered classically as a cell with the exclusive function of bone remodelling, with a gregarious behaviour.

However, advances which have been made in recent years have changed this concept drastically, and we now know that this multinuclear cell is subject to complex biological regulation, necessary for it to exert a multifunctional role of unknown dimensions.

In addition to its participation as the only cell capable of reabsorbing the calcified bone matrix, the osteoclast is one of the cellular elements effective in the immune system, a function still little-known but expected, given its belonging to the monocyte-macrophage lineage. Its role in other processes, both local, such as as a collaborative element in osteoformation and hematopoietic stem cell niche maintenance, and systemic, is also beginning to be understood.

In this review the most significant findings contributing to our understanding of the biology of the osteoclast are analysed, with an eminently practical content and an approach aimed at understanding the possible molecular targets which will allow a better therapeutic treatment of such important diseases as osteoporosis, arthritis or cancer.

Key words: *osteoclasts, osteoporosis, arthritis, RANKL.*

Introducción

Los osteoclastos (OC), como únicas células capaces de extraer la matriz calcificada del hueso, son los protagonistas de la delicada tarea de disolver los cristales de fosfato cálcico y digerir el colágeno, a través de estructuras altamente especializadas¹. Su papel patogénico en la inducción de la excesiva resorción ósea observada en procesos patológicos como la osteoporosis², la artritis³ o el cáncer⁴ es esencial. Los destacados avances que se han producido desde el comienzo del nuevo siglo nos han permitido conocer los mecanismos íntimos que regulan la formación, actividad y supervivencia del OC, abriendo nuevas posibilidades para el diseño de fármacos con acción más específica que los previamente existentes.

En los últimos años, el esfuerzo científico dedicado a conocer la compleja maquinaria resorptiva ha crecido de forma exponencial, obteniéndose grandes avances a través de tres líneas principales de investigación: 1) estudio de una serie de enfermedades genéticas, relacionando los fenotipos observados con la disfunción detectada; 2) estudios experimentales basados en la creación de modelos animales con un determinado gen anulado o sobre-expresado; y 3) mediante la obtención de precursores y células maduras en cultivo, analizando sus respuestas a diversos estímulos. Teniendo en cuenta la importancia fundamental del OC en la patogenia de enfermedades tan relevantes como la artritis, osteoporosis y cáncer, junto a la enorme cantidad de información surgida en el último lustro, consideramos necesario realizar una revisión que actualice el conocimiento en este campo tan relevante.

Características generales del osteoclasto

Los OC se localizan en la superficie interna de los túneles de Havers del hueso cortical, en las trabé-

culas de diámetro superior a 200 micras y en la pared externa de los huesos, bajo el periostio. Aunque se pueden encontrar precursores potenciales en la sangre periférica, bazo y médula ósea, las células maduras son muy raras fuera de las superficies óseas, excepto en situaciones patológicas, como en el caso de los tumores de células gigantes. En ausencia de situaciones específicas de alto remodelado, como ocurre en las metáfisis de los huesos largos en crecimiento o en enfermedades como el hiperparatiroidismo primario, los OC son una población escasa en el esqueleto ya que solamente comprenden el 1-2% de las células óseas. Tienen una vida media de 2 semanas y, en condiciones normales, después de este periodo sufren apoptosis⁵.

A pesar de su rareza en las muestras de tejido sin decalcificar, su morfología es característica cuando se activan, lo que permite reconocerlos fácilmente como estructuras multinucleadas fuertemente polarizadas, con una región basal de intercambio de señales externas y una zona unida a la matriz calcificada a través de una estructura denominada ribete en cepillo. Los OC se desplazan, mediante podosomas, sobre las superficies calcificadas, donde una sola célula puede labrar, de forma consecutiva, varias lagunas de Howship. Poseen una serie de características inmuno-histoquímicas que facilitan su identificación, entre ellas la expresión de fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP). Aunque se ha identificado mRNA de TRAP en otros tejidos, como el riñón, intestino y pulmón, así como en macrófagos activados, esta enzima continúa siendo un marcador osteoclástico fundamental cuya expresión aparece muy pronto, inmediatamente antes de que el OC mononuclear inicie los mecanismos de fusión, aumentando progresivamente desde las diferentes etapas post-fusión hasta la madurez.

Los OC pertenecen a la estirpe monocito-dendrítico-macrofágica, aunque, a diferencia de otros miembros de la progenie, poseen la capacidad de unión al hueso a través de integrinas $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ que expresan en la superficie de podosomas y que tienen la propiedad de interactuar con proteínas de la matriz, como la osteopontina y la vitronectina. Tras la señal de activación primaria, el OC multinucleado se polariza y se enfrenta a la superficie ósea a través de estructuras especializadas que se denominan ribete en cepillo, en cuyos extremos se encuentran las integrinas que se van a unir a la matriz produciéndose el sellado hermético de la laguna, un paso imprescindible para el intercambio de iones y proteasas necesario para la correcta resorción ósea.

La zona basolateral de la membrana no va a sufrir cambios morfológicos relevantes, pero va a jugar un papel mal conocido en la comunicación celular y en el transporte de iones. En el citoplasma osteoclástico, existe una alta actividad de anhidrasa carbónica II que provoca la disociación del ácido carbónico citosólico en protones (H^+) y bicarbonato (HCO_3^-), siendo este último intercambiado por cloro (Cl^-) mediante un canal específico, lo que permite la conservación del estado isoeléctrico intra-celular. El protón se dirige al ribete en cepillo, donde una bomba de protones dependiente de una ATPasa específica (H^+ -ATPasa) lo transporta a la laguna. En la vecindad de esta bomba se sitúa un canal iónico (canal de cloro 7, ClC7), que es un simple intercambiador de iones que utiliza el gradiente de voltaje para conseguir la energía necesaria para el transporte a través de la membrana. En concreto, este canal intercambia 2 Cl^- por 1 H^+ , y su función es muy relevante en los procesos de acidificación lisosómica en general⁶ y en la resorción ósea en particular.

La pérdida de función del ClC7 es una de las causas más frecuentes de osteopetrosis⁷ y constituye, junto a la bomba de protones, una interesante diana terapéutica⁸ por el momento limitada por sus acciones extraesqueléticas derivadas, sobre todo, del riesgo de producción de enfermedades lisosómicas⁹. En la laguna, mediante la unión de estos 2 iones, se forma ácido clorhídrico, que acidifica el medio y provoca la disolución de la hidroxiapatita y la liberación de calcio y fosfato, manteniendo a la vez la carga iónica citoplasmática en equilibrio. Por último, a través de los lisosomas, se segrega una cisteín-proteasa, la catepsina K, y una serie de metaloproteasas que, finalmente, van a provocar la disolución de la matriz orgánica. Los productos de degradación resultantes entran en el OC por endocitosis y son transportados a la región baso-lateral en vesículas ricas en TRAP y liberados al exterior por exocitosis.

Formación y activación de los osteoclastos

Los osteoblastos (OB), de origen mesenquimal, residen esencialmente en el tejido óseo y en la médula ósea adyacente. Sin embargo, los OC y sus precursores son una población altamente dinámica, y los mecanismos que controlan su migración y llegada a las superficies óseas han emergido recientemente como elementos fundamentales de la homeostasis esquelética. Los OC proceden de las células madre

hematopoyéticas, las cuales van a dar lugar, a través de progenitores mieloides, a los monocitos circulantes y a los macrófagos tisulares¹⁰. El órgano diana va a definir las características finales de estas poblaciones celulares emitiendo diferentes señales que van a determinar sus diferentes cualidades morfológicas y funcionales: células de Küpffer en el hígado, macrófagos alveolares en el pulmón, microglía en el sistema nervioso central, histiocitos en el tejido conectivo, células dendríticas y macrófagos en órganos linfoides, y OC en el hueso. A pesar de que son conocidas muchas propiedades de estas células mieloides diferenciadas, fundamentalmente de su estructura y función tisular, los mecanismos íntimos que gobiernan su diferenciación y dinámica aún son muy poco conocidos.

Migración de los precursores

Se han detectado células de estirpe mononuclear con capacidad de diferenciación osteoclástica en la médula ósea y en el torrente sanguíneo^{11,12}. Aunque no se conoce si existe una población mononuclear específica precursora de OC, se sabe que determinadas subclases de monocitos circulantes y de células dendríticas, así como las células progenitoras de la línea monocito-macrofágica residentes en la médula ósea, tienen la capacidad de transformarse en OC si son sometidas a determinadas señales específicas¹³. Utilizando novedosas técnicas de fluorescencia que permiten visualizar el comportamiento celular *in vivo*, Kotani *et al.*, han mostrado recientemente que los OC maduros situados en las superficies de resorción proceden de monocitos circulantes que migran a las citadas regiones óseas, donde sufren la fusión, polarización y desarrollo de los elementos del citoesqueleto que caracterizan a los OC activos¹⁴.

Las señales que atraen a la población precursora circulante hacia las superficies óseas comienzan a ser conocidas, constituyendo un interesante grupo de moléculas con interés terapéutico potencial. Estas células, que deben expresar el RANK en su membrana, van a ser atraídas hacia la médula ósea o las superficies quiescentes, donde, tras recibir la señal RANKL, se transformarán en OC maduros, polarizados y con el citoesqueleto característico. Esta señal principal procede de las células mesenquimales medulares, de las células del revestimiento o de los osteocitos situados en la profundidad de la matriz calcificada.

La señal RANKL es fundamental para la activación final del OC, aunque probablemente se ejecute únicamente en el órgano diana, existiendo señales que podríamos considerar "anteriores" que provocan la migración de los precursores desde la circulación sistémica. Hasta el momento se han identificado varias señales de reclutamiento, entre las que destaca la quimioquina CXCL12, altamente expresada en células estromales situadas en las regiones perivasculares de la médula ósea. Los precursores osteoclásticos expresan el receptor de quimioquinas CXCR4, cuya unión a CXCL12 promueve el reclutamiento y supervivencia de los OC¹⁵. El eje CXCL12/CXCR4, se ha convertido en una diana de gran interés en Oncología^{16,17}

por su destacado papel en la conducta migratoria de las células tumorales, aunque teniendo en cuenta lo anterior, es muy probable que también participe en funciones como el remodelado óseo acelerado que se produce en la osteoporosis postmenopáusicas, o en las diferentes formas de destrucción ósea que caracterizan a la artritis reumatoide.

Otro eje quimioquímico de interés es el protagonizado por CX3CL1 (fractalquina), expresada en osteoblastos, y su receptor, CX3CR1, expresado en OC, cuya acción podría también ser relevante en el reclutamiento de precursores¹⁸. No obstante, el diseño de moléculas pequeñas con actividad inhibidora de quimioquinas¹⁹ está encontrando serias dificultades debido a la toxicidad provocada por su escasa especificidad.

Otro grupo de moléculas con actividad reclutadora son los esfingolípidos bioactivos. Conocidos por su papel estructural en las membranas celulares, han adquirido relevancia adicional por ser los precursores de moléculas con fuerte capacidad quimiotáctica, como la esfingosina-1-fosfato (S1P) y la ceramida-1-fosfato (C1P)^{20,21}. Este último, con relevantes roles en la función y dinámica de otras poblaciones mieloides²², no parece intervenir en la migración de los OC, al no haberse identificado, hasta el momento, receptores asociados en estas células.

La S1P es el producto de la fosforilación de la esfingosina por dos kinasas, la esfingosina-kinasa 1 y 2, reacción que se activa en respuesta a diversos mediadores que incluyen varias citoquinas y hormonas. Tras su síntesis puede actuar a nivel intracelular o bien ser liberada al torrente sanguíneo, donde va a interactuar con, al menos, 5 receptores acoplados a proteínas G, de los cuales S1PR1 y S1PR2 han sido identificados en precursores osteoclastícos^{23,24}. Tras la unión del S1P al receptor, este es rápidamente internalizado de manera muy similar a lo que ocurre con la unión del ligando al CXCR4, y, en el momento actual, se considera un factor muy relevante en la dinámica de células progenitoras hematopoyéticas y en el tráfico de células inmunes entre los órganos linfoides y los tejidos periféricos. Su papel en las enfermedades óseas comienza a ser conocido, habiéndose observado que las bajas concentraciones de S1P son quimiotácticas para los precursores osteoclastícos, mientras que las altas concentraciones tienen el efecto contrario. Los ratones S1PR2-*null* desarrollan osteopetrosis, mientras que en ratas ovariectomizadas, el antagonista de S1PR2, JTE013, frena la osteoporosis reduciendo el número de OC²⁴. Por el contrario, la ablación de S1PR1 osteoclastíco provoca osteoporosis²⁵.

Estos hechos sugieren la existencia de un fino control de la migración osteoclastíca, dependiente de un gradiente de S1P²⁶, que puede ser resumido de la siguiente manera: en el torrente sanguíneo existe una alta concentración de S1P, mientras que en el tejido óseo es más baja. Los OC esqueléticos, tras la activación de S1PR1, migrarían hacia la circulación sistémica, mientras que la activación de S1PR2 ejercería el efecto contrario, induciendo migración en sentido inverso y acúmulo de OC en el hueso. Estamos, por tanto, ante un sistema

molecular de interés terapéutico²⁷⁻²⁹, ya que el estímulo de S1PR1 o el bloqueo de S1PR2 provocan un efecto antirresortivo destacado en modelos murinos al provocar la salida o frenar la llegada de OC a los sitios de resorción, respectivamente.

Regulación de la diferenciación osteoclastíca

La diferenciación osteoclastíca es un proceso fuertemente regulado cuyo estudio ha estado limitado por la necesidad de utilizar cultivos mixtos de osteoblastos y OC para obtener células maduras³⁰. Desde el descubrimiento del RANKL, el avance en el conocimiento de estos mecanismos ha sido enorme, al hacer posible el cultivo de precursores osteoclastícos aislados en presencia de RANKL sin la necesidad de la interacción de otras células³¹. Es ampliamente conocido que los OC maduros son las únicas células del organismo capaces de reabsorber hueso³². No obstante, para conseguir desarrollar toda su maquinaria resortiva, los precursores osteoclastícos van a sufrir una profunda transformación, tras su llegada a las proximidades de las superficies mineralizadas, que se inicia con la intervención inicial del M-CSF y la expresión en su membrana del RANK (Figura 1). En el momento actual no se conoce el mecanismo por el que un subgrupo de precursores mononucleares multipotenciales va a expresar el RANK en su membrana y, como consecuencia de ello, a seguir la vía de diferenciación osteoclastíca tras ser expuestos al RANKL³³.

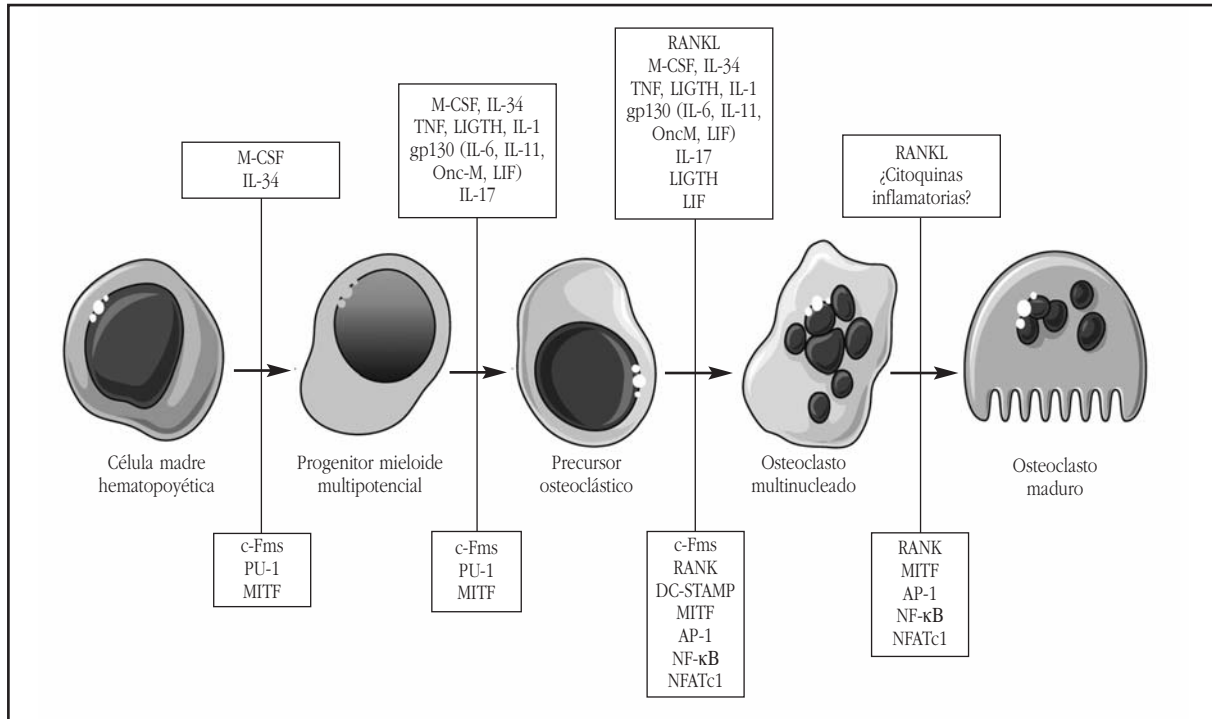
a) Señal M-CSF

Tras la expresión inicial de PU-1, un factor de transcripción requerido para la generación de progenitores de las series linfoides y granulocito-macrofágicas, que actúa en fases muy tempranas de la diferenciación mieloides, se produce la expresión de c-Fms, el receptor del M-CSF que va a caracterizar a la población de precursores osteoclastícos primitiva^{13,34}. Tras su unión al ligando, el c-Fms, de forma similar a otros miembros de la superfamilia de receptores tirosina-kinasa, a la que pertenece, se fosforila y activa a la ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) a través de GRB-2 (*growth factor receptor bound protein 2*) y a la AKT a través de PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*), provocando señales de proliferación celular. Además, mediante la activación del MITF (*microphthalmia-associated transcription factor*) se induce la expresión del Bcl-2 (*anti-apoptotic B-cell leukaemia/lymphoma-associated gene 2*) un factor esencial de supervivencia³⁵⁻³⁸. Por último, se produce la expresión de RANK en la membrana de los precursores, lo que va permitir la acción del RANKL sobre estas células y su diferenciación hacia OC maduros de forma definitiva.

b) Señal RANKL

El RANK carece de actividad enzimática intrínseca en su dominio intracelular y debe transducir la señal del ligando mediante el reclutamiento de moléculas adaptadoras, entre ellas TRAF-6, GAB-2 (*Grb-2-associated binder-2*) y fosfolipasa C. Estos 2 últimos adaptadores no son indispensables en la fase inicial de la señal, pero si necesarios en una fase posterior de amplificación³⁹. Sin embargo,

Figura 1. Etapas madurativas del osteoclasto. En la parte superior figuran las citoquinas principales implicadas y en la parte inferior los factores de transcripción y proteínas transmembrana. La expresión PU-1 y MITF es el evento inicial que caracteriza a la población de precusores mieloides que se va a diferenciar en osteoclastos. Estos dos factores de transcripción provocan la expresión del receptor de M-CSF el cual, tras su unión al ligando, induce la expresión de RANK. Este hecho es definitivo para la formación de osteoclastos maduros, tras la fusión citoplasmática, pero no nuclear, gobernada por DC-STAMP



MITF: *microphthalmia-associated transcription factor*; DC-STAMP: *dendritic cell-specific transmembrane protein*; LIF: *leukemia inhibitory factor*; Onc-M: oncostatina M.

TRAF-6 es imprescindible para activar la señal distal, en la que están implicados el NFκB, el AP-1 y varias MAPK (*mitogen-activated kinases*), sobre todo JNK (*Jun N-terminal kinase*), p38 y ERK.

La activación de NF-κB es uno de los eventos moleculares más tempranos y cruciales que se producen tras la unión del ligando al RANK. El NFκB pertenece a una familia de factores de transcripción diméricos que, en la célula no activada, se mantienen secuestrados en el citoplasma por medio de su unión a proteínas inhibitoras denominadas IκB (*inhibitors of the κB kinase*). La señal RANKL/RANK/TRAF6 provoca la proteólisis de estos inhibidores, lo que permite la translocación al núcleo del NFκB libre, donde se unirá a elementos de respuesta del DNA induciendo la transcripción de los genes diana⁴⁰. Esta vía de señal intracelular participa en la regulación de varios genes involucrados en las respuestas inmunitarias e inflamatorias, que producen citoquinas como IL-1, IL-2, IL-6, IL-12 y TNF, quimioquinas, interferones y proteínas antiapoptóticas, como BIRC2, BIRC3 Y BCL2L1. En humanos, la disregulación del NF-κB está asociada con varias enfermedades, como diabetes *mellitus*, Alzheimer, enfermedades autoinmunes, osteoporosis y artrosis, constituyendo una diana terapéutica potencial, limitada en parte debido a su inespecificidad⁴¹.

El RANK induce también la activación del NFATc1 (*nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1*), considerado actualmente el regulador master de la activación osteoclástica⁴². El NFATc1 pertenece a la familia de factores de transcripción NFAT, identificados inicialmente en extractos nucleares de linfocitos T activados⁴³. En estudios posteriores se demostró que su papel en la activación osteoclástica era relevante al observarse que las células precursoras monocito-macrofágicas de la médula estimuladas por RANKL presentaban una selectiva y marcada sobreexpresión de NFATc1⁴⁴. La activación de este factor es dependiente de NFκB y de c-Fms, probablemente en este orden⁴⁵.

c) Coestimulación y amplificación de la señal RANKL

De manera coordinada con la señal RANKL se han observado otras vías de transducción de señales inductoras de NFATc1 en el OC (Figura 2), cuyo papel podría ser determinante en estados patológicos⁴⁶. Se conocen al menos dos receptores *Ig-like*: el OSCAR⁴⁷ (*osteoclast-associated receptor*) y el TREM-2⁴⁸ (*triggering receptor expressed in myeloid cells*). Ambos están asociados con proteínas adaptadoras que contienen motivos ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) como las DAP-12 (*DNAX-activation protein 12*) o el FcR (*Fc receptor common subunit*).

Aunque no se conoce con seguridad el ligando de estos receptores (recientemente el OSCAR se ha asociado con motivos específicos expresados en colágenos fibrilares)⁴⁹, cuando se activan se produce la fosforilación de los ITAM por tirosina-kinasas y, con la colaboración de otras moléculas, como BLNK (*B cell linker protein*) y SLP76 (*Src homology 2 domain-containing leukocyte protein of 76 kD*), van a provocar la activación de PLC γ 2, contribuyendo a la amplificación de la señal RANK. No se conoce si estas vías son relevantes en estados fisiológicos, aunque en situaciones patológicas como la osteoporosis, la artritis o el cáncer es muy probable que su sobreactivación contribuya al estado de estimulación osteoclástica marcada que las caracteriza⁴⁷⁻⁵².

El NFATc1 es un regulador central de la activación osteoclástica, tanto en un sentido estimulador de la señal RANK como también en un sentido opuesto, al ser diana de diferentes moléculas que inhiben su expresión. En el sentido positivo, la expresión de NFATc1 inducida por RANK/NFkB/c-Fos es dependiente de la vía de señal p38. Otras señales, procedentes de receptores *Ig-like* asociados con factores adaptadores como FcR γ y DAP12, actúan de manera coordinada con las señales anteriores, a través del incremento transitorio de los niveles intracelulares de calcio, por mecanismos aun no aclarados que podrían implicar también a la PLC γ 2, que van activar a la calcineurina. Este enzima defosforila al NFATc1 citosólico, lo que permite su translocación al núcleo, donde en concierto con el PU.1 y el MITF, va a activar a las regiones promotoras de varios genes que codifican moléculas esenciales para el funcionamiento osteoclástico como catepsina K, OSCAR, DC-STAMP, TRAP y V-ATPasa-d2. Además se produce el incremento de su propia síntesis, mediante un proceso de autoamplificación descrito en 2005 por Asagiri *et al*⁵. No obstante, estas vías secundarias de activación del NFATc1 son dependientes de la vía principal y, en ausencia de RANKL, no se produce el estímulo aislado de estos receptores, lo que conlleva a la ausencia de activación osteoclástica⁵³.

Para evitar la formación osteoclástica sin freno que se derivaría de la vía NFATc1, existe una serie de reguladores negativos que actúan sobre este factor, en general de forma indirecta a través de la señal proximal⁵⁴. Dentro del grupo de citoquinas, la IL-4 y la IL-13, productos de las células Th2, cumplen funciones pleitrópicas, entre las que se encuentra una potente acción antiosteoclástica que se ejecuta de manera dependiente de STAT-6 (*signal transducer and activator of transcription 6*) con el resultado final de inhibición de la expresión de NFATc1. Otras citoquinas, como la IL-10, la IL-27 o el IFN- γ inhiben la formación de OC desde los precursores o su activación, por mecanismos dependientes de la señal RANK/NFkB/NFATc1⁵⁵.

La activación de varios TLR (*Toll like receptors*) reduce la tasa de formación de OC maduros inducida por RANKL por mecanismos dependientes del IFN- β , aunque también se han observado mecanismos independientes. Por otro lado, la activación de TLR es uno de los inductores más potentes de citoquinas inflamatorias, como TNF e IL-1, que actúan

sinérgicamente con RANKL en la producción de osteolisis inflamatoria en enfermedades como la artritis reumatoide o la enfermedad periodontal⁵⁶.

De manera resumida, podemos intuir que los TLR, como elementos clave de la inmunidad innata, tienen un papel antagónico fuertemente dependiente del contexto. Por un lado, al inicio de la respuesta inflamatoria, reducirían la transformación de precursores hacia OC con lo que incrementarían el *pool* de células disponibles para su transformación en macrófagos. Sin embargo, en una fase más avanzada, si su activación persiste de manera mantenida, actuarían como inductores de osteoclastogénesis de forma indirecta a través de citoquinas inflamatorias. La confirmación de esta atractiva hipótesis, constituiría, un elemento más que apoyaría la relevante participación del OC en la respuesta inmunitaria.

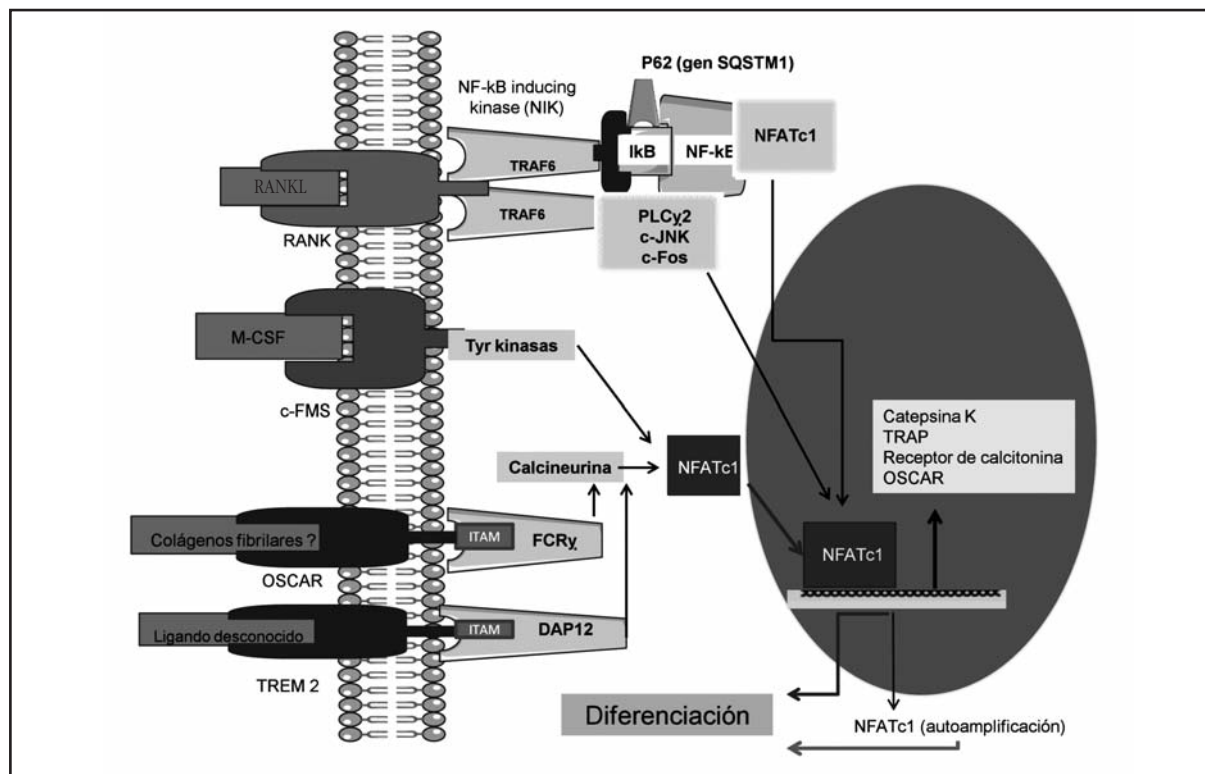
Existen otros factores que inhiben la formación o activación de los OC, además de los citados: citoquinas como TRAIL⁵⁷ (*TNF-related apoptosis inducing ligand*), IL-12 e IL-18⁵⁸, diferentes moléculas de señal intracelular, como SHIP1⁵⁹ (*Src homology 2-containing inositol-5-phos phatase 1*), NF- κ B p100⁶⁰ y algunos componentes de la vía Notch⁶¹, diversos represores transcripcionales como MafB (*v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family protein B*)⁶², C/EBP (*CCAATenhancer-binding protein β*)⁶³, IRF-8 (*Interferon regulatory factor*)⁶⁴, y Bcl6 (*B cell lymphoma*)⁶⁵. Todas estas moléculas constituyen dianas terapéuticas de interés potencial, pero su análisis detallado supera el alcance de esta revisión.

d) Vías de activación osteoclástica independientes de RANKL

La señal RANKL es la más importante vía de activación osteoclástica y su anulación en modelos murinos provoca la desaparición completa de los OC, por lo que el papel de vías independientes de activación, *a priori*, parece poco relevante. Sin embargo, en 2005, Kim *et al.* demostraron que, en presencia de cofactores como TGF- β , los precursores hematopoyéticos de ratones *null* para RANKL, RANK y TRAF-6, conseguían diferenciarse a OC⁶⁶. Es evidente que el interés de este tópico es enorme, ya que podrían existir, al menos en circunstancias patológicas, vías de activación osteoclástica no canónicas que pudieran ser moduladas para obtener respuestas terapéuticas diferentes a la anulación completa del OC.

Dentro de la superfamilia del TNF, dada la homología estructural entre sus miembros, son varios los ligandos o receptores investigados. Uno de los más interesantes es el LIGHT (también conocido como TNFSF14 y CD258). Esta proteína transmembrana de tipo II, se expresa primariamente en células T activadas, células NK, células dendríticas y macrófagos, cumpliendo funciones biológicas claves en las respuestas inmunitarias adaptativa e innata a través de la homeostasis, diferenciación y activación de los linfocitos T⁶⁷. Se une a 3 receptores que comparten similitud estructural en su tallo citoplasmático: TNFRSF14/HVEM (*herpes virus entry mediator*), LT- β R (*lymphotoxin β receptor*) y DcR3 (*decoy receptor 3*)⁶⁸. Aunque no se conoce el papel del LIGHT en la resorción

Figura 2. Activación osteoclástica canónica y señales co-estimuladoras. Además de las señales canónicas de proliferación y activación, el osteoclasto puede recibir otro tipo de señales cuyo papel podría ser muy destacado en estados inflamatorios



TRAF6: Factor asociado al receptor de TNF 6; PLC: fosfolipasa C; c-JNK: Kinasa N-terminal c-Jun; ITAM: *Immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*; DAP12: *Death associated protein 12*; TREM 2: *Triggering receptor expressed on myeloid cells 2*.

ósea, se ha observado que provoca una potente acción osteoclastogénica, independiente de RANK y OPG, a través de AKT, NF κ B y JNK en monocitos humanos y murinos, utilizando TRAF-2 y TRAF-5. Su función en las enfermedades óseas no ha sido aclarada, pero es, sin duda, una interesante diana de potencial interés terapéutico^{69,70}.

Otros dos miembros de la superfamilia del TNF han mostrado capacidad osteoclastogénica independiente del RANKL. El APRIL (*a proliferation inducing ligand*, TNFSF13) y el BAFF (*cell activating factor belonging to the TNF*, también conocido como BLyS y TNFSF 13b) son capaces, en cultivos *in vitro*, de inducir la formación de células con fenotipo osteoclástico desde los precursores mononucleares, aunque de un tamaño inferior y con menor número de núcleos y capacidad resorptiva que las inducidas por RANKL o por LIGHT⁷¹.

e) Origen del RANKL en la activación osteoclástica

Aunque el origen clásico del RANKL que interviene en el remodelado óseo se sitúa en el OB, son varios los hallazgos experimentales que han puesto en duda este concepto. En un estudio pionero, Corral *et al.*⁷² mostraron que la ablación de progenitores osteoblásticos, mediante la administración de ganciclovir, en ratones portadores de un transgen de timidina-kinasa bajo el control del promotor de osteocalcina, no

causaba ningún efecto en las superficies osteoclásticas ni en los marcadores de resorción, incluso tras varias semanas de seguimiento, en las que la población de osteoblastos había desaparecido de las superficies óseas. Mas recientemente y utilizando un modelo murino transgénico similar, Galli *et al.* observaron que la ausencia de osteoblastos no afectaba a los niveles basales o estimulados por PTH de mRNA de RANKL⁷³. Estos estudios indican que el paradigma clásico, es decir el RANKL que gobierna la activación osteoclástica procede del OB o de sus precursores, debe ser revisado⁷⁴.

Los OC se forman en diferentes lugares esqueléticos con diferentes propósitos y con diversas células de soporte encargadas de sintetizar el RANKL necesario para su activación. Por ejemplo, los fémures de ratones que carecen de RANKL osteocítico desarrollan una morfología normal, que indica que el modelado cortical de los huesos largos es controlado por células ajenas a los osteocitos, mientras que, durante la osificación endocranal, la mayor fuente de RANKL que va a permitir la acción reabsorptiva osteoclástica sobre el cartílago calcificado son los condrocitos hipertróficos⁷⁵. El OC es también la célula efectora de la erosión que caracteriza a la artritis reumatoide^{76,77}, y su activación es soportada por la colaboración de células sinoviales de estirpe fibroblástica con la subclase

linfocitaria Th17⁷⁸. Estos hechos sugieren que el papel del RANKL derivado de los osteocitos podría estar limitado al remodelado óseo.

El osteocito es la célula que aporta una mayor cantidad de RANKL durante el remodelado fisiológico⁷⁹. Este hecho es aún más plausible desde el punto de vista biológico, debido al conocido papel de estas células en la detección de señales tanto mecánicas como hormonales, lo que les permitiría actuar como verdaderos reguladores del remodelado óseo, al menos, en condiciones fisiológicas. Utilizando tecnología Cre-LoxP, que permite modificar el DNA en tipos celulares específicos, Xiong *et al.*⁷⁴ provocaron la delección del gen del RANKL osteocítico en ratones y observaron una reducción de OC, con aumento de la masa ósea y de los marcadores de resorción, sin alteraciones en el desarrollo esquelético ni en la erupción dental. En el laboratorio de Takayanagi⁷⁹, obtuvieron los mismos resultados utilizando una tecnología similar. En resumen, estos estudios demuestran que el osteocito es la célula productora principal del RANKL en el remodelado óseo fisiológico.

El RANKL procedente del osteocito es, por tanto, la citoquina que controla el remodelado óseo fisiológico, en respuesta a señales mecánicas y hormonales. El mecanismo mediante el cual, el RANKL accede al OC aun no ha sido suficientemente aclarado. Existen pruebas experimentales de que la presencia de RANKL soluble en el medio es suficiente para producir expansión osteoclástica⁸⁰ y de que las proyecciones osteocitarias expresan RANKL de membrana y alcanzan la superficie ósea, donde contactan con los OC y sus precursores^{64,81}. En definitiva, existen pruebas de que, tanto mediante la producción de RANKL soluble como mediante el expresado en la membrana de las dendritas, los osteocitos controlan la activación osteoclástica. Su papel es dual, ya que también poseen la capacidad de producir esclerostina, mediante la activación de su gen SOST, y, de esta forma, contribuir a la regulación de la osteoformación⁸².

Fusión osteoclástica

Los precursores osteoclásticos son células mononucleadas que expresan TRAP, sin capacidad resortiva en los cultivos *in vitro*. El primer paso para que adquieran funcionalidad es la fusión celular, que va a permitir la formación de OC maduros. El conocimiento de los mecanismos íntimos que controlan este evento crítico en la fisiopatología del remodelado es fundamental para el desarrollo de nuevas terapias.

En condiciones fisiológicas, las células pre-OC TRAP + y los OC maduros únicamente se encuentran en las superficies óseas, lo que indica que la fusión se produce en estos lugares. Mediante técnicas de sustracción de DNA en células precursoras estimuladas por M-CSF aislado o M-CSF y RANKL, se observó que la DC-STAMP (*dendritic cell-specific transmembrane proteina*) es una molécula imprescindible para la fusión de células mononucleares como paso previo para la formación de OC maduros activos. Esta proteína transmembrana, descubierta en 2000⁸³,

se expresa también en células dendríticas y macrófagos⁸⁴. Su anulación en modelos murinos provocó osteopetrosis asociada a la ausencia completa de la OC mononucleares fusionados y también de células gigantes de cuerpo extraño. En estos ratones persistía una moderada actividad resortiva de las células maduras, lo que indica que su papel fundamental lo desempeña en la fusión⁸⁵. La regulación de la DC-STAMP es compleja y depende no sólo de la vía RANKL/RANK sino también de otros factores independientes, como IL-32⁸⁶, Tal1 (*T-cell acute lymphocytic leukemia 1*)⁸⁷, LDLR (*low-density lipoprotein receptor*)⁸⁸, CCN2/CTGF (*CCN family 2/connective tissue growth factor*)⁸⁹ y la vitamina E⁹⁰, entre otros, cuyo papel es aún mal conocido pero que podrían constituir dianas de interés terapéutico futuro.

La fusión OC es promovida por otras moléculas, como las citoquinas proinflamatorias. Entre ellas, además de las acciones ya comentadas de RANKL, tanto el TNF- α como el LPS (lipolisacárido) son capaces de inducir fusión OC, bajo ciertas circunstancias. Por ejemplo, la acción del TNF- α es específicamente bloqueada por Ac anti-TNF- α , mientras que el efecto del LPS es parcialmente bloqueado por estos fármacos y completamente por la polimixina B⁹¹. La activación de estas vías, se acompaña de señales intracelulares dependientes de kinasas y cuando se utilizan inhibidores específicos de estas vías, se reduce la fusión OC, mientras que los niveles de DC-STAMP no se alteran. Estos hallazgos indican que existen vías alternativas que regulan la fusión OC independientes de DC-STAMP, aunque se desconoce si ejercen funciones fisiológicas o únicamente intervienen en procesos patológicos⁹².

Roles adicionales del osteoclasto

Además de su función como la única célula capaz de reabsorber la matriz ósea calcificada, el OC participa en otros procesos que resumimos a continuación.

1. Estimulación de la formación ósea

El remodelado óseo es un proceso acoplado en el que la actividad osteoclástica va seguida de la acción osteoblástica. La inhibición farmacológica de la primera provoca reducción de la segunda, mientras que el estímulo osteoformador va seguido de un incremento secundario de la resorción. En un principio el modelo parecía simple, atribuyéndose a factores liberados de la matriz reabsorbida por los OC el papel reclutador de osteoblastos^{93,94}. Sin embargo, en un estudio publicado en 2001, el grupo de Biología Molecular de la Universidad de Hamburgo demostró que, en algunos modelos murinos de osteopetrosis y en un paciente con la forma maligna infantil, la alteración funcional de la maquinaria resortiva con presencia de un número de OC normal, como la que se produce con la anulación de los canales de cloro ClC-7 C, existía una formación ósea normal⁹⁵. Este hecho sugiere que existen factores independientes de la matriz reabsorbida por los OC cuyo papel en el acoplamiento es, probablemente, más relevante.

Entre los mecanismos en los que los OC intervienen directamente, estimulando la osteoformación se han propuesto los siguientes⁹⁵: por un lado, la efrina B2, expresada en la membrana osteoclástica, es capaz de provocar señal de activación al unirse a su receptor osteoblástico EphB4; también la esfingosina-1-fosfato es capaz de provocar reclutamiento de precursores osteoblásticos a los sitios de remodelado⁹⁶, aunque el tratamiento con análogos de esta molécula no ha mostrado resultados relevantes en la curación de las fracturas⁹⁷. El OC expresa, además, factores reguladores negativos del osteoblasto, como la Atp6v0d2 (una subunidad de la bomba de protones V-ATPasa)⁹⁸. Aunque aún se desconoce el papel fisiológico de estas señales moleculares, los hallazgos comentados sugieren que la intervención de los OC en el remodelado no se limita a la resorción ósea, sino que desempeñan también un relevante papel en el acoplamiento mediante señales moleculares que participan en el reclutamiento, activación e inhibición de los osteoblastos.

2. Células inmunitarias

Tanto los OC como los OB tienen la capacidad de responder a una amplia variedad de citoquinas producidas por las células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo^{78,99-101}. Los OC contienen toda la maquinaria necesaria para la endocitosis y el procesamiento de proteínas exógenas, procedentes del material generado durante la resorción y también en situaciones patológicas como la osteomielitis. En 2009, Kiesel *et al.*¹⁰² demostraron que los OC pueden reclutar células T CD8+ FoxP3+ y presentar antígenos a las mismas. Estas células jugarían un papel regulador, cuya función en condiciones no inflamatorias se desconoce. Una hipótesis no comprobada, aunque muy atractiva, relacionaría esta capacidad de los OC como células presentadoras de antígenos con la existencia de un gran reservorio de linfocitos T CD8+ de memoria central en la médula ósea, participando en su reclutamiento y mantenimiento¹⁰³.

La extracción de hueso necrótico durante una infección bacteriana es otro de los mecanismos en los que el OC participa en la respuesta inmunitaria. De hecho, en un elegante estudio en el que se utilizaron modelos murinos que emulaban la biología de la osteomielitis y de los implantes periodontales, Li *et al.*¹⁰⁴, demostraron que la inhibición funcional de los OC por bisfosfonatos y por la osteoprotegerina, se asociaba a un incremento de la cantidad de hueso cortical necrótico alrededor del implante que servía como *nidus* para la colonización bacteriana, a la vez que reducía el tamaño del orificio de drenaje, a través del cual las bacterias opsonizadas eran expulsadas al exterior de la lesión. Estos hechos son muy relevantes, ya que sugieren que la inhibición osteoclástica farmacológica podría estar contraindicada en las infecciones óseas; así como que en la patogenia de la osteonecrosis maxilar, donde es muy relevante la colonización bacteriana, el OC jugaría un papel destacado, al menos en sus fases iniciales.

3. Cartilago articular

En los procesos en los que se produce destrucción del cartilago hialino articular, se han observado células gigantes multinucleadas que expresan un fenotipo osteoclástico (TRAP+, catepsina K+, MMP9+, CD14-, HLA-DR-, CD45+, CD51+ y CD68+). Estas células, denominadas en algunas publicaciones "condroclastos", tienen la capacidad de reabsorber la matriz cartilaginosa y han sido implicadas en la patogenia de enfermedades como la artritis reumatoide o la artrosis¹⁰⁵. Su papel concreto no ha sido establecido con certeza, aunque existen evidencias indirectas que sugieren que pueden desempeñar un papel relevante en el daño articular. Se sabe que en el cartilago se sintetiza un 30% del RANKL total que se produce en la articulación artrítica, fundamentalmente a través de los condrocitos¹⁰⁶. La fracción soluble de esta citoquina, actuando de forma paracrina, podría participar, mediante la activación osteoclástica en los lugares de contacto condrosinovial, en la patogenia de la erosión y de la osteopenia yuxtaarticular, que caracterizan a la lesión reumatoide. Además, aunque aún no se ha demostrado con suficiente certeza, el RANKL condrocítico podría contribuir a la transformación y activación de los precursores mononucleares, dando lugar a condroclastos con capacidad degradativa del cartilago. El mecanismo mediante el que se produciría esta acción no se conoce todavía, pero constituye, sin duda, una interesante cuestión en base al posible papel terapéutico de los inhibidores del RANKL en procesos como la artrosis.

4. Metabolismo energético

La osteocalcina, un pequeño péptido producido por el osteoblasto, estimula la secreción de insulina por la célula beta pancreática, un hallazgo de enorme importancia al implicar de manera decisiva al tejido óseo en el control hormonal del metabolismo energético¹⁰⁷. Esta molécula tiene varias características de hormona: es un producto específico celular, se sintetiza en forma pre-propeptídica y se segrega a la circulación sistémica, tras un proceso de gamma-carboxilación vitamina K-dependiente. Este hecho explica su gran afinidad por la matriz ósea, lo que provoca que sea liberada durante la resorción ósea y convertida en su forma activa tras la exposición al pH ácido de la laguna de resorción. En ratones transgénicos que carecen de actividad V-ATPasa, se observa una hipoinsulinemia e intolerancia a la glucosa asociadas a niveles reducidos de osteocalcina¹⁰⁸. Un estudio que analizó los efectos de alendronato en una pequeña muestra de pacientes, mostró niveles reducidos de osteocalcina infracarboxilada que se asociaban inversamente con aumento del peso corporal y de la masa adiposa¹⁰⁹. Sin embargo, la revisión de los resultados de los estudios FIT, HORIZON Y FREEDOM no mostró ninguna alteración en estos parámetros ni en el metabolismo de la glucosa¹¹⁰. En resumen, mientras los modelos animales sugieren un papel del remodelado óseo en el control del metabolismo energético, los estudios realizados en humanos muestran resultados discordantes que deberán ser aclarados en el futuro¹¹¹.

Tabla 1. Resumen de las dianas moleculares osteoclásticas potenciales

Diana molecular	Características	Consecuencias de la intervención farmacológica	Cita
CX3CL1 (fractalquina)	Quimioquina expresada en la membrana de los osteoblastos con acciones quimiotácticas y pro-adhesión	Su bloqueo reduce el reclutamiento de precursores osteoclásticos	112
CX3CR1	Receptor de CX3CL1 expresado en los osteoclastos	Su bloqueo reduce el reclutamiento de precursores osteoclásticos	113
CXCL12/CXCR4	Quimioquina y su receptor expresados ambos en los osteoblastos	Su bloqueo reduce la llegada de OC al hueso	114
S1P	Mediador lipídico que controla la dinámica de migración de los precursores osteoclásticos	Los agonistas de S1P promueven la llegada de osteoblastos a través de los receptores S1PR1 y 2	29
CSF-1R (c-fms)	Receptor del CSF expresado en precursores osteoclásticos	Reduce la migración y activación osteoclástica en artritis experimental	115
MAPK MK2	Una de las MAP kinasas más específicas en la transducción de la señal intracelular osteoclástica	Inhibición de la activación osteoclástica sin efecto sobre la osteoformación	116
NFATc1	Factor nuclear clave en la activación osteoclástica	Inhibición de la activación osteoclástica	117
TGF- β	Citoquina multifuncional que regula la proliferación en diferentes líneas celulares, muy abundante en el hueso	El bloqueo de la señal TGF- β inhibe la osteoclastogénesis RANKL-inducida	118
Proteína G α 11	Proteína G osteoblástica implicada en la activación osteoclástica	Su sobre-expresión provoca osteopenia por un mecanismo dual	119
PKC- δ	Papel central en la diferenciación, fusión y función del OC participando en la vía de señal ERK del M-CSF y RANKL	Su inhibición altera la señal intracelular osteoclástica	120
DC-STAMP	Proteína transmembrana que funciona como reguladora esencial de la fusión osteoclástica	Bloqueo funcional de los osteoclastos maduros	121

S1P: esfingosina-1-fosfato; CSF-1R: Receptor 1 del Factor estimulador de las colonias; MAPK: proteína-quinasa activada por mitógenos; TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta; PKC- δ : Proteína-quinasa C delta; DC-STAMP: *dendritic cell-specific transmembrane protein*.

Conclusiones

El OC ha sido considerado clásicamente como una célula con una función exclusivamente remodeladora del hueso, de comportamiento gregario. Sin embargo, en la última década, los hallazgos experimentales han transformado drásticamente esta visión excesivamente simplista. Los OC comparten orígenes comunes con las células del sistema inmunitario, tanto de la serie mieloide como linfoide. Su papel en las enfermedades articulares inflamatorias, como la artritis reumatoide, es probablemente muy relevante, ya que a la función conocida como única célula capaz de disolver la matriz ósea calcificada, se añaden

nuevos roles por su capacidad de secreción de citoquinas y como célula presentadora de antígenos. Los OC como células extraordinariamente dinámicas, constituyen dianas de enorme interés terapéutico (Tabla 1) por su participación en procesos como la osteoporosis, la artritis, la artrosis o el cáncer.

Bibliografía

- Seeman E. Modelling and remodelling. En: Bilezikian J, Raisz LG, Martin TJ, editores. Principles of bone biology (Third Edition). Filadelfia: Elsevier Inc; 2008;p.3-28.
- Schett G. Biology, physiology and morphology of bone.

- En: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editores. *Kelley's Textbook of Rheumatology* (Ninth Edition). Filadelfia: Saunders; 2013;p.61-6.
3. Goldring SR, Schett G. The role of the immune system in the bone loss of inflammatory arthritis. En: Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y, Schett G, Takayanagi H, editores. *Osteoimmunology*. Londres: Elsevier; 2011;p.301-22.
 4. Olechnowicz SW, Edwards CM. Contributions of the host microenvironment to cancer-induced bone disease. *Cancer Res* 2014;74:1625-31.
 5. Väänänen HK, Zhao H. Osteoclast function: biology and mechanisms En: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ. *Principles of Bone Biology* (Third Edition). Filadelfia: Elsevier Inc; 2008;p.193-209.
 6. Graves AR, Curran PK, Smith C, Mindell JA. The Cl-/H+ antiporter ClC-7 is the primary chloride permeation pathway in lysosomes. *Nature* 2008;453:788-92.
 7. Kornak U, Kasper D, Bösl MR, Kaiser E, Schweizer M, Schulz A, et al. Loss of the ClC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell* 2001;104:205-15.
 8. Schaller S, Henriksen K, Sveigaard C, Heegaard AM, Hélix N, Stahlhut M, et al. The chloride channel inhibitor NS3736 prevents bone resorption in ovariectomized rats without changing bone formation. *J Bone Miner Res* 2004;19:1144-53.
 9. Kasper D, Planells-Cases R, Fuhrmann JC, Scheel O, Zeitz O, Ruether K, et al. Loss of the chloride channel ClC-7 leads to lysosomal storage disease and neurodegeneration. *EMBO J* 2005;24:1079-91.
 10. Kraft-Terry SD, Gendelman HE. Proteomic biosignatures for monocyte-macrophage differentiation. *Cell Immunol* 2011;271:239-55.
 11. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 2003;4:638-49.
 12. Xing L, Schwarz EM, Boyce BF. Osteoclast precursors, RANKL/RANK, and immunology. *Immunol Rev* 2005;208:19-29.
 13. Kikuta J, Ishii M. Osteoclast migration, differentiation and function: novel therapeutic targets for rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:226-34.
 14. Kotani M, Kikuta J, Klauschen F, Chino T, Kobayashi Y, Yasuda H, et al. Systemic circulation and bone recruitment of osteoclast precursors tracked by using fluorescent imaging techniques. *J Immunol* 2013;190:605-12.
 15. Pang H, Wu XH, Fu SL, Luo F, Zhang ZH, Hou TY, et al. Co-culture with endothelial progenitor cells promotes survival, migration, and differentiation of osteoclast precursors. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;430:729-34.
 16. Mukherjee D, Zhao J. The role of chemokine receptor CXCR4 in breast cancer metastasis. *Am J Cancer Res* 2013;3:46-57.
 17. Ziarek JJ, Liu Y, Smith E, Zhang G, Peterson FC, Chen J, et al. Fragment-based optimization of small molecule CXCL12 inhibitors for antagonizing the CXCL12/CXCR4 interaction. *Curr Top Med Chem* 2012;12:2727-40.
 18. Han KH, Ryu JW, Lim KE, Lee SH, Kim Y, Hwang CS, et al. Vascular expression of the chemokine CX3CL1 promotes osteoclast recruitment and exacerbates bone resorption in an irradiated murine model. *Bone* 2014;61:91-101.
 19. Karlström S, Nordvall G, Sohn D, Hettman A, Turek D, Ahlin K, et al. Substituted 7-Amino-5-thio-thiazolo[4,5-d]pyrimidines as potent and selective antagonists of the fractalkine receptor (CX3CR1). *J Med Chem* 2013;56:3177-90.
 20. Kim CH, Wu W, Wysoczynski M, Abdel-Latif A, Sunkara M, Morris A, et al. Conditioning for hematopoietic transplantation activates the complement cascade and induces a proteolytic environment in bone marrow: a novel role for bioactive lipids and soluble C5b-C9 as homing factors. *Leukemia* 2012;26:106-16.
 21. Ratajczak MZ, Kim C, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J. The expanding family of bone marrow homing factors for hematopoietic stem cells: Stromal Derived Factor 1 Is not the only player in the game. *Sci World J* 2012; 2012:758512.
 22. Gangoiiti P, Arana L, Ouro A, Granada MH, Trueba M, Gómez-Muñoz A. Activation of mTOR and RhoA is a major mechanism by which Ceramide 1-phosphate stimulates macrophage proliferation. *Cell Signal* 2011;1:27-34.
 23. Ishii M, Egen JG, Klauschen F, Meier-Schellersheim M, Saeki Y, Vacher J, et al. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature* 2009;458:524-8.
 24. Ishii M, Kikuta J, Shimazu Y, Meier-Schellersheim M, Germain RN. Chemorepulsion by blood S1P regulates osteoclast precursor mobilization and bone remodeling in vivo. *J Exp Med* 2010;207:2793-8.
 25. Maceyka M, Harikumar KB, Milstien S, Spiegel S. Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease. *Trends Cell Biol* 2012;1:50-60.
 26. Kikuta J, Kawamura S, Okiji F, Shirazaki M, Sakai S, Saito H, et al. Sphingosine-1-phosphate-mediated osteoclast precursor monocyte migration is a critical point of control in antibone-resorptive action of active vitamin D. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:7009-13.
 27. Boyce BF. Sphingosine-1 phosphate: a new player in osteoimmunology. *Dev Cell* 2009;3:323-4.
 28. Ishii M, Kikuta J. Sphingosine-1-phosphate signaling controlling osteoclasts and bone homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2013;1831:223-7.
 29. Quint P, Ruan M, Pederson L, Kassem M, Westendorf JJ, Khosla S, et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) receptors 1 and 2 coordinately induce mesenchymal cell migration through S1P activation of complementary kinase pathways. *J Biol Chem* 2013;288:5398-406.
 30. Takahashi N, Yamana H, Yoshiki S, Roodman GD, Mundy GR, Jones SJ, et al. Osteoclast-like cell formation and its regulation by osteotropic hormones in mouse bone marrow cultures. *Endocrinology* 1988;122:1373-82.
 31. Arai F, Miyamoto T, Ohneda O, Inada T, Sudo T, Brasel K, et al. Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) receptors. *J Exp Med* 1999;190:1741-54.
 32. Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone* 2007;40:251-64.
 33. González Macías J, Olmos Martínez JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2 (Suppl 2);5-17.
 34. Horowitz MC, Lorenzo JA. Immunologic regulation of bone development. *Adv Exp Med Biol* 2007;602:47-56.
 35. Chai RC, Kouspou MM, Lang BJ, Nguyen CH, van der Kraan AG, Vieuxseux JL, et al. Molecular stress inducing compounds increase osteoclast formation in a Heat Shock Factor 1 dependent manner. *J Biol Chem* 2014; Apr 1.
 36. Asai K, Funaba M, Murakami M. Enhancement of RANKL-induced MIF-E expression and osteoclastogenesis by TGF-β. *Cell Biochem Funct* 2014; Feb 12. doi: 10.1002/cbf.3028.
 37. Matsumoto T, Nagase Y, Iwasawa M, Yasui T, Masuda H, Kadono Y, et al. Distinguishing the proapoptotic and antiresorptive functions of risedronate in murine osteoclasts: role of the Akt pathway and the ERK/Bim axis. *Arthritis Rheum* 2011;12:3908-17.
 38. Matsumoto T, Nagase Y, Hirose T, Tokuyama N, Yasui T, Kadono Y, et al. Regulation of bone resorption and sealing zone formation in osteoclasts occurs through protein kinase b-mediated microtubule stabilization. *J Bone Miner Res* 2013;5:1191-202.
 39. Mao D, Epple H, Uthgenannt B, Novack DV, Faccio R. PLCgamma2 regulates osteoclastogenesis via its interaction with ITAM proteins and GAB2. *J Clin Invest* 2006;116:2869-79.
 40. Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-κB signaling. *Cell* 2008;132:344-62.
 41. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Curr Mol Med* 2010;4:369-73.
 42. Nakashima T, Hayashi M, Takayanagi H. New insights into osteoclastogenic signaling mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:582-90.
 43. Shaw JP, Utz PJ, Durand DB, Toole JJ, Emmel EA, Crabtree GR. Identification of a putative regulator of early T cell activation genes. *Science* 1998;241:202-5.
 44. Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell* 2002;6:889-901.

45. Asagiri M, Sato K, Usami T, Ochi S, Nishina H, Yoshida H, et al. Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis. *J Exp Med* 2005;202:1261-9.
46. Kuroda Y, Matsuo K. Molecular mechanisms of triggering, amplifying and targeting RANK signaling in osteoclasts. *World J Orthop* 2012;3:167-74.
47. Barrow AD, Raynal N, Andersen TL, Slatter DA, Bihan D, Pugh N, et al. OSCAR is a collagen receptor that costimulates osteoclastogenesis in DAP12-deficient humans and mice. *J Clin Invest* 2011;121:3505-16.
48. Paradowska-Gorycka A, Jurkowska M. Structure, expression pattern and biological activity of molecular complex TREM-2/DAP12. *Human Immunol* 2013;74:730-7.
49. Nemeth K, Schoppert M, Al-Fakhri N, Helas S, Jessberger R, Hofbauer LC, et al. The role of osteoclast-associated receptor in osteoimmunology. *J Immunol* 2011;186:13-8.
50. Pelham CJ, Agrawal DK. Emerging roles for triggering receptor expressed on myeloid cells receptor family signaling in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:243-56.
51. Colonna M, Turnbull I, Klesney-Tait J. The enigmatic function of TREM-2 in osteoclastogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2007;602:97-105.
52. Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, Uehara S, Kobayashi Y. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. *Front Biosci* 2011;16:21-30.
53. Otero K, Shinohara M, Zhao H, Cella M, Gilfillan S, Colucci A, et al. TREM2 and β -catenin regulate bone homeostasis by controlling the rate of osteoclastogenesis. *J Immunol* 2012;188:2612-21.
54. Takayanagi H. The role of NFAT in osteoclast formation. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:227-37.
55. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol* 2014;14:36-49.
56. Meng S, Zhang L, Tang Y, Tu Q, Zheng L, Yu L, et al. BET inhibitor JQ1 blocks inflammation and bone destruction. *J Dent Res* 2014;93:657-62.
57. Yen ML, Hsu PN, Liao HJ, Lee BH, Tsai HF. TRAF-6 dependent signaling pathway is essential for TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induces osteoclast differentiation. *PLoS One* 2012;7:e38048.
58. Kitaura H, Kimura K, Ishida M, Sugisawa H, Kohara H, Yoshimatsu M, et al. Effect of cytokines on osteoclast formation and bone resorption during mechanical force loading of the periodontal membrane. *Scientific World Journal* 2014; Jan 19. doi:10.1155/2014/617032.
59. Iyer S, Margulies BS, Kerr WG. Role of SHIP1 in bone biology. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1280:11-4.
60. Taniguchi R, Fukushima H, Osawa K, Maruyama T, Yasuda H, Weih F, et al. RelB-induced expression of Cot, a MAP3K family member, rescues RANKL-induced osteoclastogenesis in alymphoplasia mice by promoting NF- κ B2 processing by IKK α . *J Biol Chem* 2014;289:7349-61.
61. Canalis E, Adams DJ, Boskey A, Parker K, Kranz L, Zanotti S. Notch signaling in osteocytes differentially regulates cancellous and cortical bone remodeling. *J Biol Chem* 2013;288:25614-25.
62. Smink JJ, Bégay V, Schoenmaker T, Sterneck E, de Vries TJ, Leutz A. Transcription factor C/EBP β isoform ratio regulates osteoclastogenesis through MafB. *EMBO J* 2009;28:1769-81.
63. Fu SL, Pang H, Xu JZ, Wu XH. C/EBP β Mediates Osteoclast Recruitment by Regulating Endothelial Progenitor Cell Expression of SDF-1 α . *PLoS One* 2014;9:e91217.
64. Zhao B, Takami M, Yamada A, Wang X, Koga T, Hu X, et al. Interferon regulatory factor-8 regulates bone metabolism by suppressing osteoclastogenesis. *Nat Med* 2009;15:1066-71.
65. Park-Min KH, Lee EY, Moskowitz NK, Lim E, Lee SK, Lorenzo JA, et al. Negative regulation of osteoclast precursor differentiation by CD11b and β 2 integrin-B-cell lymphoma 6 signaling. *J Bone Miner Res* 2013;28:135-49.
66. Kim N, Kadono Y, Takami M, Lee J, Lee SH, Okada F, et al. Osteoclast differentiation independent of the TRANCE-RANK-TRAF6 axis. *J Exper Med* 2005; 202:589-95.
67. Mellis DJ, Itzstein C, Helfrich MH, Crockett JC. The skeleton: a multi-functional complex organ. The role of key signalling pathways in osteoclast differentiation and in bone resorption. *J Endocrinol* 2011;211:131-43.
68. Ware CF. Targeting lymphocyte activation through the lymphotoxin and LIGHT pathways. *Immunol Rev* 2008;223:186-201.
69. Ware CF, Sedy J. TNF superfamily networks: bidirectional and interference pathways of the Herpesvirus Entry Mediator (TNFSF14). *Curr Opin Immunol* 2011;23:627-31.
70. Hemingway F, Kashima TG, Knowles HJ, Athanasou NA. Investigation of osteoclastogenic signalling of the RANKL substitute LIGHT. *Exper Mol Pathol* 2013;94:380-5.
71. Hemingway F, Taylor R, Knowles HJ, Athanasou NA. RANKL-independent human osteoclast formation with APRIL, BAFF, NGF, IGF 1 and IGF II. *Bone* 2011;48:938-44.
72. Corral DA, Amling M, Priemel M, Loyer E, Fuchs S, Ducy P. Dissociation between bone resorption and bone formation in osteopenic transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13835-40.
73. Galli C, Fu Q, Wang W, Olsen BR, Manolagas SC, Jilka RL, et al. Commitment to the osteoblast lineage is not required for RANKL gene expression. *J Biol Chem* 2009;284:12654-62.
74. Xiong J, O'Brien CA. Osteocyte RANKL: New Insights into the control of bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2012;27:499-505.
75. Gravallesse EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 1998;152:943-51.
76. Pettit AR, Ji H, von Stechow D, Müller R, Goldring SR, Choi Y, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol* 2001;159:1689-99.
77. Goldring SR, Purdue PE, Crotti TN, Shen Z, Flannery MR, Binder NB, et al. Bone remodelling in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:52-55.
78. Arboleya L, Castañeda S. Osteoimmunology. *Reumatol Clin* 2013;9:303-15.
79. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med* 2011;17:1231-4.
80. Zhao S, Kato Y, Zhang Y, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res* 2002;17:2068-79.
81. Kurata K, Heino TJ, Higaki H, Vaananen HK. Bone marrow cell differentiation induced by mechanically damaged osteocytes in 3D gel-embedded culture. *J Bone Miner Res* 2006;21:616-25.
82. Van Bezooijen RL, Roelen BAJ, Visser A, Wee-Pals L, de Wilt E, Karperien M, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004;199:805-14.
83. Hartgers FC, Vissers JL, Looman MW, van Zoelen C, Huffine C, Figdor CG, et al. DC-STAMP, a novel multi-membrane-spanning molecule preferentially expressed by dendritic cells. *Eur J Immunol* 2000;30:3585-90.
84. Xing L, Xiu Y, Boyce BF. Osteoclast fusion and regulation by RANKL-dependent and independent factors. *World J Orthop* 2012;3:212-22.
85. Yagi M, Ninomiya K, Fujita N, Suzuki T, Iwasaki R, Morita K, et al. Induction of DC-STAMP by alternative activation and downstream signaling mechanisms. *J Bone Miner Res* 2007;22:992-1001.
86. Kim YG, So MW, Koo BS, Chang EJ, Song SJ, Lee CK, et al. The influence of interleukin-32 γ on osteoclastogenesis with a focus on fusion-related genes. *J Clin Immunol* 2012;32:201-6.
87. Courtial N, Smink JJ, Kuvardina ON, Leutz A, Göthert JR, Lausen J. Tal1 regulates osteoclast differentiation through suppression of the master regulator of cell fusion DC-STAMP. *FASEB J* 2012;26:523-32.
88. Okayasu M, Nakayachi M, Hayashida C, Ito J, Kaneda T, Masuhara M, et al. Low-density lipoprotein receptor deficiency causes impaired osteoclastogenesis and increased bone mass in mice because of defect in osteoclastic cell-cell fusion. *J Biol Chem* 2012;287:19229-41.

89. Nishida T, Emura K, Kubota S, Lyons KM, Takigawa M. CCN family 2/connective tissue growth factor (CCN2/CTGF) promotes osteoclastogenesis via induction of and interaction with dendritic cell-specific transmembrane protein (DC-STAMP). *J Bone Miner Res* 2011;26:351-63.
90. Fujita K, Iwasaki M, Ochi H, Fukuda T, Ma C, Miyamoto T, et al. Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion. *Nat Med* 2012;18:589-94.
91. Hotokezaka H, Sakai E, Ohara N, Hotokezaka Y, Gonzales C, Matsuo K, et al. Molecular analysis of RANKL-independent cell fusion of osteoclast-like cells induced by TNF-alpha, lipopolysaccharide, or peptidoglycan. *J Cell Biochem* 2007;101:122-34.
92. Zhu M, Van Dyke TE, Gyurko R. Resolvin E1 regulates osteoclast fusion via DC-STAMP and NFATc1. *FASEB J* 2013;27:3344-53.
93. Bonewald LF, Mundy GR. Role of transforming growth factor-beta in bone remodeling. *Clin Orthop Relat Res* 1990;250:261-76.
94. Mohan S, Baylink DJ. Insulin-like growth factor system components and the coupling of bone formation to resorption. *Horm Res* 1996;45(Suppl 1):59-62.
95. Tamma R, Zallone A. Osteoblast and osteoclast cross-talks: from OAF to Ephrin. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012;11:196-200.
96. Boyce BF. Advances in osteoclast biology reveal potential new drug targets and new roles for osteoclasts. *J Bone Miner Res* 2013;28:711-22.
97. Heilmann A, Schinke T, Bindl R, Wehner T, Rapp A, Haffner-Luntzer M, et al. Systemic treatment with the sphingosine-1-phosphate analog FTY720 does not improve fracture healing in mice. *J Orthop Res* 2013 Jul 1. doi: 10.1002/jor.22426.
98. Lee SH, Rho J, Jeong D, Sul JY, Kim T, Kim N, et al. v-ATPase V0 subunit d2-deficient mice exhibit impaired osteoclast fusion and increased bone formation. *Nat Med* 2006;12:1403-9.
99. Jones D, Glimcher LH, Aliprantis AO. Osteoimmunology at the nexus of arthritis, osteoporosis, cancer, and infection. *J Clin Invest* 2011;121:2534-42.
100. Manilay JO, Zouali M. Tight relationships between B lymphocytes and the skeletal system. *Trends Mol Med* 2014;Apr 10. doi: 10.1016/j.molmed.2014.03.003.
101. Feng W, Xia W, Ye Q, Wu W. Osteoclastogenesis and osteoimmunology. *Front Biosci* 2014;19:758-6.
102. Kiesel JR, Buchwald ZS, Aurora R. Cross-presentation by osteoclasts induces FoxP3 in CD8+ T cells. *J Immunol* 2009;182:5477-87.
103. Mazo IB, Honczarenko M, Leung H, Cavanagh LL, Bonasio R, Weninger W. Bone marrow is a major reservoir and site of recruitment for central memory CD8+ T cells. *Immunity* 2005;22:259-70.
104. Li D, Gromov K, Proulx ST, Xie C, Li J, Crane DP, et al. Effects of antiresorptive agents on osteomyelitis: novel insights into the pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1192:84-94.
105. Knowles HJ, Moskovsky L, Thompson MS, Grunhen J, Cheng X, Kashima TG, et al. Chondroclasts are mature osteoclasts which are capable of cartilage matrix resorption. *Virchows Arch* 2012;461:205-10.
106. Martínez-Calatrava MJ, Prieto-Potín I, Roman-Blas JA, Tardío L, Largo R, Herrero-Beaumont G. RANKL synthesized by articular chondrocytes contributes to juxta-articular bone loss in chronic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R149.
107. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130:456-69.
108. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, De Pinho RA, Teti A, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 2010;142:296-308.
109. Schafer AL, Sellmeyer DE, Schwartz AV, Rosen CJ, Vittinghoff E, Palermo L, et al. Change in undercarboxylated osteocalcin is associated with changes in body weight, fat mass, and adiponectin: parathyroid hormone (1-84) or alendronate therapy in postmenopausal women with osteoporosis (the PaTH study). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1982-9.
110. Schwartz AV, Schafer AL, Grey A, Vittinghoff E, Palermo L, Lui LY, et al. Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials. *J Bone Miner Res* 2013;28:1348-54.
111. Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature* 2012;481:314-20.
112. Koizumi K, Saitoh Y, Minami T, Takeno N, Tsuneyama K, Miyahara T, et al. Role of CX3CL1/fractalkine in osteoclast differentiation and bone resorption. *J Immunol* 2009;183:7825-31.
113. Hoshino A, Ueha S, Hanada S, Imai T, Ito M, Yamamoto K, et al. Roles of chemokine receptor CX3CR1 in maintaining murine bone homeostasis through the regulation of both osteoblasts and osteoclasts. *J Cell Sci* 2013;126:1032-45.
114. Shahnazari M, Chu V, Wronski TJ, Nissenson RA, Halloran BP. CXCL12/CXCR4 signaling in the osteoblast regulates the mesenchymal stem cell and osteoclast lineage populations. *FASEB J* 2013;27:3505-13.
115. Toh ML, Bonnefoy JY, Accart N, Cochlin S, Pohle S, Haegel H, et al. A CSF-1 Receptor monoclonal antibody has potent bone and cartilage protective effects in experimental arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;Mar 12. doi: 10.1002/art.38624.
116. Braun T, Lepper J, Ruiz Heiland G, Hofstetter W, Siegrist M, Lezuo P, et al. Mitogen-activated protein kinase 2 regulates physiological and pathological bone turnover. *J Bone Miner Res* 2013;28:936-47.
117. Intini G, Katsuragi Y, Kirkwood KL, Yang S. Alveolar bone loss: mechanisms, potential therapeutic targets, and interventions. *Adv Dent Res* 2014;26:38-46.
118. Yasui T, Kadono Y, Nakamura M, et al. Regulation of RANKL-induced osteoclastogenesis by TGF-beta through molecular interaction between Smad3 and Traf6. *J Bone Miner Res* 2011;26:1447-56.
119. De la Cruz A, Mattocks M, Sugamori KS, Grynblas MD, Mitchell J. Reduced trabecular bone mass and strength in mice overexpressing Gα11 protein in cells of the osteoblast lineage. *Bone* 2014;59:211-22.
120. Khor EC, Abel T, Tickner J, Chim SM, Wang C, Cheng T, et al. Loss of protein kinase C-δ protects against LPS-induced osteolysis owing to an intrinsic defect in osteoclastic bone resorption. *PLoS One* 2013;8:e70815.
121. Zhang C, Dou C, Xu J, Dong S. DC-STAMP, the key fusion-mediating molecule in osteoclastogenesis. *J Cell Physiol* 2014;doi: 10.1002/jcp.24553.

Robaina Bordón JM¹, Morales Castellano E¹, López Rodríguez JF¹, Sosa Henríquez M^{1,2}

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

² Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria

La letra de médico

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - c/Espronceda, 1 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: msosahenriquez@icloud.com

Introducción

Los médicos tienen fama de escribir mal. No en vano existe la expresión “letra de médico” para referirse a una caligrafía casi ilegible que, en todo caso, sólo el arte y la sabiduría del farmacéutico puede descifrar. De hecho, si se busca la definición de “legibilidad” en algunos diccionarios *online* se muestran como ejemplos frases como: “la legibilidad de esta receta médica es nula”¹. La cultura popular considera este hecho como una cualidad casi inherente a la profesión médica.

Sin embargo, desde un punto de vista legislativo, el Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación, dicta: “*Todos los datos e instrucciones consignados en la receta médica deberán ser claramente legibles*”². Los médicos por tanto tienen el deber de escribir de forma clara sus prescripciones.

¿Qué hay de cierto en todo ello? Puede que la caligrafía de los médicos sea tan legible como la del resto de la población y que nos encontremos ante una leyenda urbana. De no ser así y de tener los médicos una letra peor, a menudo ilegible, ¿cuáles son las repercusiones que este hecho puede tener sobre la salud de los pacientes? Estas preguntas nos ha dado pie a investigar en la literatura científica lo publicado al respecto, con el objetivo de hallar respuestas comprobadas.

Material y métodos

Para la realización de este artículo hemos efectuado una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos:

a) En español: Google Académico, SciELO, Dialnet, Freemedicaljournals y Latindex, efectuando diferentes combinaciones con las siguientes palabras clave: letra, médico, legible, ilegible, legibilidad, prescripción, doctor,

b) En inglés: PubMed, Google Scholar, DOAJ, Freemedicaljournals, Open J-Gate, Electronic Journals Library, EBSCO, EMCARE y Academic Keys. Los términos empleados fueron: *Writing, medical, illegible, legibility, prescription, doctor.*

Resultados

Los antecedentes

Ya desde la época de Molière existen referencias a la letra de los médicos. Así, en su obra “El médico a palos” el autor satirizaba a los médicos que escribían en un latín ilegible para todos los demás que no fueran ellos mismos³. Hace un siglo, en la revista *Lancet*, en enero de 1915, se condena en un editorial la mala letra, y reproduce «la prescripción más atrocamente ilegible que hayan visto jamás» así como la forma arbitraria en que fue interpretada por el farmacéutico. Concluyen que «a no ser que entre el prescriptor y el farmacéutico existiera un entendimiento y un código privados, lo único que podía decirse de esa receta era que el médico que la escribió debería sentirse avergonzado»⁴. Cuarenta años más tarde, el tema aparece nuevamente en una carta de J.J. Conybeare, que sale en defensa de la mala letra manifestando que consideraba un error que se penalizaran los exámenes por la mala letra. Sostenía como una «cuestión de honor el intento de descifrar lo escrito y que debía evitarse la penalización deliberada...»⁵. Se inicia entonces un debate, con defensores y detractores de la ilegibilidad de la letra del médico. Así, un mes después, una carta de W.W. Kaye sostenía la postura opuesta expresando que no bastaba con penalizar los exámenes o pruebas escritas bajando la nota por mala letra, sino que proponía incluso la reprobación. Consideraba que «sólo puede considerarse la mala letra, como una muestra de mala educación no menor que la de presentarse a una visita social mal vestido, sucio y con las botas embarradas»⁶. Una semana después, el debate se había orientado a si se podía o no corregir el defecto, y E.W. Playfair sostuvo que «sí se podía hasta los 60 años y que él lo había logrado a los 22...». Y como prueba de ello, aparece su elegante firma. El autor se mostró contrariado con los colegas complacientes y coincidía con que «la mala letra se parecía más a la mala educación que a la fealdad del rostro porque, a diferencia de esta última, era fácilmente corregible». Otras cartas,

más cónicas, comentaban, entre otras cosas, que la mala letra es inversamente proporcional a los conocimientos, o, que servía para disimular las faltas de ortografía⁶.

El debate. ¿Los médicos tienen peor letra que el resto de la población?

Dados los antecedentes anteriormente presentados, se han efectuado estudios para tratar de aclarar esta cuestión. Así, en un trabajo realizado por un grupo de investigadores de la Universidad de Kansas se seleccionaron a 20 trabajadores (10 varones y 10 mujeres, todos diestros) de 7 profesiones distintas (contables, abogados, constructores, científicos, médicos, mecánicos e ingenieros) y se les pidió que escribieran una frase determinada en un tiempo que no superara los 17 segundos. A continuación, cuatro investigadores evaluaron independientemente la legibilidad de las distintas frases, otorgando una calificación del 1 al 4 (deficiente, pasable, buena y excelente) sin conocer datos de aquéllos que las escribieron. Tras ajustar por edad y nivel académico, la única diferencia realmente significativa fue entre hombres y mujeres pero no entre profesiones. En todos los casos el 40% de las oraciones escritas por varones eran ilegibles (considerando ilegible una puntuación inferior a 2), frente al 20% en el caso de las mujeres⁷. En este estudio, la letra de los médicos no fue más ni menos legible que la de otras profesiones.

En *British Medical Journal* se publicó un trabajo parecido, pero en esta ocasión sólo se seleccionaron trabajadores del entorno sanitario: clínicos, ejecutivos y administradores. Debían escribir "*Quality Improvement is the best thing since sliced bread*" y eran obligados a parar tras 10 segundos. La evaluación de la caligrafía se hizo a cargo de cuatro voluntarios no clínicos usando la misma escala que se planteaba en el caso anterior (Figura 1). Con el objetivo de resumir en una sola puntuación la dada por todos los evaluadores, se procedió a sumar cada una de ellas y sustraer 3 unidades: así se creó una escala que oscilaba entre 1 y 13. Se logró reunir hasta 209 ejemplos de escritura. La puntuación media se encontraba alrededor de 7. De nuevo tampoco se logró encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa entre médicos y no médicos ($p=0,074$) (Tabla 1). El resto de resultados coincidían con el estudio anterior, reafirmando que las mujeres tenían mejor caligrafía que los varones (media de 6,3 frente a 8,5, $p<0,0001$)⁸.

En la literatura médica, sin embargo, también aparecen publicaciones que concluyen afirmando que los médicos poseen peor caligrafía que el resto de trabajadores sanitarios. En un estudio, publicado también en *British Medical Journal* por Lyons y cols. en 1998, se reclutaron 92 trabajadores de distintos departamentos hospitalarios y se dividieron en tres grandes grupos: 1) médicos, 2) enfermeros y otros trabajadores sanitarios, y 3) personal administrativo. Se pretendía que cada uno de ellos completara un formulario con su nombre, 26 letras del alfabeto y los dígitos del 0 al 9 de la forma más

clara posible. Posteriormente los folios eran analizados con "Teleform", un programa informático que cuando era incapaz de reconocer un carácter daba una puntuación de error. Todo el trabajo estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS®.

Por lo general, no existían diferencias en cuanto a caracteres numéricos no reconocidos entre los tres grupos. Sin embargo, los médicos tenían de media peor puntuación en cuanto al reconocimiento de cada letra. La diferencia era estadísticamente significativa, tanto si se comparaba individualmente a cada grupo como si éstos eran combinados. El mismo resultado se obtenía excluyendo a los varones del estudio. Se controlaron posibles factores de confusión, como el departamento donde trabajaban y la edad de los individuos⁹.

Analizando estos estudios no pareció quedar establecido de forma inequívoca que los médicos tenían peor caligrafía que el resto de la población. En estos trabajos se exigía a profesionales de diversas áreas escribir algo con una cierta rapidez. El resultado fue que no existían diferencias estadísticamente significativas, pero el tamaño muestral del estudio Schneider y cols.⁷ era muy pequeño, y tanto en éste como en el trabajo de Berwick y cols.⁸ la forma de evaluar la legibilidad era ciertamente subjetiva. Por otra parte, aunque en el tercero de los trabajos⁹ sí se empleó un método objetivo para la valoración de la caligrafía, lo único que permitió establecer es que entre los médicos existe un mayor número de grafías no reconocidas por un programa informático. Según estos trabajos, pues, no se puede estar seguro de la existencia de la "letra de médico".

Sin embargo, también se han publicado estudios que confirman la hipótesis de que los médicos escriben de una manera ilegible en ocasiones. Así, un grupo de investigadores españoles tomaron una muestra representativa de historias clínicas que incluían números en un hospital del suroeste de España. Ciertas especialidades, como Cuidados Intensivos, Hematología, Ginecología y Pediatría, fueron excluidas por poseer peculiaridades en el sistema de recogida de datos. Se entendía como "historia clínica" cualquier documento escrito por un médico que incluyera el nombre del paciente, la edad, el motivo de consulta y su situación médica. A continuación, dos médicos residentes recientemente llegados al hospital y no relacionados con el control de admisión o la redacción de los casos clínicos evaluaban la legibilidad de los documentos con puntuación del 1 al 4, siendo:

1. Ilegible (todas o casi todas las palabras son imposible de identificar).
2. La mayoría de las palabras son ilegibles, el significado del texto es confuso.
3. Algunas de las palabras son ilegibles, pero el escrito puede ser entendido por un médico.
4. Legible, todas las palabras se leen con claridad.

En caso de desacuerdo entre los dos residentes, un tercero adjudicaba la puntuación. Así, se examinaron 117 informes, de los cuales 18 (15%) obtuvie-

Figura 1. Imagen representativa de cada categoría de escritura (recibieron la misma puntuación por parte de todos los evaluadores. A deficiente, B pasable, C buena y D excelente). Berwick y cols.⁸

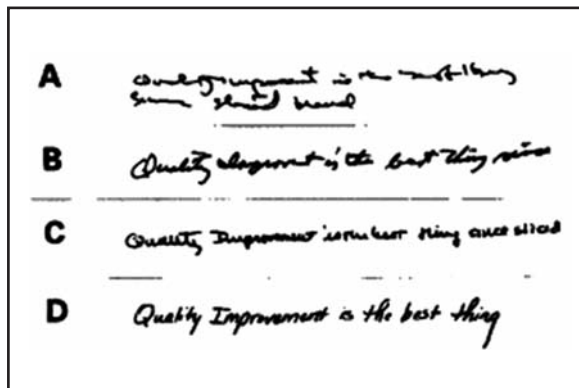
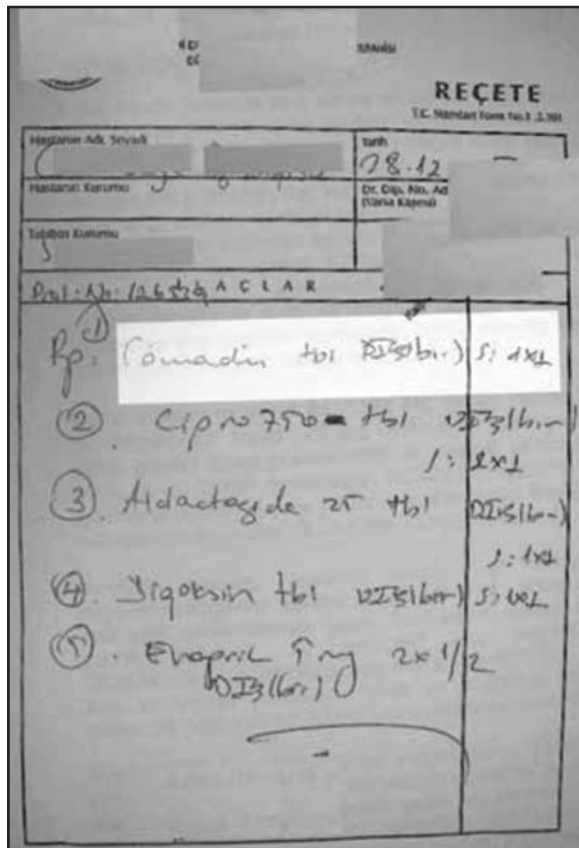


Figura 2. Prescripción médica de difícil lectura a partir de la cual se dispensó Famodin en lugar de Coumadin en una farmacia. Yilmaz y cols.¹⁴



ron una puntuación de 1 ó 2. En el estudio se dieron los resultados de cada especialidad de forma individual. Es de resaltar que las peores puntuaciones pertenecían a departamentos quirúrgicos¹⁰.

Otro estudio, realizado en un hospital universitario en Suiza, evaluó la legibilidad de las recetas médicas. Los resultados fueron que el 52% tenían mala legibilidad y un 4% eran totalmente ilegibles. Y ya no era que se leyeran mal: los de peor legibilidad solían poseer también diversos errores¹¹.

Finalmente, un estudio efectuado en el *Cook County Hospital* de Chicago mostró que el 16% de los médicos tenían letra ilegible y el 17% la tenían apenas legible¹².

Las repercusiones

Un paso más allá resulta la judicialización de este problema y las condenas a los médicos y/o farmacéuticos por no escribir de forma clara en la prescripción de un fármaco, dispensándole el farmacéutico otro diferente con el resultado final de la muerte del paciente. Aunque se han publicado muchos casos, comentaremos unos pocos. Así, un médico debió pagar una indemnización de 225.000 dólares a la familia de un paciente que falleció porque en una receta en la que había prescrito 20 mg de Isordil (dinitrato de isosorbide) fue interpretada por el farmacéutico como Plendil (felodipino), un antagonista del calcio utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial, cuya dosis máxima es 10 mg/día. Después de 6 días tomando una sobredosis de felodipino, el paciente falleció de un infarto de miocardio. La profesionalidad y la atención que el médico tuvo con el paciente no fue puesta en duda por el jurado, quien condenó la ilegibilidad de su prescripción que causó la muerte del paciente¹³. El farmacéutico debió pagar una indemnización equivalente a la del médico.

En otra ocasión, una paciente de 65 años fue intervenida para efectuársele un reemplazo de la válvula mitral, y se le prescribió Coumadin (Figura 2); sin embargo, el farmacéutico no le dispensó Coumadin, pues interpretó que en la prescripción se había escrito Famodin. La paciente, por tanto, no tomó el anticoagulante que se le prescribió, y en una visita de seguimiento un mes después tenía un INR (*International Normalized Ratio*) de 0,7 y una trombosis mitral visible en ecocardiograma. Se le perfundió heparina y cuando el INR alcanzó 3,6 fue intervenida. Fueron extraídos multitud de trombos de la aurícula izquierda así como de la válvula protésica. Durante la cirugía la paciente desarrolló bradicardia y se necesitó implantar un marcapasos. Posteriormente presentó hipotensión severa y falleció durante la operación. Su familia demandó al responsable farmacéutico por el suceso. Para establecer las posibles responsabilidades, se llevó a cabo un estudio para tratar de evaluar la legibilidad de la prescripción: la receta fue remitida a 113 farmacéuticos de distinto nivel de experiencia. Se interpretó correctamente sólo en el 70,8% de los casos (un 75,6% entre los más experimentados y un 43,7% de los aprendices más novatos) (Tabla 2)¹⁴.

Pocos profesionales exponen más su caligrafía que los médicos, y en pocas situaciones resulta tan relevante para la vida de una persona lo que éstos escriban. Cuando un paciente es atendido en una consulta de urgencias y se le facilita una copia de nuestra historia clínica, éste suele leerla porque está preocupado, quiere saber qué le pasa o conocer con más detalle lo que el médico le contó.

Tabla 1. Número de errores caligráficos medio por grupos y tipo de carácter. Berwick y cols.⁸

	Mediana de los errores			Valor de p	
	Médicos	Enfermeros y otras profesiones sanitarias	Administrativos	Todos	Médicos frente al resto
Todos	N=38	N=32	N=22		
Letras*	7 (0-10)	3 (1-6)	4 (2-5)	0,006	0,001
Números#	1 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-1)	0,15	0,60
Sólo mujeres	N=13	N=28	N=16		
Letras*	6 (3-10)	3 (1-6)	3 (1-5)	0,10	0,036
Números#	1 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0,29	0,82

* Máximo error posible en las letras del alfabeto = 26

Máximo error posible en los números = 10

Tabla 2. Porcentaje de farmacéuticos según nivel de experiencia que interpretaban una misma prescripción asociándola a distintos medicamentos. Yilmaz y cols.¹⁴

	Farmacéutico		Aprendiz con experiencia		Aprendiz novato		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nombre comercial								
Coumadin	34	75,6	39	75	7	43,7	80	70,8
Famodin	10	22,2	13	25	9	56,3	32	28,3
Famoser	1	2,2	-	-	-	-	1	0,9

Escriban mejor o peor, esta cuestión resulta relevante si tenemos en consideración los riesgos que se toman cuando una receta o una historia clínica son ilegibles. Un médico debe tener una caligrafía perfectamente legible (que no bonita) en todo momento. No es admisible que, de entre 117 informes escritos por médicos, 18 (15%) simplemente no puedan leerse¹⁰, y, menos aún si cabe, que un 4% de las recetas evaluadas sean ilegibles y un 52% se lean mal, tal y como ocurrió en el estudio de Hartel y cols.¹¹.

Ya hemos visto las consecuencias que puede tener el no escribir convenientemente. A veces, los pacientes mueren por imprudencias como éstas. El farmacéutico no debería estar adivinando lo que quiera que haya escrito el médico. En el último de los estudios¹⁴, alrededor del 30% de los farmacéuticos acababan entregando un fármaco equivocado debido a la ambigüedad de la prescripción.

Cabría preguntarse entonces, ¿por qué ocurren este tipo de cosas? El exceso de trabajo y el poco tiempo para llevarlo a cabo podría explicarlo, pero quizá pudiera estar también relacionado con la falta de conciencia sobre este aspecto. Socialmente no parece algo que se deba perseguir, sino una cualidad graciosa de los escritos médicos. Sea lo que sea

que se escriba que involucre la salud de los pacientes, debe leerse sin ningún tipo de dificultad, tarde lo que tarde en escribirse.

Dicho todo esto, no hay excusa para no escribir correctamente. Para ello hace falta compromiso y conciencia de los riesgos que se toman cuando se anota de forma vaga y con prisas. Al final, los perjudicados son los pacientes.

Posibles soluciones

Una solución que, al menos en el campo de las prescripciones médicas parece puesta en marcha, es la informatización de la documentación. En muchos de los artículos anteriormente comentados ya sugerían esta posibilidad. Lo mismo ocurre con las historias clínicas. La receta electrónica podría constituir una ayuda importante a la hora de facilitar la legibilidad de las recetas y también de los informes clínicos. Ahora bien, también se corre el riesgo de que, de nuevo con la excusa de las prisas y del exceso de trabajo se introduzca una jerga informática a base de abreviaturas y palabras inventadas, plagada de faltas de ortografías, sobre todo con las tildes, que a la larga podrían hacer legible pero no entendible o correctamente interpretable el texto. Un ejemplo de ello podría ser lo mostrado en la tabla 3.

Conclusión

Parece claro que un porcentaje considerable de médicos tienen una letra ilegible que condiciona, por una parte, una importante dificultad para entender un informe médico escrito a mano, sobre todo para la población no relacionada con la Sanidad, y que, por otra, en muchas ocasiones es la causa de la dispensación y administración de medicación errónea.

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

Bibliografía

1. Dictionaries. WcOL. <http://www.wordreference.com/definicion/legibilidad>. Consultado el 9 de septiembre de 2014.
2. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1718/2010 de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación. BOE núm. 17, de 20 de enero de 2011, capítulo II artículo 3 apartado 4 Consultado el 9 de septiembre de 2014. http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2011-1013.
3. Moliere. El médico a palos. Ediciones ESEBE. 1969.
4. Notes, short comments, and answers to correspondents. *Lancet* 1915;185(4766):55.
5. Conybeare JJ. The illegible candidate. *Lancet* 1953;261(6768):1001.
6. Paz RA. Mala letra. *Medicina (Buenos Aires)* 2001;61:495-6.
7. Schneider KA, Murray CW, Shaddock RD, Meyers DG. Legibility of doctors' handwriting is as good (or bad) as everyone else's. *Qual Saf Health Care* 2006;15:445.
8. Berwick DM, Winickoff DE. The truth about doctors' handwriting: a prospective study. *BMJ* 1996;313(7072):1657-8.
9. Lyons R, Payne C, McCabe M, Fielder C. Legibility of doctors' handwriting: quantitative comparative study. *BMJ* 1998;317(7162):863-4.
10. Rodríguez-Vera FJ, Marín Y, Sánchez A, Borrachero C, Pujol E. Illegible handwriting in medical records. *J Roy Soc Med* 2002;95:545-6.
11. Hartel MJ, Staub LP, Roder C, Egli S. High incidence of medication documentation errors in a Swiss university hospital due to the handwritten prescription process. *BMC Health Ser Res* 2011;11:199.
12. Dunea G. Beastly handwriting. *BMJ* 1999;319(7201):65A.
13. Charatan F. Compensation awarded for death after illegible prescription. *West J Med* 2000;172:80.
14. Yilmaz R, Yildirim A, Özdemir V, Çetin I, Aksu M, Şahan A. Evaluation of prescription legibility leading to death due to erroneous interpretation: a field survey in pharmacies. *Health Med* 2011;5:1076.

Tabla 3. Texto abreviado e íntegro en una historia clínica electrónica

Texto abreviado

Pac varon de 73a con AP de DM II, HTA y CI q acude x dolor en tx

Texto íntegro

Paciente varón de 73 años con antecedentes personales de diabetes *mellitus* tipo II, hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, que acude por dolor en el tórax

Caso clínico a debate: vacaciones terapéuticas, ¿sí o no?

SR. DIRECTOR:

La llamada de atención por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA), la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre la relación entre el uso de bifosfonatos (BP) y la incidencia de fracturas atípicas de fémur ha hecho que se empiece a considerar una opción de descanso en el uso continuado de BP, las denominadas “vacaciones terapéuticas”.

La *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) inició rápidamente un grupo de trabajo que publicó su posicionamiento sobre el tema de las fracturas atípicas, y sobre todo para definir los criterios para identificarlas^{1,2}.

A partir de ese punto, han sido varios los autores que han explorado en sus registros la prevalencia de las fracturas atípicas y su posible relación con el uso de BP^{3,5}. El incremento de riesgo por el uso continuado de los mismos parece relacionarse claramente con el tiempo y el riesgo relativo se incrementa de forma substancial a partir del cuarto año³, aunque el riesgo absoluto se sitúa en 11 fracturas por cada 10.000 pacientes año.

Estos datos han propiciado un serio debate de cuánto tiempo han de administrarse los BP y si son oportunas una “vacaciones terapéuticas”. La posición más aceptada hasta este momento parece ser la de no conceder esas vacaciones a los pacientes que persisten en la zona de alto riesgo de padecer una nueva fractura por fragilidad, mientras que al resto se debe evaluar de forma estricta si se ha conseguido el objetivo terapéutico por el que se habían prescrito los BP⁶.

La situación no está del todo bien definida. Sin embargo, en lo que todas las sociedades y los expertos están de acuerdo es en no retirar los tratamientos a los pacientes con osteoporosis de forma indiscriminada por miedo a una posible fractura atípica. El riesgo de padecer una fractura osteoporótica por fragilidad en pacientes que ya han sufrido una fractura, por ejemplo, es mucho mayor si se retira el tratamiento que el de padecer una fractura atípica.

Los dogmas en Medicina no existen pero, por el momento, parece que se debe centrar las vacaciones terapéuticas en los/as pacientes de bajo riesgo y actuar con mucha cautela en el resto de pacientes. En otras enfermedades como la cardiopatía isquémica, nadie dejaría sin tratamiento con hipolipemiantes a un paciente con antecedente de angina o infarto de miocardio.

Ante todo, las decisiones se han de apoyar en las evidencias científicas y evitar caer en la tentación de aprovechar situaciones determinadas para conseguir objetivos no científicos.

Nogués Solán X

Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular (URFOA) - Red de Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) - Instituto de Investigación Médica del Hospital del Mar (IMIM) - Universidad Autónoma de Barcelona - Servicio de Medicina Interna - Hospital del Mar - Barcelona

Correo electrónico: xnogues@imas.imim.es

Bibliografía

1. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
2. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010;25:2267-94.
3. Schilcher J, Koepfen V, Aspenberg P, Michaelsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2014;371:974-6.
4. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009;24:1095-102.
5. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 2011;22:373-90.
6. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician* 2014;60:324-33.

SR. DIRECTOR:

He leído con interés el documento especial publicado recientemente en su Revista, donde los doctores Sosa Henríquez y Gómez de Tejada por un lado y el doctor Malouf Sierra por otro, debaten sobre la conveniencia o no de unas vacaciones terapéuticas con bifosfonatos a partir de un caso clínico¹.

Los autores nos presentan el caso de una mujer de 63 años con antecedentes de menopausia precoz y fractura vertebral a los 53 años, por lo que había

recibido tratamiento con ácido alendrónico durante 10 años con buena tolerancia y cumplimiento. En una densitometría actual la paciente presenta una T-score de -2,5 en columna lumbar y -1,5 en cuello femoral, lo que supone un aumento significativo de densidad mineral ósea en ambas áreas respecto al momento del inicio del tratamiento. Nos informan que no ha tenido caídas ni fracturas en estos 10 años, y se plantea la cuestión de si hacer o no vacaciones terapéuticas del bifosfonato.

En cualquier enfermedad, antes de plantearnos si continuar, cambiar o retirar un tratamiento, debemos asegurarnos de si este tratamiento ha funcionado o no durante el tiempo que ha sido utilizado. En el caso que nos presentan se informa que la paciente no ha sufrido nuevas fracturas, pero parece que se refieren a fracturas clínicas. Para asegurarnos que no ha ocurrido tampoco ninguna fractura vertebral morfológica deberíamos realizar una radiografía de columna dorsolumbar o una morfometría vertebral. Sólo en ese caso podemos decir que no ha presentado ninguna fractura, pues no olvidemos que un alto porcentaje de fracturas vertebrales son asintomáticas². Así pues, una vez descartada también la presencia de nuevas fracturas vertebrales morfológicas en la paciente, creo que está más que justificado plantear unas vacaciones terapéuticas de un fármaco que tiene un efecto remanente en el hueso, es decir, que seguirá actuando a pesar de no administrarse, y que no está exento de complicaciones, por todos conocidas.

Algunos de los argumentos que los doctores Sosa y Gómez de Tejada utilizan para defender la continuación con el tratamiento son discutibles. Por ejemplo, nos comparan la suspensión del tratamiento con bifosfonatos con la suspensión del tratamiento con antibióticos y antiinflamatorios al resolverse una infección o un proceso inflamatorio, respectivamente. Sin embargo, el alendronato tiene un tiempo de vida media terminal en el esqueleto de más de 10 años³, lo que le permite una actividad continuada en el tejido óseo durante mucho tiempo después de ser suspendido, cosa que no ocurre con los antibióticos o con los antiinflamatorios, que tienen un tiempo de vida media de tan sólo unas horas.

Sosa y Gómez de Tejada defienden mantener el tratamiento con alendronato en la paciente porque a su entender sigue siendo una paciente de alto riesgo simplemente por haber sufrido una fractura vertebral previa. Es cierto que los pacientes con fractura vertebral previa tienen mayor riesgo de fractura que los pacientes no fracturados⁴, pero este riesgo va disminuyendo con el tiempo⁵, y después de 10 años sin presentar nuevas fracturas el riesgo ya es mucho menor, y más teniendo en cuenta que la paciente ha recibido tratamiento antirresortivo con alendronato durante todos estos años. Con los bifosfonatos conseguimos no sólo aumentar la DMO, que ya de por sí se asocia a una disminución del riesgo de fractura, sino también mejorar otros parámetros del hueso más relacionados con la calidad y que explican más del 80% de su efecto antifracturario⁶.

Finalmente los autores Sosa y Gómez de Tejada comentan que los bifosfonatos son fármacos bastante seguros, y es totalmente cierto, pues el riesgo de complicaciones graves como osteonecrosis de maxilares y fractura atípica es extremadamente bajo en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos orales. Pero asumir este riesgo, por bajo que sea, sólo es justificable en pacientes en los que el beneficio esperado del fármaco es claramente superior a este riesgo, como podría ser en el caso de la paciente justo después de la fractura, pero no 10 años después. Además existe una clara asociación entre estas complicaciones y el tiempo de exposición al bifosfonato^{7,8}.

Más difícil sería decidir la suspensión del bifosfonato en caso de presentar la paciente una T-score en columna <-3. Como la T-score al inicio del tratamiento era de -3,7 y la paciente no había presentado fracturas durante estos 10 años, podríamos decir que el alendronato ha funcionado, pero posiblemente el riesgo actual de la paciente continúa siendo lo suficientemente alto como para que el riesgo de fractura osteoporótica sea claramente superior al riesgo de complicaciones. Por eso estaría justificado mantener el tratamiento antirresortivo con bifosfonatos o con otro fármaco con mayor reversibilidad en el hueso como denosumab.

Pero volviendo al caso que nos presentan, creo que es más que razonable plantear unas vacaciones terapéuticas con el bifosfonato. Esto no significa dejar a la paciente sin efecto antifracturario, pues sabemos que su esqueleto "rezuma" alendronato, ni olvidarnos para siempre de su fragilidad ósea. El nuevo reto va a ser evitar unas vacaciones para la eternidad, saber monitorizar a la paciente hasta decidir el momento de una reincorporación terapéutica, que debería producirse siempre antes de que la paciente presente una nueva fractura por fragilidad.

Casado Burgos E

Servicio de Reumatología - Hospital Universitario Parc Taulí - Sabadell (Barcelona)

Correo electrónico: ecasado@tauli.cat

Bibliografía

1. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Malouf Sierra J. Caso clínico a debate: vacaciones terapéuticas, ¿sí o no? Rev Osteoporos Metab Miner 2014;6:63-9.
2. Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK, Black DM, et al. Fracture Intervention Trial Research Group. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and viceversa? J Bone Miner Res 2005;20:1216-22.
3. Shinkai I, Ohta Y. New drugs—reports of new drugs recently approved by the FDA. Alendronate. Bioorg Med Chem 1996;4:3-4.
4. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res 2000;15:721-39.
5. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. Osteoporos Int 2004;15:175-9.
6. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone den-

sity and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112:281-9.

7. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujuel P, Sung AH, Vena D, et al. CONDOR Collaborative Group. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res* 2011;90:439-44.
8. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305:783-9.

SR. DIRECTOR:

La duración óptima del tratamiento de la osteoporosis no está definida, a excepción de lo referido al uso de teriparatida cuya administración está limitada a dos años. Sabemos que para los restantes fármacos debe ser mayor, pero no conocemos bien en qué criterios podemos basarnos para decidirla. Sin duda, éstos han de incluir la persistencia de la indicación terapéutica, pero deben tener también en cuenta otros aspectos.

Es muy interesante el debate publicado a raíz de un caso clínico y publicado en esta Revista¹, por un lado por los doctores Sosa y cols., y por otro por el doctor Malouf. Se trata de valorar si continuar o no con un bifosfonato (BF) en una paciente después de 10 años de tratamiento.

En este trabajo analizan profundamente la aparición de efectos adversos con el tiempo de consumo de los BF. Por un lado, la aparición de osteonecrosis de maxilares (ONM), complicación poco frecuente cuyo riesgo no justifica el cese del tratamiento a largo plazo, y, por otro lado, la aparición de fracturas atípicas de fémur en estos pacientes, complicación cuya incidencia podría guardar relación con la duración del uso de los mismos.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó en 15 de abril de 2011 una nota informativa en la que recomienda que los pacientes tratados con BF sean evaluados periódicamente (particularmente después de los 5 primeros años). Como comenta el doctor Sosa, numerosos médicos han comenzado a retirar el tratamiento con BF a sus pacientes sin evaluar si dicha retirada es adecuada o no. Este hecho se traduce en la práctica en dejar sin protección terapéutica a un elevado número de enfermos con alto riesgo de fractura. Sabemos que, primero, la exposición a los BF aumenta la incidencia de fractura atípica de fémur; segundo, esta incidencia se incrementa con el tiempo de exposición al fármaco; y tercero, en cualquier caso, en enfermos con osteoporosis la incidencia de fractura atípica de fémur es muy baja comparada con la de las fracturas osteoporóticas.

La consideración de los trabajos anteriores permite deducir que el factor decisivo para decidir si un tratamiento con BF debe mantenerse o no lo constituye el riesgo de fractura osteoporótica que tiene el paciente en el momento en que se plantea la suspensión terapéutica. Si el riesgo es alto, el paciente no debe quedar sin tratamiento. Por el contrario, si el riesgo es bajo, el BF debe retirarse.

Se considera riesgo alto el que presenta un paciente que tiene una densidad mineral ósea (DMO) en cuello de fémur inferior a -2,5 T, o bien que cuenta con el antecedente de una fractura osteoporótica previa (vertebral o de cadera).

Esta actitud terapéutica ha quedado particularmente clara a partir varios trabajos de la literatura reciente^{2,3} y que ha recogido un trabajo publicado recientemente en la revista *American Journal of Medicine*⁴. En ella se clasifica a los pacientes en tres categorías: a) alto riesgo (índice T en cadera menor de -2,5; fractura previa de cadera o vertebral; tratamiento con dosis altas de corticoides); b) riesgo moderado (índice T en cadera mayor de -2,5; ausencia de fractura previa de cadera o vertebral); c) riesgo bajo (falta de criterios terapéuticos ya al comenzar el tratamiento; es decir: tratamiento improcedente desde el principio). En los primeros no se consideran justificado retirar el tratamiento, sino reevaluar periódicamente la indicación terapéutica. En los segundos se aconseja considerar la retirada temporal ("vacaciones terapéuticas") tras 3-5 años de tratamiento. En los terceros, lógicamente, debe suspenderse el tratamiento.

Estas recomendaciones las ha recogido la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) en un documento que asume los criterios anteriormente dichos añadiendo que, si por alguna razón se desea retirar el tratamiento con BF a un paciente que presenta todavía criterios de riesgo elevado de fractura osteoporótica, la actitud terapéutica no puede ser simplemente la de suspenderlo, sino la de sustituirlo por otro agente terapéutico que actúe de forma diferente⁵. En el caso clínico que nos atañe, la paciente presentaba, tras 10 años de tratamiento, osteoporosis en columna lumbar y un antecedente de fractura vertebral, por lo que se debe considerar como paciente de alto riesgo, y se debería continuar el tratamiento o cambiarlo por otro, ya que desconocemos la incidencia de las fracturas atípicas en los enfermos que llevan en tratamiento con BF más de diez años.

Díaz Curiel M

Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Madrid

Correo electrónico: mdcuriel@fdj.es

Bibliografía

1. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Malouf Sierra J. Caso clínico a debate: vacaciones terapéuticas, ¿sí o no? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014;6:63-9.
2. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis where do we go from here? *N Engl J Med* 2012;366:2048-51.
3. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis for whom and for how long? *N Engl J Med* 2012;366:2051-3.
4. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013;126:13-20.
5. Recomendaciones sobre la duración del tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos. Documento SEIOMM. <http://seiomm.org/uploads/documento/ce6f9119ad02fa45b488f745c633a4dc348188a1.pdf>.

SR. DIRECTOR:

Hemos leído con atención el caso clínico a debate sobre las vacaciones terapéuticas¹ en el que quedan claramente reflejadas las posiciones tanto a favor como en contra de la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos tras un periodo de 5-10 años para alendronato y quizás 3-6 tras zoledronato. Menos evidencias tenemos en relación con risedronato y aun menos sobre los riesgos y beneficios de mantener o no el tratamiento a partir de los 10 años², como plantea el caso a debate.

Probablemente mucha de la polémica que subyace en este asunto deriva de la falta de evidencias incontestables sobre la manera de proceder en un caso clínico como éste y sólo pueden comprenderse tras la aparición de raras complicaciones asociadas al tratamiento crónico con bisfosfonatos –y otros anti-catabólicos potentes– como la osteonecrosis de maxilares o las fracturas atípicas^{3,4}. Estas posibles complicaciones han causado el equivalente médico de la “alarma social” aunque su riesgo es realmente bajo comparado con los beneficios por la eficacia de estos fármacos cuando se utilizan en pacientes con riesgo real de fracturas osteoporóticas⁵.

Por lo tanto, como recoge el documento de recomendaciones de la SEIOMM⁶, parece claro el tipo de paciente que más se beneficia de continuar el tratamiento más allá de los 5 años, aunque no debemos olvidar que entre las mujeres tratadas 5 años con alendronato por osteoporosis y seguidas 5 años más sin tratamiento, aparecen nuevas fracturas en el 22% de los casos y, lo que es más relevante, la inmensa mayoría aparecerá durante el primer año sin que dispongamos de marcadores que nos ayuden a identificar a esas pacientes⁶.

Aunque escasas y discutibles metodológicamente, esas son las mejores evidencias del tratamiento hasta 10 años con bisfosfonatos. En cualquier caso es llamativa la preocupación de la comunidad médica en este asunto concreto si lo comparamos con otras terapias empleadas en otras patologías como por ejemplo la miopatía, diabetes, nefrotoxicidad, cataratas, deterioro cognitivo o disfunción eréctil, entre otras, asociadas raramente a las estatinas (aunque su beneficio sobre la mortalidad global y cardiovascular sigue siendo claro)⁷. Lo mismo puede decirse de los inhibidores de la bomba de protones que se han asociado a neumonía, infecciones por *clostridium difficile*, fracturas osteoporóticas, trombocitopenia, déficit de hierro, vitamina B12 y magnesio, rabdomiolisis y nefritis intersticial y que siguen siendo fármacos de amplio uso⁸.

Lo que pueda ocurrir en el balance riesgo-beneficio del tratamiento con bisfosfonatos más allá de 10 años recuerda una de las secuencias más conocidas de la película “Memorias de África”; la protagonista Karen Blixen, interpretada por Meryl Streep dice: “Cuando los descubridores del pasado llegaban al límite del mundo conocido y tenían miedo a seguir escribían: ¡Más allá hay dragones!” Hasta que dispongamos de pruebas de peso –y parece poco probable– podremos seguir discutiendo *ad infinitum*. Esperemos, al menos, disponer

pronto de alternativas terapéuticas que hayan probado ser eficaces en este contexto antes de que, como parece, dejemos de tratar por miedo a los dragones a cada vez más pacientes en riesgo.

Jódar Gimeno E

Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica - Hospital Universitario Quirón Madrid y Quirón San Camilo - Facultad de Ciencias de la Salud - Universidad Europea de Madrid
Correo electrónico: esteban.jodar@gmail.com

Bibliografía

1. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Malouf Sierra J. Caso clínico a debate: vacaciones terapéuticas, ¿sí o no? Rev Osteoporos Metab Miner 2014;6:63-9.
2. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis for whom and for how long? N Engl J Med 2012;366:2051-3.
3. Schilcher J, Koeppe V, Aspenberg P, Michaelsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. N Engl J Med 2014;371:974-6.
4. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, et al. CONDOR Collaborative Group. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. J Dent Res 2011;90:439-44.
5. Recomendaciones sobre la duración del tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos. Documento SEIOMM. <http://seiomm.org/uploads/documento/ce6f9119ad02fa45b488f745c633a4dc348188a1.pdf>.
6. Fracture prediction after 4 to 5 years of alendronate therapy: The FLEX study. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, et al. JAMA Internal Medicine 2014;174:1126-34.
7. Non-cardiovascular effects associated with statins. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. BMJ 2014;349:g3743.
8. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Expert Rev Clin Pharmacol 2013;6:443-51.

SR. DIRECTOR:

He leído el caso clínico a debate titulado “Vacaciones terapéuticas, ¿sí o no?” publicado recientemente¹ en esta Revista, y, después de reconocer la buena argumentación y amplia revisión bibliográfica de los ponentes, tanto a favor como en contra sobre seguir con el tratamiento o no, como clínico me atrevo a dar mi opinión sobre la pregunta planteada.

Centrémonos en el caso: se trata de una paciente en la que se inició el tratamiento a los 53 años por una fractura vertebral y una densidad mineral ósea (DMO) en rango de osteoporosis. Se corrigieron los factores de riesgo y se inició tratamiento con alendronato y vitamina D, lo cual me parece correcto. Dicho tratamiento se ha mantenido 10 años y ahora se valora si seguir o hacer las llamadas “vacaciones terapéuticas”. En cuanto al comentario de que la DMO de cadera no ha estado en rango de osteoporosis, hay que tener en cuenta que a los 53 años la pérdida ósea se produce sobre todo en columna vertebral; por ello, los estudios para valorar fracturas de cadera se

realizan en poblaciones de más edad, cuando empieza a aparecer dicha fractura^{2,3}.

La situación de la paciente a los 63 años tras 10 años de tratamiento con alendronato y vitamina D es la siguiente: no ha sufrido nuevas fracturas (el riesgo de fractura es mayor en el año siguiente a la aparición de la fractura); la DMO ha aumentado y actualmente presenta una T-score de -2,5, habiendo hecho un *plateau* en los 2 últimos años; y, por último, el marcador de resorción ósea ha descendido con el tratamiento.

Dado el efecto residual de los difosfonatos tras su suspensión⁴, y que los marcadores óseos pueden elevarse desde los 6 meses hasta el año y medio de suspenderlos según el tipo de difosfonato utilizado, en mi opinión, en esta paciente se puede suspender el alendronato y dejar el aporte de vitamina D necesario, ya que después de 10 años, no ha habido nuevas fracturas y la DMO ha aumentado hasta hacerse estable en los últimos 2 años. Por otra parte, sugeriría efectuar un nuevo control al año o año y medio para ver la evolución, y, según la situación clínica en este momento, valoraría si seguir con el descanso terapéutico o si se inicia tratamiento con el mismo fármaco o con otro diferente.

Torrijos Eslava A

Reumatólogo - Madrid

Correo electrónico: atenino13@gmail.com

Bibliografía

1. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ y Malouf Sierra J. Caso clínico a debate: vacaciones terapéuticas, ¿sí o no? Rev Osteoporos Metab Miner 2014;6:63-9.

2. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001;34:333-40.
3. Boonen S, Dejaeger E, Vanderschueren D, Venken K, Bogaerts A, Verschueren S, et al. Osteoporosis and osteoporotic fracture occurrence and prevention in the elderly: a geriatric perspective. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22:765-85.
4. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. Bone 2003;33:301-7.

RESPUESTA DE LOS AUTORES:

Hemos leído las diversas cartas al Director remitidas por los lectores, unos a favor, otros en contra, sobre el debate acerca de la conveniencia o no de las vacaciones terapéuticas. Este es un tema controvertido, sobre el que no disponemos de evidencia científica. De ahí la disparidad de opiniones, si bien es evidente que en todos los lectores que han escrito (al igual que en nosotros mismos) subyace, sobre todo, el temor a dañar al paciente de una manera u otra.

Creemos que el debate enriquece el conocimiento y en este sentido agradecemos a estos lectores que hayan manifestado sus opiniones, animando al resto a continuar esta línea de debate con cualquier tema publicado en la Revista.

Manuel Sosa Henríquez

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

Jorge Malouf Sierra

Normas de publicación: Información para los autores

1) INFORMACIÓN GENERAL. POLÍTICA EDITORIAL

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

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

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

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

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

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

2) ELABORACIÓN Y ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, disponibles en:

<http://www.icmje.org>, y enviarse por correo electrónico a la dirección romm@ibanezyplaza.com.

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

2.1. Carta de presentación

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

2.2. Manuscritos

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

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

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

2.3. Apartados de los manuscritos

2.3.1. Página del título y autores:

Constará de la siguiente información:

- El título, que debe describir adecuadamente el contenido del trabajo. Debe ser breve, claro e informativo. Se debe incluir el nombre completo y el primer apellido de los autores, o los dos apellidos separados o unidos mediante guión, dependiendo de cómo prefieran los autores que aparezcan en las publicaciones.

- El nombre del (los) departamento(s) o servicio(s) y la(s) institución(es) a los que el trabajo debe ser atribuido. No es necesario incluir el cargo académico o profesional de los autores. Constará el reconocimiento de cualquier beca o ayuda económica, así como la declaración de la existencia o no de conflictos de intereses de cada uno de los autores.

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

2.3.2. Resumen y palabras clave

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

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

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

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

2.3.3. Introducción

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

2.3.4. Material y métodos

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

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

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

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

2.3.5. Resultados

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

2.3.6. Discusión

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

2.3.7. Bibliografía

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

Al indicar las páginas inicial y final de una cita se deben mostrar en la página final sólo los dígitos que difieran de la página inicial (ejemplos: 23-9, y no 23-29; 247-51, y no 247-251). En todo momento deben seguirse las normas de los "Requerimientos Uniformes para Manuscritos Remitidos a Revistas Biomédicas", que pueden obtenerse en el New England Journal of Medicine

(N Engl J Med 1997;336:309-15) y que también están disponibles en <http://www.icmje.org/>.

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

Pueden consultarse las abreviaturas de las revistas más utilizadas en el siguiente enlace de la Caltech Library: <http://library.caltech.edu/reference/abbreviations>. Deben evitarse las referencias del estilo: "observaciones no publicadas", "comunicación personal" o similares. Los originales aceptados y no publicados en el momento de ser citados pueden incluirse como citas "En prensa".

2.3.8. Tablas

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

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

2.3.9. Figuras

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

3) PROCESO DE REVISIÓN DE LOS MANUSCRITOS

3.1. Recepción de manuscritos

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

3.2. Primera evaluación

El manuscrito será inicialmente evaluado por un miembro del Comité Editorial, quien valorará la adecuación

del mismo al contenido de la Revista, y realizará una primera evaluación sobre el cumplimiento de las normas de publicación por parte de los autores. En el caso de importante incumplimiento de las mismas, el manuscrito se devolverá a los autores antes de continuar con el proceso de revisión, solicitándoles que subsanen los errores detectados.

3.3. Revisión por pares

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

3.4. Duración del proceso de revisión

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

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

3.5. Avance on line

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

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

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

4) NORMAS ESPECÍFICAS DE CADA SECCIÓN

4.1. Originales

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

Deberán estructurarse en Introducción, Material y método, Resultados, Discusión y Bibliografía. Tendrán una extensión máxima de 16 páginas, y se admitirán hasta 5

tablas o figuras. No deberán sobrepasar las 40 citas bibliográficas. Incluirán un resumen estructurado de 250 palabras como máximo. Dicho resumen será organizado en los siguientes apartados: Fundamentos, Objetivos, Material y Método, Resultados y Conclusiones.

4.2. Notas clínicas

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

4.3. Originales breves

Se considerarán originales breves a aquellos trabajos clínicos o experimentales que por sus características especiales (número reducido de observaciones, trabajos de investigación con objetivo y resultados muy concretos, estudios epidemiológicos descriptivos, entre otros) no puedan ser publicados como originales propiamente dicho, pero sí en forma más abreviada. Estos trabajos deberán tener una extensión máxima de 5 páginas de texto, no debiendo sobrepasar las 10 referencias bibliográficas y sin aportar más de 3 ilustraciones (figuras, tablas o imágenes). El número máximo de firmantes no debe ser superior a seis. Su estructura será como la de los artículos originales, permitiéndose para el resumen un máximo de 150 palabras.

4.4. Imágenes de Osteología

En este apartado se admitirán imágenes (radiológicas, anatomopatológicas, clínicas, etc.), hasta un número máximo de 4, relacionadas con el campo de la Osteología, las cuales deben ser acompañadas de un texto explicativo cuya extensión máxima será de 2 páginas.

4.5. Cartas al Editor

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

4.6. Otras secciones

La Revista incluye otras secciones (Editoriales, Revisiones y Documentos o Artículos Especiales), las cuales serán encargadas por el Comité de Redacción.

Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas secciones deberán consultar previamente al Director de la Revista.

4.6.1. Revisiones

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

4.6.2. Editoriales

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

4.6.3. Documentos especiales

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

5) TRANSMISIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR

5.1. Garantías del autor y responsabilidad

Al enviar el trabajo por correo electrónico, el autor garantiza que todo el material que remite a la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral para su publicación es original, y que el mismo no ha sido publicado con anterioridad ni remitido simultáneamente a ninguna otra Revista para su publicación.

Asimismo, el autor garantiza que el trabajo que remite cumple la Ley de Protección de Datos y que ha obtenido el consentimiento previo y escrito de los pacientes o sus familiares para su publicación.

5.2. Cesión de derechos de explotación

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

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