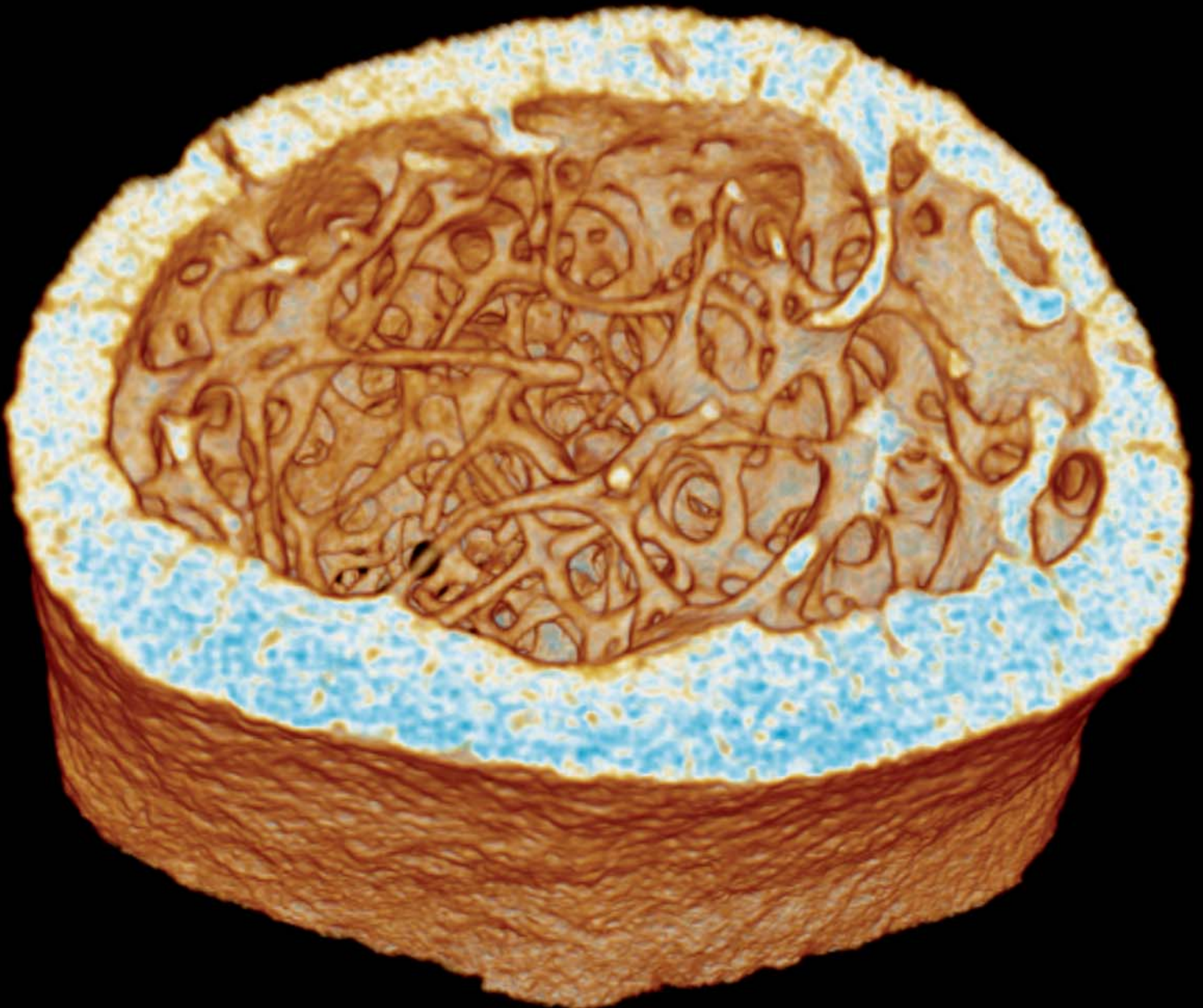
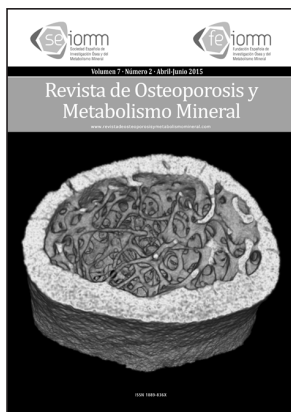


Volumen 7 · Número 2 · Abril-Junio 2015

# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

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





**Nuestra portada**  
Región submetafisaria  
de fémur de rata  
estudiada mediante  
microTAC

**Autores:**  
José A. Riancho y  
Diego Ferreño  
(Dep. Medicina  
Interna y Materiales,  
Universidad de  
Cantabria-IDIVAL,  
Santander)

*Director*

**Manuel Sosa Henríquez**

*Redactora Jefe*

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

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

*Presidente*

**Francesc Xavier Nogués Solán**

*Vicepresidente*

**José Manuel Olmos Martínez**

*Secretaria*

**Carmen Gómez Vaquero**

*Tesorera*

**Aranca Rodríguez de Cortazar**

*Vocal 1*

**Cristina Carbonell Abella**

*Vocal 2*

**Antonio Cano Sánchez**

Velázquez, 94 (1<sup>a</sup> planta)

28006 Madrid

Tel: +34-625 680 737

Fax: +34-917 817 020

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

<http://www.seiommm.org>

*Edición*



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

28003 Madrid

Tel. +34-915 538 297

e-mail: [correo@ibanezyplaza.com](mailto: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. 7 - Nº 2 - Abril-Junio 2015

- 47 EDITORIAL**  
**Fractura de cadera: ¿una oportunidad para tratar la osteoporosis?**  
Hernández Hernández JL
- 49 ORIGINALES**  
**Empleo de bisfosfonatos en mujeres postmenopáusicas con artritis reumatoide; resultados de un estudio multicéntrico**  
Naranjo A, Ojeda S, Hernández-Beriaín JA, Talaverano S, Nóvoa-Medina J, Álvarez F y grupo ToARCan
- 54 Prevención de fractura osteoporótica en España: uso de fármacos antes y después de una fractura de cadera**  
León Vázquez F, Bonis J, Bryant Cerezo V, Herrero Hernández S, Jamart Sánchez L, Díaz Holgado A
- 63 NOTAS CLÍNICAS**  
**Síndrome de Gitelman y condrocalcinosis. Revisión de un caso clínico**  
Rosselló Aubach LI, Vélez Cedeño VK, Montalà Palou N, Conde Seijas M, Palliso Folch F
- 67 Fractura de estrés en metatarsos: a propósito de dos casos**  
Del Río Martínez PS, Moreno García MS, Casorrán Berges MP, Baltanás Rubio P
- 71 REVISIÓN**  
**Vitamina D y esclerosis múltiple. Prevalencia de hipovitaminosis D**  
López Méndez P, Sosa Henríquez M

### NORMAS DE PUBLICACIÓN

*Pueden consultarse las normas de publicación en la web de la revista.*

Indexada en las siguientes bases de datos:  
Scielo, IBECs, SIIC Data Bases, embase, Redalyc, Open J-Gate, DOAJ, Free Medical Journal, Google Academic, Medes, Electronic Journals Library AZB, e-revistas, WorldCat, Latindex, EBSCOhost, MedicLatina, Dialnet, SafetyLit, Mosby's, Encare, Academic Keys.

Envío de originales: [romm@ibanezyplaza.com](mailto: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

### Dr. 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

### Dr. Carlos Mautalen

Profesor Consultor Titular de la Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Director de "Mautalen, Salud e Investigación". Buenos Aires. Argentina.

### Lilian I Plotkin. PhD

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

### Dr. 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 (FHOEMO). Madrid. España

### Dr. Adolfo Díez Pérez

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

### Dr. 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

### Dr. 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

### Dra. 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

Miguel Arias Paciencia

Emilia Aznar Villacampa

Chesús 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<sup>a</sup> Jesús Cancelo Hidalgo

Jorge Cannata Andía

Antonio Cano Sánchez

Cristina Carbonell Abella

Jordi Carbonell Abelló

Pedro Carpintero Benítez

Enrique Casado Burgos

Santos Castañeda Sanz

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 Herrero-Beaumont Cuenca

Esteban Jódar Gimeno

Pau Lluch Mezquida

M<sup>a</sup> Luisa Mariñoso Barba

Guillermo Martínez Díaz-Guerra

María Elena Martínez Rodríguez

Leonardo Mellivobsky Saldier

Manuel Mesa Ramos

Ana Monegal Brancos

Josefa Montoya García

María Jesús Moro Álvarez

Manuel Muñoz Torres

Laura Navarro Casado

Manuel Naves García

José Luis Neyro Bilbao

Xavier Nogués 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 Castañón

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

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. 7 - Nº 2 - April-June 2015

### 47 EDITORIAL

#### Hip fracture: an opportunity to treat osteoporosis?

Hernández Hernández JL

### 49 ORIGINAL ARTICLES

#### Use of bisphosphonates in postmenopausal women with rheumatoid arthritis; results of a multicentre study

Naranjo A, Ojeda S, Hernández-Beriaín JA, Talavera S, Nóvoa-Medina J, Álvarez F y grupo ToARcan

#### 54 Prevention of osteoporotic fracture in Spain: use of drugs before and after a hip fracture

León Vázquez F, Bonis J, Bryant Cerezo V, Herrero Hernández S, Jamart Sánchez L, Díaz Holgado A

### 63 CLINICAL NOTES

#### Gitelman syndrome and Chondrocalcinosis. A clinical case review

Roselló Aubach LI, Vélez Cedeño VK, Montalà Palou N, Conde Seijas M, Palliso Folch F

#### 67 Stress fracture in metatarsals: concerning two cases

Del Río Martínez PS, Moreno García MS, Casorrán Berges MP, Baltanás Rubio P

### 71 REVIEW

#### Vitamin D and multiple sclerosis. Prevalence of hypovitaminosis D

López Méndez P, Sosa Henríquez M

# Fractura de cadera: ¿una oportunidad para tratar la osteoporosis?

**Hernández Hernández JL**

Unidad de Metabolismo Óseo - Servicio de Medicina Interna - Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Santander - Universidad de Cantabria - RETICEF

Correspondencia: José L. Hernández - Unidad de Metabolismo Óseo - Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander (España)  
Correo electrónico: hernandezjluis@gmail.com

**L**a fractura de cadera es la complicación más grave de la osteoporosis, no sólo por la morbimortalidad que conlleva sino por los costes socio-sanitarios que genera<sup>1</sup>. Sin embargo, a pesar de este enorme impacto, en la práctica, la identificación y el tratamiento de la osteoporosis y el seguimiento adecuado de los individuos que han sufrido una fractura de cadera es muy irregular<sup>2</sup>.

En España, el uso de medicación antiosteoporótica, en general, y en el ámbito de la Atención Primaria en particular, es mayor en el grupo de mujeres con una media de edad de 65 años. Sin embargo, es mucho menor en aquéllas con edades más propensas a la fractura de cadera<sup>3,4</sup>. Además, a pesar de que el arsenal terapéutico de la osteoporosis se ha incrementado notablemente en la última década, el uso de fármacos antirresortivos u osteoformadores después de sufrir una fractura de cadera es bajo, e incluso, ha disminuido en países como los Estados Unidos<sup>5</sup>.

Las razones de este bajo empleo del tratamiento antiosteoporótico en los pacientes con fracturas por fragilidad son complejas y probablemente diferentes en los diversos sistemas de salud. No obstante, cabe señalar en primer lugar que, el conocimiento de la osteoporosis y del riesgo de fractura y de sus complicaciones, por parte de la población y del personal sanitario que atiende a estos pacientes, no siempre es el adecuado<sup>6</sup>. En segundo lugar, los efectos secundarios asociados al uso de los fármacos antirresortivos (osteonecrosis de maxilares, fracturas femorales atípicas, fibrilación auricular...) han podido jugar un papel, en los últimos años, en la decisión de iniciar un tratamiento antiosteoporótico<sup>7</sup>. Finalmente, una de las razones más importantes es la fragmentación del cuidado de estos pacientes en los diferentes ámbitos clínicos (Servicios de Urgencias, Traumatología y Cirugía Ortopédica, Reumatología, Medicina Interna, Geriátrica, Rehabilitación, Atención Primaria). De hecho, en los últimos años, se ha potenciado por parte de distintas sociedades médicas el desarrollo de unidades multidisciplinares de fractura. En esta

línea, un reciente trabajo, realizado en los Estados Unidos, ha evidenciado que este tipo de unidades serían coste-efectivas y derivarían en una reducción de nuevas fracturas en aquellos sujetos que han presentado una fractura de cadera<sup>8</sup>.

En este número de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, León Vázquez y cols.<sup>9</sup>, analizan la variación del tratamiento antiosteoporótico antes y después de sufrir una fractura de cadera, a través de la revisión de la base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP), durante los años 2005 a 2010. Aunque con las limitaciones que representan los registros clínicos y las señaladas por los autores, observaron que cerca de una cuarta parte de los sujetos que sufrieron una fractura de cadera por fragilidad, recibían algún fármaco antiosteoporótico en el año previo a la fractura (de hecho solamente el 15% tenía registrado un diagnóstico de osteoporosis). Aproximadamente la mitad de los medicamentos prescritos eran bisfosfonatos, seguidos de la calcitonina (12%), siendo el uso de teriparatida cercano al 2% (no se registró ningún paciente tratado con denosumab dado que no estaba aún comercializado). En conjunto, representa una cifra llamativa, que incluso podría ser más baja, puesto que sólo se consideró como paciente tratado aquel al que se le habían cumplimentado al menos dos recetas de alguno de estos agentes o una única prescripción si se había realizado en los últimos 6 meses. En este sentido, tampoco se pudo obtener información sobre las dosis o el tiempo de exposición al fármaco. Además, no se analizó ni la persistencia ni la adherencia al tratamiento.

En el caso de la prescripción de tratamiento antiosteoporótico tras la fractura de cadera, solamente se evidenció un discreto incremento en la misma (39% de los pacientes). Un tercio de los pacientes fracturados recibieron suplementos de calcio y/o vitamina D, mientras que, globalmente, la prescripción de algún fármaco antirresortivo con eficacia en la cadera (bisfosfonatos y ranelato de estroncio) fue de cerca del 25% (principalmen-

te alendronato y risedronato, en un 20% de los casos). La prescripción de teriparatida tras la fractura, fue muy baja (2%). El predictor más fuertemente asociado con recibir un tratamiento antiosteoporótico tras la fractura de cadera fue el sexo femenino (OR: 2,4), seguido de tener un diagnóstico previo de osteoporosis (OR: 1,61). Es de notar que en este trabajo se consideraron todos aquellos fármacos prescritos dentro del año posterior a la fractura y no se especificó el momento en el que se inició su consumo, ni la dosis, ni la persistencia o la adherencia a los tratamientos pautados. Dado que se trata de un registro en el ámbito de la Atención Primaria tampoco constan datos sobre la prescripción de ácido zoledrónico.

Por tanto, aun con las limitaciones señaladas, estos datos del registro BIFAP no hacen sino constatar, entre otros, el bajo uso de fármacos antiosteoporóticos tras una fractura por fragilidad, en concreto, la fractura de cadera. En este sentido, los registros clínicos en pacientes con osteoporosis, como el registro OSTEOMED del Grupo de Trabajo de Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna, pueden ser herramientas útiles para identificar áreas de mejora en el manejo de esta enfermedad y de sus complicaciones.

De acuerdo con lo expuesto, las sociedades científicas y los clínicos implicados, debemos aunar esfuerzos para identificar, valorar adecuadamente y ofrecer un estrecho seguimiento a los pacientes con osteoporosis y fracturas por fragilidad, a fin de mejorar su riesgo de nuevas fracturas, su calidad de vida y ser eficientes para los sistemas de salud. La formación de unidades clínicas multidisciplinarias de fractura posiblemente pueda contribuir a mejorar el abordaje de estos pacientes, en especial, a asegurar un adecuado tratamiento de la osteoporosis tras una fractura de cadera.

## Bibliografía

1. Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2006;17:464-70.
2. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, Harrington JT, McKinney RE Jr, McLellan A, et al. ASBMR Task Force on Secondary Fracture Prevention. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res* 2012;27:2039-46.
3. De Felipe R, Cáceres C, Cimas M, Dávila G, Fernández S, Ruiz T. Características clínicas de los pacientes con tratamiento para la osteoporosis en un centro de Atención Primaria: ¿a quién tratamos en nuestras consultas? *Aten Primaria* 2010;42:559-63.
4. Martínez Laguna D, Sancho Almela F, Cano Collado E, Gardeñes Morón JM, Morro i Pla J, Cos Claramunt FX. Uso adecuado en Atención Primaria de los fármacos antirresortivos frente a la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:77-83.
5. Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, McMorrow D, Lane JM, Krohn KD. Osteoporosis medication use after hip fracture in U.S. patients between 2002 and 2011. *J Bone Miner Res* 2014;29:1929-37.
6. Beaton DE, Dyer S, Jiang D, Sujic R, Slater M, Sale JE, et al. Osteoporosis Fracture Clinic Screening Program Evaluation Team. Factors influencing the pharmacological management of osteoporosis after fragility fracture: results from the Ontario Osteoporosis Strategy's fracture clinic screening program. *Osteoporos Int* 2014;25:289-96.
7. Reyes C, Hitz M, Prieto-Alhambra D, Abrahamsen B. Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. *J Cell Biochem* 2015. doi: 10.1002/jcb.25266.
8. Solomon DH, Patrick AR, Schousboe J, Losina E. potential economic benefits of improved postfracture care: a cost-effectiveness analysis of a fracture liaison service in the US health-care system. *J Bone Miner Res* 2014;29:1667-74.
9. León Vázquez F, Bonis J, Bryant Cerezo V, Herrero Hernández S, Jamart Sánchez L, Díaz Holgado A. Prevención de la fractura osteoporótica en España: uso de fármacos antes y después de una fractura de cadera. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2015;7(2):54-62.

Naranjo A<sup>1</sup>, Ojeda S<sup>1</sup>, Hernández-Beriaín JA<sup>2</sup>, Talaverano S<sup>3</sup>, Nóvoa-Medina J<sup>2</sup>, Álvarez F<sup>4</sup> y grupo ToARCan

1 Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

2 Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria

3 Hospital Dr. Molina Orosa - Lanzarote

4 Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria - Tenerife

## Empleo de bisfosfonatos en mujeres postmenopáusicas con artritis reumatoide; resultados de un estudio multicéntrico

Correspondencia: Antonio Naranjo - c/Barranco de la Ballena, s/n - 35010 Las Palmas de Gran Canaria - Las Palmas (España)

Correo electrónico: anarher@gobiernodecanarias.org

Fecha de recepción: 13/04/2015

Fecha de aceptación: 11/06/2015

### Resumen

**Objetivos:** El objetivo del estudio fue analizar el empleo de bisfosfonatos en mujeres con artritis reumatoide (AR) de las Islas Canarias.

**Material y métodos:** Estudio observacional multicéntrico en el que se incluyeron mujeres con una edad igual o superior a 50 años. En una única visita se recogieron variables demográficas y de la AR, antecedente de fractura por fragilidad, uso de corticoides, realización de densitometría ósea (DXA) y tratamiento actual con bisfosfonatos. Se empleó una herramienta FRAX® simplificada y se aplicó la recomendación de profilaxis de osteoporosis por corticoides del *American College of Rheumatology* (ACR).

**Resultados:** Se incluyeron 192 mujeres con edad promedio de 62 años. Un total de 91 (48%) pacientes recibían corticoides; 17 de ellas (9%) habían sufrido fractura; a 123 se les había realizado DXA (66%); y 52 (28%) tomaban bisfosfonatos (el 70% de las pacientes con osteoporosis o fractura y el 45% de aquellas con criterios de profilaxis de osteoporosis por corticoides). Los factores asociados de manera significativa con el empleo de bisfosfonatos fueron la edad, la duración de la enfermedad, el cuestionario de capacidad funcional HAQ, el riesgo de fractura determinado por FRAX®, el tratamiento con corticoides, el antecedente de fractura y la realización previa de DXA. En el estudio multivariante sólo se asociaron de manera significativa la DXA ( $p=0,03$ ) y el antecedente de fractura ( $p=0,02$ ).

**Conclusiones:** En las mujeres postmenopáusicas con AR de las Islas Canarias la prescripción de bisfosfonatos podría adecuarse mejor a las guías, especialmente en pacientes que reciben tratamiento con corticoides.

**Palabras clave:** *artritis reumatoide, osteoporosis, fractura, bisfosfonatos, densitometría ósea.*

## Use of bisphosphonates in postmenopausal women with rheumatoid arthritis; results of a multicentre study

### Summary

**Objective:** The objective of this study was to analyse the use of bisphosphonates in women with rheumatoid arthritis (RA) in the Canary Islands.

**Material and methods:** This multicentre observational study included women aged 50 years or over. At a single visit, demographic variables and those relating to the RA, history of fragility fractures, use of corticoids, performance of bone densitometry (DXA) and current treatment with bisphosphonates were recorded. The simplified FRAX<sup>®</sup> tool was used and the recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) for the prophylaxis of osteoporosis with corticoids were applied.

**Results:** 192 women were included, with an average age of 62 years. A total of 91 (48%) patients were receiving corticoids; 17 of these (9%) had suffered a fracture; 123 (66%) had had a DXA; and 52 (28%) were taking bisphosphonates (70% of the patients with osteoporosis or fracture and 45% of those with criteria for prophylactic use of corticoids for osteoporosis). Those factors having a significant association with the use of bisphosphonates were age, duration of the disease, the HAQ functional capacity questionnaire, the risk of fracture determined by FRAX<sup>®</sup>, treatment with corticoids, history of fracture and the previous performance of DXA. In the multivariate study only the DXA ( $p=0.03$ ) and history of fracture ( $p=0.02$ ) were significantly associated.

**Conclusions:** In postmenopausal women from the Canary Islands with RA the prescription of bisphosphonates could conform better to the guidelines, especially in patients receiving treatment with corticoids.

**Key words:** *rheumatoid arthritis, osteoporosis, fracture, bisphosphonates, bone densitometry.*

### Introducción

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen un incremento del riesgo de osteoporosis (OP) y de fractura. La prevalencia de osteoporosis en la AR se sitúa entre el 17% y el 32% en columna y entre el 15% y el 36% en cadera<sup>1,2</sup>. Además de los factores de riesgo clásicos, la propia enfermedad y el empleo de corticoides se consideran factores independientes de riesgo de fractura, tal y como viene recogido en la herramienta FRAX<sup>®</sup>. En el seguimiento clínico del paciente con AR, el reumatólogo tiene en cuenta las guías de manejo de la OP<sup>4,5</sup>, así como las guías de profilaxis de osteoporosis inducida por corticoides<sup>6,7</sup>.

El presente estudio analiza el empleo de bisfosfonatos en mujeres postmenopáusicas con AR en la práctica clínica.

### Material y métodos

Se realizó un estudio observacional multicéntrico llevado a cabo en 5 hospitales de las Islas Canarias (4 hospitales universitarios y 1 hospital comarcal), incluyendo pacientes consecutivos atendidos en Reumatología. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, y las pacientes dieron el consentimiento por escrito. Los criterios de inclusión fueron: mujeres con 50 o más años atendidas en consulta con el diagnóstico de AR (criterios 1997 y/o 2010). Criterio de exclusión fue que la artritis fuera de menos de 6 meses de evolución.

La recogida de los datos se realizó en una única visita por el médico que atiende regularmente al paciente. Así, los datos recogidos fueron los siguientes: edad del paciente, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, presencia o no de factor reumatoide, manifestaciones extraarticula-

res, enfermedad erosiva, realización de DXA, antecedentes de fractura por fragilidad después de los 50 años, toma de corticoides, duración y dosis, y tratamiento con bisfosfonatos. Asimismo se recogieron tratamientos modificadores de enfermedad (FAME) y biológicos en la visita actual. El paciente cumplimentó el cuestionario de capacidad funcional *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)<sup>8</sup>. Se cuantificó el riesgo de fractura mediante un FRAX<sup>®</sup> simplificado empleando la edad, el sexo, el hábito tabáquico, el antecedente de fractura por fragilidad después de los 50 años, la AR y el uso de corticoides. La razón de emplear un índice FRAX<sup>®</sup> simplificado fue el no disponer de todos los datos necesarios, como el antecedente familiar de fractura de cadera en progenitores, ingesta de alcohol o menopausia precoz. Se estableció peso y talla de 60 y 160 a fin de obtener un IMC de 23,4 para todas las pacientes.

Se analizó el porcentaje de pacientes en tratamiento con bisfosfonatos y se aplicaron los criterios del ACR de la profilaxis de la osteoporosis inducida por corticoides<sup>7</sup>; brevemente, son candidatas a bisfosfonatos todas las mujeres postmenopáusicas o mayores de 50 años con AR y corticoides, excepto las que presentan un riesgo de fractura mayor por FRAX<sup>®</sup> menor del 10% y además una dosis menor de 7,5 mg/d de prednisona, y que no presenten osteoporosis por DXA ni historia de fractura por fragilidad.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con pruebas paramétricas y no paramétricas para comparación de grupos. Las diferencias entre hospitales se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher. Para analizar los factores asociados al empleo de bisfosfonatos se empleó un modelo multivariante de regresión múltiple con aquellos

parámetros con significación estadística en el análisis bivariable. Se empleó el SPSS (*Statistical Package for Social Sciences* versión 15.0) y la significación estadística se situó en  $p < 0,05$ .

## Resultados

El trabajo de campo se realizó entre marzo de 2013 y marzo de 2014. Se incluyeron 192 mujeres cuyas características se exponen en la tabla 1.

Recibía corticoides en la visita el 48% de las pacientes, con dosis promedio de 6 mg de prednisona (desviación estándar -DE-, 2,8 mg); el 27% del total tomaba  $\geq 5$  mg y al menos durante 3 meses.

El riesgo promedio de fractura, medido por FRAX® en 185 pacientes, fue  $8,2 \pm 7,3\%$  para fractura mayor y  $3,5 \pm 5\%$  para fractura de cadera. En 149 pacientes (77%), el riesgo de fractura mayor fue menor del 10%, en 23 pacientes (12%) se situó entre el 10% y el 20%, mientras que en 20 pacientes (10%) fue superior al 20%. El riesgo de fractura de cadera fue mayor del 3% en 46 pacientes (24%).

Se había realizado la DXA al 66% de las pacientes con un rango por hospitales del 36% al 87% ( $p < 0,001$ ), siendo el resultado de osteoporosis en el 26%, baja masa ósea en el 49% y normal en el 24%. En comparación con las pacientes que no tenían DXA, las pacientes sometidas a la prueba tenían con mayor frecuencia un riesgo de fractura mayor  $> 20\%$  (3% vs. 12%;  $p = 0,04$ ).

En la visita actual recibía bisfosfonatos el 28%, con un rango del 14% al 39% por hospitales ( $p = 0,09$ ). En la tabla 2 se expone la distribución de las pacientes en tratamiento con y sin bisfosfonatos y los factores asociados.

Tomaban bisfosfonatos 33 de los 88 pacientes (37%) en tratamiento con corticoides. Cumplían criterio ACR para profilaxis de la OP por corticoides 44 pacientes, de las cuales estaban con bisfosfonatos 20 pacientes (45%). Recibían bisfosfonatos 21 de los 30 casos (70%) con osteoporosis por DXA y 12 de los 17 casos (70%) con fractura previa. En 9 pacientes se daba más de una de dichas condiciones.

Se observó una asociación significativa del tratamiento con bisfosfonatos con la edad, la duración de la enfermedad, la discapacidad medida por HAQ, el riesgo de fractura medido por FRAX®, el antecedente de fractura por fragilidad (OR 9,86; IC 95%: 9,26-10,47), el tratamiento con corticoides (OR 2,49; IC 95% 2,15-2,83) y la realización de DXA (OR 9,59; IC 95%: 9,04-10,14) (Tabla 2). En el estudio multivariante, en el que la variable dependiente fue el empleo de bisfosfonatos, sólo fueron significativos la DXA ( $p = 0,03$ ) y el antecedente de fractura ( $p = 0,02$ ).

## Discusión

El estudio multicéntrico que presentamos es una fotografía de la práctica real del abordaje de la osteoporosis en pacientes con AR en seguimiento por el reumatólogo. Se observa una significativa diferencia en la solicitud de DXA entre hospitales, siendo menos marcada la diferencia en el empleo de bisfosfonatos. La solicitud de DXA es más frecuente en pacientes de mayor riesgo de fractura, hecho comunicado en un estudio con mujeres japonesas con AR<sup>9</sup>. El uso de

bisfosfonatos en nuestro estudio se asoció a la realización de DXA y al antecedente de fractura, pero no al riesgo determinado por el FRAX® ni al empleo de corticoides tras el análisis multivariante. Así, algo menos de la mitad de las pacientes con criterio de profilaxis de la osteoporosis por corticoides estaba con un bisfosfonato, cifra similar a la comunicada en un estudio norteamericano<sup>10</sup>. La guía de la Sociedad Española de Medicina Interna establece tratamiento como profilaxis de la osteoporosis inducida por corticoides en mujeres postmenopáusicas si van a recibir o están recibiendo  $> 5$  mg/día de prednisona o equivalente durante más de 3 meses<sup>6</sup>. Por su parte, el consenso de la Sociedad Española de Reumatología aconseja medidas preventivas a los pacientes que vayan a tomar dosis equivalentes a  $\geq 5$  mg/día de prednisona durante más de 3 meses, reservando el tratamiento farmacológico para los pacientes con algún factor de riesgo<sup>4</sup>. Ambos consensos no son específicos para pacientes con AR.

En el estudio CANAL se incluyeron mujeres postmenopáusicas de Atención Primaria con edad media de 63 años remitidas a DXA, el FRAX® promedio para fractura mayor fue 6,1% en el subgrupo de Canarias<sup>11</sup>, mientras que en el presente estudio con AR el FRAX® promedio fue 8,2%. El porcentaje de mujeres tratadas en el grupo canario del estudio CANAL fue del 28%, exactamente el mismo que las pacientes con AR del presente estudio, a pesar de que el riesgo de fractura en la AR es mayor. Los resultados de nuestro trabajo sugieren que en ausencia de DXA, la prescripción de bisfosfonatos en la AR no es la adecuada al no valorarse como debiera el riesgo de fractura ni la toma de corticoides. Dos estudios han analizado la prescripción de tratamiento para la osteoporosis en mujeres de todas las edades con AR, oscilando entre el 22 y el 32%<sup>12,13</sup>. Un estudio japonés con 3.970 pacientes con AR encontró que sólo el 44% de aquellos con alto riesgo tenía prescrito un bisfosfonato<sup>9</sup>, cifra similar a la del estudio norteamericano CORRONA<sup>13</sup>, así como a la de nuestro estudio, donde el 50% de las mujeres con FRAX superior al 10% recibían bisfosfonatos.

El presente estudio tiene varias limitaciones: no se recogieron todos los factores de riesgo de fractura, tales como fractura de cadera de los progenitores, alcohol, bajo peso, menopausia precoz u otras causas de osteoporosis secundaria. Además, el riesgo de fractura calculado con la herramienta FRAX® es una simplificación del original; se ha comunicado que otras herramientas más simples predicen el riesgo de fractura de manera similar al FRAX®<sup>14</sup>. En cualquier caso, esta herramienta simplificada pudiera errar siempre por infraestimación el riesgo de fractura. Por otro lado, consideramos relevante de nuestro estudio el hecho de que representa una muestra significativa de pacientes de 5 hospitales atendidos en la práctica clínica real.

En conclusión, en las pacientes con AR mayores de 50 años de las Islas Canarias la prescripción de bisfosfonatos por los reumatólogos presenta áreas de mejora, especialmente en la valoración del riesgo de fractura y en la profilaxis de la osteoporosis inducida por corticoides.



Tabla 1. Características de las pacientes incluidas. Los datos se expresan como n (%), salvo otra indicación

		<b>N válido</b>
Edad media, años: media (DE)	62 (8)	192
Duración media de la enfermedad, años: media (DE)	11 (8)	192
Factor reumatoide positivo	156 (81)	192
AR erosiva	97 (54)	178
HAQ: media (DE)	0,96 (0,7)	188
Manifestaciones extraarticulares (*)	31 (17)	182
Artritis en remisión por DAS28 (**)	72 (37)	172
Tratamiento con FAME (***)	179 (93)	192
Tratamiento con biológicos	61 (31)	192
Tratamiento con corticoides	91 (48)	188
Fumadoras actuales	24 (12)	188
Fractura por fragilidad después de los 50 años	17 (9)	183
Densitometría ósea realizada	123 (66)	185
Tratamiento con bisfosfonatos	52 (28)	186

(\*) Fibrosis pulmonar o vasculitis o Síndrome de Sjögren o nódulos reumatoides.

(\*\*) *Disease activity index* <2,6.

(\*\*\*) Fármacos modificadores de enfermedad.

Tabla 2. Comparativa de dos grupos de pacientes en función del tratamiento con bisfosfonatos

	<b>Grupo con bisfosfonatos N=52</b>	<b>Grupo sin bisfosfonatos N=134</b>	<b>p</b>
Edad, media (DE)	65,7 (8)	60,7 (7)	<0,001
Duración de la enfermedad, años, media (DE)	14 (9)	10 (8)	0,02
AR erosiva, N (%)	35 (67)	65 (48)	0,06
HAQ, media (DE)	1,23 (0,7)	0,84 (0,6)	0,001
FRAX® fractura mayor, media (DE)	12,0 (9)	6,4 (6)	<0,001
FRAX® fractura de cadera, media (DE)	5,9 (6)	2,4 (4)	<0,001
Tratamiento con corticoides, N (%)	33 (63)	55 (41)	0,04
Densitometría ósea realizada, N (%)	48 (92)	74 (55)	<0,001
Fractura por fragilidad, N (%)	12 (23)	4 (3)	<0,001

**Agradecimientos:** A Carmen Alonso, por tareas administrativas, y a Teresa Guzmán por el apoyo logístico.

**Financiación:** Este estudio cuenta con una beca de AbbVie (ACA-SPAI-12-17). AbbVie no ha participado en la redacción del resumen o de la decisión de enviarlo.

**Grupo ToARCan (Tratamiento por objetivo de la artritis reumatoide en Canarias):** Antonio Naranjo, Félix Francisco, Soledad Ojeda, Juan Carlos Quevedo, Carlos Rodríguez-Lozano, Laura Cáceres (Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín); José Ángel Hernández-Beriaín, Javier Nóvoa-Medina, Sergio Machín, (Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria); Sigrid Talaverano, José Adán Martín (Hospital Dr. Molina Orosa, Lanzarote); Esmeralda Delgado, Elisa Trujillo, Beatriz-Rodríguez Lozano, Lorena Expósito, María Vanesa Hernández (Hospital Universitario de Canarias, Tenerife); Fátima Álvarez, Laura Magdalena Armas (Hospital Universitario NS Candelaria, Tenerife).

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

### Bibliografía

- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis-results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 2000;43:522-30.
- Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2582-9.
- Disponibile en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp> [consultado 2 de septiembre de 2014].
- 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.
- Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010. National Osteoporosis Foundation.
- Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, Gonzalez Macias J, Farrerons Minguella J, et al. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Rev Clin Esp* 2008;208:33-45.
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-26.
- Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993;20:2116-22.
- Furuya T, Hosoi T, Saito S, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, et al. Fracture risk assessment and osteoporosis treatment disparities in 3,970 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30:1105-11.
- Watt J, Thompson A, Le Riche N, Pope J. There is still a care gap in osteoporosis management for patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:347-51.
- 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 tratamiento recomendado en los consensos (estudio CANAL). *Reumatol Clin* 2013;9:269-73.
- Heberlein I, Demary W, Bloching H, Braun J, Buttgereit F, Dreher R, et al. Prophylaxis and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (ORA study). *Z Rheumatol* 2011;70:793-8.
- Coulson KA, Reed G, Gilliam BE, Kremer JM, Pepmueller PH. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the consortium of rheumatology researchers of north america (CORRONA) registry. *J Clin Rheumatol* 2009;15:155-60.
- Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmborg JV, Bech M, Hermann AP, et al. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone* 2013;56:16-22.

**León Vázquez F<sup>1</sup>, Bonis J<sup>2</sup>, Bryant Cerezo V<sup>2</sup>, Herrero Hernández S<sup>3</sup>, Jamart Sánchez L<sup>3</sup>, Díaz Holgado A<sup>4</sup>**

1 Centro de Salud Universitario San Juan de la Cruz - Dirección Asistencial Noroeste - Gerencia de Atención Primaria - Servicio Madrileño de Salud - Pozuelo de Alarcón (Madrid)

2 BIFAP - Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria - División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Madrid

3 Servicio de Farmacia Atención Primaria - Dirección Asistencial Noroeste - Gerencia de Atención Primaria - Servicio Madrileño de Salud - Majadahonda (Madrid)

4 Dirección Técnica de Sistemas de Información Sanitaria - Gerencia Adjunta de Planificación y Calidad - Servicio Madrileño de Salud - Madrid

# Prevención de fractura osteoporótica en España: uso de fármacos antes y después de una fractura de cadera

Correspondencia: Fernando León Vázquez - Centro de Salud Universitario San Juan de la Cruz - Camino de Alcorcón, 8 - 28224 Pozuelo de Alarcón - Madrid (España)  
Correo electrónico: fleonvaz@gmail.com

Fecha de recepción: 04/04/2015

Fecha de aceptación: 07/07/2015

## Resumen

**Introducción:** El tratamiento de la osteoporosis se orienta a prevenir la fractura por fragilidad, siendo la fractura de cadera la que más morbilidad y mortalidad produce. La existencia de una fractura previa es un importante predictor para una nueva fractura.

**Objetivo:** Pretendemos analizar cómo varía el tratamiento de la osteoporosis antes y después de una fractura de cadera.

**Material y métodos:** A partir de las 4.126.030 historias clínicas de la Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) 2011 de toda España, se obtuvo información de pacientes con una primera fractura de cadera registrada entre 2005-2011, con seguimiento anterior y posterior de al menos un año. Analizamos el tratamiento previo y posterior para la osteoporosis (incluyendo suplementos de calcio y vitamina D).

**Resultados:** Sufrieron una fractura de cadera 2.763 pacientes mayores de 60 años (media 81 años), de los que el 81,6% eran mujeres. Antes de la fractura, el 26,5% (intervalo de confianza [IC] 95%: 24,8-28,1%) habían recibido algún tratamiento antiosteoporótico, de los que el 12,2%, (IC 95%: 11,0-13,5%) era bisfosfonatos. Tras la fractura lo recibieron un 38,6% (IC 95%: 36,8-40,4%), fueron tratados con bisfosfonato 20,4% (IC 95%: 18,9-22%). Los factores asociados a iniciar un tratamiento tras la fractura fueron ser mujer, más joven y con diagnóstico previo de osteoporosis.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes estudiados no estaban recibiendo tratamiento preventivo antes de su fractura de cadera. Tras ella, aumentó modestamente la prescripción. Los fármacos más frecuentemente añadidos fueron calcio, vitamina D y bisfosfonatos.

**Palabras clave:** osteoporosis, fractura de cadera, prevención secundaria.

## Prevention of osteoporotic fracture in Spain: use of drugs before and after a hip fracture

### Summary

**Introduction:** Treatment of osteoporosis is focussed on the prevention fragility fractures, fractures of the hip being those which produce the highest rates of morbidity and mortality. The existence of a previous fracture is an important predictor of a new fracture.

**Objective:** we intend to analyse how treatment for osteoporosis varies before and after a hip fracture.

**Material and methods:** Using the 4,126,030 clinical records in the database for pharmaco-epidemiological research in primary care (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria [BIFAP]) 2011 for the whole of Spain, information was obtained regarding patients who had a first hip fracture recorded between 2005-2011, having been monitored for at least a year before and after. We analyse the previous and subsequent treatment for osteoporosis (including calcium and vitamin D supplements).

**Results:** 2,763 patients over 60 years of age (average 81 years) had suffered a hip fracture, of whom 81.6% were women. Before the fracture 26.5% (95% confidence interval [CI]: 24.8-28.1%) had received some antiosteoporotic treatment, of which 12% (95% CI: 11.0-13.5%), were bisphosphonates. 38.6% (95%CI: 36.8-40.4%) received treatment after the fracture, 20.4% (95%: 18.9-22%) treated with bisphosphonates. The factors associated with the initiation of treatment after the fracture were being a woman, being younger and having a previous diagnosis of osteoporosis.

**Conclusions:** Most of the patients studied were not receiving preventative treatment before their hip fracture. After the fracture the prescription of treatment increased a little. The drugs most commonly added were calcium, vitamin D and bisphosphonates.

**Key words:** *osteoporosis, hip fracture, secondary prevention.*

### Introducción

La osteoporosis es un trastorno óseo caracterizado por un déficit tanto en la densidad mineral (cantidad) como en la arquitectura (calidad) óseas, que ocasionan una menor resistencia ósea, mayor fragilidad y mayor riesgo de fracturas ante pequeños traumatismos (fracturas por fragilidad o fractura osteoporótica)<sup>1</sup>. Conforme a los criterios densitométricos propuestos en 1994 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>2</sup>, en España la prevalencia de osteoporosis se sitúa en torno al 26% de las mujeres a partir de los 50 años, aumentando con la edad<sup>3</sup>.

Entre las fracturas osteoporóticas, las vertebrales son las de mayor incidencia junto con las de radio, generando una importante morbilidad, aunque escasa mortalidad. Pero son las fracturas de cadera, de aparición más tardía, las que más mortalidad presentan<sup>4</sup>, además de generar mayor dependencia y gasto sanitario. En un tercio de los casos el paciente ya había presentado una fractura previa por fragilidad, incluso un 21% en la otra cadera<sup>5</sup>. La fractura previa por fragilidad es, junto con la edad, el factor de riesgo más importante para sufrir una nueva fractura osteoporótica. La aparición de una fractura de cadera por un traumatismo de baja intensidad en edades avanzadas permite establecer con un altísimo grado de sospecha el diagnóstico de osteoporosis establecida, haciéndose innecesario el uso de otras medidas diagnósticas confirmatorias como la densitometría<sup>6</sup>.

Actualmente se utilizan diversos fármacos para la prevención de las fracturas osteoporóticas, como los bisfosfonatos (alendronato, risedronato,

etidronato, ibandronato y zoledronato), ranelato de estroncio (que recientemente ha visto limitada su autorización de uso), moduladores de los receptores estrogénicos (raloxifeno y bazedoxifeno), denosumab, teriparatida y parathormona. En el pasado se utilizaron también las terapias hormonales sustitutivas o la calcitonina, hoy en desuso por la existencia de alternativas más seguras y eficaces. También se aconsejaba el uso de suplementos de calcio<sup>7</sup> y vitamina D<sup>8</sup>, asociados o no a los fármacos antes enunciados, a los que se atribuyeron mejorías en la densidad mineral ósea, cuya eficacia para prevenir fracturas está actualmente en entredicho cuando se usan sin asociar a otros fármacos<sup>9</sup>.

El objetivo principal de este estudio fue analizar, en el ámbito de la Atención Primaria, la prevalencia de uso de fármacos para el tratamiento o prevención de la osteoporosis antes y después de una primera fractura de cadera de etiología osteoporótica. El objetivo secundario fue analizar los posibles factores asociados a la decisión de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos tras la fractura en pacientes que no los tomaban previamente.

### Material y métodos

El estudio se realizó en la base de datos BIFAP (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria) 2011, que incluye información anonimizada de las historias clínicas de 4.126.030 pacientes (con una media de seguimiento de 4,8 años por paciente), registrada por 2.239 médicos de familia y pediatras de atención primaria de toda España<sup>10</sup>.

La historia clínica informatizada de cada paciente se compone de episodios, cada uno de los cuales tiene un diagnóstico asociado, codificado según el sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades en Atención Primaria (CIAP)<sup>11</sup>. Cada receta emitida al paciente está asociada a un episodio CIAP concreto.

Se realizó un estudio con diseño trasversal de utilización de medicamentos para la osteoporosis antes y después de un primer episodio de fractura. Se incluyeron los pacientes mayores de 60 años con un primer registro de fractura de cadera codificado como CIAP L75 en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2005 y el 1 de enero de 2011, y con al menos un año de información registrada anterior y posterior a la fecha de la fractura. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de cáncer y de enfermedad de Paget.

Para cada paciente seleccionado se recuperó de la historia clínica el sexo, la edad en el momento de la fractura, la fecha de la fractura de cadera y la presencia de diagnósticos previos codificados mediante el código CIAP correspondientes a posibles contraindicaciones absolutas o relativas para el uso de bisfosfonatos (Anexo 1), así como la presencia de episodios previos de diabetes *mellitus* tipo 1, artritis reumatoide, hipertiroidismo, hipogonadismo masculino, malabsorción, malnutrición, menopausia precoz y osteoporosis (Anexo 2).

Se analizó también el uso previo de corticoides, considerándose, a efectos de este estudio, como usuario previo al paciente con al menos 3 recetas y con 90 días o más de uso estimado (a partir de la posología) de prednisolona  $\geq 5$  mg/día (o equivalente) en cualquier momento anterior a la fecha de la fractura de cadera.

Finalmente se consideró el uso previo y posterior a la fractura de cadera de bisfosfonatos (etidronato, alendronato, ibandronato, risedronato), vitamina D, calcio, calcitonina, estrógenos, hormona paratiroidea, teriparatida, raloxifeno, bazedoxifeno, ralenato de estroncio y denosumab (Anexo 3).

Para cada fármaco de los anteriores (excepto corticoides), se consideró al paciente en prevención primaria si había recibido, en cualquier momento previo al de la fractura, al menos 2 recetas de alguno de los fármacos descritos o, en el caso de haber recibido una única receta, ésta fue emitida dentro de los 180 días previos a la fractura. Se consideró al paciente en prevención posterior a la fractura de cadera si tenía al menos una receta de alguno de los fármacos para la osteoporosis descritos en el año posterior a la fecha de la fractura.

Para analizar qué factores se asocian al inicio de tratamiento con bisfosfonatos tras fractura de cadera en aquellos pacientes que no recibían tratamiento previo, se construyó un modelo de regresión logística, utilizando como variables independientes el año de fractura, la edad del paciente, el sexo, la presencia de diabetes, artritis

reumatoide, registro de osteoporosis o alguna contraindicación para uso de bisfosfonatos, así como la exposición previa a corticoides. Para la selección de las variables incluidas finalmente en el modelo se utilizó una estrategia de selección hacia atrás basada en la razón de verosimilitud del modelo. Para el análisis descriptivo se calculó la proporción de pacientes con cada uno de los diagnósticos seleccionados, la proporción de pacientes que recibieron cada uno de los tratamientos estudiados antes y en el año posterior a la fractura, así como la media de edad y de duración del seguimiento previo y posterior a la fractura, con los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) correspondientes. Para el contraste de hipótesis sobre diferencias en la proporción de uso de cada uno de los fármacos antes y después de la fractura se utilizó el test de McNemar para datos apareados.

## Resultados

Se identificaron 2.763 pacientes mayores de 60 años (81 años de media) que habían presentado una primera fractura de cadera en el periodo de estudio, 2.255 de los cuales eran mujeres (81,6%). La duración media del periodo de registro previo a la fractura fue de 5,8 años. El resto de datos demográficos y comórbidos se describen en la tabla 1.

Un total de 731 pacientes (26,5%; IC 95%: 24,8-28,1%) habían recibido alguno de los fármacos analizados antes de la fractura (Tabla 2). De ellos, 338 pacientes (12,2%; IC 95%: 11,0-13,5%) habían recibido algún tratamiento con bisfosfonatos.

En el año posterior a la fractura de cadera, 1.066 pacientes (38,6%; IC 95%: 36,8-40,4%) recibieron algún tratamiento antiosteoporótico (Tabla 2); de los cuales 564 (20,4%; IC 95%: 18,9-22,0%) recibieron algún bisfosfonato (Figura 1). El aumento de uso de fármacos contra la osteoporosis ( $p < 0,0001$ ) así como el aumento en el uso de algún bisfosfonato ( $p < 0,0001$ ) fueron estadísticamente significativos según el test de McNemar.

Los fármacos más prescritos, tanto antes como después de la fractura, fueron el calcio (23,2% y 32,4%, respectivamente) y la vitamina D (19,6% y 31,0%, respectivamente). Entre los bisfosfonatos, los más frecuentes fueron alendronato (6,6% y 10,4%) y risedronato (5,4% y 8,1%). Destaca, por otra parte, que de los 508 varones del estudio, 11 (2,2%) recibieron alendronato antes de la fractura, y 29 (5,2%) lo tomaron dentro del año posterior a la fractura.

De los 338 pacientes que tomaron bisfosfonatos en algún momento previo a la fractura, 104 (30,8%) no lo tomaron en el año posterior. Por el contrario, de los 2.425 que no los habían tomado previamente, 330 (13,6%) iniciaron un tratamiento de *novo* con bisfosfonatos en el año posterior a la fractura. Presentaban alguna contraindicación absoluta o relativa para el uso de bisfosfonatos, incluyendo cualquier diagnóstico de gastritis o dispepsia (criterios completos en Anexo 1) un total de 369 pacientes (13,4%; IC 95%: 12,1-14,6%).

Tabla 1. Descriptivo de la población. Características clínicas, exposición a corticoides y contraindicaciones de uso de bisfosfonatos, previos la fractura de cadera

	n		
Total	2.763		
		Media	SD (min-max)
Edad (años)		81,6	7,76 (60-105)
Periodo de registro previo (días)		2.130	999 (366-10.909)
	n	Porcentajes	
Mujeres	2.255	81,6%	
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	454	16,4%	
Hipertiroidismo	30	1,1%	
Artritis reumatoide	32	1,2%	
Hipogonadismo	0	0,0%	
Malabsorción	0	0,0%	
Malnutrición	4	0,1%	
Menopausia precoz	5	0,2%	
Osteoporosis	428	15,5%	
Exposición previa a corticoides	144	5,2%	
Contraindicaciones para bisfosfonatos	369	13,36%	

De los 642 pacientes que tomaban suplementos de calcio en algún momento antes de la fractura, un 31,2% (200 pacientes) no lo recibieron en el año posterior a la fractura; mientras que de los 2.121 que no lo tomaban, 462 (21,8%) empezaron a recibirlo tras la misma. Obtuvimos porcentajes casi idénticos con los suplementos de vitamina D.

El modelo de regresión logística (Tabla 3) sobre pacientes que no tomaban tratamiento previo a la fractura (n=2.425) mostró que los factores asociados a una mayor probabilidad de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos tras la fractura (n=330) fueron: ser mujer (OR=2,44; p<0,0001), tener registrado un diagnóstico previo de osteoporosis (OR=1,61; p=0,009), ser más joven (OR por año de edad=0,96; p<0,0001) y tener alguna contraindicación absoluta o relativa para uso de bisfosfonatos (OR=1,41; p=0,033). No se observó asociación entre el inicio de tratamiento con bisfosfonatos tras fractura y el hecho de tener diabetes, exposición previa a corticoides, antecedentes de artritis reumatoide o el año en el que se produjo la fractura. No se observaron interacciones significativas entre las variables independientes analizadas.

## Discusión

La osteoporosis presenta un curso natural con una fase prolongada asintomática. En este periodo de prevención primaria se debe incidir en los factores de riesgo modificables<sup>12</sup>, mientras que la utilidad de los fármacos es controvertida y, de existir beneficio, es de escasa magnitud<sup>13</sup>. Por otro lado, existe consenso en no recomendar el cribado poblacional de densidad mineral ósea con densitometría, y esta prueba se reserva en casos de riesgo elevado y para la toma de decisiones terapéuticas relevantes<sup>14</sup>.

Tras la primera fractura por fragilidad aumenta considerablemente el riesgo de sufrir futuras fracturas<sup>15,16</sup>. Así, tras una primera fractura vertebral, el riesgo para una nueva fractura vertebral aumenta 4,4 veces, y de fractura de cadera 2,3 veces<sup>17</sup>. La utilidad de los fármacos en prevención posterior a la fractura (que generalmente se denomina prevención secundaria, pero que en rigor se trataría de prevención terciaria)<sup>18</sup> dispone de mejores pruebas para su uso en prevención primaria<sup>6,13</sup>.

Tabla 2. Prevalencia de tratamiento farmacológico para la osteoporosis antes y después de una primera fractura de cadera

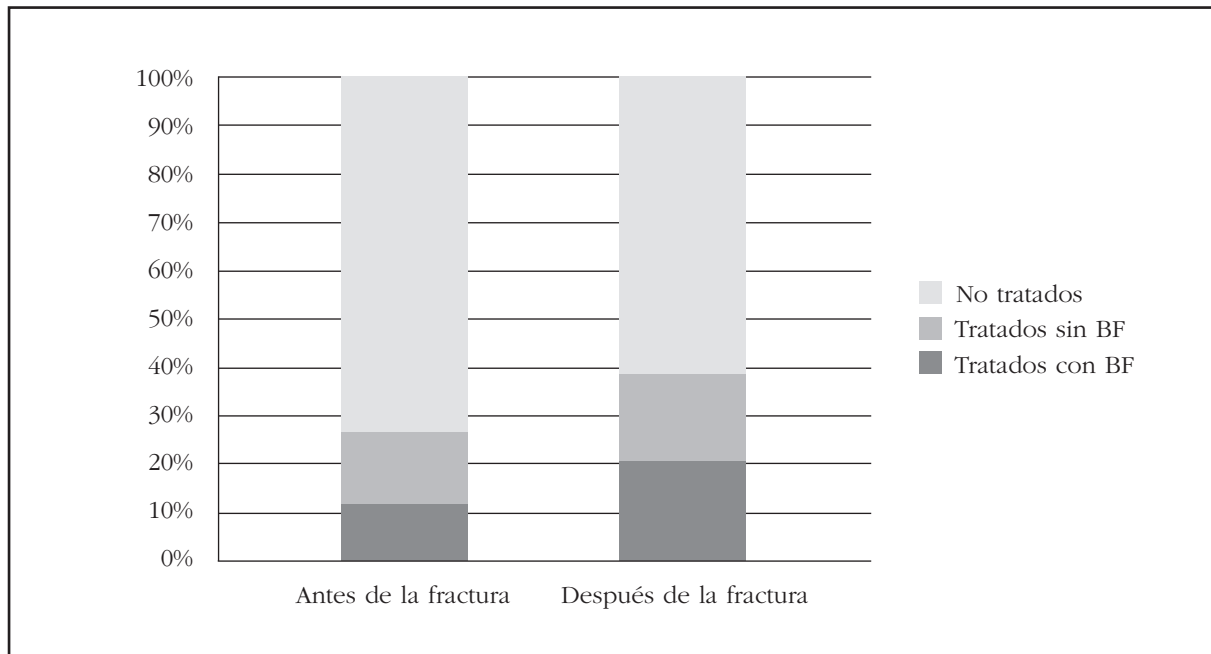
	Antes de la fractura (a)		Después de la fractura (b)		Suspenden (c)	Inician (d)	p (e)
	n	%	n	%			
Total	2.763		2.763				
Bisfosfonatos (f)	338	12,2%	564	20,4%	104	330	<0,0001
Alendronato	183	6,6%	288	10,4%	84	189	<0,0001
Etidronato	21	0,8%	3	0,1%	18	0	<0,0001
Ibandronato	26	0,9%	74	2,7%	9	57	<0,0001
Risedronato	149	5,4%	224	8,1%	66	141	<0,0001
Calcio	642	23,2%	904	32,7%	200	462	<0,0001
Vitamina D	542	19,6%	857	31,0%	167	482	<0,0001
Ca + vitamina D	535	19,3%	828	30,0%	173	466	<0,0001
Calcitonina	91	3,3%	42	1,5%	72	23	<0,0001
Teriparatida/PTH	13	0,5%	58	2,1%	6	51	<0,0001
Estrógenos	15	0,5%	6	0,2%	13	4	0,0490
Raloxifeno/bazedoxifeno	41	1,5%	17	0,6%	29	5	<0,0001
Ranelato de estroncio	21	0,8%	71	2,6%	14	64	<0,0001
Denosumab	0	0,0%	0	0,0%	0	0	<0,0001
En tratamiento (g)	731	26,5%	1.066	38,6%	194	529	<0,0001

(a): en cualquier momento previo a la primera fractura de cadera; (b): dentro de los 365 días posteriores a la primera fractura de cadera; (c): suspendieron tratamiento tras la fractura de cadera; (d): iniciaron tratamiento tras la fractura de cadera; (e): test de McNemar para datos apareados; (f): en tratamiento con al menos un bisfosfonato; (g): en tratamiento con alguno de los fármacos previos.

Diversos estudios han analizado la prescripción de fármacos para la osteoporosis después de una fractura de cadera. Algunos evalúan el tratamiento pautado al alta hospitalaria tras la fractura de cadera, con cifras de tratamiento que varían entre el 6%<sup>19</sup> y el 19%<sup>20</sup>. Otros trabajos abordan el tratamiento después de cualquier fractura osteoporótica en el plazo de un año, obteniendo cifras del 15% de tratamiento después del evento<sup>21</sup>, en otros casos hasta el 24% después de cualquier fractura, con cifras del 44% después de fractura vertebral y 21% después de la fractura de cadera<sup>22</sup>. En nuestro caso obtenemos cifras algo mayores del 38% de tratamiento antiosteoporótico; si bien nuestros datos incluyen tratamientos iniciados hasta un año después de la fractura y excluyen pacientes con mortalidad precoz (con menos de un año de registro disponible tras la fractura), lo que probablemente limite la comparabilidad con otros estudios.

La mayoría de los pacientes (73,5%) de nuestra muestra no recibieron tratamiento farmacológico contra la osteoporosis previamente a su fractura de cadera. Tras la primera fractura, los médicos iniciaron algún tratamiento de *novo* en una minoría de pacientes, tanto con bisfosfonatos (13,6%) como con calcio-vitamina D (21,8%). Al comparar la prevalencia de uso previa y posterior a la fractura se constata un incremento en la proporción de pacientes que recibieron algún tratamiento farmacológico (del 26,5% al 38,6%), que fue además estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$  para el test de McNemar). En un estudio norteamericano<sup>23</sup>, la probabilidad de recibir tratamiento después de una fractura de cadera disminuyó del 40,2% en 2002 al 20,5% en 2011. Si este incremento es escaso o no, es un tema sujeto a controversia, aunque las Guías<sup>6,15,17,24</sup> incluyen a las personas fracturadas como la población diana que mayor beneficio obtiene del tratamiento farmacológico en la práctica clínica habitual.

Figura 1. Evolución del tratamiento antes y después de la fractura de cadera



El mayor consumo de fármacos antirresortivos en nuestro medio se detecta en mujeres a edades relativamente tempranas (66 años de media)<sup>25</sup> en las que es menos frecuente la fractura osteoporótica en comparación con el grupo de edad de mujeres mayores, donde las fracturas son más habituales y graves (cadera). Sin embargo, una revisión concluyó que el alendronato sí reduce de forma clínica y estadísticamente significativa las fracturas vertebrales, no vertebrales, de cadera y de muñeca en prevención secundaria; sin encontrar resultados estadísticamente significativos para la prevención primaria, salvo para las fracturas vertebrales<sup>13</sup>, si bien es un punto controvertido<sup>26</sup>.

El modelo de regresión logística nos permite analizar los factores relacionados con la decisión de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos tras una primera fractura de cadera en pacientes que no lo recibían previamente. Los datos sugieren que los médicos de Atención Primaria utilizan criterios similares a los utilizados en el inicio de tratamiento previo a la fractura y en la prevención primaria. Así, ser mujer, más joven y tener un diagnóstico previo de osteoporosis aumentan la probabilidad de iniciar un tratamiento tras la primera fractura de cadera.

Entre los fármacos que más se han empleado en nuestro análisis, tanto antes como después de la fractura, destacan entre los bisfosfonatos, alendronato y risedronato de manera semejante a otras series<sup>27</sup>. Por otro lado, son los aconsejados en las guías por eficacia, seguridad y precio<sup>10</sup>. Los datos del estudio mostraron la existencia de varones en tratamiento con alendronato; si bien alendronato ha demostrado cierta eficacia en mejorar la masa ósea en el género masculino<sup>28</sup>, su indicación en ficha técnica está restringida a la osteoporosis postmenopáusica<sup>29,30</sup>. Solo un 15,5% de los pacientes con fractura de cadera tenían incluido el diagnóstico de “osteoporosis”, aunque

hubieran recibido tratamiento con antirresortivos, lo que apunta un problema adicional de infra-registro.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. No discrimina si el tratamiento previo a la fractura era para prevención primaria, puesto que el paciente podría haber tenido una fractura previa por fragilidad, siempre que fuera diferente de la cadera. Tampoco analiza las dosis o duración de los fármacos utilizados, ya que después de la fractura podría haber pacientes tratados durante un período de tiempo corto frente a otros que lo podrán haber hecho durante todo el período del estudio posterior a la fractura de cadera. La prescripción de fármacos posterior a la fractura refleja la preocupación del profesional por el riesgo de nuevas fracturas, lo que le lleva a iniciar el tratamiento orientado a la prevención secundaria; pero no nos informa de su persistencia en el tiempo.

Otra limitación es que, dada la naturaleza del registro del que se obtuvieron los datos, no es posible diferenciar con certeza entre contraindicaciones absolutas y precauciones de uso de bisfosfonatos. La asociación entre la existencia de contraindicación previa a la fractura y el inicio de tratamiento posterior a la fractura (OR=1,41) debe interpretarse dentro de este contexto. Una posible hipótesis sugeriría que los profesionales, ante una precaución de uso, no inician tratamiento preventivo con bisfosfonatos, pero una vez se produce la fractura, reconsideran el balance riesgo-beneficio a favor del tratamiento farmacológico.

Es importante hacer notar que en nuestro estudio solo se incluyeron aquellos pacientes con una supervivencia de al menos un año tras la fractura. Este criterio de selección añade consistencia a nuestros datos y facilita la interpretación de los mismos, pero dificulta la comparación con resultados de otros estudios en los que se haya incluido a pacientes con mortalidad precoz tras la fractura.



Tabla 3. Factores relacionados con el inicio de tratamiento con bisfosfonatos tras primera fractura de cadera (a)

	OR ajustado (b)	IC 95%
Mujer	2,44	1,69 - 3,52
Osteoporosis previa	1,61	1,13 - 2,30
Contraindicación previa bisfosfonatos (c)	1,41	1,03 - 1,94
Edad	0,96	0,94 - 0,97

(a): modelo de regresión logística sobre 2.425 pacientes que no recibieron prevención primaria con bisfosfonatos previamente a la fractura; (b): variable dependiente: recibir prevención secundaria con bisfosfonatos en los 365 días posteriores a una primera fractura de cadera; (c): contraindicación absoluta o relativa para uso de bisfosfonatos.

Entre las fortalezas del estudio destaca el alto número de fracturas de cadera analizado (n=2.763) y la variedad de fármacos estudiados. El hecho de utilizar la historia clínica como fuente de datos de manera retrospectiva y el incluir tratamientos inicia-

dos hasta un año posterior a la fecha de la fractura, y no solo inmediatamente tras la misma, hace que los resultados sean probablemente un buen reflejo de la práctica clínica real en un contexto de Atención Primaria. Utilizar episodios de fractura de cadera en personas mayores de 60 años como marcador de osteoporosis establecida ofrece las ventajas de que, dada su gravedad, no suele omitirse su registro, y que raras veces tiene un origen diferente a la fragilidad ósea<sup>6</sup>. Por el contrario, el análisis de otro tipo de fracturas como de muñeca o vertebrales resulta menos específico, pues pueden tener otros orígenes, pasar inadvertidas y el registro ser variable. Un dato a favor de la validez externa del estudio es que la edad media de la fractura en nuestra muestra, 81 años, coincide con otros estudios españoles con metodologías diferentes, repitiéndose también la proporción entre mujeres y hombres 4:1<sup>45</sup>.

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio no estaban en tratamiento antes de sufrir la fractura de cadera. Tras ella, aumentó modestamente la prescripción de fármacos para la osteoporosis. En la actualidad no existen datos de eficacia de estos fármacos en la prevención de fractura de cadera en pacientes que ya han sufrido una fractura previa de cadera, por lo que sería muy interesante la realización de nuevos estudios para determinar si el tratamiento preventivo tras una primera fractura de cadera es o no efectivo para prevenir nuevas fracturas.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen la inestimable colaboración de los médicos de familia y pediatras de atención primaria que participan en BIFAP cuya contribución a través del registro de calidad de su actividad diaria ha hecho posible la realización de este estudio.

**Fuente de financiación:** Este trabajo se ha realizado sin financiación externa.

#### Anexo 1. Contraindicaciones absolutas y relativas de los bisfosfonatos

##### Patología gástrica:

- Esofagitis: esofagitis, esofagitis por cáusticos, esofagitis por reflujo.
- Úlcera duodenal: úlcera duodenal, ulceración de duodeno.
- Úlcera gástrica: úlcera de estómago, ulceración de estómago, ulceración de estómago perforada, úlcera gástrica, ulceración gastroyeyunal, ulceración péptica.
- Gastritis: alteración de la función del estómago, dispepsia, duodenitis.

#### Anexo 2. Otras características clínicas analizadas

- Hipertiroidismo
- Diabetes *mellitus* tipo 2
- Síndrome de malabsorción
- Malnutrición
- Hipogonadismo masculino
- Menopausia precoz
- Artritis reumatoide
- Osteoporosis

Anexo 3. Fármacos del estudio

<b>• Corticoides:</b>	
H02AB01	Betametasona
H02AB13	Deflazacort
H02AB02	Dexametasona
H02AB09	Hidrocortisona
H02AB04	Metilprednisolona
H02AB06	Prednisolona
H02AB07	Prednisona
H02AB08	Triamcinolona
<b>• Vitamina D</b>	
A11CC05	Colecalciferol
<b>• Suplementos de calcio</b>	
A12AA01	Fosfato de calcio
A12AA04	Carbonato de calcio
A12AA10	Glucoheptonato de calcio
A12AA12	Acetato de calcio, anhidro
A12AA20	Calcio (diferentes sales en combinación)
A12AA91	Calcio pidolato
A12AA92	Complejo oseina-hidroxiapatita
<b>• Asociaciones calcio + vitamina D</b>	
A12AX91	Calcio fosfato + colesterciferol
A12AX92	Calcio lactato + colesterciferol
A12AX93	Calcio carbonato + colesterciferol
A12AX94	Calcio glucoheptonato + colesterciferol
A12AX96	Calcio pidolato + colesterciferol
<b>• Estrógenos</b>	
G03CA03	Estradiol
G03CA04	Estriol
G03CA57	Estrógenos conjugados
<b>• Moduladores selectivos de receptores estrogénicos</b>	
G03XC01	Raloxifeno
G03XC02	Bazedoxifeno
<b>• Calcitoninas</b>	
H05BA01	Calcitonina (de salmón, sintética)
H05BA03	Calcitonina (humana, sintética)
<b>• Bisfosfonatos</b>	
M05BA01	Ácido etidrónico
M05BA04	Ácido alendrónico
M05BA06	Ácido ibandrónico
M05BA07	Ácido risedrónico
M05BA91	Ácido alendronico + colesterciferol
<b>• Otros fármacos endocrinológicos</b>	
H05AA02	Teriparatida
H05AA03	Hormonas paratiroides
<b>• Otros fármacos enfermedades óseas</b>	
M05BX03	Ranelato estroncio
M05BX04	Denosumab

## Bibliografía

- National Institutes of Health (USA). Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
- World Health Organization: Assessment of Fracture Risk and its application to screening for postmenopausal Osteoporosis. Report of WHO Study group (Technical report series 843: 1-129). Geneva Switzerland; 1994.
- Díaz-Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez-Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2001;116:86-8.
- Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *Ann Med Intern (Madrid)* 2002;19:389-95.
- Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* 2006;30:11-4.
- National Institute for Health and Care Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended) (TA161). NICE, 2010 <http://www.nice.org.uk/guidance/ta161>.
- Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9.
- Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:560-9.
- Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013;158:691-6.
- Salvador-Rosa A, Moreno-Pérez JC, Sonogo D, García-Rodríguez LA, de Abajo-Iglesias FJ. El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. *Aten Primaria* 2002;30:655-61.
- Lamberts H, Wood M (Eds.). Clasificación Internacional de la Atención Primaria (CIAP). Barcelona: Masson/SG; 1990.
- National Clinical Guideline Centre (UK). Osteoporosis: Fragility Fracture Risk: Osteoporosis: Assessing the risk of fragility fracture. London: Royal College of Physicians (UK); 2012.
- Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD001155.
- Malabanan AO, Rosen HN, Vokes TJ, Deal CL, Alele JD, Oleginski TP, et al. Indications of DXA in women younger than 65 yr and men younger than 70 yr: The 2013 Official Positions. *J Clin Densitom* 2013;16:467-71.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM). Madrid, 2010.
- Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. IOF Fracture Working Group. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int* 2013;24:2135-52.
- Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Sanidad; 2007.
- Martínez-González MA, Guillén-García F, Delgado-Rodríguez M. Conceptos en Salud Pública. En: Martínez-González MA (Ed). Conceptos de Salud Pública y Estrategias Preventivas. Un manual para Ciencias de la Salud. Barcelona: Elsevier; 2013:9-13.
- Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, Mertens R, Sumkay F, Vannecke C, et al. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:2142-8.
- Andrade SE, Majumdar SR, Chan KA, Buist DS, Go AS, Goodman M, et al. Low frequency of treatment of osteoporosis among postmenopausal women following a fracture. *Arch Intern Med* 2003;163:2052-7.
- Ensrud KE, Schousboe JT. Clinical practice. Vertebral fractures. *N Engl J Med* 2011;364:1634-42.
- Panneman MJ, Lips P, Sen SS, Herings RM. Undertreatment with anti-osteoporotic drugs after hospitalization for fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:120-4.
- Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, McMorro D, Lane JM, Krohn KD. Osteoporosis medication use after hip fracture in U.S. patients between 2002 and 2011. *J Bone Miner Res* 2014;29:1929-37.
- Guías de actuación. Osteoporosis Manejo: prevención, diagnóstico y tratamiento. 1ª Edición. Barcelona: Semfyc Ediciones, 2014.
- De Felipe R, Cáceres C, Cimas M, Dávila G, Fernández S, Ruiz T. Características clínicas de los pacientes con tratamiento para la osteoporosis en un centro de Atención Primaria: ¿a quién tratamos en nuestras consultas? *Aten Primaria* 2010;42:559-63.
- Erviti J, Alonso A, Oliva B, Gorricho J, López A, Timoner J, et al. Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study. *BMJ Open* 2013 30;3(1).
- Carbonell-Abella C, Guañabens-Gay N, Regadera-Anechina L, Marín-Rives JA, Taverna-Llauradó E, Ayechu-Redín MP. Análisis del cumplimiento terapéutico en mujeres con osteoporosis. *Reumatol Clin* 2011;7:299-304.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
- Centro de Información online de Medicamentos CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica del Alendronato. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69193/FT\\_69193.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69193/FT_69193.pdf) [Consultada el 4/04/2015].
- León-Vázquez F, Herrero-Hernández S, Cuerpo-Triguero C, Andrés-Prado MJ, Cabello-Ballesteros L. Prescripción de ácidos alendrónic y risedrónico en varones: uso fuera de la ficha técnica en un área de salud. *Reumatol Clin* 2015;11:64-7.

Rosselló Aubach LI<sup>1</sup>, Vélez Cedeño VK<sup>2</sup>, Montalà Palou N<sup>1</sup>, Conde Seijas M<sup>1</sup>, Palliso Folch F<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dirección Clínica del Aparato Locomotor - Hospital de Santa María de Lleida

<sup>2</sup> CAP Les Borges Blanques - Lleida

## Síndrome de Gitelman y condrocalcinosis. Revisión de un caso clínico

Correspondencia: Lluís Rosselló Aubach - Hospital de Santa María de Lleida - Dirección Clínica del Aparato Locomotor - Avda. Rovira Roure, 44 - 25198 Lleida (España)

Correo electrónico: lrosello@gss.scs.es

Fecha de recepción: 06/05/2015

Fecha de aceptación: 19/06/2015

### Resumen

El síndrome de Gitelman es una tubulopatía de herencia autosómica recesiva que cursa, entre otras manifestaciones, con hipomagnesemia e hipocalciuria. Se presenta el caso de una paciente mujer de 68 años que acudió a consulta por artritis de grandes articulaciones en ausencia de otra sintomatología. En el estudio radiológico se observaron depósitos de pirofosfato cálcico en rodillas, sínfisis púbica y otras articulaciones. En la analítica destacaba hipomagnesemia e hipocalciuria compatibles con síndrome de Gitelman que se confirmó tras estudio genético.

**Palabras clave:** *síndrome de Gitelman, condrocalcinosis, hipomagnesemia.*

## Gitelman syndrome and Chondrocalcinosis. A clinical case review

### Summary

Gitelman syndrome is a tubulopathy of autosomal recessive inheritance which presents with, among other manifestations, hypomagnesemia and hypocalciuria. We present the case of a woman of 68 years of age who came for a consultation due to arthritis in the large joints, in the absence of other symptomatology. The X-ray study showed deposits of calcium pyrophosphate in the knees, pubic symphysis and other joints. Blood tests revealed hypomagnesemia and hypocalciuria compatible with Gitelman syndrome, which was confirmed following a genetic study.

**Key words:** *Gitelman syndrome, chondrocalcinosis, hypomagnesemia.*

## Introducción

El Síndrome de Gitelman es una enfermedad que se transmite por herencia autosómica recesiva, y está causada por mutaciones del gen SLC12A3, localizado en el cromosoma 16q13, que codifica la síntesis del cotransportador Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> del túbulo contorneado distal<sup>1</sup>, lo que produce un defecto en la reabsorción de sodio; a su vez, este aumento en la pérdida de sal origina una depleción moderada de volumen que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>2</sup>. Es una tubulopatía caracterizada por hipomagnesemia, hipopotasemia con alcalosis metabólica e hipocalciuria. En la mayoría de los casos se manifiesta en la adolescencia o en la edad adulta, y tiene un curso más benigno que el conocido síndrome de Bartter<sup>3</sup>. La mayoría de los pacientes tienen tensión arterial baja o normal y pueden presentar signos de depleción de volumen<sup>4</sup>. Los niveles de prostaglandina E2 urinaria son normales. Es muy importante recalcar que la severidad de los síntomas no se relaciona con el patrón genotípico, y que tampoco hay una correlación con los hallazgos de laboratorio en estos pacientes. El diagnóstico diferencial debe realizarse con abuso de diuréticos o laxantes y pacientes con síndrome emético crónico<sup>5,6</sup>. A pesar de que la asociación entre síndrome de Gitelman y condrocalcinosis es conocida desde hace ya algunos años, sólo en muy raras ocasiones la condrocalcinosis y la hipomagnesemia se presentan de manera conjunta, como ocurrió en nuestra paciente, debido a la acumulación de cristales de pirofosfato cálcico en las articulaciones estimulada por la hipomagnesemia.

## Caso Clínico

Paciente mujer, de 68 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, que consultó por episodios repetidos de dolor e inflamación en ambas rodillas, atribuido hasta entonces a un proceso degenerativo, y que mejoraban con antiinflamatorios no esteroideos. Durante los últimos dos años también había presentado dolor en ambas muñecas y raquis cervical, de características mecánicas. No refería haber padecido episodios de diarrea ni vómitos, no consumía diuréticos ni ningún otro tipo de fármacos.

La exploración mostraba a una paciente con buen estado general, normohidratada, con una presión arterial de 120/80 mmHg. Del resto de la exploración destacaba el dolor y la limitación a flexo-extensión de la rodilla derecha con maniobras meniscales positivas, sin signos de derrame articular. En las manos mostraba signos degenerativos en articulaciones interfalángicas distales sugestivas de nódulos de Heberden.

En la analítica, el hemograma y fórmula fueron normales; los análisis bioquímicos mostraron los siguientes resultados: urea, 37 mg/dl; creatinina, 0,71 mg/dl; filtrado glomerular, >60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; calcio total, 9,45 mg/dl; fosfato inorgánico, 3,51 mg/dl; fosfatasa alcalina, 56 U/L; sodio (Na), 140 mEq/l; potasio (K), 3,4 mEq/l; TSH, 3,45 mU/L; PTH plasma, 2,9 pmol/L (1,6-6,9); 25-hidroxicolecalciferol, 30,9

ng/ml (30-100); fosfatasa alcalina ósea, 9,7 ug/L; magnesio (Mg), 0,54 mmol/L (0,66-0,99). En orina de 24 horas: proteinuria negativa; calciuria, 69,56 mg (100-250); fosfaturia, 588,30 mg; Mg, 1,31 mg/dL (1,7-5,7); fosfato en primera orina de la mañana, 15,9 mg/dL (40-136). Los reactantes de fase aguda, factor reumatoide, anticuerpo anticitrulinado y anticuerpos antinucleares (ANA, anti-ENA) fueron normales o negativos.

El estudio radiológico mostró calcificaciones de los meniscos de ambas rodillas con signos degenerativos añadidos (Figura 1), de sínfisis púbica, ambos carpos, en cartílago hialino de coxofemorales y también en metatarsofalángicas de primer dedo de ambos pies (Figura 2).

La resonancia magnético nuclear (RM) de rodilla derecha mostraba severos signos degenerativos de artrosis fémoro-rotuliana, fémoro-tibial interna y externa, con rotura degenerativa de ambos meniscos.

Se solicitó estudio genético molecular mediante amplificación PCR y secuenciación del gen SCL112A3, detectando homocigosis de la mutación c2576T>C(p.L859P) en el exón del citado gen y que confirmaba el diagnóstico de síndrome de Gitelman.

El tratamiento fue de suplementos orales de magnesio a dosis variables según resultados analíticos de seguimiento, y colchicina 0,5 mg al día para evitar los episodios de pseudogota que venía padeciendo la paciente.

## Discusión

El síndrome de Gitelman fue descrito por este mismo autor en 1966; es una enfermedad hereditaria transmitida de forma autosómica recesiva, resultante de la mutación del brazo largo del cromosoma 16 en el que se afecta el gen SLC12A3, que codifica para el cotransportador Na-Cl tiazida sensitivo en el túbulo distal. Su incidencia es de un caso por cada 40.000 personas<sup>7</sup>.

En la mayoría de casos los síntomas no aparecen antes de los seis años de edad, y la enfermedad es diagnosticada generalmente durante la adolescencia o en edad adulta con síntomas muy leves o incluso casos asintomáticos, y cuyo diagnóstico definitivo ha de ser a través de estudio genético, como en nuestra paciente<sup>8</sup>.

La fisiopatología del síndrome de Gitelman es la alteración de la función del cotransportador de ClNa sensible a tiazidas (TSC) que produce una reducción de la reabsorción tubular de cloro y sodio en el nefrón distal, originando una pérdida de sal y de agua, con la consiguiente hipovolemia. La reducción del volumen vascular activa el sistema renina-angiotensina, promoviendo un incremento de las concentraciones de renina y de aldosterona. Ésta, a su vez, favorece en el ducto colector cortical un incremento de la reabsorción de sodio en la membrana apical y una activación de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa en la membrana basolateral. El incremento de la concentración de aldosterona estimula la H<sup>+</sup>-ATPasa de los ductos colectores corticales y medulares, causando un aumento de

la secreción de  $H^+$  en la membrana apical. Al tiempo, la excreción urinaria de potasio se acrecienta, debido al incremento de la actividad en la membrana basolateral de la  $Na^+-K^+-ATPasa$ . Todo ello favorece la aparición de alcalosis hipopotasémica. El bajo contenido intracelular de sodio eleva la reabsorción tubular de calcio mediante la activación del intercambiador  $Na^+/Ca^+$  basolateral, produciendo hipocalciuria. La magnesuria se incrementa al activarse el intercambiador  $Mg^{2+}/Na^+$ , dada la existencia de un potencial negativo transepitelial, lo que conduce a la aparición de hipomagnesemia<sup>9</sup>.

Respecto a la función renal, se comprueba una disminución del umbral tubular renal para la reabsorción de magnesio sin afectación del  $TmMg^2$ . Estos datos son compatibles con el hecho de que la mayoría del magnesio filtrado es reabsorbido en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, y de que el túbulo distal sólo reabsorbe alrededor del 5% del magnesio filtrado. Los mecanismos de concentración y de acidificación están intactos. En la sobrecarga hidrosalina la reabsorción distal de cloro y de sodio está reducida<sup>10</sup>.

Los mecanismos moleculares que unen la hipomagnesemia a la condrocalcinosis no son del todo bien conocidos. Aunque sí que se sabe que el magnesio es un cofactor de muchas pirofosfatasas, como la fosfatasa alcalina, que permite, a su vez, la conversión de pirofosfato inorgánico en ortofosfato. El magnesio aumenta también la solubilidad de los cristales de pirofosfato cálcico. En estados de hipomagnesemia se altera esta solubilidad de la pirofosfatasa cálcica, tiene lugar la precipitación de los cristales a nivel articular produciendo crisis de pseudogota y se reduce también la disolución natural de estos cristales de pirofosfato cálcico<sup>11,12</sup>.

En el síndrome de Gitelman los pacientes se encuentran con frecuencia asintomáticos, exceptuando la aparición de episodios recurrentes de debilidad muscular y tetania, que se pueden acompañar de dolor abdominal, vómitos y fiebre. Los intervalos de aparente salud pueden ser muy prolongados y el diagnóstico no suele establecerse hasta la edad adulta. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes presentan síntomas menores como

Figura 1. Radiografía de frente de ambas rodillas. Calcificaciones intraarticulares



Figura 2. Placa plantar de frente de ambos pies. Calcificaciones periarticulares metacarpofalángicas



apetito por la sal, fatiga, debilidad muscular, dolorimiento general, mareos, nicturia y polidipsia<sup>6,10</sup>.

Nuestra paciente había presentado diferentes episodios de dolor e inflamación articular, en especial en ambas rodillas, aunque debido al hecho de añadirse artrosis evolucionada secundaria probablemente a la misma condrocalcinosis y rotura degenerativa de ambos meniscos en la rodilla derecha, no se sospechó su asociación a síndrome de Gitelman hasta observar niveles bajos de magnesio en sangre y de calcio en orina de 24 horas, que fue confirmado posteriormente por el estudio genético.

En el tratamiento del síndrome de Gitelman se ha demostrado la eficacia de la administración de sales de Mg de forma exclusiva (preferentemente el  $ClMg$ , que compensa las pérdidas urinarias tanto de Mg como de Cl), con normalización de los parámetros bioquímicos y remisión de la clínica. La corrección de la hipopotasemia se realiza de forma ocasional con la administración de sales de potasio.

Se reserva la indometacina o los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona o amiloride) a los casos más refractarios.

Con la presentación de este caso consideramos de importancia la determinación de los niveles de magnesio e iones en plasma, así como el calcio y el magnesio en orina de 24 horas, en todos aquellos pacientes con condrocalcinosis y en los que se sospeche hipomagnesemia, para excluir el síndrome de Gitelman.

### Bibliografía

1. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:249-60.
2. De Jong JC, Van Der Vliet WA, Van Den Heuvel L, Willems PH, Knoers NV, Bindels RJ. Functional expression of mutations in the human Na-Cl cotransporter: Evidence for impaired routing mechanism in Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1442-8.
3. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, in hereditary hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive sodium chloride cotransporter. *Nat Genet* 1996;12:24-30.
4. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, Green DJ, Doherty M. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:188-202.
5. González Domínguez J, Escudero Contreras A, Pérez Guijo V, Martínez Sánchez FG, Caracuel Ruiz MA, Collantes Estévez E. Condrocalcinosis e hipomagnesemia: evolución clínicoradiológica. *Reumatol Clin* 2008;4:37-9.
6. Puchades MJ, González Rico MA, Pons S, Miguel A, Bonilla B. Alcalosis metabólica hipopotasémica: a propósito de un síndrome de Gitelman. *Nefrología* 2004;24,Suppl III:72-5.
7. Schlingmann KP, Konrad M, Seyberth HW. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:13-25.
8. Martín V, Lafarga M, García L, Rodrigo MD. Diagnóstico casual de un síndrome de Gitelman. *Semergen* 2014;40:95-8.
9. García Nieto V, Catambrana A, Müller D, Claverie-Martin F. Condrocalcinosis e Hipomagnesemia en un paciente portador del Gen cotransportador de una nueva mutación del CLNa sensible a tiazidas. *Nefrología* 2003;6:504-9.
10. Molina A, Mon C. Variabilidad Clínica del Síndrome de Gitelman. *Nefrología* 2006;26:504-6.
11. Richette P, Ayoub G, Lahalle S, Vicaut E, Badran AM, Joly F, et al. Hypomagnesemia associated with chondrocalcinosis: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2007;57:1496-501.
12. Caló L, Punzi L, Semplicini A. Hypomagnesemia and chondrocalcinosis in Bartter's and Gitelman's syndrome; review of the pathogenic mechanisms. *Am J Nephrol* 2000;20:347-50.

**Del Río Martínez PS<sup>1</sup>, Moreno García MS<sup>1</sup>, Casorrán Berges MP<sup>1</sup>, Baltanás Rubio P<sup>2</sup>**

1 Servicio de Reumatología - Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" - Zaragoza

2 Servicio de Anestesia y Reanimación - Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" - Zaragoza

## Fractura de estrés en metatarsos: a propósito de dos casos

Correspondencia: Pilar del Río Martínez - Servicio de Reumatología - Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" - Avda. San Juan Bosco, 15 - 50009 Zaragoza (España)  
Correo electrónico: psdelrio@yahoo.es

Fecha de recepción: 25/04/2015

Fecha de aceptación: 26/06/2015

### Resumen

Las fracturas de estrés se producen cuando un hueso con resistencia elástica normal es sometido a cargas superiores a su resistencia mecánica. Aunque pueden producirse en cualquier localización, son más frecuentes a nivel de metatarsos, al ser zonas anatómicas sometidas a mayor carga. La clínica de las fracturas de estrés es muy inespecífica, por lo que una historia detallada es clave para el diagnóstico de sospecha. La radiología puede ser normal en los primeros estadios, siendo la gammagrafía y la resonancia magnética los *gold standards* para el diagnóstico en etapas iniciales. Es recomendable realizar un estudio de posibles causas subyacentes que hayan podido contribuir a la fractura. Generalmente el tratamiento es conservador, aunque en algunos casos, como en las localizadas en el 5º metatarsiano, puede ser necesario tratamiento quirúrgico.

**Palabras clave:** *fractura, estrés, metatarsianos.*

## Stress fracture in metatarsals: concerning two cases

### Summary

Stress fractures occur when a bone with normal elastic strength is subjected to higher loads than its mechanical strength. Although they may occur in any location they are more frequent in the metatarsals, these being the areas subject to greatest load. The clinical presentation for stress fractures is highly non-specific, which means that a detailed history is key to a suspected diagnosis. X-rays may be normal in the first stages, with gammagraphy and magnetic resonance being the gold standards for diagnosis in the initial stages. It is recommended that a study of possible underlying causes which may have contributed to the fracture is carried out. Generally the treatment is conservative, although in some cases, such as those occurring in the 5th metatarsal, surgical treatment may be necessary.

**Key words:** *fracture, stress, metatarsals.*



## Introducción

Las fracturas de estrés se producen cuando un hueso con resistencia elástica normal es sometido a fuerzas repetidas, por tensión o compresión. Debemos diferenciar las fracturas de estrés de las fracturas por insuficiencia, que son aquéllas que se producen por tensiones fisiológicas sobre un hueso con resistencia ósea disminuida.

Las fracturas de estrés pueden aparecer en cualquier localización, siendo más frecuentes a nivel de metatarsos (MTT), principalmente en el cuello de los 2º y 3º MTT. La clínica y la exploración física permiten un diagnóstico de sospecha que se confirma con la radiografía. Sin embargo, en estadios iniciales la radiología puede ser normal o poco concluyente, por lo que resulta necesaria la realización de TC, RMN o gammagrafía ósea. A continuación describimos 2 casos de fracturas de estrés.

### Caso 1

Describimos el caso de una paciente de 47 años en seguimiento por espondiloartritis psoriásica y fibromialgia, en tratamiento con leflunomida, celecoxib y gabapentina, sin antecedentes de interés y que mantiene ciclos menstruales regulares. No refería hábitos tóxicos y su índice de masa corporal (IMC) era normal. En una revisión rutinaria, refirió dolor en pies y tobillos, sin antecedente de traumatismo, de ritmo mecánico, que fue aumentando progresivamente hasta producirle claudica-

ción a la marcha, con modificación de la estática de pies por el dolor. A la exploración, destacaba inflamación de tobillos y pies, con dolor a la presión y fóvea bilateral. Se practicó una ecografía en consulta, que puso de manifiesto una inflamación muy marcada de tejido celular subcutáneo (TCS) sin signos de sinovitis ni señal Doppler. Se solicitó una Rx de pies, que no mostró hallazgos patológicos. Debido al importante edema de TCS, la paciente fue derivada a Angiología para valoración. Desde este Servicio, se solicitó una linfografía que confirmó una insuficiencia linfática bilateral severa. Al persistir la clínica de dolor intenso con claudicación, se indicó la realización de RMN de pies, que mostró en el pie derecho callo de fractura en 3º y 4º MTT y edema en 2º MTT (Figura 1); y en el pie izquierdo una línea de fractura en 1º MTT, y edema en 3º y 4º MTT y en tejido circundante (Figura 2). Dados los hallazgos de la RMN, la paciente fue valorada por el Servicio de Traumatología, indicando tratamiento conservador con descarga y rehabilitación (magnetoterapia). Por el hallazgo de múltiples fracturas por estrés, se procedió a estudio en nuestras consultas, realizándose análisis con función renal, calcio sérico y urinario, calcio iónico, magnesio y PTH, que fueron normales. Se constató únicamente una vitamina D de 19,5 ng/ml, por lo que se indicó tratamiento con suplementos.

Valorando el caso de esta paciente en conjunto, nos planteamos, como factor predisponente para la aparición de fracturas de estrés, la importante alteración de la estática de pies antiálgica que había desarrollado debido al dolor que le producía la severa insuficiencia linfática que padecía.

Figura 1. Imagen de la RMN del pie derecho que muestra callo de fractura en 3º y 4º MTT (Caso 1)



### Caso 2

Describimos el caso de una paciente de 58 años. Como antecedentes refiere histerectomía a los 42 años por metrorragias secundarias a miomas. Dos años antes había sido valorada en Ginecología por osteoporosis densitométrica lumbar (T-score en L1-L4 de -3, con cifras normales en cuello femoral), tratada con denosumab y suplementos de vitamina D. No refería hábitos tóxicos, ni antecedentes personales ni familiares de fractura, y su IMC era normal. Consultó por dolor mecánico en el pie izquierdo, de inicio agudo, sin inflamación ni causa desencadenante, que había ido aumentando de intensidad hasta hacerse refractario a AINEs. En la exploración no había ningún hallazgo llamativo, salvo dolor a la movilización del antepié izquierdo. No se observaron alteraciones de la estática de pies. La paciente aportaba Rx de pies que no mostraba hallazgos patológicos. Se solicitó una RMN de pie izquierdo, que reveló una fractura de estrés en el 2º MTT con callo perióstico y edema de tejidos blandos (Figura 3). Se realizó estudio analítico destacando incremento de niveles de PTH y vitamina D (103,7 pg/ml y 272 ng/ml, respectivamente), atribuidos al exceso de suplementación de vitamina D. La función renal, y el calcio sérico y urinario fueron norma-

les. Se suspendió el tratamiento con suplementos de vitamina D y denosumab. Valorada por el Servicio de Traumatología, se indicó tratamiento conservador con descarga, reposo relativo, AINES y magnetoterapia, con mejoría progresiva. Por la edad de la paciente, 58 años, y el predominio de osteoporosis a nivel lumbar, se consideró una candidata adecuada para el tratamiento con SERMS (bazedoxifeno), asociados a suplementos de calcio con vitamina D. Un año después, en el mismo mes en el que comenzó con dolor en el episodio anterior, refiere de nuevo los mismos síntomas en pie izquierdo, sin causa desencadenante. Se solicitó una Rx que mostró callo de fractura antiguo en 2º MTT por fractura de estrés previa, sin otros hallazgos. Se realizó RMN de pie izquierdo para completar estudio que mostró edema de 1º y 3º MTT, de huesos cuneiforme, escafoides y astrágalo, y tenosinovitis del tibial posterior. Se solicitó una nueva densitometría ósea, que mostró una T-score en columna lumbar de -3,5. La paciente no había tomado de forma continuada el bazedoxifeno y la vitamina D, por lo que se insistió en la importancia de reanudarlos dadas las cifras de densidad mineral ósea, que habían empeorado. Las fracturas fueron tratadas con rehabilitación y descarga con mejoría progresiva.

Valorando el caso globalmente, nos planteamos la osteoporosis como factor predisponente, ya que la paciente no era obesa, ni había presentado traumatismos ni otros factores de riesgo. El hecho de que los dos episodios de dolor se iniciasen el mismo mes (coincidiendo con cambio de estación) con un año de diferencia, nos pareció un dato llamativo. La paciente no refería ningún cambio en sus costumbres ni en su actividad física (sedentaria) en esas épocas, por lo que consideramos que quizá el cambio de tipo de calzado pudo suponer una sobrecarga del pie izquierdo, favoreciendo la aparición de nuevas fracturas de estrés.

### Discusión

La primera descripción de las fracturas de estrés corresponde al Dr. Briethaupt, que estudió el dolor de pies en reclutas que empeoraba con la bipedestación y el entrenamiento. Las fracturas de estrés se localizan en los MTT en un 25% de los casos, al ser zonas de mayor carga<sup>1</sup>. Las localizadas en 2º -3º -4º MTT se consideran de bajo riesgo porque suelen responder a tratamiento conservador, mientras que las localizadas en 5º MTT son de alto riesgo<sup>2,3</sup>, ya que pueden precisar tratamiento más agresivo<sup>4,5</sup>. Aunque se han barajado distintas causas, se consideran como factores de riesgo<sup>6,7,8</sup>: anomalías anatómicas (pies planos, flexo dorsal o plantar de MTT, gastrocnemio contracturado, 2º MTT excesivamente largo); anomalías físicas, obesidad, osteoporosis y enfermedades relacionadas, falta de ejercicio, insuficiencia muscular y factores externos (calzado, cambios en la intensidad o volumen del entrenamiento, cambio en la superficie de entrenamiento).

Figura 2. Imagen de la RMN del pie izquierdo con línea de fractura en 1º MTT, edema óseo en 2º, 3º y 4º MTT, y en tejidos circundantes (Caso 1)

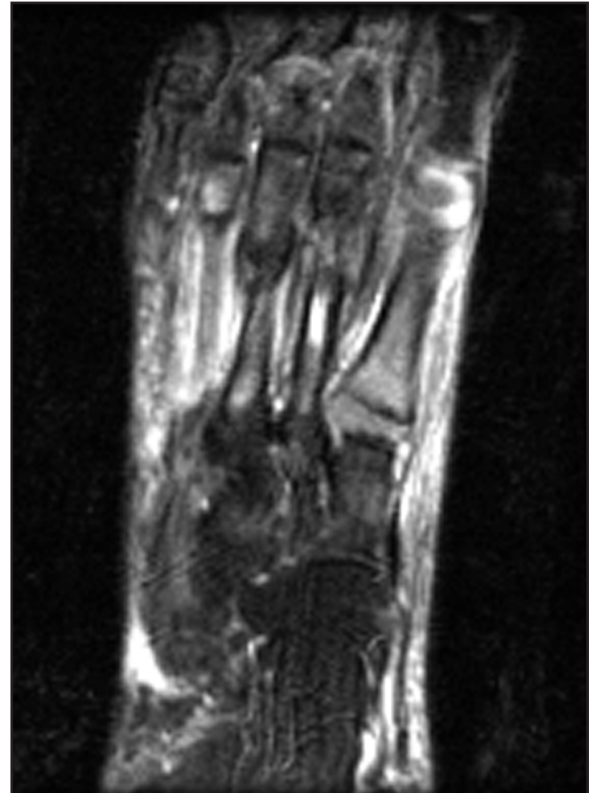


Figura 3. Imagen de la RMN del pie izquierdo con fractura de 2º MTT con callo perióstico y edema de tejidos blandos (Caso 2)



Tabla 1. Gradación radiológica de las fracturas de estrés

	Rx	Gammagrafía	RMN	Tratamiento
<b>Grado I</b>	Normal	Áreas hipercaptantes mal definidas	STIR positivo T1 y T2 negativo	Reposo 3 semanas
<b>Grado II</b>	Normal	Captación más intensa pero no definida	STIR y T2 positivo T1 negativo	Reposo de 3-6 semanas
<b>Grado III</b>	Líneas poco perceptibles. Reacción perióstica incipiente	Áreas de captación bien definidas con márgenes bien contrastados	T1 y T2 positivos sin rotura cortical	Reposo 12-16 semanas
<b>Grado IV</b>	Fractura o reacción perióstica	Captación intensa transcortical	T1 y T2 positivos con línea de fractura	Reposo más de 16 semanas

El diagnóstico se basa en una historia clínica detallada que incluya datos sobre hábitos de trabajo y deporte. Se debe sospechar una fractura de estrés en caso de dolor de pie con empeoramiento gradual, pobremente localizado, después del inicio de una nueva actividad o un entrenamiento muy fuerte semanas antes del inicio del dolor. La evidencia radiológica no suele aparecer antes de las 2-6 semanas, siendo el estrechamiento de la cortical y el engrosamiento e hipertrofia del periostio los signos radiológicos iniciales. Los grados de lesión ósea pueden ser de distinta intensidad: contusión ósea, microfractura cortical, microfractura extendida al periostio y fractura transcortical macroscópica<sup>9</sup>. La gammagrafía y la RMN son los "gold standards" para el diagnóstico en casos iniciales, en los que la radiología puede ser normal. La clasificación de Arendt<sup>10</sup> correlaciona los estadios histopatológicos con las pruebas de imagen y el tratamiento (Tabla 1). Los grados I y II corresponden a la etapa de edema medular, el grado III corresponde a cambios periósticos y estrés óseo, y el grado IV a fractura cortical franca.

El tratamiento es inicialmente conservador, aunque en algunos casos, especialmente en fracturas de 5º MTT, puede ser necesario tratamiento quirúrgico<sup>11</sup>.

## Bibliografía

- Raghavan P, Christofides E. Role of teriparatide in accelerating metatarsal stress fracture healing: a case series and review of literature. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2012;5:39-45.
- Schmoz S, Voelcker AL, Burchhardt H, Tezval M, Schleikis A, Stürmer KM, et al. Conservative therapy for metatarsal 5 basis fractures-retrospective and prospective analysis. Sportverletz Sportschaden 2014;28:211-7.
- DeVries JG, Taefi E, Bussewitz BW, Hyer CF, Lee TH. The fifth metatarsal base: anatomic evaluation regarding fracture mechanism and treatment algorithms. J Foot Ankle Surg 2015;54:94-8.
- Lee KT, Park YU, Jegal H, Kim KC, Young KW, Kim JS. Factors associated with recurrent fifth metatarsal stress fracture. Foot Ankle Int 2013;34:1645-53.
- Perron AD, Brady WJ, Keats T.A. Management of common stress fractures; when to apply conservative therapy, when to take an aggressive approach. Postgrad Med 2002;111:95-106.
- Childers RL Jr, Meyers DH, Turner PR. Lesser metatarsal stress fractures: a study of 37 cases. Clin Podiatr Med Surg 1990;7:633-44.
- Pegrum J, Dixit V, Padhiar N, Nugent I. The pathophysiology, diagnosis, and management of foot stress fractures. Phys Sportsmed 2014;42:87-99.
- Shindle MK, Endo Y, Warren RF, Lane JM, Helfet DL, Schwartz EN, et al. Stress fractures about the tibia, foot, and ankle. J Am Acad Orthop Surg 2012;20:167-76.
- Hatch RL, Alsobrook JA, Clugston JR. Diagnosis and management of metatarsal fractures. Am Fam Physician 2007;76:817-26.
- Arendt EA, Griffiths HJ. The use of MR Imaging in the assessment and clinical management of stress reaction of bone in high-performance athletes. Clin Sports Med 1997;16:291-306.
- Zwitser EW, Breederveld RS. Fractures of the fifth metatarsal; diagnosis and treatment. Injury 2010;41:555-62.

**López Méndez P<sup>1</sup>, Sosa Henríquez M<sup>2,3</sup>**

1 Hospital Universitario Insular de Gran Canaria - Servicio de Neurología - Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil - Las Palmas de Gran Canaria

2 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS) - Las Palmas de Gran Canaria

3 Hospital Universitario Insular de Gran Canaria - Unidad Metabólica Ósea - Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil - Las Palmas de Gran Canaria

## Vitamina D y esclerosis múltiple. Prevalencia de hipovitaminosis D

Correspondencia: Pino López Méndez - Hospital Universitario Insular de Gran Canaria - Servicio de Neurología - Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil - Avenida Marítima del Sur, s/n - 35001 Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: plm\_mf@hotmail.com

### Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria y autoinmune del sistema nervioso central de etiología desconocida. Determinados factores ambientales, como la vitamina D, pueden influir en su patogénesis, aunque no está claro cuál es el umbral óptimo de vitamina D necesario para maximizar sus beneficios extraóseos. En el presente artículo se revisan de forma no sistemática los estudios que relacionan vitamina D y EM a lo largo del mundo. De forma global, no existen diferencias significativas entre casos de EM y controles. En las series de casos, se aprecia hipovitaminosis D en pacientes con EM respecto a los valores que se consideran normales, observación que también se puede dar en individuos sanos. Para poder precisar el alcance de la asociación entre vitamina D y EM serán necesarios nuevos estudios prospectivos.

**Palabras clave:** *vitamina D, esclerosis múltiple, epidemiología, prevalencia, déficit.*

# Vitamin D and multiple sclerosis. Prevalence of hypovitaminosis D

## Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory autoimmune disease of the central nervous system whose etiology is unknown. Certain environmental factors, such as vitamin D, may have an influence on its pathogenesis, although the optimum threshold for vitamin D necessary to maximise its extraosseous benefits is not known. This article reviews, non-systematically, studies world-wide which relate vitamin D with MS. Overall, there are no significant differences between cases of MS and controls. In the case series, hypovitaminosis D with respect to values considered to be normal is seen in patients with MS, an observation which may also apply to healthy individuals. To be able to clarify the extent of the relationship between vitamin D and MS, further prospective studies are needed.

**Key words:** *vitamin D, multiple sclerosis, epidemiology, prevalence, deficit.*

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune del sistema nervioso central (SNC) provocada por un trastorno inflamatorio que ocasiona infiltración focal de linfocitos en el cerebro y la médula espinal, provocando daño desmielinizante y axonal a lo largo del tiempo<sup>1</sup>. Aunque somos capaces de establecer el diagnóstico de EM, todavía su etiología permanece desconocida. Parece ser que determinados factores ambientales pueden contribuir a que exista cierta susceptibilidad a la enfermedad, sin que ninguno de ellos por sí solo sea causa suficiente para desencadenarla. Entre los factores propuestos se encuentran la latitud geográfica de residencia antes de la pubertad, que se asocia con la exposición solar, y los niveles séricos de vitamina D<sup>2</sup>. La 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) es la forma responsable de la mayoría de las acciones biológicas de la vitamina D, aunque no de todas, mientras que la 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D<sub>3</sub>) es la forma mayor circulante<sup>3</sup>, razón por la cual es éste el metabolito que se determina en la mayoría de los estudios sobre vitamina D.

Es más que conocida la importancia de la vitamina D para la salud musculoesquelética y el metabolismo óseo<sup>4,7</sup>. Tomando esto como referencia, se ha establecido como nivel óptimo de 25(OH)D<sub>3</sub> sérica el umbral de 32-50 nM/L (12,8-20 ng/ml) puesto que es el nivel que se asocia con la máxima supresión de la PTH<sup>8</sup>. Según el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM), las recomendaciones sobre los niveles séricos de vitamina D son: valores de 25(OH)D<sub>3</sub> <30 nM/L son deficientes; entre 30-50 nM/L pueden ser inadecuados para algunas personas; y >50 nM/L son suficientes para casi la totalidad de la población<sup>9</sup>. Sin embargo, no está del todo claro cuáles son los niveles óptimos necesarios en relación a los efectos extraóseos de la vitamina D.

La prevalencia de la EM y su gradiente nort-sur en el hemisferio norte, se correlaciona inversa-

mente con la exposición a luz ultravioleta UVB<sup>10</sup>. Sin embargo, este gradiente latitudinal se ha ido atenuando en los últimos 25 años, lo que sugiere que los factores ambientales pueden jugar un papel determinante, siendo la exposición solar y la vitamina D potenciales candidatos que expliquen este fenómeno. Esto se debe a que se ha observado una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de desarrollar EM, así como que cambios en el estilo de vida que se asocian a una menor exposición solar, y por tanto, menor síntesis de vitamina D, podrían contribuir a la atenuación del gradiente latitudinal<sup>11</sup>.

La importancia de la vitamina D en relación a la exposición solar según la latitud de residencia se debe a que a la vitamina D se le atribuyen propiedades inmunomoduladoras. Los linfocitos T y B activados tienen receptores nucleares específicos para vitamina D, de manera que esta vitamina aumenta la diferenciación de monocitos a macrófagos y disminuye la proliferación de linfocitos activados, la síntesis de IgG de las células B, la generación y activación de células *natural killers* y la expresión de varias citocinas inflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , la IL-1, IL-6 e IL-8<sup>12</sup>.

En este artículo se realiza una revisión no sistemática de la bibliografía para evaluar la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con EM en distintas regiones a lo largo del mundo (Tabla 1), en busca de un patrón común que nos pueda ayudar a plantear hipótesis de nuevas líneas de investigación clínica en este campo.

## Prevalencia de hipovitaminosis D en la esclerosis múltiple

La hipovitaminosis D parece ser un fenómeno prevalente en el sur de Europa, Oriente Medio, India, China y Japón, en el que influyen el tipo de piel, el sexo, la vestimenta habitual, la nutrición, el uso de complejos vitamínicos, el índice de masa corporal y el nivel de urbanización<sup>13</sup>. Estas zonas se corresponden por gradiente latitudinal con áreas

de prevalencia media de EM, salvo el norte de Europa, que sería una zona de prevalencia elevada<sup>14</sup>. Entonces surge la cuestión de hasta qué punto la hipovitaminosis D se asocia con la EM como un factor causal, una consecuencia o simplemente un hallazgo incidental que nos está llevando a hacer asociaciones erróneas relativas a este fenómeno.

#### Europa

En Europa se han realizado varios estudios en los que se intenta determinar la influencia de los niveles séricos de vitamina D en la EM. Datos extraídos de un estudio transversal de casos-controles en Finlandia publicados en 2005<sup>15</sup> ponen de manifiesto que no existen diferencias en los niveles séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> entre los grupos de estudio con valores medios de 50 nM/L para los pacientes con EM y 57 nM/L para los controles. Al segmentar los datos según las muestras hubiesen sido extraídas en los meses de invierno o verano, se vio que seguían sin existir diferencias estadísticamente significativas en los meses de invierno (41 nM/L para EM y 44 nM/L para controles), pero sí resultaban significativos los valores más bajos que se apreciaban en los pacientes con EM en los meses de verano (58 nM/L en EM *vs.* 85 nM/L en controles). Un detalle a tener en cuenta en este estudio es que los pacientes del grupo control no fueron completamente sanos sino que el 65% de ellos eran pacientes neurológicos no EM con diagnósticos de parálisis de Bell, cefalea, migraña hemipléjica, migraña con aura, cefalea post-punción lumbar, parestesia, vértigo posicional paroxístico, mareo, escotomas centelleantes, síndrome extrapiramidal, depresión, crisis epilépticas y fibromialgia. Asimismo, en Finlandia en 2008 se publicó otro estudio casos-controles<sup>16</sup> con controles sanos extraídos de los trabajadores de laboratorio, y apareados por edad, sexo y lugar de residencia. En este estudio se observó que las variaciones estacionales en la determinación de vitamina D sérica eran iguales para pacientes con EM que para los sujetos sanos. Los valores medios obtenidos fueron de 57,6±20,5 nM/L para afectados de EM y 55,3±22,4 nM/L para controles sanos. Estableciendo el punto de corte en ≤37 nM/L, el 43% de los pacientes con EM y el 53% de los controles presentaban déficit de 25(OH)D<sub>3</sub>, mientras que si el corte se estipulaba en 50 nM/L solo el 17% de los pacientes con EM y el 22% de los controles tenía niveles insuficientes de vitamina D. Igualmente en Finlandia, dado su alta prevalencia de EM, se ha publicado recientemente un estudio donde se estudian los niveles séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> durante el embarazo y después de él en pacientes con EM en comparación con controles sanos<sup>17</sup>. En él se puso de manifiesto que las pacientes con EM tenían niveles más bajos de 25(OH)D<sub>3</sub> durante todo el embarazo comparativamente con los controles sanos, siendo llamativo el descenso que se producía en el primer mes postparto. Los autores describieron cómo este descenso fue estadísticamente significativo en el grupo de pacientes con EM que pasan de 46,9 nM/L en el tercer trimestre de

embarazo a 36,5 nM/L en el primer mes postparto y que el 73% de las pacientes con EM tenían déficit de vitamina D definida como <50 nM/L durante el embarazo. Este hecho se postuló que guardara relación con una posible interacción entre el metabolismo de la vitamina D y el estado hormonal de las pacientes.

En Suecia, otro país nórdico con alta prevalencia de EM, se publicó un estudio en 2012 de casos-controles subdividido en 2 grupos, uno de pacientes con EM apareado con su control 2:1, y otro grupo de pacientes embarazadas apareadas con su control 5:1<sup>18</sup>. Los resultados arrojados por este estudio ponen de manifiesto que los niveles séricos medios de 25(OH)D<sub>3</sub> son similares entre casos y controles, tanto en el subgrupo de embarazadas (39 nM/L en casos y 40 nM/L en controles) como de no embarazadas (40 nM/L en casos y 39 nM/L en controles). Asimismo, se confirmó también la presencia de variaciones estacionales, de manera que niveles >75 nM/L eran 4 veces más frecuente durante el verano que durante el invierno.

Hay autores que plantean que para que la hipovitaminosis D tenga influencia real en la evolución de la EM se tiene que presentar antes del debut de la enfermedad, de manera que si se mantienen niveles de vitamina D normales en las etapas precoces de la vida, el riesgo de EM se reduce. Por este motivo se publicó en 2014 un estudio realizado también en Suecia que intentaba establecer el riesgo de padecer EM según el estado de la vitamina D en el neonato<sup>19</sup>. Se llevó a cabo a partir de una cohorte con todos los recién nacidos en Suecia desde 1975 y se compararon datos de 459 casos y 663 controles al nacimiento y de 298 casos y 307 controles al debut de la enfermedad. Los resultados obtenidos fueron que el estado de la vitamina D al nacimiento no se asociaba con riesgo de EM en un amplio sector de la población de una ciudad con sol moderado. Los valores de 25(OH)D<sub>3</sub> al nacimiento fueron de 29,4 nM/L en los casos y 29,9 nM/L en los controles, y en el momento del diagnóstico de EM, los niveles séricos fueron de 65,0 nM/L para los casos y 67,8 nM/L para los controles, lo cual no apoya la idea hasta ahora propuesta del rol de la vitamina D en la etiología de la EM.

En los Países Bajos los datos disponibles en relación a los niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> de pacientes con EM son los de un estudio prospectivo longitudinal de 73 pacientes con EM recurrente-remite publicado en 2012<sup>20</sup>. El valor medio de 25(OH)D<sub>3</sub> de esta serie de casos es de 69 nM/L con un coeficiente de variación del 41%. Al igual que en otros artículos similares, se describe variación en los valores estacionales de vitamina D según una curva sinusoidal, y concluyen que niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> <50 nM/L se asocian con 1,9 veces mayor riesgo de brotes de la enfermedad en un intervalo de 4 semanas respecto a los pacientes con niveles de >50 nM/L.

En Irlanda, se describen 3 ciudades con distinta prevalencia, que de mayor a menor son: Donegal, Wexford y Dublín Sur. En 2011 se publi-

có un estudio de prevalencia de EM en Irlanda buscando la asociación entre EM y vitamina D o genotipo HLA<sup>21</sup>. El valor promedio de 25(OH)D<sub>3</sub> fue de 38,6 nM/L en los casos y 36,4 nM/L en los controles, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas. Lo que resultó llamativo es que los niveles de vitamina D eran significativamente más elevado en Dublín Sur (50,7 nM/L), que tiene la menor prevalencia de EM de Irlanda, que en las otras dos ciudades (36,9 nM/L en Donegal y 39,7 nM/L en Wexford).

Para demostrar la posible implicación de la vitamina D en los pacientes con EM residentes en París, se realizó un estudio casos-contróles multicéntrico regional durante el primer trimestre de 2010<sup>22</sup> que puso de manifiesto niveles más bajos de vitamina D en los afectos de EM que en el grupo control, siendo de 14,5 nM/L y de 16,7 nM/L, respectivamente. En otro estudio realizado entre junio de 2008 y febrero de 2009<sup>23</sup> se describe que el 83% de los pacientes tenían vitamina D insuficiente, definida como niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> <75 nM/L, y el 17% estaban en situación de deficiencia (25(OH)D<sub>3</sub> <25 nM/L), con un valor promedio de 52 nM/L.

En cuanto a España, los datos disponibles hasta el momento son de un estudio casos-contróles realizado en Cataluña que fue publicado en 2012<sup>24</sup>. En éste, también se describe variación estacional de los niveles séricos de vitamina D, de forma que en verano no se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados, pero en invierno los resultados confirman que los pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) tienen niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> menores que los controles (16,6 nM/L y 24,1 nM/L, respectivamente); sin embargo, esto no se repite en el caso de los pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP). Estos hallazgos son simplificados por los autores concluyendo que en invierno el 65% de los pacientes con EMRR tienen niveles insuficientes de 25(OH)D<sub>3</sub> (<20 nM/L) en comparación con el 45% de los controles sanos.

#### América

En América es reseñable la aportación hecha por Munger *et al.* en 2006<sup>25</sup> en relación a los niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> y el riesgo de EM. Este fue un estudio casos-contróles realizado sobre siete millones de militares estadounidenses, de los cuales 257 llegaron a ser casos de EM que posteriormente fueron comparados con 2 controles por cada caso de la misma edad, sexo, raza y fechas de toma de muestras sanguíneas. Se observó que los niveles medios de 25(OH)D<sub>3</sub> fue de 75,2 nM/L entre la población de raza blanca, 29,7 nM/L más alta que entre la población negra, donde los valores medios fueron de 45,5 nM/L, y 8,6 nM/L más alta que entre los hispanos u otros grupos étnicos, que tenían unos niveles medios de 66,6 nM/L. Se concluyó que entre las personas de raza blanca el riesgo de desarrollar EM disminuía un 41% por cada 50 nM/L que se incrementaba la 25(OH)D<sub>3</sub>, sin que existieran diferencias estadísticamente sig-

nificativas respecto al sexo. Asimismo, se vio que había un 51% menos de riesgo de EM entre los pacientes que tenían niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> iguales o superiores a 100 nM/L en comparación con los que tenían menos de 75 nM/L.

En Nueva York se realizó un estudio que fue publicado en 1994<sup>26</sup> donde se concluyó que existía una alta prevalencia de déficit de vitamina D y reducción de la masa ósea en pacientes con EM. Este estudio fue realizado en 80 mujeres con EM que estuvieron ingresadas en un hospital de tercer nivel, sin aparear con controles sanos. Los niveles séricos medios de 25(OH)D<sub>3</sub> en 52 muestras obtenidas de esta población fueron de 42,9 nM/L, sin que existieran variaciones estacionales.

En California, otro estudio sobre vitamina D en EM comparaba las determinaciones séricas en pacientes de raza blanca con pacientes de raza hispana, todos ellos ya diagnosticados de EM, sin controles sanos. Este estudio transversal publicado en 2012<sup>27</sup> mostró que los niveles medios de 25(OH)D<sub>3</sub> eran de 32,1 ng/ml entre los hispanos y de 24,6 ng/ml entre los blancos, y que estos niveles no sufrían fluctuaciones estacionales en la población hispana.

En América del Sur no existen datos publicados en Pubmed en el momento de hacer esta revisión en relación con la vitamina D en pacientes con EM. Incluso en una publicación de Brum de 2014<sup>28</sup> se expone que no hay estudios comparativos sobre los niveles séricos de vitamina D en las regiones de Brasil, aunque sí se han estudiado en otros grupos de riesgo seleccionados como mujeres postmenopáusicas sin EM<sup>29</sup>.

#### Asia

Como muestra de la prevalencia de hipovitaminosis D en Asia tenemos un estudio realizado en India publicado en 2013<sup>30</sup> que obtuvo valores medios de 25(OH)D<sub>3</sub> de 39,0 nM/L en los pacientes con EM, significativamente más bajos que los controles sanos que tenían 46,5 nM/L. Si estudiaban solo a los pacientes que estaban en remisión clínica (sin brotes) estos niveles ascendían a 46,0 nM/L, mientras que en los pacientes con brotes eran de 37,0 nM/L.

#### Oceanía

En 2011 se publicó un estudio realizado en Australia con la finalidad de evaluar si la exposición solar y el estado de la vitamina D sérica medida como 25(OH)D<sub>3</sub> se asociaba con riesgo de desarrollar un primer evento desmielinizante<sup>31</sup>. Éste fue un estudio multicéntrico de casos-contróles con pacientes de 4 ciudades australianas: Brisbane, Newcastle, Geelong y el distrito oeste de Victoria, y en la isla de Tasmania. Para los pacientes que tuvieron un primer episodio desmielinizante los niveles medios de vitamina D fueron de 75,1 nM/L, y para los controles fueron de 80,4 nM/L.

Otro estudio de casos-contróles realizado en Tasmania y publicado en 2007<sup>32</sup> concluye que los valores medios de vitamina D fueron similares entre los dos grupos de estudio, siendo de 51,4 nM/L para los casos y de 53,1 nM/L para los controles.

Tabla 1. Niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> en pacientes con esclerosis múltiple en distintos países del mundo.

Autor	Año	País/ Ciudad	Tamaño muestral	25-OH-D <sub>3</sub> (nM/L)	25-OH-D <sub>3</sub> (ng/ml)	Valor p	Referencia
Soilu-Hanninen	2005	Finlandia	40 casos / 40 controles	50 casos / 57 controles	20 / 22,8	0,202	(15)
Soilu-Hanninen	2008	Finlandia	23 casos / 23 controles	57,6 casos / 55,3 controles	23,0 / 22,1	0,81	(16)
Jalkanen	2015	Finlandia	15 casos 6 controles	46,9 preparto - 36,5 postparto 62,7 preparto - 52,8 postparto	18,8 - 14,6 25,1 - 21,1	0,02 0,54	(17)
Salzer	2012	Suecia	37 casos embarazo (control 5:1) 102 casos no embarazo (control 2:1)	40 casos - 39 controles 39 casos - 40 controles	16 - 14,4 14,4 - 16	0,99 0,97	(18)
Ueda	2014	Suecia	459 casos 663 controles	Neonatos: 29,4 casos - 29,9 controles Debut: 65,0 casos - 67,8 controles	11,8 - 12,0 26 - 27,1	>0,05	(19)
Runia	2012	Países Bajos	73 casos	69	27,6	<0,05	(20)
Lonergan	2011	Irlanda	632 casos / 632 controles	38,57 / 36,41	15,4 - 14,6	>0,05	(21)
Neau	2011	Francia	170 casos / 170 controles	14,5 casos / 16,7 controles	5,8 - 6,7		(22)
Pierrot-Deselligny	2009	Francia	167 casos	52	20,8		(23)
Grau López	2012	España	40 casos EMRR 15 casos EMPP 40 controles	16,6 24,1 22,1	6,6 9,6 8,8	0,0001 0,7	(24)
Munger	2006	Estados Unidos	148 casos raza blanca 296 controles blancos 109 casos negros/hispanos 218 controles negros/hispanos	75,2 blancos 45,5 negros 66,6 hispanos	30,2 18,2 26,6	0,001	(25)
Nieves	1994	Nueva York	80 casos	42,9	17,2		(26)
Amezcuca	2012	California	80 casos hispanos 80 casos raza blanca	80,2 61,5	32,1 24,6	0,001	(27)
Pandit	2013	India	110 casos (63 en brote) 108 controles	39 46,5	15,6 18,6	0,003	(30)
Lucas	2011	Australia	216 casos / 395 controles	75,1 casos / 80,4 controles	30,0 / 32,2	>0,05	(31)
van der Mei	2007	Tasmania	136 casos / 272 controles	51,4 casos / 53,1 controles	20,6 / 21,2	>0,05	(32)

EMRR: esclerosis múltiple recurrente-recurrente; EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva.



## Prevalencia de hipovitaminosis D más allá de la esclerosis múltiple

Hasta el momento hemos expuesto cómo los niveles séricos de vitamina D pueden influir en el aumento global de la epidemiología de EM por su asociación con la exposición solar según el gradiente latitudinal. Sin embargo, se plantea que factores ambientales como los hábitos de vida o la dieta sean factores modificadores que influyan en la prevalencia de hipovitaminosis D en todo el mundo.

La principal fuente de vitamina D para la mayoría de las personas es la exposición solar y el fototipo de piel, ya que la pigmentación relacionada con la melanina permite que en la piel de cada individuo haya la suficiente vitamina D como para satisfacer sus requerimientos. Sin embargo, las recomendaciones internacionales que se han hecho en relación a la exposición solar para prevenir el cáncer de piel (evitar la exposición solar, vestimenta con poca piel expuesta al sol, protectores solares...) ha conducido a la población mundial a una situación de riesgo de hipovitaminosis D<sup>33</sup>.

Los niveles séricos disminuidos de 25(OH)D<sub>3</sub> se han asociado a otras enfermedades distintas de la EM, tales como el cáncer, la enfermedad cardiovascular, otras enfermedades autoinmunes reumáticas<sup>3</sup>, e, incluso, con el autismo y la cefalea<sup>34</sup>, así como en población sana.

Llama la atención cómo poblaciones que, *a priori*, asumimos como sanas sin déficit de vitamina D, pueden llegar a tener niveles séricos bajos de 25-OH-vitamina D. Esta situación se ha descrito entre estudiantes de Medicina, investigadores de ciencias de la salud o médicos residentes debido a sus largas jornadas de trabajo sin exposición solar<sup>35-38</sup>, así como entre habitantes de regiones urbanísticas que condicionan poca luz solar<sup>39</sup>. Pero todavía resulta más inverosímil descubrir que individuos que parecen tener una exposición solar adecuada pueden llegar a tener igualmente niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> reducidos, con valores medios en torno a 32 ng/ml (80 nM/L), como es el caso de los surfers<sup>40</sup>. En cualquier caso, existen poblaciones que por factores socioculturales o religiosos tienen una alta prevalencia de hipovitaminosis D, como se ha descrito en la región de Turquía y Marruecos en relación a la vestimenta utilizada, siendo este déficit mayor entre las mujeres<sup>41</sup>, sobre todo si usan velo, pudiendo llegar a niveles tan bajos como 3,6 ng/ml (9 nM/L) en Turquía<sup>42</sup>.

La importancia de estos hallazgos se vuelve más manifiesta cuando vemos que los niveles séricos de vitamina D se relacionan con la salud cardiovascular<sup>43-46</sup>, de manera que niveles más elevados de 25(OH)D<sub>3</sub> se asocian con reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes, síndrome metabólico e hipertensión arterial, así como con el riesgo de muerte, ya sea de origen cardiovascular, cáncer<sup>47,48</sup> u otras causas<sup>49</sup>.

De la misma manera que la deficiencia de vitamina D se considera un factor inmunomodulador en la esclerosis múltiple, tal como describimos al inicio de este artículo, también se ha descrito este

efecto en otras enfermedades inflamatorias reumáticas, como artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus o enfermedad de Behçet<sup>50-54</sup>, en la enfermedad inflamatoria intestinal y en la celiaquía<sup>55-57</sup>.

## Conclusiones

La vitamina D como factor ambiental influyente en la patogénesis de la EM es una hipótesis cada vez más aceptada a la vista de la evidencia existente al respecto, y, aunque su papel en el metabolismo mineral óseo es indiscutible, sigue sin estar del todo claro cuál debería ser el umbral considerado óptimo para obtener sus beneficios a nivel extraóseo, entre los que figuran su efecto inmunomodulador.

Al hacer la presente revisión para ver el estado de hipovitaminosis D de la población con EM en el mundo, se aprecia de forma global que no existen diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles<sup>15,16,18,21,24,31,32</sup>. Un matiz a tener en cuenta es la elección correcta de los controles, dado que, por ejemplo, en el estudio de Soilu *et al.*<sup>15</sup> no se escogieron controles sanos sino controles no afectados de EM, y en el estudio de Nieves *et al.*<sup>26</sup> los casos pertenecían a pacientes hospitalizados, con lo que partimos de una serie de casos con mayor grado clínico de afectación u otros sesgos originados por la propia hospitalización.

En los casos en los que únicamente se estudian casos afectados de EM<sup>20,23,26,27</sup> se objetiva hipovitaminosis D respecto a los valores que se consideran normales para la población general, que suelen ser 20 ng/ml ó 50 nM/L, pero al no tener un control sano para comparar no se puede atribuir esta observación a la propia enfermedad, dado que no sabemos si pueden existir otros factores implicados tales como los hábitos de vida o la vestimenta utilizada.

Un estudio donde sí se concluye que existe hipovitaminosis D atribuible a la EM es el de Jalkanen *et al.*<sup>17</sup> que compara la situación pre y post-parto de las pacientes afectas de EM y se ve como en el primer mes post-parto el declive de los niveles séricos de vitamina D es claramente mayor en los casos. En el estudio de Pandit *et al.*<sup>30</sup> también resulta que los pacientes con EM tienen cifras menores de vitamina D que los controles, pero hay que tener en cuenta que aproximadamente la mitad de los casos estaban en brote clínico en el momento en que fue tomada la muestra para la determinación de vitamina D, con lo que supone un factor de confusión, ya que cuando se estudiaba sólo el subgrupo sin brotes los valores medios de 25(OH)D<sub>3</sub> eran similares a los del grupo control.

Parece que la forma clínica de la enfermedad influye en los niveles de vitamina D, como describe el estudio de Grau-López *et al.*<sup>24</sup>, poniendo de manifiesto que las formas primariamente progresivas tienen mayor hipovitaminosis D que las formas recurrente-remitente, pero únicamente en los meses de verano. Otro factor que parece influir en la prevalencia de hipovitaminosis de los pacientes con EM, como expone el artículo de Munger *et*

*al.*<sup>25</sup>, es la raza del paciente, de manera que los niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> se presentan con los valores más altos en sujetos de raza blanca, seguidos de los hispanos, y con los valores más bajos, los individuos de raza negra.

Lo que no ha quedado claro después de todo lo expuesto es cuándo es el momento ideal para evitar esta hipovitaminosis. El estudio de Ueda *et al.*<sup>19</sup> resulta revelador en cuanto a esta cuestión. Mientras que el resto de los estudios expuestos corresponde a una determinación en un corte transversal, el estudio de Ueda es una cohorte prospectiva, donde se ve que aquellos pacientes con niveles séricos de vitamina D más bajos al nacimiento son los que posteriormente con mayor frecuencia desarrollan EM. Esta observación reafirma la importancia de suplementar vitamina D a las embarazadas como una medida de prevención primaria, no solo en EM sino en tantas otras situaciones patológicas en las que se ha visto implicada la vitamina D. Así llegamos a la disyuntiva de ¿es la hipovitaminosis D un factor predisponente para EM o es una consecuencia de la enfermedad?, ya que los pacientes al estar discapacitados se exponen menos al sol y su fatigabilidad aumenta con la exposición solar.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios no ponen de manifiesto diferencias entre casos y controles, y que existe hipovitaminosis D en individuos sanos<sup>35-42</sup>, ¿puede ser que la vitamina D tenga efecto inmunomodulador solo en individuos con predisposición a padecer una determinada enfermedad? Así las cosas, parece que serán necesarios nuevos estudios prospectivos bien diseñados para poder vislumbrar en un futuro hasta dónde llega el alcance de los efectos extraóseos de la vitamina D.

**Conflicto de intereses:** El primer autor, en nombre del resto de coautores, declara que no existe ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4:281-8.
- Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010;6:156-66.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (6 Suppl): 1678-88.
- Cashman KD, Hill TR, Cotter AA, Boreham CA, Dubitzky W, Murray L, et al. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1039-44.
- Moreno LA, Valtuena J, Perez-Lopez F, Gonzalez-Gross M. Health effects related to low vitamin D concentrations: beyond bone metabolism. *Ann Nutr Metab* 2011;59:22-7.
- LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999;28:1505-11.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
- Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39:322-50.
- Orton SM, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology* 2011;76:425-31.
- Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008;71:129-35.
- Pozuelo-Moyano B, Benito-Leon J. Vitamin D and multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2013;56:243-51.
- Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:620-5.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-17.
- Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I, Heikkilä A, Viljanen M, Hanninen A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:266-71.
- Soilu-Hanninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Eralinna JP, Lilius EM, Mononen I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:152-7.
- Jalkanen A, Kauko T, Turpeinen U, Hamalainen E, Airas L. Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. *Acta Neurol Scand* 2015;131:64-7.
- Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, Stenlund H, Wadell G, Sundstrom P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:2140-5.
- Ueda P, Rafatnia F, Baarnhielm M, Frobom R, Korzunowicz G, Lonnerbro R, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014;76:338-46.
- Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:261-6.
- Lonegan R, Kinsella K, Fitzpatrick P, Brady J, Murray B, Dunne C, et al. Multiple sclerosis prevalence in Ireland: relationship to vitamin D status and HLA genotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:317-22.
- Neau JP, Artaud-Uriot MS, Lhomme V, Bounaud JY, Lebras F, Boissonnot L, et al. Vitamin D and multiple sclerosis. A prospective survey of patients of Poitou-Charentes area. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:317-23.
- Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol* 2009;256:1468-79.
- Grau-Lopez L, Granada ML, Raich-Regue D, Naranjo-Gomez M, Borrás-Serres FE, Martínez-Caceres E, et al. Regulatory role of vitamin D in T-cell reactivity against myelin peptides in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *BMC Neurol* 2012;12:103.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-8.
- Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:1687-92.
- Amezcuca L, Chung RH, Conti DV, Langer-Gould AM. Vitamin D levels in Hispanics with multiple sclerosis. *J Neurol* 2012;259:2565-70.
- Brum DG, Comini-Frota ER, Vasconcelos CC, Dias-Tosta E. Supplementation and therapeutic use of vitamin D in patients with multiple sclerosis: consensus of the Scientific Department of Neuroimmunology of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:152-6.

29. Arantes HP, Kulak CA, Fernandes CE, Zerbini C, Bandeira F, Barbosa IC, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. *Osteoporos Int* 2013;24:2707-12.
30. Pandit L, Ramagopalan SV, Malli C, D' Cunha A, Kunder R, Shetty R. Association of vitamin D and multiple sclerosis in India. *Mult Scler* 2013;19:1592-6.
31. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011;76:540-8.
32. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T, et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 2007;254:581-90.
33. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.
34. Rosecrans R, Dohnal JC. Seasonal vitamin D changes and the impact on health risk assessment. *Clin Biochem* 2014;47:670-2.
35. Haney EM, Stadler D, Bliziotis MM. Vitamin D insufficiency in internal medicine residents. *Calcif Tissue Int* 2005;76:11-6.
36. Gonzalez-Padilla E, Soria LA, Gonzalez-Rodriguez E, Garcia-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba MM, V, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in medical students in Gran Canaria, Canary Islands (Spain). *Endocrinol Nutr* 2011;58:267-73.
37. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002;112:659-62.
38. Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population. *Endocrinol Nutr* 2009;56:164-9.
39. Gonzalez SM, Romagosa Perez-Portabella A, Zabaleta del OE, Gudina EN, Pozo DC, Moreno FR, et al. Vitamin D deficiency in women of reproductive age. *Aten Primaria* 2008;40:393-9.
40. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130-5.
41. Quesada Gomez JM, Diaz-Curiel M. Vitamin D Deficiency and Consequences in Mediterranean Countries. In: Holick MF, editor. *Nutrition and Health: Vitamin D*. LLC: Humana Press; 2010. p. 453-67.
42. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000;23:173-7.
43. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. *Hypertension* 2010;56:774-9.
44. Vaidya A. Vitamin D and cardio-metabolic disease. *Metabolism* 2013;62:1697-9.
45. Skaaby T. The relationship of vitamin D status to risk of cardiovascular disease and mortality. *Dan Med J* 2015;61(2).
46. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:225-36.
47. Bertrand KA, Rosner B, Eliassen AH, Hankinson SE, Rexrode KM, Willett W, et al. Premenopausal plasma 25-hydroxyvitamin D, mammographic density, and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:479-87.
48. Klampfer L. Vitamin D and colon cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:430-7.
49. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:1903.
50. Grazio S, Naglic DB, Anic B, Grubisic F, Bobek D, Bakula M, et al. Vitamin d serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *Am J Med Sci* 2015;349:46-9.
51. Yap KS, Morand EF. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: continued evolution. *Int J Rheum Dis* 2015;18:242-9.
52. Sanguesa GC, Flores Robles BJ, Andreu JL. Bone health, vitamin D and lupus. *Reumatol Clin* 2014. doi: 10.1016/j.reuma.2014.10.001.
53. Schoindre Y, Jallouli M, Tanguy ML, Ghillani P, Galicier L, Aumaitre O, et al. Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up. *Lupus Sci Med* 2014;1:e000027. doi: 10.1136/lupus-2014-000027.
54. Khabbazi A, Rashtchizadeh N, Ghorbanihaghjo A, Hajjaliloo M, Ghojzadeh M, Taei R, et al. The status of serum vitamin D in patients with active Behcet's disease compared with controls. *Int J Rheum Dis* 2014;17:430-4.
55. Raftery T, O'Sullivan M. Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: a review. *Proc Nutr Soc* 2015;74:56-66.
56. O'Sullivan M. Vitamin D as a novel therapy in inflammatory bowel disease: new hope or false dawn? *Proc Nutr Soc* 2015;74:5-12.
57. Rabelink NM, Westgeest HM, Bravenboer N, Jacobs MA, Lips P. Bone pain and extremely low bone mineral density due to severe vitamin D deficiency in celiac disease. *Arch Osteoporos* 2011;6:209-13.