

Volumen 8 · Número 2 · Abril-Junio 2016

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com

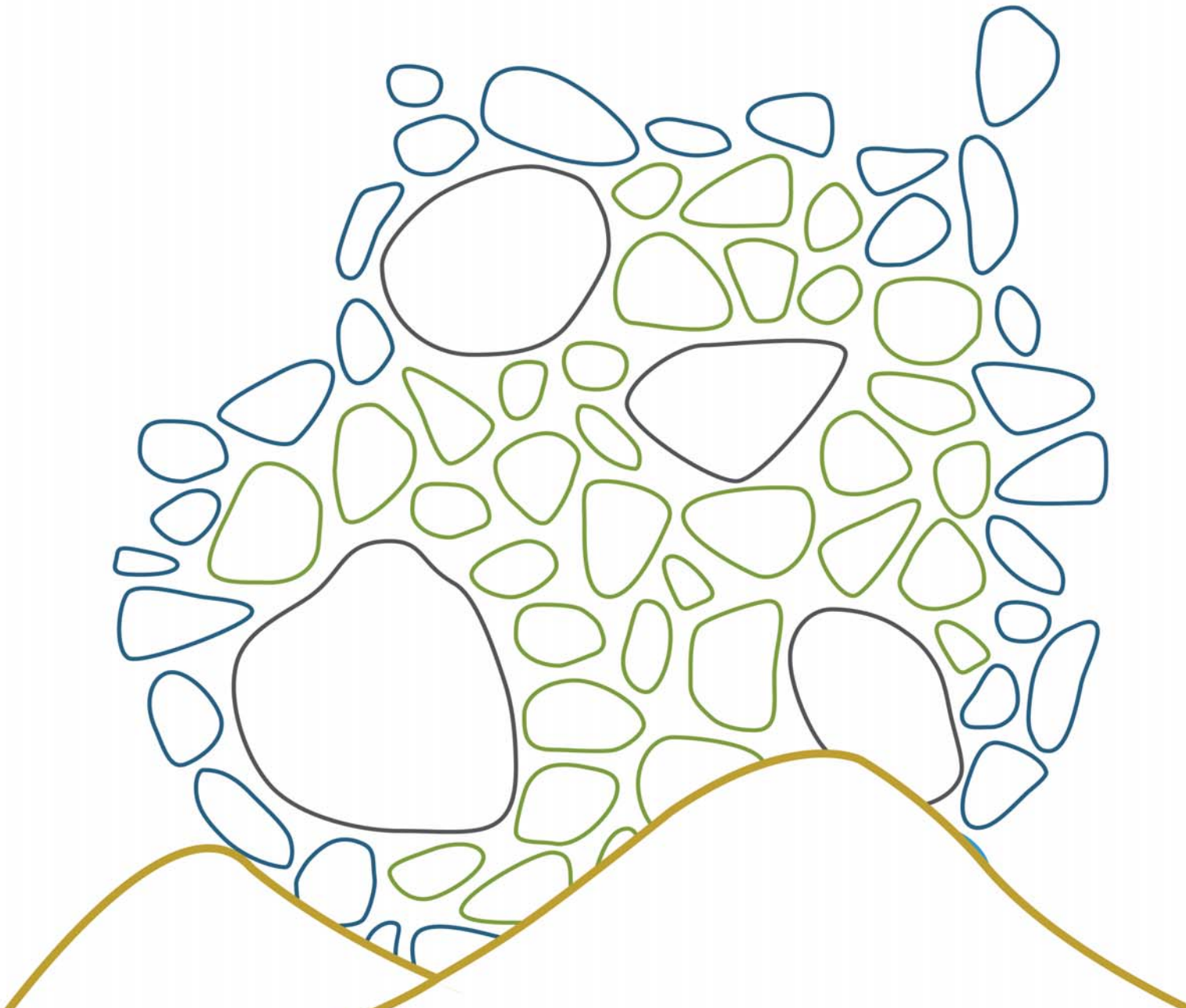


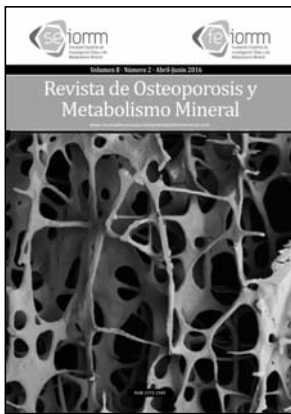
ISSN 2173-2345



XXI Congreso de la **SEIOMM** - 19, 20 y 21 de Octubre de **2016**

GRAN CANARIA





Nuestra portada
Hueso trabecular
osteoporótico

Autor:
Cortesía del
Profesor Alan
Boyde. Londres.
Reino Unido

Director

Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Presidente

Francesc Xavier Nogués Solán

Vicepresidente

José Manuel Olmos Martínez

Secretaria

Carmen Gómez Vaquero

Tesorera

Arancha Rodríguez de Cortazar

Vocal 1

Cristina Carbonell Abella

Vocal 2

Antonio Cano Sánchez

Velázquez, 94 (1^a planta)
28006 Madrid

Tel: +34-625 680 737

Fax: +34-917 817 020

e-mail: seiomm@seiomm.org

<http://www.seiomm.org>

Editing



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

Tel. +34-915 538 297

e-mail: correo@ibanezyplaza.com

<http://www.ibanezyplaza.com>

Maquetación

Concha García García

Traducción inglés

David Shea

ISSN: 2173-2345

Envío de originales:

romm@ibanezyplaza.com

SUMARIO

Vol. 8 - Nº 2 - Abril-Junio 2016

- 53 EDITORIAL**
Deficiencia de vitamina D: ¿la estamos identificando bien?
Martínez Díaz-Guerra G, Aramendi Ramos M
- 55 ORIGINALES**
Hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D
López-Ramiro E, Rubert M, Mahillo I, de la Piedra C
- 61 Análisis de la variación del comportamiento mecánico de la extremidad proximal del fémur mediante el método XFEM (eXtended Finite Element Method)**
Marco M, Giner E, Larraínzar R, Caeiro JR, Miguélez H
- 70 Comparación entre dos inmunoensayos automatizados por quimioluminiscencia para la cuantificación de 25(OH) vitamina D**
Torrubia B, Alonso I, López-Ramiro E, Mahillo I, de la Piedra C
- 75 Estudio de la microestructura femoral de pacientes con coxartrosis y con fractura de cadera mediante micro-TAC**
Sainz-Aja Guerra JA, Alonso MA, Ferreño Blanco D, Pérez-Núñez MI, Ruiz Martínez E, García-Ibarbia C, Casado del Prado JA, Gutiérrez-Solana F, Riancho JA
- 82 NOTA CLÍNICA**
Osteomalacia en un adulto joven
Alonso G, Varsavsky M
- 87 REVISIÓN**
Publicaciones médicas: ¿ciencia o negocio?
López Méndez P, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M

NORMAS DE PUBLICACIÓN

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

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

© Copyright SEIOMM

Reservados todos los derechos. El contenido de la revista no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

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 Amérgo 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^º Jesús Cancelo Hidalgo

Jorge Cannata Andía

Antonio Cano Sánchez

Cristina Carbonell Abella

Jordi Carbonell Abelló

Pedro Carpintero Benítez

Enrique Casado Burgos

Santos Castañeda Sanz

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 Gunañabens 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^º Luisa Mariñoso Barba

Guillermo Martínez Díaz-Guerra

María Elena Martínez Rodríguez

Leonardo Mellivovsky 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 Castrillón

Pilar Peris Bernal

Concepción de la Piedra Gordo

José Manuel Quesada Gómez

Enrique Raya Álvarez

Rebeca Reyes García

José Antonio Riancho Moral

Luis de Río Barquero

Luis Rodríguez Arboleya

Arancha Rodríguez de Gortázar

Alonso-Villalobos

Minerva Rodríguez García

Antonia Rodríguez Hernández

Manuel Rodríguez Pérez

Inmaculada Ros Villamajó

Rafael Sánchez Borrego

Oscar Torregrosa Suau

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. 8 - Nº 2 - April-June 2016**53 EDITORIAL****Vitamin D deficiency: are we identifying it properly?**

Martínez Díaz-Guerra G, Aramendi Ramos M

55 ORIGINAL ARTICLES**Secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency**

López-Ramiro E, Rubert M, Mahillo I, de la Piedra C

61 Analysis of mechanical behavior variation in the proximal femur using X-FEM (Extended Finite Element Method)

Marco M, Giner E, Larraínzar R, Caeiro JR, Miguélez H

70 Comparison between two automated chemiluminescence immunoassays for quantifying 25 (OH) vitamin D

Torrubia B, Alonso I, López-Ramiro E, Mahillo I, de la Piedra C

75 Study of the microstructure of femoral patients with hip osteoarthritis and hip fracture by microCT

Sainz-Aja Guerra JA, Alonso MA, Ferreño Blanco D, Pérez-Núñez MI, Ruiz Martínez E, García-Ibarbia C, Casado del Prado JA, Gutiérrez-Solana F, Riancho JA

82 CLINICAL NOTE**Osteomalacia in a young adult**

Alonso G, Varsavsky M

87 REVIEW**Medical publications: science or business?**

López Méndez P, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M

Deficiencia de vitamina D: ¿la estamos identificando bien?

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2016000200001>

Martínez Díaz-Guerra G¹, Aramendi Ramos M²

¹ Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario 12 de Octubre - Universidad Complutense de Madrid (España)

² Unidad de Hormonas y Marcadores Tumorales - Laboratorio de Bioquímica - Hospital Universitario 12 de Octubre - Madrid (España)

Correo electrónico: guillermo.martinez@salud.madrid.org

La deficiencia subclínica de vitamina D o hipovitaminosis D es un problema prevalente a nivel mundial, existiendo gran variabilidad dependiendo de la región geográfica considerada, factores genéticos y de estilo de vida.

Por otra parte, actualmente se considera que los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) constituyen el mejor indicador del estado de vitamina D, aunque existen aspectos metodológicos que limitan la comparabilidad entre estudios y el establecimiento de puntos de corte para definir la deficiencia.

Existen diversos criterios para establecer el nivel óptimo de 25OHD, que incluyen el grado de supresión máxima de la PTH, la absorción intestinal de calcio mediada por 1,25(OH)₂ vitamina D o la reducción de las fracturas. Respecto al primero, los distintos estudios que han analizado la concentración de 25OHD necesaria para la supresión máxima de PTH ofrecen resultados variables, lo que ha propiciado que algunos expertos y sociedades científicas recomienden niveles de 25OHD por encima de 20 ng/ml (*Institute of Medicine*, IOM) mientras que otros aconsejen por encima de 30 ng/ml (*Endocrine Society*, *International Osteoporosis Foundation*). La aplicación variable de estas recomendaciones han generado notable confusión en la práctica clínica.

El artículo publicado por López-Ramiro *et al.*¹ investiga los niveles séricos de 25OHD y PTH en 4.063 pacientes con edad media de 60,6 años (70% mujeres), y analiza por medio de curvas ROC el valor de 25OHD que permite predecir con una sensibilidad y especificidad óptimas un valor de PTH elevado (>70 pg/ml). En ambos casos se utilizan métodos automatizados de electroquimio-luminiscencia bien estandarizados, especialmente en el caso de la 25OHD, en el que el método está validado frente a la técnica de referencia (cromatografía líquido/espectrometría tándem masas, LC-MS/MS). La conclusión más importante del trabajo es que, para no inducir un hiperparatiroidismo secundario, los niveles de 25OHD deben ser superiores a 24 ng/ml. De forma llamativa, menos de la mitad de los pacientes que presentaban niveles bajos de 25OHD –según el punto de corte utilizado por los autores– mostraban datos de hiperparatiroidismo secundario, siendo este por-

centaje todavía más bajo (24%) en el grupo de pacientes más jóvenes (18-40 años). Aunque en el estudio no se detallan las características clínicas de los pacientes (patologías concomitantes, si recibían o no tratamiento con vitamina D, etc.), este dato es relevante a nuestro juicio, y confirma algo que ya ha sido señalado por otros autores: 1) aunque la recomendación general es que el rango de 25OHD deseable es 20-40 ng/ml, niveles algo más bajos (15-20 ng/ml) pueden ser suficientes en algunos casos, y 2) la determinación de 25OHD debería reservarse para pacientes que se consideran en riesgo de deficiencia, bien por su edad, estilo de vida o enfermedades concomitantes².

Por otra parte, los autores señalan la importancia de utilizar un método de cuantificación de 25OHD adecuadamente estandarizado. En 2010, el *Vitamin D Standardization Program* (VDSP) propuso establecer como método de referencia el LC-MS/MS (cromatografía líquido/tándem-masas), al cual han de estar referenciados los distintos ensayos de 25OHD, y se puso a disposición de los fabricantes calibradores de referencia validados mediante esta técnica³.

Aunque existen en el mercado métodos que cumplen este requisito, sigue existiendo variabilidad en la determinación de 25OHD, con lo que un mismo paciente puede ser considerado deficiente o no, dependiendo del método utilizado. Esta alta variabilidad es debida a varios factores⁴:

1) Concentración de la vitamina-D *binding protein* (DBP). Los niveles de 25OHD pueden estar bajos cuando existe una disminución en las concentraciones de DBP.

2) El tipo de inmunoensayo empleado (competitivo hacia proteína fijadora, captura con Ac).

3) Formas detectadas de vitamina D: porcentaje de reactividad cruzada para 25 OHD₂, y 25 OHD₃, y metabolitos 24,25 (OH)₂ D₂ y 24,25 (OH)₂ D₃.

4) Detección de epímeros 3-epi 25-OHD₃ y 3-epi 25-OHD₂.

5) Complejidad de la determinación debido a la lipofilia de la molécula, con interferencias no específicas por la presencia de otros lípidos.

A la vista de las limitaciones metodológicas que todavía existen y de las implicaciones clínicas que suponen, se ha propuesto que las concentraciones de 25OHD libre o incluso 1,25(OH)₂D libre podrían constituir un mejor marcador del *status* de la vita-

mina D⁵. De hecho, es conocido que las concentraciones libres (o biodisponibles) de otras hormonas como la T₄ o la testosterona son más relevantes desde el punto de vista fisiológico.

Por último, la gran cantidad de información y trabajos publicados sobre los beneficios óseos y extraóseos de la vitamina D ha llevado a un aumento exponencial en las solicitudes al laboratorio de cuantificación de los niveles de 25OHD, hasta el punto de que en determinados ámbitos se ha convertido prácticamente en una determinación “de rutina”. Los clínicos deberíamos ser cautos a la hora de interpretar unos niveles de 25OHD por debajo de los rangos establecidos como deseables, especialmente en pacientes sin factores de riesgo para deficiencia de vitamina D.

Bibliografía

1. López-Ramiro E, Rubert M, Mahillo I, de la Piedra C. Hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2016; 8(2):55-60.
2. Fuleihan GEH, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1119-33.
3. Phinney KW. Development of a standard reference material for vitamin D in serum. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(suppl):511-2.
4. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: Current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids.* 2010;75(7):477-88.
5. Bouillon R. Free or total 25OHD as a marker for vitamin D status? *J Bone Miner Res.* 2016;31:1124-7.

López-Ramiro E¹, Rubert M¹, Mahillo I², de la Piedra C¹

¹ Laboratorio de Bioquímica Investigación

² Departamento de Epidemiología

IIS Fundación Jiménez Díaz - Madrid (España)

Hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2016000200002>

Correspondencia: Concha de la Piedra - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid (España)
Correo electrónico: cpiedra@fjd.es

Fecha de recepción: 22/11/2015

Fecha de aceptación: 16/03/2016

Trabajo remitido como prestación por la beca FEIOMM recibida para asistir al 33º Congreso de la ASBMR (San Diego, 2011).

Resumen

Introducción: Cada vez está más demostrado el papel de la vitamina D en múltiples patologías, una de ellas el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D. Los métodos de laboratorio de cuantificación de vitamina D en suero no estaban bien estandarizados hasta ahora, por lo que no podía establecerse con certeza a partir de qué niveles de vitamina D se producían determinadas anomalías como la elevación de la PTH. Nuestro estudio pretende determinar por debajo de qué niveles de vitamina D nos encontraremos con niveles de PTH anormalmente elevados, realizando la determinación de vitamina D en el laboratorio con una técnica debidamente estandarizada y fiable.

Métodos: El estudio descriptivo y retrospectivo se realizó con pacientes mayores de 18 años en los que se hicieron simultáneamente determinaciones de PTH, 25(OH) vitamina D (25OHD) y que además tuvieran valores normales de calcio, filtrado glomerular y fósforo. Para la determinación de vitamina D se utilizó un método de electroquimioluminiscencia estandarizado con respecto a la técnica de gases-masas. Por el programa estadístico Stava versión 11 se calculó el valor de 25OHD para el que la PTH se elevaba por encima de 70 pg/ml con la mayor sensibilidad y especificidad.

Resultados: Se incluyeron 4.083 pacientes, de los que 2.858 eran mujeres (70%) y 1.225 (30%) varones. La edad media de la población estudiada fue 60,60 años (desviación estándar, 15,29). El 74% de la población tenía una PTH en suero por debajo de 70 pg/ml (valores considerados normales) y el 26% mayor de 70 pg/ml. Al construir la curva de ROC de los niveles de 25OHD, en función de valores de PTH por debajo o por encima de 70 pg/ml, el área bajo la curva fue 0,5962 ($p < 0,0001$). El punto de corte teniendo en cuenta conjuntamente la sensibilidad y la especificidad que determinaban los valores de vitamina D para predecir los valores de PTH por encima de 70 pg/ml fue 24 ng/ml. De los pacientes con PTH normal, el 71% tenían valores de vitamina D normales, mientras que, de los pacientes con PTH elevada (mayor de 70 pg/ml), casi la mitad presentaban una vitamina D menor de 24 ng/ml, porcentaje que aumentaba según se iba elevando la PTH.

Conclusiones: El valor de 25OHD que muestra una mejor especificidad y sensibilidad para predecir valores anormalmente elevados de PTH es 24 ng/ml, valor superior al presentado en trabajos anteriores (alrededor de 18 ng/ml).

Con los resultados de este estudio, realizado con un método debidamente calibrado, se puede decir que el 44,9% de pacientes con valores de vitamina D menores de 24 ng/ml presenta niveles de PTH anormalmente elevados, con una función renal normal y valores de calcio y fósforo normales. Este porcentaje es menor entre los 18 y 40 años (24%) y llega al 49% por encima de los 60 años. Estos pacientes podrían tratarse con vitamina D para evitar un posible hiperparatiroidismo secundario al déficit de dicha vitamina. Es importante tener en cuenta que el método de determinación de vitamina D utilizado debe estar debidamente estandarizado con respecto al método de gases-masas.

Palabras clave: hiperparatiroidismo secundario, déficit de vitamina D, vitamin D standarization program, espectrometría tandem-masas, 25(OH) vitamina D.

Secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency

Summary

Introduction: Vitamin D is increasingly recognized as playing a significant role in combatting many diseases. One is the development of secondary hyperthyroidism due vitamin D deficiency. To date, laboratory quantification methods of serum vitamin D were not well standardized. It could not be established with certainty from which levels of vitamin D certain abnormalities take place, like an elevation of PTH. The present study was aimed at determining below what vitamin D levels we will find abnormally high levels of PTH, carrying out the vitamin D determination in the laboratory with a standardized, reliable technique.

Methods: This descriptive, retrospective study was conducted with patients over 18 years in which determinations were made simultaneously with PTH, 25 (OH) vitamin D (25OHD) and which also have normal values of calcium, glomerular filtration rate and phosphorus.

For determining vitamin D, standardized electrochemiluminescence method was used with gas chromatography-mass spectrometry method. Using the Stava version 11 statistical program, the 25OHD was calculated where PTH value was above 70 pg/ml with greater sensitivity and specificity.

Results: In all, 4,083 patients were included, of whom 2,858 were women (70%) and 1,225 (30%) males. The mean age of the study population was 60.60 years (standard deviation, 15.29). 74% of the population had a serum PTH under 70 pg/ml (normal values) and 26% had a serum PTH higher than 70 ng/ml. By constructing the ROC curve levels of 25OHD, depending on PTH values below or above 70 pg/ml, the area under the curve was 0.5962 ($p < 0.0001$). The cut having jointly account the sensitivity and specificity that determined vitamin D levels to predict PTH values above 70 pg/ml was 24 ng/ml. Of the patients with normal PTH, 71% presented normal vitamin D values, while patients with elevated PTH (Greater than 70 pg/ml), almost half had a vitamin D below 24 ng / ml, which increased as the PTH percentage was elevated.

Conclusions: The 25OHD value that presents better specificity and sensitivity to predict abnormally high PTH is 24 ng/ml, which is higher than the level reported in previous work, (about 18 ng/ml) value. The results of this study, carried out with an appropriately calibrated method, showed that 44.9% of patients with vitamin D values of less than 24 ng/ml PTH had abnormally high levels, with a normal value of calcium and phosphorus and normal renal function. This percentage is less in those individuals between 18 and 40 years (24%) and reaches 49% beyond 60 years. These patients could be treated with vitamin D to prevent possible secondary hyperparathyroidism due to vitamin deficiency. It is noteworthy that the method of determining vitamin D used must be properly standardized with respect to gas chromatography-tandem mass spectrometry method.

Key words: *secondary hyperparathyroidism, vitamin D deficiency, vitamin D standardization program, tandem-mass spectrometry, 25 (OH) vitamin D.*

Introducción

La vitamina D interviene en el metabolismo del fósforo y del calcio. La deficiencia de vitamina D está asociada a osteoporosis y osteomalacia en adultos y a raquitismo en niños. Recientes estudios también han demostrado su papel en enfermedades autoinmunes, cáncer, enfermedades cardiovasculares, etc.¹⁻⁴.

La PTH es una hormona secretada por la glándula paratiroidea, que interviene en el metabolismo del calcio, obteniéndolo del hueso si hay hipocalcemia, y aumentando la producción de 1,25(OH)₂ vitamina D en el riñón, para favorecer la absorción del calcio. Por otra parte, también aumenta la reabsorción tubular de calcio.

En el laboratorio clínico con frecuencia encontramos cifras de PTH más elevadas que el límite superior de la normalidad, aunque con valores normales de creatinina o filtración glomerular, calcio y fósforo y que, por tanto, no se corresponden con un hiperparatiroidismo primario o secundario, dato que desconcierta al clínico. En muchos de

estos casos, el aumento de PTH va asociado a déficit de vitamina D, hecho cada vez más constatado en nuestra población y al que no se le ha prestado demasiada atención⁵⁻¹⁰. Los niveles de vitamina D se miden a través de los niveles del metabolito 25(OH) vitamina D (25OHD), que expresan el estatus de dicha vitamina en los pacientes¹¹. Hasta fecha reciente, la mayoría de las determinaciones de 25OHD no estaban convenientemente estandarizadas y los valores variaban mucho con los distintos métodos¹².

Por otra parte, resulta de gran interés conocer a partir de qué niveles de 25OHD se produce una elevación anormal de la PTH, pudiendo descartar otras causas probables de ese hiperparatiroidismo¹³.

Diversos estudios muestran una variación considerable entre los resultados de 25OHD obtenidos en el laboratorio por métodos diferentes: radio-inmunoensayo, electroquimioluminiscencia, HPLC y espectrometría tándem-masas^{9,10,14-16}. La variabilidad entre los métodos de los laboratorios

conduce a una mala asignación de los pacientes¹⁷, así como a una falta de estándares a la hora de aplicar una política sanitaria¹⁸. Todo esto dificulta establecer los niveles de vitamina D considerados normales y a partir de los que es probable que se produzca una subida anormal de PTH.

Debido a esto se ha puesto en marcha un programa de estandarización internacional (*Vitamin D Standardization Program*), en colaboración entre el NIH-ODS (*National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements*), los centros de Control de las Enfermedades y Prevención (CDP) y el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST). Esto ha dado lugar a la aparición de unos calibradores de referencia a disposición de los fabricantes de modo que los valores obtenidos sean los mismos para todos los métodos^{12,18}. Los calibradores de referencia están validados frente a la técnica de cromatografía líquido/tándem-masas, que sin duda es la más exacta de las existentes.

El objetivo de este estudio es determinar el valor de 25OHD por debajo del cual se produce un aumento anormal de valores de PTH. Resulta importante utilizar un método de determinación de 25OHD debidamente estandarizado con respecto al método gases masas, que es el patrón oro, dado que la mayor parte de los trabajos publicados hasta ahora en la literatura están hechos con métodos de determinación de 25OHD no debidamente estandarizados.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal retrospectivo llevado a cabo en el laboratorio de Bioquímica del Hospital Fundación Jiménez Díaz (Madrid).

Se analizaron de manera consecutiva todos los análisis de los pacientes a los que se les había pedido PTH, 25OHD, Ca y filtrado glomerular (FG) simultáneamente, durante el periodo de mayo del 2012 a noviembre de 2012 en dicho hospital.

En el estudio se incluyeron, de todos los pacientes analizados, sólo aquellos mayores de 18 años con FG mayor de 60 y valores séricos de calcio entre 8,4 mg/dl y 10,5 mg/dl simultáneamente. Por lo tanto, quedaron excluidos todos los pacientes con insuficiencia renal y valores anormales de calcio, para descartar un hiperparatiroidismo primario o secundario a insuficiencia renal.

Se creó una base de datos que contenía a todos los pacientes codificados en la que se recogían sus diferentes variables en estudio (edad, sexo, y parámetros analíticos), obtenidos de manera manual a través de los datos del laboratorio clínico del Hospital Fundación Jiménez Díaz.

Este estudio fue autorizado por el Comité Ético del Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz. Dado que los datos fueron extraídos de una base de datos general del laboratorio de Bioquímica, sin tener nunca en cuenta el nombre de los pacientes, no ha sido

necesario obtener un consentimiento informado de los mismos.

La determinación de PTH se realizó por electroquimioluminiscencia en un aparato automático ADVIA CENTAUR (SIEMENS). Se consideraron anormales niveles de PTH mayores de 70 pg/ml. El rango de referencia proporcionado por la casa comercial es de 14-70 pg/ml. Al igual que los restantes métodos de segunda generación, éste mide la hormona intacta 1-84, con la interferencia cruzada de la PTH truncada a nivel amino-terminal. La sensibilidad del método es de 5 pmol/ml y los coeficientes de variación intra e inter-análisis son <7% y <10%, respectivamente.

La determinación de 25OHD se realizó por electroquimioluminiscencia en un autoanalizador Isys (IDS, UK), método de determinación de la vitamina debidamente estandarizado con respecto al método de gases-masas. La sensibilidad del método es de 4 ng/ml y los coeficientes de variación intra e inter-análisis son <5% y <7%, respectivamente.

Por el programa estadístico Stava versión 11 se calculó el valor de 25OHD por el que la PTH se elevaba más de 70 pg/ml con una sensibilidad y especificidad mayor, calculando el área bajo la curva ROC y comprobando que fuera estadísticamente significativa.

Se realizó también un análisis descriptivo de la muestra calculando el porcentaje de hombres y mujeres, la edad media y mediana. También se calcularon los porcentajes de pacientes con PTH por encima y por debajo de 70 pg/ml y los porcentajes de pacientes con 25OHD con diferentes valores (pacientes con vitamina D menores de 10, de 10 a menor de 24, de 24 a menor de 30 y pacientes con valores mayores de 30).

Se describieron las diferencias entre la población con PTH mayor y menor de 70 pg/ml mediante las pruebas de t de Student, Mann-Whitney y Chi-cuadrado.

Resultados

Se estudiaron un total de 9.225 pacientes, de los cuales 5.142 quedaron excluidos por ser menores de edad, tener insuficiencia renal o presentar valores anormales de calcio. Por lo tanto, sólo se incluyeron en el estudio un total de 4.083 pacientes, 2.858 mujeres (70%) y 1.225 (30%) varones, todos de edad superior a 18 años.

La edad media de la población fue 60,60 años con una desviación estándar de 15,29, y la mediana de la edad fue 62 años. La edad mínima fue de 18 años y la edad máxima de 100 años. El 74% de la población tenía una PTH por debajo o igual a 70 pg/ml (valores considerados normales) y el 26% mayor de 70 pg/ml. Los datos demográficos de los pacientes se encuentran reflejados en la tabla 1.

Con respecto a los niveles de 25OHD de nuestra población, sólo el 46,4% de la misma presentaba niveles de este metabolito superiores a 30 ng/ml, un 20,9% presentaba niveles entre 24 y 30 ng/ml, un 30% entre 10 y 23 ng/ml, y un 2,7% niveles \leq 10 ng/ml (Figura 2).

Tabla 1. Datos demográficos y valores medios y mediana de PTH y 25(OH) vitamina D en una población de 4.083 pacientes, 2.858 mujeres y 1.225 varones, todos de edad ≥ 18 años

	Media	DS	P25	P75	Mediana
Edad (años)	60,69	15,29	51	72	62
PTH (pg/ml)	57,36	38,11	35,50	71,05	50,30
Vit D (ng/ml)	30,70	14,52	21	37	29

Tabla 2. Comparación de las medias de edad, calcio, 25-OH vitamina D, PTH y número de mujeres y varones según tengan valores de PTH mayores de 70 pg/ml, o menores o iguales a 70 pg/ml en una población de 4.083 pacientes, 2.848 mujeres y 1.225 varones

Variable	PTH ≤ 70		PTH > 70		Valor P
	Media	DS	Media	DS	
Edad (años)	59,3	15,5	64,6	12,9	<0,0001
Calcio (mg/dl)	9,57	3,80	9,52	4,10	0,7231
Vit D25 (ng/ml)	31,8	14,3	27,6	14,6	<0,0001
PTH (pg/ml)	42,5	15,3	99,8	50,0	<0,0001

	N	N
Mujer	2,123	735
Varón	900	325

En la descripción basal de la muestra no había diferencias clínicamente significativas en cuanto a valores de PTH dependiendo del sexo (Tabla 2). Sin embargo, sí hay diferencia significativa de edad entre los pacientes con valores normales y anormales de PTH (59,3 \pm 15,5 años *vs.* 64,6 \pm 13,9 años, $p < 0,001$), siendo de más edad los pacientes con PTH anormal y presentando, además, valores de 25OHD significativamente menores que los del grupo con PTH normal (Tabla 2).

Con los datos de los pacientes construimos la curva ROC de los niveles de 25OHD en función de tener valores de PTH por debajo o por encima de 70 pg/ml. Se obtuvo un área bajo la curva de 0,5962 ($p < 0,0001$), que nos demuestra que existe una relación entre 25OHD y PTH (Figura 1).

Al utilizar los valores de vitamina D para predecir valores de PTH por encima de 70 pg/ml, el mejor punto de corte teniendo en cuenta conjuntamente sensibilidad y especificidad fue 24 ng/ml (Figura 1).

En nuestra población, se halló que un 32,7% de la muestra presentaba unos valores de vitamina D menores de 24 ng/ml, de los cuales un 44,9% tenían valores de PTH mayores de 70 pmol/ml. Al dividir a los pacientes en 3 grupos de edad: de 18 a 40 años, entre 40 y 60 años y mayores de 60, se observó un hecho notable. En el grupo entre 18 y 24 años, de los pacientes con 25OHD menor de 24 ng/ml, sólo un 24% presentaban valores de PTH > 70 pg/ml. Entre los pacientes de 40-60 años,

el 33,7% de los pacientes con niveles bajos de 25OHD presentaban un valor elevado de PTH. Y en el grupo de pacientes de más edad (mayores de 60 años), llega a ser un 49% el grupo de pacientes con PTH > 70 pg/ml y 25OHD < 25 ng/ml. Es decir, que a medida que va siendo más avanzada la edad, la probabilidad de que un nivel de 25OHD bajo produzca una cifra elevada de PTH es mayor. No existe el mismo riesgo en todas las edades. Es también interesante destacar que, en nuestro trabajo, el porcentaje de pacientes con 25OHD < 24 ng/ml es el 32,7%, y son similares los porcentajes en los distintos rangos de edad: 33,2%, 31,7% y 32%, respectivamente. Es decir, en nuestra población no encontramos que exista un mayor porcentaje de pacientes con niveles de 25OHD bajos entre los mayores de 60 años.

Discusión

Nuestro trabajo muestra una asociación inversa entre niveles séricos de 25OHD y PTH. Otros autores han observado esta correlación¹⁹⁻²¹.

El valor de 25OHD que maximiza especificidad y sensibilidad, en cuanto a producir un aumento anormal de PTH, es de 24 ng/ml, valor superior al presentado en trabajos anteriores, que se encontraba alrededor de 18 ng/ml²².

Dado que este estudio corrobora el hecho de que un déficit de vitamina D puede producir una elevación anormal de los valores de PTH, consideramos importante, en la práctica clínica, determi-

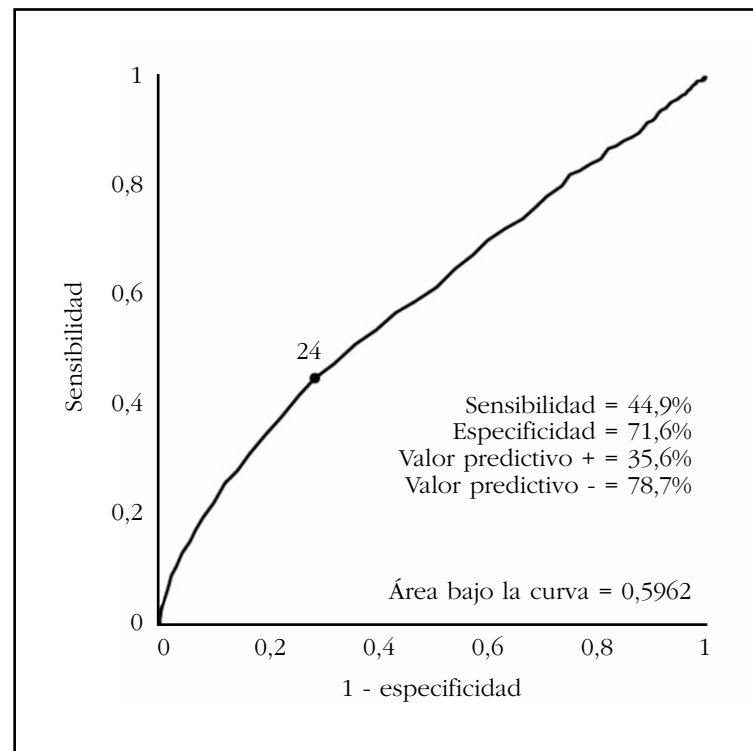
nar los niveles de 25OHD en aquellos pacientes en que se hallen valores de PTH anormalmente altos sin causa aparente, para descartar un hiperparatiroidismo secundario a un déficit de vitamina D. Este hecho podría corregirse suplementando a los pacientes con la vitamina de D necesaria, evitando así el agravamiento de enfermedades producidas por la elevación de la PTH, como es el caso de la osteoporosis¹⁹.

El problema de los estudios realizados hasta la actualidad es que se han utilizado diferentes métodos de determinación de 25OHD no debidamente estandarizados, por lo que había una gran variación entre los resultados de 25(OH)D obtenidos, y era difícil establecer los niveles de vitamina D considerados normales y a partir de los cuales era probable que se produjera un aumento anormal de PTH. Las diferentes técnicas de laboratorio utilizadas para determinar la vitamina D son: radio-inmunoensayo, electroquimioluminiscencia, HPLC o cromografía lipídica y espectrometría tándem-masas. Actualmente la técnica que se considera más correcta es la de cromatografía líquido/tándem-masas, que sin dudas es la más exacta de las existentes¹¹ y hay calibradores de referencia validados frente a esta técnica. En este estudio se ha utilizado electroquimioluminiscencia en un autoanalizador Isys (IDS, UK), debidamente estandarizado con respecto gases-masas, por lo que los resultados obtenidos se consideran válidos, y comparables a los estudios realizados con otros métodos que estén bien calibrados.

En la mayoría de los estudios realizados sobre la vitamina D hasta la fecha no se discute el método utilizado, ni se especifica si el método está calibrado con respecto a la técnica de gases-masas, lo que no permite saber si los resultados de los valores de vitamina D hallados en los estudios son correctos y si se podrían extrapolar a la población general y podrían ser aplicados a la práctica clínica una vez que el clínico encuentra unos determinados valores en los análisis clínicos de sus pacientes.

En un grupo de mujeres postmenopáusicas, Capatina *et al.*²³ observaron que el 27,2% de los casos con deficiencia de vitamina D presentaban hiperparatiroidismo secundario, porcentaje menor que el encontrado por nosotros, el 44,9%. Laroche *et al.*²⁴ observaron que el 13% de pacientes con 25OHD <30 ng/ml presentaban hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, Sadat Ali *et al.*²⁵

Figura 1. Curva ROC obtenida al relacionar los valores de PTH y 25(OH) vitamina D en una población de 4.083 pacientes, 2.858 mujeres y 1.225 hombres, de edad ≥18 años, con calcio y fósforo normales y sin insuficiencia renal. En la parte inferior se muestra el número de pacientes con niveles de 25(OH) vitamina D mayores o iguales a 24 ng/ml y menores de 24 ng/ml, y con PTH mayor y menor o igual a 70 pg/ml

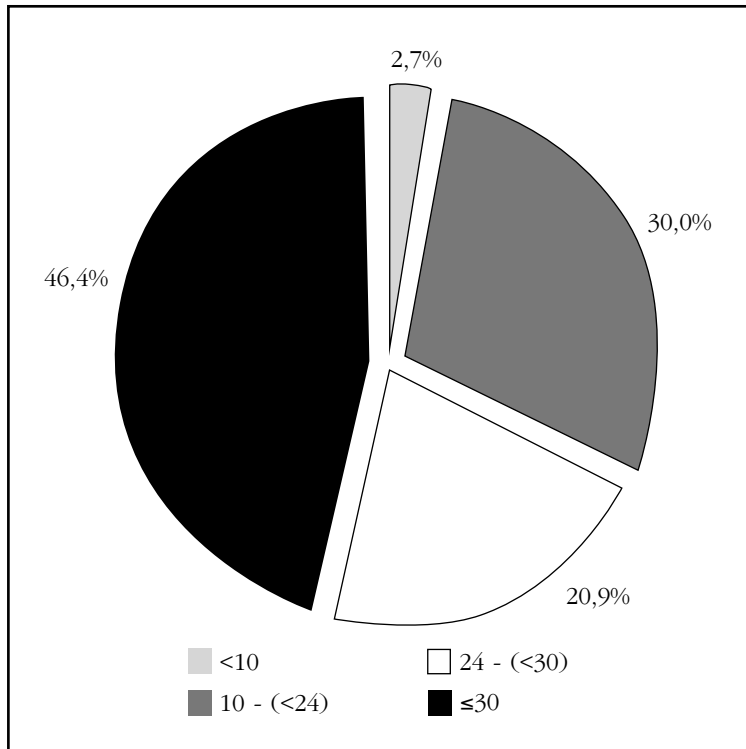


Vit D (ng/ml)	PTH (pg/ml)	
	≤70	>70
<24	860	476
≥24	2.163	584

encontraron en 200 pacientes (150 mujeres y 50 hombres entre 18 y 69 años) que todos los pacientes con deficiencia de vitamina D, cuya determinación se había realizado por gases-masas, presentaban hiperparatiroidismo secundario.

Como hemos mencionado anteriormente, los resultados de este estudio, realizado con un método debidamente calibrado, muestran que un 44,9% de pacientes con niveles de 25OHD <24 ng/ml presentaban valores de PTH en suero >70 pg/ml, sin otras causas que lo justifiquen. Este porcentaje es menor en la población entre 18 y 40 años, y mayor en la población >60 años. Parece, por tanto, importante que el clínico trate con suplementos de vitamina D a aquellos pacientes con niveles de 25OHD <24 ng/ml en orden a evitar un posible hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D. Para poder establecer un punto de corte, es importante que los métodos de determinación de 25OHD estén debidamente estandarizados con respecto a la técnica de gases-masas.

Figura 2. Grupos de pacientes con valores de 25(OH) vitamina D menores de 10 ng/ml, entre 10 y 24 ng/ml, entre 24 y 30 ng/ml y mayores de 30 ng/ml, de una población de 4.083 pacientes, 2.858 mujeres y 1.225 hombres, de edad ≥ 18 años, con calcio y fósforo normales y sin insuficiencia renal



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Bibliografía

- Quesada Gómez JM, Navarro Valverde C. Niveles inadecuados de vitamina D: no es una D-liciosa perspectiva. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2013;5:65-6.
- Shoji T, Nishizawa Y. Chronic kidney disease (CKD) and bone. Pleiotropic actions of vitamin D and survival advantage. *Clin Calcium.* 2009;19:514-21.
- Rubert M, Montero M, De la Piedra C. Niveles muy descendidos de 25(OH) vit D en pacientes sometidos a cirugía bariátrica. *Rev Esp Enfer Metab Óseas.* 2007;16:103.
- Rojas Rivera J, De la Piedra C, Ramos A, Ortiz A, Egido J. The spanning spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2850-65.
- Muñoz-Torres M, Sosa Henríquez M. Situación actual de los niveles de vitamina D en la población española. *Rev Esp Enfer Metab Óseas.* 2005;14 (Supl.1):17-20.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
- Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25:671-80.
- Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes for raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1212-21.
- Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effect of age and serum 25-OH vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3989-95.
- Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, et al. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80:41-6.
- Ofenloch-Haehnle B. Approaches to measurement of Vitamin D concentrations-immunoassays. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:50-3.
- Thienpont LM, Stepman CM, Vesper HW. Standardization measurements of 25-hydroxyvitamin D₃ and D₂. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:41-9.
- Ortigosa Gómez S, García-Algar O, Mur Sierra A, Ferrer Costa R, Carrascosa Lezcano A, Yeste Fernández D. Concentraciones plasmáticas de 25-OH vitamina D y parathormona en sangre de cordón umbilical. *Rev Esp Salud Pública.* 2015;89:75-83.
- Kushnir MM, Ray JA, Rockwood AL, Roberts WL, La'ulu SL, Whittington JE, et al. Rapid analysis of 25-Hydroxyvitamin D₂ and D₃ by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and Association of Vitamin D and Parathyroid Hormone Concentrations in Healthy Adults. *Am J Clin Pathol.* 2010;134:148-56.
- Moon HW, Cho JH, Hur M, Song J, Oh GY, Park CM, et al. Comparison of four current 25-hydroxyvitamin D assays. *Clin Biochem.* 2012;45:326-30.
- Binkley N, Krueger DC, Morgan S, Wiebe D. Current status of clinical 25-Hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement. *Clin Chim Acta.* 2010;411:1976-82.
- Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3152-7.
- Barake M, Daher RT, Salti I, Cortas NK, Al-Shaar L, Habib RH, et al. 25-Hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:835-43.
- Zhang Q, Shi L, Peng N, Xu S, Zhang M, Zhang S, et al. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and its association with bone mineral density and serum parathyroid hormone levels during winter in urban males for Guiyan, Southwest China. *Br J Nutr.* 2016;4:1-7.
- Olmos JM, Hernández JL, García Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporosis Int.* 2016;27:105-13.
- El Badawy AA, Aboserea MM, El Seifi OS, Mortada EM, Bakry HM, Waly EH, et al. Vitamin D, parathormone and associated minerals among students in Zagazig district, Sharkia Governorate, Egypt. *Int J Vitam Nutr Res.* 2014;84:3-4.
- Hawkins F. La vitamina D y el hueso. *Rev Esp Enf Metab Óseas.* 2007;16:45-7.
- Capatina C, Carsote M, Caragheorghopol A, Poiana C, Berteanu M. Vitamin D deficiency in postmenopausal women- biological correlates. *Maedica (Buchar).* 2014;9:316-22.
- Laroche M, Nigon D, Gennero I, Lassoued S, Pouilles JM, Trémolières F, et al. Vitamin D deficiency prediction by patient questionnaire and secondary hyperparathyroidism in a cohort of 526 healthy subjects in their fifties. *Presse Med.* 2015;44(7-8):e283-90.
- Sadat-Ali M, Al-Omran AS, Al-Turki HA. Parathyroid glands response to low vitamin D levels in healthy adults: a cross-sectional study. *Ulster Med J.* 2015;84:26-9.

Marco M¹, Giner E², Larraínzar R³, Caeiro JR⁴, Miguélez H¹

¹ Departamento de Ingeniería Mecánica - Universidad Carlos III - Madrid (España)

² Universidad Politécnica de Valencia - Centro de Investigación en Ingeniería Mecánica CIIM - Departamento de Mecánica y de Materiales - Valencia (España)

³ Hospital Universitario Infanta Leonor - Servicio Cirugía Ortopédica y Traumatología - Madrid (España)

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

Análisis de la variación del comportamiento mecánico de la extremidad proximal del fémur mediante el método XFEM (*eXtended Finite Element Method*)

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2016000200003>

Correspondencia: Miguel Marco Esteban - Universidad Carlos III de Madrid - Departamento de Ingeniería Mecánica - Avda. de la Universidad, 30 - 28911 Leganés - Madrid (España)

Correo electrónico: mimarcoc@ing.uc3m.es

Fecha de recepción: 25/11/2015

Fecha de aceptación: 15/03/2016

Trabajo remitido como prestación por la beca FEIOMM recibida para asistir al 35º Congreso de la ASBMR (Baltimore, 2013).

Resumen

Introducción: El fémur humano ha sido ampliamente estudiado desde hace muchos años de manera experimental con análisis *in vitro*, y ahora, gracias a los avances de la informática, también se puede analizar de manera numérica. Algunos autores han demostrado la capacidad del método de los elementos finitos para predecir el comportamiento mecánico de este hueso, pero todavía son muchas las posibilidades recurriendo a la sinergia entre el método de los elementos finitos y ensayos experimentales. En este trabajo, por ejemplo, se estudia cómo afectan distintas simulaciones de osteoporosis a las cargas de fractura del fémur. El objetivo de este estudio es predecir la fractura de cadera, tanto la carga a la que se produce ésta como la propagación de la fisura sobre el hueso. Aplicando el método de los elementos finitos al campo de la biomecánica se puede realizar una simulación que muestre el comportamiento del hueso bajo diferentes condiciones de carga.

Material y métodos: A partir de imágenes DICOM de tomografía computarizada de la extremidad proximal del fémur derecha de un varón se ha obtenido la geometría del hueso. Mediante un programa informático se han generado las propiedades mecánicas dependientes de la densidad mineral ósea de cada vóxel, y posteriormente se ha utilizado un código de elementos finitos para aplicar diferentes configuraciones de carga y estudiar los valores de fractura del hueso. El modelo numérico ha sido validado a través de un artículo de la literatura científica.

Resultados: La carga de fractura en configuración de caída lateral es aproximadamente la mitad que la carga en el caso de la posición normal, lo cual concuerda con diferentes estudios experimentales presentes en la literatura científica. Además se han estudiado diferentes condiciones de carga en situaciones cotidianas, en las que se ha observado que la carga de fractura es mínima en la posición monopodal. También se han simulado condiciones de osteoporosis en las que se ha comprobado cómo desciende la carga de fractura al disminuir las propiedades mecánicas óseas.

Conclusiones: Mediante el método de los elementos finitos en conjunto con una imagen médica DICOM es posible el estudio de la biomecánica de la cadera y obtener una estimación del fallo del hueso. Además se pueden aplicar diferentes configuraciones de carga y variar las propiedades mecánicas del hueso para simular el comportamiento mecánico de éste bajo condiciones osteoporóticas.

Palabras clave: *fémur, fractura de cadera, escáner CT, elementos finitos.*

Analysis of mechanical behavior variation in the proximal femur using X-FEM (Extended Finite Element Method)

Summary

Introduction: For years, the human femur has been extensively studied experimentally with *in vitro* analysis. Nowadays, with computer advances, it can also be analyzed numerically. Some authors report the usefulness of finite method in predicting the mechanical behavior of this bone. There are many possibilities using the synergy between the method finite element and experimental trials. In this paper, for example, we study how they affect different osteoporotic simulations involving femur fracture loads.

The aim of this study is to predict hip fracture, both the load to which this occurs as the propagation of the crack in the bone. By applying the finite element method to the field of bio-mechanics, simulation can be carried out to show the behavior under different bone load conditions.

Material and methods: Using DICOM images, CT scan of the proximal end of the right femur of a male has been obtained bone geometry. By a computer program they have been generated dependent mechanical properties of the BMD each voxel, and then used a finite code to apply different load configurations and study values bone fracture elements. The numerical model has been validated in the literature.

Results: Load breaking in lateral fall configuration is approximately half the load in the case of the normal position, which agrees with different experimental studies published.

In addition, we have studied various load conditions in everyday situations, where it was observed that the load fracture is minimal in mono-podal position. Osteoporotic conditions have also been simulated which confirmed that the load fracture has been reduced by decreasing mechanical properties.

Conclusions: By using the finite element method in conjunction with DICOM medical imaging, it is possible to study the biomechanics of the hip and obtain an estimate of bone failure. In addition, different load configurations can be applied and vary the mechanical properties of bone to simulate the mechanical behavior of low osteoporotic conditions.

Key words: femur, hip fracture, CT scanner, finite elements.

Introducción

Acorde con la última información oficial disponible¹, en España se registraron un total de 487.973 casos de fractura de cadera entre 1997 y 2008. Es sabido que existe un predominio femenino en relación 3:1² y que la incidencia aumenta con la edad (en 1997 era de 78,07 años, mientras que en 2009 aumentó a 80,46 años). La fractura de la extremidad proximal del fémur (EPF) conlleva un alto coste sanitario debido a la prolongada estancia media (en 1997 el promedio fue de 16,05 días, mientras que en 2008 se redujo a 13,34 días) y el gasto directo que comporta. En 2008 el coste global de los casos de hospitalización en el Sistema Nacional de Salud fue de 395,7 millones de euros, lo que supone un incremento del 131% respecto al año 1997. De manera individual, el coste por paciente pasó de 4.909 euros en 1997 a 8.365 euros por paciente en 2008. Hay que reseñar que la fractura conlleva, además, una alta tasa de mortalidad aguda intrahospitalaria (4,71-5,85%) así como al año de la misma (25-33%)³.

Es en este contexto donde surge la necesidad de establecer métodos predictivos de fractura tanto con carácter individual como poblacional. La predicción de la fractura del fémur es un reto en el mundo de la biomecánica, tanto para médicos como para los ingenieros que se centran en el estudio de la propagación de fisuras en huesos del cuerpo humano. Durante años se han realizado

análisis experimentales sobre fémures humanos provenientes de donantes, pero hoy en día con los avances en informática se puede emplear la potencia de los ordenadores en este tipo de análisis, reduciendo la carga experimental de los estudios que supone un coste elevado. Al mismo tiempo se puede alcanzar un mayor conocimiento de los procesos de fisura y fractura que aparecen. Con un modelo de elementos finitos se puede estudiar el comportamiento mecánico del fémur bajo unas condiciones de carga concretas y, por tanto, evaluar la biomecánica normal de la cadera y su proceso fisiopatológico de fractura con una correlación de en torno al 90%⁴ a pesar de una gran variabilidad en la elección de las propiedades mecánicas que se aplican a los distintos modelos numéricos estudiados hasta la fecha^{5,6}.

El objetivo principal de nuestro trabajo es el desarrollo de un modelo de EPF mediante elementos finitos que permita analizar las diferentes sollicitaciones bajo configuraciones de carga normales y patológicas. Como objetivos secundarios queremos evaluar la morfología y la configuración mínima de carga a partir de la cual se inicia la fractura dependiendo de las condiciones de carga, así como analizar de manera numérica cómo afecta la osteoporosis a la carga de rotura del hueso, debido a la disminución de las propiedades mecánicas que se origina como consecuencia de la pérdida de masa ósea⁷.

Material y método

Generación del modelo de elementos finitos

A partir de imágenes DICOM de tomografía computarizada (TC) de la EPF derecha de un varón adulto joven sin patología coxofemoral conocida en el lado estudiado, se obtiene la macroestructura-geometría del hueso. Las imágenes médicas se obtuvieron con una dosis de radiación y tiempo de exposición clínico estándar que permiten una resolución de 0,3 mm en el plano transversal y 0,7 mm en la dirección longitudinal.

La geometría del fémur fue generada mediante el programa informático de tratamiento de imágenes y modelado mediante elementos finitos ScanIP (Simpleware, Exeter, Reino Unido). Este programa permite seleccionar el rango de Unidades Hounsfield (UH) necesario para una correcta visualización de la imágenes de TC, la aplicación de filtros de volumen/superficie y la generación de una geometría idéntica al espécimen que resulta en un modelo numérico con propiedades mecánicas dependientes de la densidad mineral ósea (DMO) apoyadas en las siguientes ecuaciones⁸⁻¹¹:

$$\rho(\text{g/cm}^3) = 0,1259 + 1,15638 \cdot 10^{-3} \cdot HU$$

$$E(\text{MPa}) = 6850 \cdot \rho^{1,49}$$

Mediante estas expresiones se puede establecer una relación entre las UH de cada vóxel, su densidad aparente y su módulo de Young (E). En este caso el modelo dispondrá de 14 materiales distintos para así poder reproducir al máximo la heterogeneidad del hueso real. Mediante estas ecuaciones el hueso tendrá un comportamiento isotrópico, lo cual no refleja realmente la realidad, pero, como ha sido demostrado en otros trabajos, se puede simular el comportamiento del fémur de manera global mediante estas expresiones.

Condiciones de carga del modelo de elementos finitos

El análisis por elementos finitos de la EPF generada se realiza mediante el programa Abaqus/Standard 6.12. (Dassault Systems, Providence, Rhode Island). La malla que discretiza el volumen está formada por 198.764 elementos tetraédricos de segundo orden (C3D10 en Abaqus). La zona de la EPF contiene un mallado más fino de 2 mm mientras que en el resto del modelo los elementos tienen un tamaño de 3 mm. Los nodos de la zona inferior de la EPF se encuentran empotrados (se les impide el desplazamiento en cualquier dirección). Como se observa en la figura 1, se ha considerado posición normal de carga aquella que supone que el vector de carga presenta un ángulo de 8° en aducción con el eje longitudinal de la cadera en el plano transversal¹². Se considera caída lateral aquella que supone un vector de carga con un giro de 20° en anteversión y 30° con el eje longitudinal como eje de giro¹³.

Validación del modelo numérico

La validación de los resultados se realizó median-

te comparación de nuestros valores obtenidos en dos configuraciones distintas: posición normal y caída lateral con los obtenidos en condiciones similares en trabajos de experimentación en cadáver humano⁸. A tal efecto asumimos que el inicio la rotura del hueso ocurre cuando se alcanza una deformación crítica de 0,0061¹⁴. La magnitud de la carga de validación es de 470 N (75% del peso del sujeto).

Condiciones de contorno de cargas y patrones de fractura en bipedestación y caída lateral

Para el análisis de patrones de fractura del fémur en bipedestación y caída lateral se utilizó el método conocido como *eXtended Finite Element Method* (XFEM) implementado en Abaqus. Mediante este método se determina el inicio de una fisura en la zona de máxima deformación, y posteriormente se produce la propagación de ésta dependiendo del campo de tensiones y deformaciones que la rodean. Los parámetros de tenacidad a la fractura (dependiente de la densidad) y la energía crítica para su propagación en diferentes modos se obtienen de trabajos presentes en la literatura según las siguientes formulaciones^{15,16}:

$$K(N m^{-1,5}) = 0,7413 \cdot 10^6 \cdot \rho^{1,49}$$

$$G(J m^{-2}) = \frac{K^2(1 - \nu^2)}{E}$$

$$G_{IIC}/G_{IC} = G_{IIIC}/G_{IC} = 0,33$$

Condiciones de contorno y cargas de rotura en actividades locomotoras habituales

Para el análisis de tensiones en distintas actividades de la vida diaria se considera la diáfisis fija, y los cálculos se realizan según los diferentes ángulos con los que se aplica la carga en la EPF, siguiendo lo descrito por Bergmann¹⁷. En total se analizan 9 configuraciones distintas: monopodal, subiendo escaleras, andando despacio, bajando escaleras, andando rápido, andando normal, levantándose, doblando rodillas y sentándose.

Condiciones de contorno y cargas de fractura en osteoporosis simulada

Para el análisis de tensiones en condiciones de osteoporosis simulada se ha disminuido la DMO del modelo y, por ello, una disminución del módulo de Young y de la rigidez global del fémur. La variación de la densidad mineral ósea se lleva a cabo en distintas zonas: en la EPF en general, en el cuello femoral, en la zona trocántérica, en la zona alta de la diáfisis y en la zona media de la diáfisis. Las condiciones de carga se realizan en posición normal de la EPF analizando cómo afecta una pérdida de rigidez del tejido, como la que pudiera estar ocasionada por la osteoporosis, a la carga de rotura de la EPF. En la figura 2 se muestran las zonas en las que se realiza la variación de la DMO, así como las condiciones de contorno correspondientes a la posición de carga estudiada.

Figura 1. Condiciones de contorno en posición normal¹² y caída lateral¹³

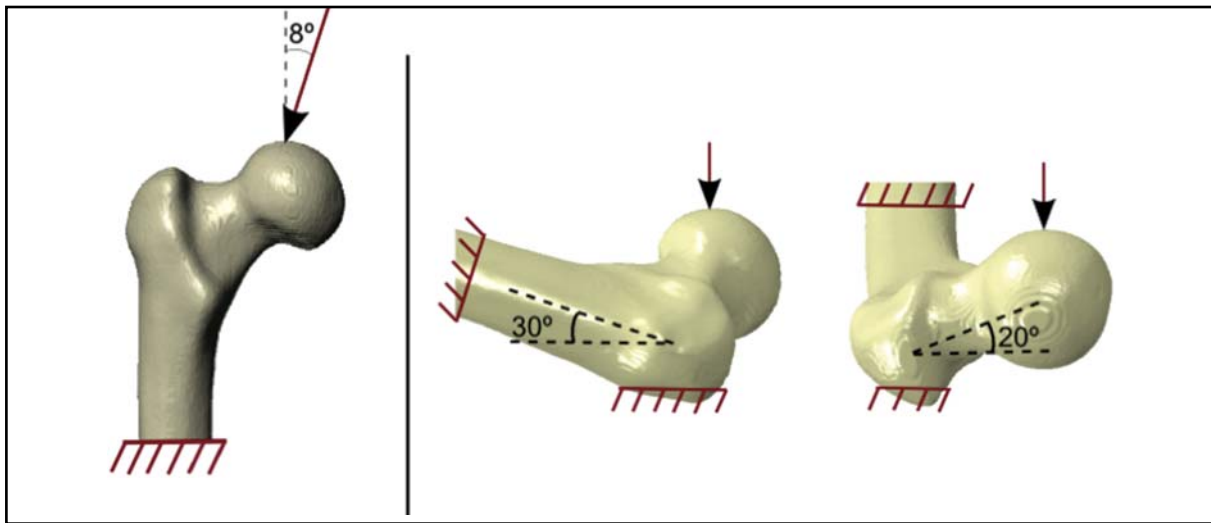
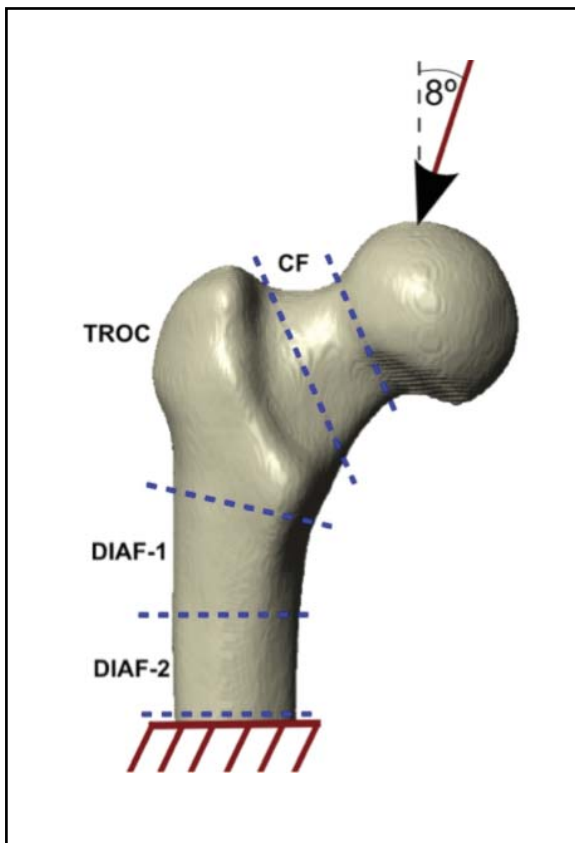


Figura 2. Zonas de disminución de las propiedades mecánicas



Resultados

Modelo de elementos finitos de la EPF

El modelo de elementos finitos de la EPF obtenido a partir de las imágenes médicas DICOM se muestra en la figura 3. El modelo ha sido generado mediante el programa informático ScanIP; en la figura 3b se observa la superficie del fémur, y en la figura 3c se muestra la heterogeneidad del modelo.

Validación del modelo numérico

La tabla 1 muestra las propiedades generales asignadas al modelo numérico como los resultados obtenidos en rigidez y cargas de rotura entre el modelo desarrollado y el comparador elegido. Las propiedades mecánicas asignadas son prácticamente idénticas a las calculadas en el trabajo experimental en el que se apoya este artículo⁸.

Se observa que tanto la rigidez global como la carga de fractura en posición normal son similares al ensayo experimental, por lo tanto el modelo numérico se puede considerar validado. En la figura 4 se muestra el campo de deformaciones obtenido en esta validación.

Patrones de fractura en bidepestaición y caída lateral

La figura 5 muestra el patrón de inicio de fractura en las condiciones descritas. Se puede observar cómo la carga de rotura en la configuración de caída lateral es menor que en la posición normal (en torno a un 50% menor, de 3.979 N a 1.890 N). En ambos casos la fisura se inicia en la zona superior del cuello femoral, aunque en el caso de caída lateral el inicio se produce más posterolateral en el cuello.

Condiciones de contorno y cargas de rotura en actividades locomotoras habituales

La figura 6 muestra la carga de rotura para cada una de las configuraciones analizadas explicadas anteriormente. La carga a la que se alcanza la deformación crítica y a la que se produce la fractura se ha ordenado de menor a mayor para facilitar la visualización de los datos.

Se observa claramente cómo la configuración más crítica es la correspondiente a la caída lateral estudiada anteriormente, seguida de la posición normal. El resto de posiciones presentan una carga de rotura mayor, aunque no con tanta variación como con la caída lateral. En la configuración de caída lateral el valor de la carga disminuye considerablemente, suponiendo al menos la mitad de carga que en el resto de casos.

Figura 3. a) escáner empleado en el trabajo; b) geometría obtenida mediante ScanIP; c) malla de elementos finitos y distintos materiales

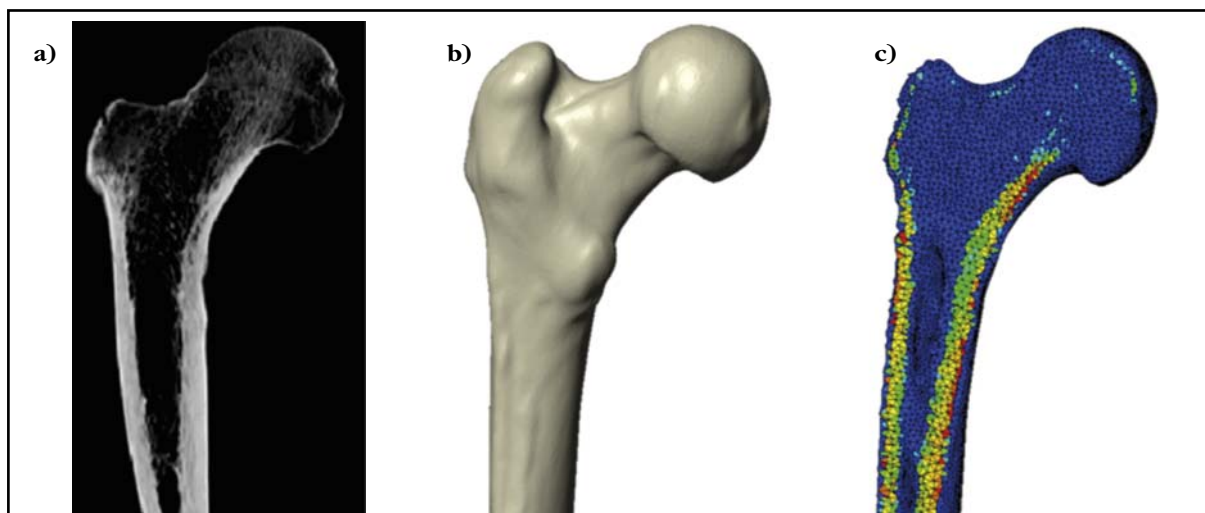


Tabla 1

	Estudio actual (elementos finitos)	Especimen nº 1 Ali <i>et al.</i> ⁸ (ensayo experimental)
ρ_{media} (g/cm ³)	0,934	0,933
E_{media} (MPa)	6187,4	6174,5
Rigidez global (N/mm)	1.454	1.448
Carga de fractura en posición normal (N)	3.979	4.555

Condiciones de contorno y cargas de fractura en osteoporosis simulada

En las condiciones descritas de osteoporosis simulada mediante una disminución percentil de las propiedades mecánicas en distintas zonas de la EPF se objetiva el debilitamiento que se produce en la estructura ósea al disminuir la rigidez de ésta a causa de la osteoporosis. La figura 7 muestra la carga de rotura en función de la disminución de la DMO (se ha disminuido hasta en un 50% la densidad inicial).

Se observa cómo la disminución más crítica es la correspondiente a la variación de las propiedades en la EPF en global, pero también se observa cómo al disminuir la DMO solo en la zona del cuello la variación que sufre la carga de rotura es prácticamente idéntica a la del caso general. La zona del trocánter también muestra ser una zona crítica, aunque no tanto como las ya mencionadas, mientras que en las zonas de las diáfisis la disminución prácticamente no afecta a la carga de rotura, debido a su lejanía respecto a la zona del cuello y a las condiciones de contorno de este análisis en concreto. Se aprecia cómo la disminución de la DMO supone una gran variación en la carga de fractura, reduciéndose hasta en más de la mitad para una disminución de la DMO del 50%.

Discusión

En el presente trabajo se ha desarrollado un modelo completo de elementos finitos capaz de predecir el fallo en la EPF y simular la fractura que se produce en función de las condiciones de carga. Además se ha obtenido la carga de rotura en diferentes posiciones de la vida cotidiana comparándolas con las de la caída lateral, así como el efecto de la disminución de DMO y la carga necesaria para la rotura. Todo ello implica que hemos desarrollado un modelo de experimentación computacional que permite el estudio de la extremidad proximal del fémur.

La metodología empleada para el desarrollo de la estructura geométrica a partir de imagen médica es un método válido empleado en otros trabajos de la literatura⁸⁻¹¹. La elección de un paciente adulto joven está justificada al objeto de obtener una adecuada transferencia numérica del valor de densidad ósea que represente una extremidad proximal del fémur en condiciones fisiológicas, e idóneo desde el punto de vista biomecánico. La elección de un paciente con edad senil sería una aproximación más real al problema clínico de la fractura de cadera, pero no representaría el patrón fisiológico estándar de la extremidad proximal del fémur.

Figura 4. Campo de deformaciones en la validación bajo 470 N en posición normal

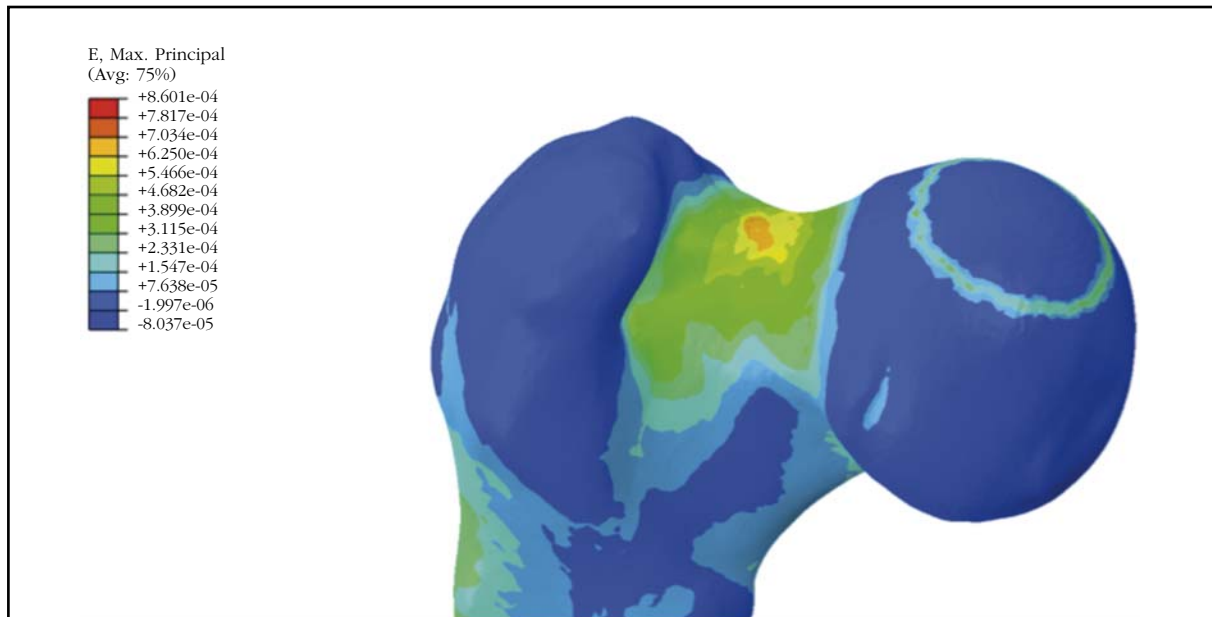
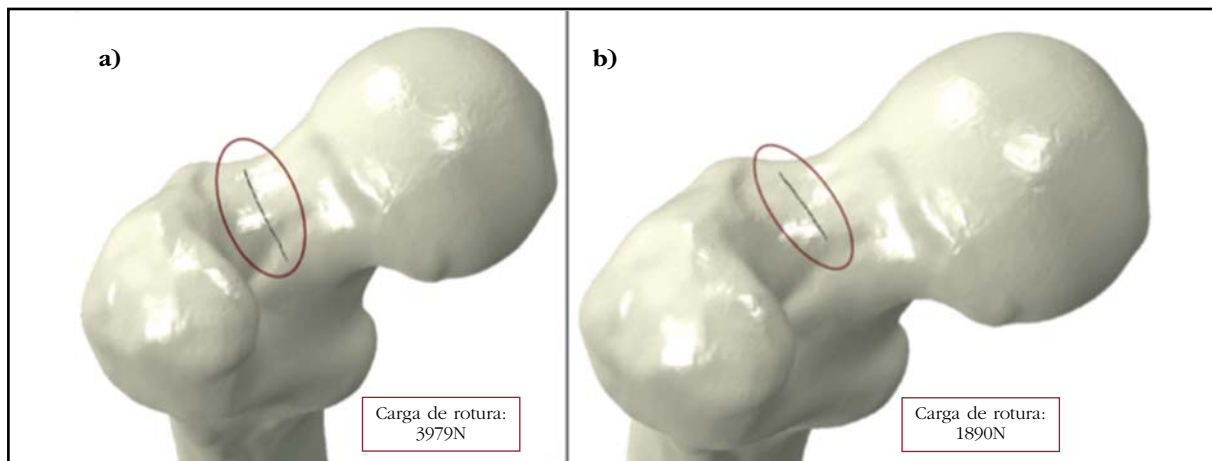


Figura 5. Patrones de fractura y carga de rotura: a) posición normal; b) caída lateral



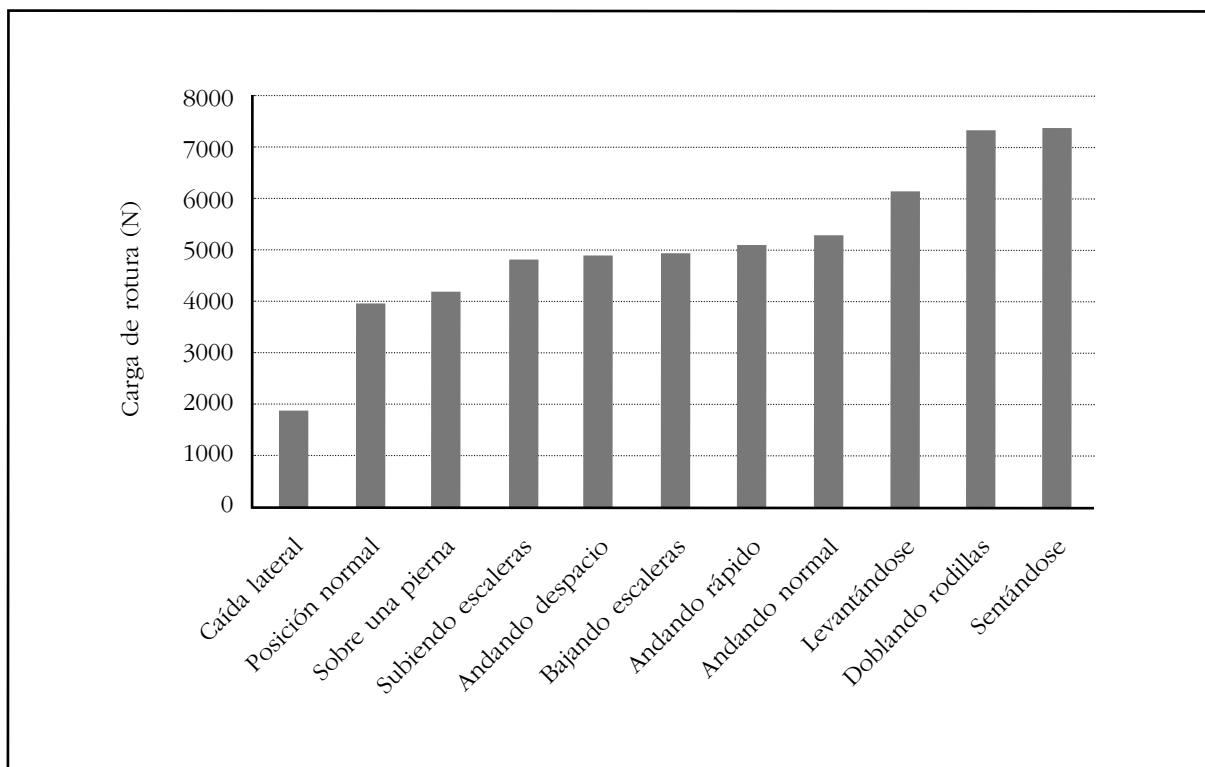
Disponer de un modelo geométrico numérico permite modificar las condiciones de carga, intensidad y vector, condiciones de contorno y propiedades mecánicas de resistencia. Consideramos que la carga elegida de 470 Newton para el análisis de las distintas configuraciones es el adecuado pues se corresponde al valor estimado de un adulto joven que es el punto de partida del modelo descrito. El vector de aplicación de la carga en bipedestación es el admitido en los distintos trabajos experimentales, lo mismo ocurre con el vector de aplicación en caída lateral.

Como en todo modelo numérico es necesario realizar una validación adecuada para así asegurar que los resultados que se están obteniendo son cercanos a la realidad. Creemos que la validación propuesta, en comparación con los resultados de ensayos realizados experimentalmente por otros autores, es adecuada, pues estos someten a esfuerzos mecánicos distintos fémures humanos y

estudian su rigidez global y su carga de rotura en la posición normal. Del análisis de los resultados obtenidos se puede concluir que el modelo reproduce razonablemente la realidad, y se pueden obtener otros resultados modificando condiciones de contorno, propiedades, etc. Además, la deformación máxima se da en la zona superior del cuello femoral, conclusión a la que se también se llegó en diversos artículos^{8,18}.

El modelo muestra que tanto en bipedestación como en caída lateral la fisura se inicia en la zona superior del cuello femoral. Esto ocurre en realidad, pues está descrito en la literatura que el hueso soporta mejor las cargas de compresión que las de tracción. En el cuello femoral, en la posición de bipedestación ocurre así, en la zona inferior se producen cargas de compresión mientras que en la zona superior son de tracción. Creemos que la semejanza entre la predicción matemática y lo esperado refuerza la validez de la metodología empleada. El

Figura 6. Cargas de rotura en distintas configuraciones de carga



cuello femoral no es circular sino que es ovalado, siendo el espesor cortical más grande en la zona inferior que en la superior. En nuestro caso, al tratarse de un adulto joven, no existe una gran diferencia en el punto de inicio entre la posición normal y la de caída lateral, pues la diferencia entre el grosor cortical entre la zona superior e inferior no es muy alta. Probablemente, de haber partido de imágenes correspondientes a un paciente de edad avanzada, el punto de inicio de fractura en caída lateral sería todavía más posterolateral en el cuello femoral.

Las cargas de rotura para posición normal y caída lateral se encuentran dentro de un rango habitual, como se ha demostrado en ensayos experimentales presentes en otros artículos^{4,8,19,20}. Los valores para la carga de rotura en la caída lateral son un 50% menores a los de la posición normal, lo que concuerda con resultados experimentales^{4,8}. Los criterios de fallo considerados son capaces de detectar la zona donde se iniciará la fractura del modelo numérico. Es posible, además, considerar la presencia de la fisura y predecir su propagación mediante el método XFEM, aunque es cierto que no se consigue una fractura total del fémur debido a problemas de convergencia en la solución.

Las cargas de rotura en el fémur para diferentes posiciones de la vida cotidiana cuyos ángulos de carga fueron obtenidas en el trabajo de Bergmann *et al.*¹⁷ no habían sido estudiadas hasta ahora, y constituye una nueva fuente de información y estudio.

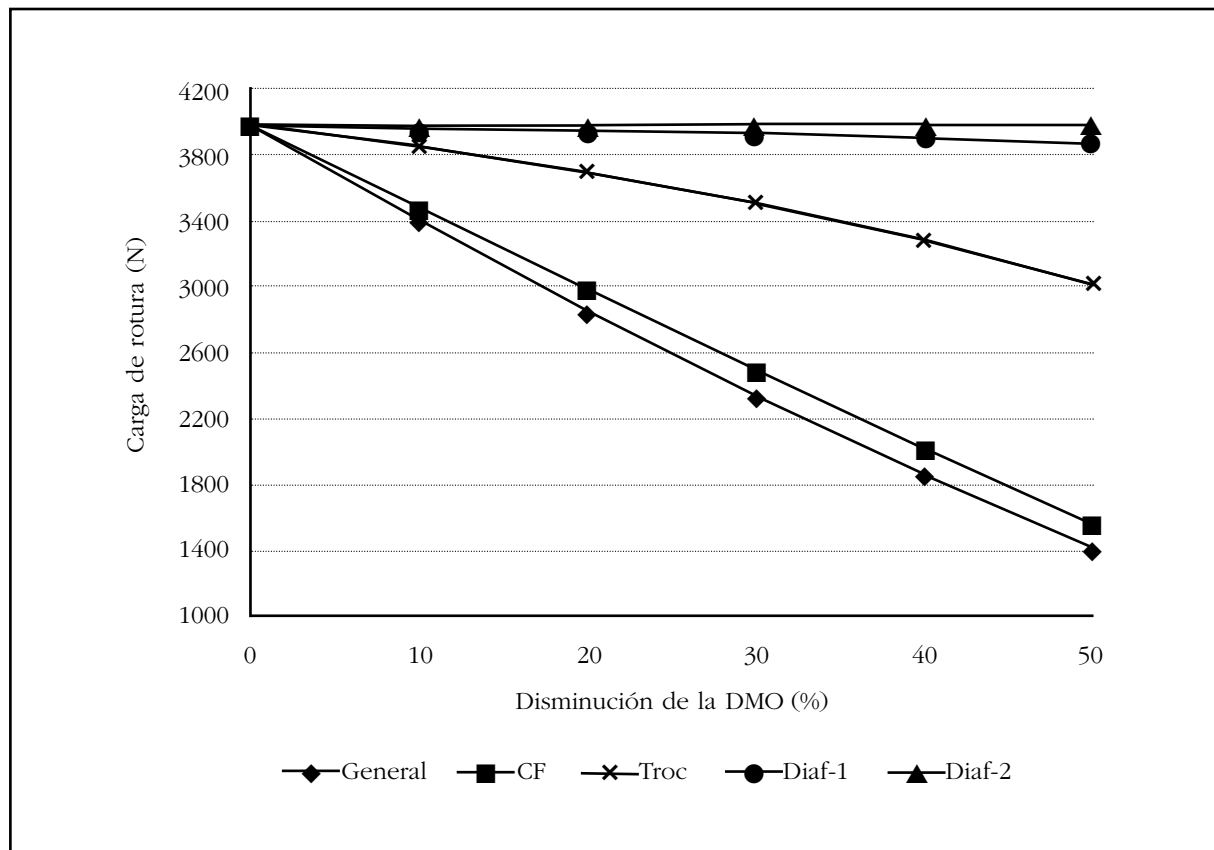
Los resultados obtenidos demuestran cómo el fémur está optimizado para cargas en condiciones fisiológicas; su morfología y su anisotropía hacen

que las principales tensiones y deformaciones converjan hacia un alineamiento, permitiendo así que éste soporte mayor carga. En cambio, bajo una carga anormal, como es una caída lateral, las cargas no se encuentran alineadas con la dirección de soporte del fémur²¹. Así se observa cómo la carga de fractura para acciones de la vida cotidiana es mucho mayor que para condiciones no fisiológicas, como puede ser una caída lateral, ya que es lógico pensar que el fémur está adaptado a las cargas cotidianas de la vida diaria.

Desde el punto de vista macroscópico, los 3 factores que más afectan a la resistencia de la EPF son su geometría, la densidad mineral ósea y la carga traumática de la caída. Es obvio que disminuir la densidad mineral ósea del modelo conlleve una menor carga de rotura para producir fractura, como de hecho ocurre en la realidad. La posibilidad de poder disminuir esta densidad de un modo global o en zonas concretas abre una nueva línea de investigación que puede correlacionar los trabajos experimentales en los que es conocido que el hueso trabecular proporciona mucha menor resistencia ósea en la EPF que el hueso cortical.

Casi la mayoría de las fracturas de cadera clínicas se dan en la zona de trocánter o en el cuello. Resulta muy interesante que estas dos zonas sean las más sensibles a la disminución simulada de los valores de DMO zonales. Esto conlleva que las cargas de rotura sean sensiblemente menores y por ello exista esta alta prevalencia clínica. Estos hallazgos refuerzan la validez del modelo desarrollado en la predicción de fractura.

Figura 7. Carga de rotura de la EPF en el cuello femoral al disminuir la DMO



Somos conscientes de las limitaciones del trabajo; el modelo representa el análisis de un único paciente y de sus condiciones particulares. Esto es especialmente interesante en predicciones individuales pero no podemos inferir correspondencia con otros grupos edatarios, morfotipos o género. Por otro lado, el modelo de caída lateral no contempla ninguno de los amortiguadores existentes en la realidad, como son los estáticos debido a las partes blandas ni los dinámicos debidos al reflejo osteotendinoso. Es indudable que añadir estos factores amortiguadores al modelo geométrico numérico se correspondería con una mayor correlación con la realidad, pero su ausencia no invalida las conclusiones.

Creemos que el modelo propuesto representa el primer paso de nuestro grupo investigador que nos ha permitido definir el procedimiento para el estudio experimental y numérico de la extremidad proximal del fémur, y que en el futuro se estudiarán fémures humanos en condiciones normales comparando con otros seniles para así analizar la influencia del envejecimiento óseo, tanto en la carga de fractura como en el patrón de ésta.

Conclusiones

- Mediante el método de los elementos finitos y un programa informático capaz de obtener la geometría y la distribución de las propiedades mecánicas a partir de un escáner CT, se puede predecir el fallo con resultados válidos en la EPF en distintas configuraciones de cargas.

- Al estudiar distintas configuraciones de carga se ha observado cómo la carga más crítica es la correspondiente a la caída lateral (un 50% menor que en la posición normal). El resto de posiciones de la vida diaria presentan una carga de rotura mayor que las anteriores. Esto se debe a que la geometría del fémur ha evolucionado para soportar cargas habituales (posición normal y el resto de posiciones de la vida diaria) en lugar de caídas laterales.

- Al simular condiciones de osteoporosis en distintas zonas, se observa cómo la disminución uniforme de las propiedades es la más crítica en cuanto a la carga de rotura. La siguiente zona más crítica es la zona del cuello femoral, lo cual demuestra que es una zona vital en la estructura de la EPF. La zona de la diáfisis ha mostrado ser la menos influyente en este estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Bibliografía

- Instituto de Información Sanitaria. Estadísticas comentadas: La Atención a la Fractura de Cadera en los Hospitales del SNS [Publicación en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010. Disponible en: <https://estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>.
- McCreadie BR, Morris MD, Chen T-C, Sudhaker Rao D, Finney WF, Widjaja E. Bone tissue compositional diffe-

- rences in women with and without osteoporotic fracture. *Bone*. 2006;39:1190-5.
3. Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, Morales A, Silva S, Mesa M. Complications of hip fractures: A review. *World J Orthop*. 2014;5(4):402-11.
 4. Schileo E, Balistreri L, Grassi L, Cristofolini L, Taddei F. To what extent can linear finite element models of human femora predict failure under stance and fall loading configurations? *J Biomech*. 2014;47:3531-8.
 5. Marco M, Rodríguez-Millán M, Santiuste C, Giner E, Miguélez H. A review on recent advances in numerical modelling of bone cutting. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2015;44:179-201.
 6. Giner E, Arango C, Vercher A, Fuenmayor FJ. Numerical modelling of the mechanical behaviour of an osteon with microcracks. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2014;37:109-24.
 7. Lubarda VA, Novitskaya EE, McKittrick J, Bodde SG, Chen PY. Elastic properties of cancellous bone in terms of elastic properties of its mineral and protein phases with application to their osteoporotic degradation. *Mechanics of Materials*. 2012;44:139-50.
 8. Ali AA, Cristofolini L, Schileo E, Hu H, Taddei F, Kim RH, Rullkoetter PJ, Laz P. Specimen-specific modeling of hip fracture pattern and repair. *J Biomech*. 2013;47:536-43.
 9. Keyak JH, Falkinstein Y. Comparison of in situ and in vitro CT scan-based finite element model predictions of proximal femoral fracture load. *Med Eng Phys*. 2003;25:781-7.
 10. Schileo E, Taddei F, Cristofolini L, Viceconti M. Subject-specific finite element models implementing a maximum principal strain criterion are able to estimate failure risk and fracture location on human femurs tested in vitro. *J Biomech*. 2008;41:356-67.
 11. Ural A, Bruno P, Zhou B, Shi XT, Guo XE. A new fracture assessment approach coupling HR-pQCT imaging and fracture mechanics-based finite element modeling. *J Biomech*. 2013;46:1305-11.
 12. Cristofolini L, Schileo E, Juszczak M, Taddei F, Martelli S, Viceconti M. Mechanical testing of bones: the positive synergy of finite-element models and in vitro experiments. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci*. 2010;368:2725-63.
 13. Keyak JH. Relationships between femoral fracture loads for two load configurations. *J Biomech*. 2000;33:499-502.
 14. Morgan EF, Keaveny TM. Dependence of yield strain of human trabecular bone on anatomic site. *J Biomech*. 2001;34:569-77.
 15. Zimmermann E, Launey ME, Barth HD, Ritchie RO. Mixed-mode fracture of human cortical bone. *Biomaterials*. 2009;30:5877-84.
 16. Cook RB, Zioupos P. The fracture toughness of cancellous bone. *J Biomech*. 2009;42:2054-60.
 17. Bergmann G, Deuretzbacher G, Heller M, Graichen F, Rohlmann A, Strauss J, et al. Hip contact forces and gait patterns from routine activities. *J Biomech*. 2001;34:859-71.
 18. Doblaré M, García JM, Gómez MJ. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Eng Fract Mech*. 2004;71:1809-40.
 19. Juszczak MM, Cristofolini L, Salva M, Zani L, Schileo S, Viceconti M. Accurate in vitro identification of fracture onset in bones: Failure mechanism of the proximal human femur. *J Biomech*. 2013;46:158-64.
 20. Zani L, Erani P, Grassi L, Taddei F, Cristofolini L. Strain distribution in the proximal Human femur during in vitro simulated sideways fall. *J Biomech*. 2015;48:2130-43.
 21. Cristofolini L, Juszczak M, Zani L, Viceconti M. For which loading scenarios is the proximal femur optimized? *J Biomech*. 2012;45(S1):S283.

Torrubia B¹, Alonso I¹, López-Ramiro E¹, Mahillo I², De la Piedra C¹

¹ Laboratorio de Bioquímica

² Servicio de Epidemiología

Fundación Jiménez Díaz - Madrid (España)

Comparación entre dos inmunoensayos automatizados por quimioluminiscencia para la cuantificación de 25(OH) vitamina D

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2016000200004>

Correspondencia: Concha de la Piedra - Laboratorio de Bioquímica - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid (España)

Correo electrónico: cpiedra@fjd.es

Fecha de recepción: 23/12/2015

Fecha de aceptación: 16/03/2016

Trabajo remitido como prestación por la beca FEIOMM recibida para asistir al 34º Congreso de la ASBMR (Minneapolis, 2013).

Resumen

Introducción: La cuantificación de 25(OH) vitamina D total en sangre es el marcador más preciso del estado de vitamina D en un individuo. La técnica patrón-oro para su medición es la cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), aunque actualmente los laboratorios clínicos utilizan de rutina técnicas de quimioluminiscencia. El objetivo del estudio fue comparar las concentraciones de 25(OH) vitamina D obtenidas mediante dos métodos automatizados comerciales y estudiar la correlación de dichos métodos con la técnica de referencia LC-MS/MS.

Material y método: Se cuantificaron los niveles de 25(OH) vitamina D en 1.000 muestras de suero del laboratorio de Bioquímica de la Fundación Jiménez Díaz mediante 2 métodos automatizados comerciales por detección de quimioluminiscencia: ADVIA CENTAURO® (SIEMENS) y LUMIPULSE® G1200 (FUJIREBIO). Entre todas las muestras analizadas, las 50 más discordantes entre sí se enviaron para ser evaluadas por la técnica de referencia LC-MS/MS.

Resultados: Los resultados obtenidos indican que existe una buena correlación entre los dos métodos: CCI=0,923 (0,914-0,932), siendo los valores de LUMIPULSE® G1200 un 10% superiores a los de CENTAURO®. Con respecto a las 50 muestras seleccionadas, podemos observar que existe una buena correlación entre los dos inmunoensayos con la técnica LC-MS/MS, aunque ambos métodos infraestiman considerablemente los resultados de 25(OH) vitamina D con respecto al patrón-oro.

Discusión: Aunque ambas técnicas son adecuadas para su utilización, habría que plantearse si la "epidemia" mundial de hipovitaminosis D se debe a la metodología de análisis utilizada. Esta variabilidad entre inmunoensayos se solucionaría estandarizando las diferentes técnicas comerciales con los materiales de referencia elaborados por el NIST.

Palabras clave: 25(OH) vitamina D, FUJIREBIO, SIEMENS, comparación técnica, LC-MS/MS.

Comparison between two automated chemiluminescence immunoassays for quantifying 25 (OH) vitamin D

Summary

Introduction: Quantifying total blood 25 (OH) vitamin D is the most accurate marker of an individual's vitamin D status. The gold standard technique for measurement is liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), although currently clinical laboratories tend to use chemiluminescence techniques. The objective of this study was to compare 25 (OH) vitamin D concentrations obtained by two commercially-produced automated methods and study the correlation of these methods with the LC-MS/MS reference technique.

Material and methods: The 25(OH) vitamin D levels were quantified in 1,000 serum samples from the Jimenez Diaz Biochemistry Foundation Laboratory using 2 automated methods for chemiluminescence detection: ADVIA CENTAURO® (SIEMENS) and LUMIPULSE® G1200 (Fujirebio). Among all the samples tested, the 50 most discordant to each other were sent to be evaluated by LC-MS/MS reference technique.

Results: The results indicate that there is good correlation between the two methods: CCI=0.923 (0.914-0.932), with the G1200 LUMIPULSE® values 10% being higher than CENTAURO®. Regarding the 50 samples selected, we can see that there is a good correlation between the two immunoassays with LC-MS/MS, although both methods significantly underestimate 25 (OH) vitamin D results with respect to the gold standard.

Discussion: Although both techniques are suitable for use, it is worth considering whether the worldwide vitamin D deficiency epidemic is due to the analysis methodology used. This variability between immunoassays could be solved by standardizing the different commercial techniques in line with NIST-produced reference materials.

Key words: 25(OH) vitamin D, Fujirebio, SIEMENS, technical comparison, LC-MS/MS.

Introducción

La vitamina D es una vitamina liposoluble implicada en el metabolismo fosfocálcico cuyo papel es fundamental en la formación y mineralización ósea. Actualmente, se han demostrado además sus acciones inmunomoduladoras, antiproliferativas y estimuladoras de la diferenciación celular que la relacionan con importantes patologías como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer^{1,2}.

La cuantificación de 25(OH) vitamina D total en sangre es el marcador más preciso del estado de vitamina D en un individuo, aunque su metabolito activo es la 1,25(OH)₂ vitamina D^{3,4}.

La técnica patrón-oro para su medición es la cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), pero actualmente los laboratorios clínicos utilizan de rutina inmunoensayos por quimioluminiscencia⁵.

Los principales problemas de dichos inmunoensayos se deben a la naturaleza hidrofóbica del analito, la alta concentración en la que se encuentra la proteína ligadora de vitamina D (VDPB) en el suero, y la existencia de reacciones cruzadas de los múltiples metabolitos de vitamina D con los anticuerpos utilizados en la técnica. Por ello, un correcto inmunoensayo requiere un pretratamiento para inactivar la VDPB, una selección cuidadosa del anticuerpo utilizado y la estandarización de la técnica frente a los valores arrojados por el analizador LC-MS/MS. Las diferentes técnicas comerciales para el análisis de vitamina D difieren en la manera de separar la proteína ligadora, en el porcentaje de reacciones cruzadas con otros metabolitos de nuestro analito, así como en la especificidad del anticuerpo utilizado^{6,6}.

Actualmente, como resultado del conocimiento general sobre la severa deficiencia de vitamina D en

la población mundial, ha surgido la necesidad de medir los niveles de vitamina D en diferentes poblaciones, cohortes de investigación y pacientes individuales⁷. Diversos estudios han mostrado variaciones considerables entre los diversos métodos analíticos basados en inmunoquímica, cromatografía líquida/UV y LC-MS/MS. Se ha llegado a afirmar que un paciente concreto puede ser clasificado con niveles de suficiencia o insuficiencia de vitamina D dependiendo del laboratorio donde se haya realizado el análisis^{7,8}.

Para solucionar este problema se ha establecido la necesidad de la estandarización de los niveles de 25(OH) vitamina D por parte de numerosas organizaciones científicas. En 2011, la Oficina de Suplementos Dietéticos (ODS) del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (NIH) en colaboración con el *National Institute of Standards and Technology* (NIST) creó el programa de estandarización de la vitamina D (VDSP). El NIST ha desarrollado 4 materiales de referencia basados en suero con diferentes concentraciones conocidas de vitamina D que permiten estandarizar las diversas técnicas comerciales^{7,9}. A pesar de ello, no todos los métodos actuales empleados para cuantificar 25(OH) vitamina D están ya calibrados frente a estos estándares¹⁰.

El objetivo de este estudio fue comparar las concentraciones de 25(OH) vitamina D obtenidas mediante dos métodos automatizados comerciales y estudiar la correlación de dichos métodos con la técnica LC-MS/MS.

Material y métodos

Para ello hemos utilizado 1.000 muestras de suero elegidas al azar entre las analizadas en el laboratorio de Análisis Clínicos de la Fundación Jiménez Díaz. Las muestras pertenecían a pacientes con una edad

comprendida entre 1 y 92 años (59 ± 18 , media \pm DE) con un 37% de mujeres y un 63% de hombres. Se cuantificaron los niveles de 25(OH) vitamina D en el analizador ADVIA CENTAURO XP® (SIEMENS) y en el LUMIPULSE G1200 (FUJIREBIO).

En todos los casos las muestras se han manejado de modo anónimo, por lo que no ha sido necesaria la obtención del consentimiento informado de los pacientes.

El analizador LUMIPULSE® G1200 (FUJIREBIO) realiza un inmunoensayo no competitivo tipo sándwich con detección por quimioluminiscencia que emplea dos anticuerpos, un anticuerpo monoclonal de oveja que se une a la 25(OH) vitamina D₂ y D₃, y un segundo anticuerpo monoclonal que se une exclusivamente al complejo anteriormente formado. La separación de la proteína ligadora de la vitamina D se realiza mediante un agente químico en 1ª reacción.

Según las especificaciones del fabricante, la técnica presenta una imprecisión intraensayo con un coeficiente de variación (CV) $\leq 6\%$, y una sensibilidad funcional de 3,491 ng/mL. Su intervalo de medición es de 4-150 ng/mL. La especificidad analítica reflejada a través del porcentaje de reactividad cruzada con otros metabolitos es del 100% para la 25(OH) vitamina D₃, del 100,1% para la 25(OH) vitamina D₂, y del 19,9% para el epímero C3 de 25(OH) vitamina D₃.

El analizador ADVIA CENTAURO® (SIEMENS) consiste en un inmunoensayo competitivo con detección por quimioluminiscencia que utiliza un anticuerpo monoclonal murino anti-fluoresceína unido de forma covalente a partículas paramagnéticas (PMP), un anticuerpo monoclonal murino anti-25(OH) vitamina D marcado con éster de acridinio, y un análogo de vitamina D marcado con fluoresceína. Como medio de separación de la proteína ligadora se utiliza un agente liberador en tampón salino.

Según las especificaciones del fabricante, la técnica presenta una imprecisión intraensayo con un CV del 4,2%-11,9% y una sensibilidad funcional de 4,2 ng/mL. Su intervalo de medición es de 4,2-150 ng/mL. La especificidad analítica reflejada a través del porcentaje de reactividad cruzada con otros metabolitos es del 97,4% para la 25(OH) vitamina D₃, del 106,2% para la 25(OH) vitamina D₂ y del 1% para el epímero C3 de 25(OH) vitamina D₃.

Entre todas las muestras analizadas, las 50 más discordantes entre sí se enviaron para ser evaluadas por el método LC-MS/MS en el laboratorio del Dr. Etienne Cavalier (Departamento de Química Clínica, Universidad de Lieja, Bélgica); con el fin de comparar los dos inmunoensayos por quimioluminiscencia con respecto a la técnica de referencia LC-MS/MS. La diferencia de resultado entre estas 50 muestras oscilaba entre el 14% y el 133% ($32 \pm 52\%$, media \pm DE) con respecto a la media de los 2 valores obtenidos. En todos los casos este porcentaje era superior a los coeficientes de variación inter-análisis de los 2 métodos: FUJIREBIO, 6%; SIEMENS, 11,9%. Analizamos las muestras más discordantes para ver si correspondían a un grupo determinado de pacientes, como por ejemplo gestantes que presentan niveles anormales de proteína ligadora de la vitamina D. Sin embargo, observamos que dichos pacientes pertenecían mayo-

ritariamente a los servicios de Nefrología, Reumatología y Endocrinología, hecho no significativo, ya que estos servicios son los que más demandan la determinación de vitamina D. Por otra parte, la edad media de estos 50 pacientes era 63 ± 16 años, siendo el 34% hombres y el 66% mujeres, cifras muy similares a las del grupo total de 1.000 muestras (edad 59 ± 18 años con un 37% de mujeres y un 63% de hombres). Se eligieron las muestras más discordantes entre sí para enviar a analizar por gases-masas porque nuestro objetivo era doble: por una parte comprobar su similitud con la técnica de gases-masas y por otra parte aclarar cuál de las dos técnicas se asemejaba más a la técnica de referencia. Este segundo punto no se podía clarificar si enviábamos las muestras cuyos resultados eran similares. Con respecto a la elección de un número de 50 muestras como la adecuada para el estudio, se realizó porque era una cantidad de muestras suficiente para obtener resultados estadísticamente significativos. Debido al elevado coste de la determinación por gases-masas no fue posible enviar un mayor número de muestras.

Resultados

Evaluamos el grado de concordancia de las medidas de vitamina D proporcionadas por los dos aparatos: ADVIA CENTAURO XP® y LUMIPULSE G1200®. Para ello, calculamos los coeficientes de correlación intraclassa (CCI) junto con sus intervalos de confianza al 95%. Los resultados obtenidos indican que existe una buena correlación entre los dos métodos: CCI=0,923 (0,914-0,932). No existen diferencias significativas en el CCI si se dividen las muestras en los grupos con valores de vitamina D ≤ 20 ng/mL y > 20 ng/mL.

La recta de regresión obtenida entre ambos ensayos fue $Y=1,221+1,035X$, donde Y corresponde a los valores de LUMIPULSE G1200 y X a los del CENTAURO®. Se observa que los valores de LUMIPULSE G1200 son un 10% superiores a los de CENTAURO® (Figura 1).

Con respecto al subgrupo de 50 muestras seleccionadas para analizar por LC-MS/MS, se ha obtenido un CCI=0,987 con el analizador LUMIPULSE y un CCI=0,938 con el analizador CENTAURO®. Aunque ambos son satisfactorios, el coeficiente de correlación intraclassa más elevado es el de LUMIPULSE, por tanto, las mediciones de este aparato se parecen más a las exactas (Figuras 2 y 3).

A continuación, con nuestro subgrupo de 50 muestras seleccionadas, realizamos las gráficas de Bland-Altman, donde el eje X corresponde a las medias de cada par de observaciones y el eje Y a las diferencias entre cada par de observaciones. En los gráficos hay dos líneas continuas horizontales. La línea continua gris está trazada a la altura del valor cero; si las medidas dadas por el aparato fueran idénticas a las medidas exactas los puntos debería situarse justo en esta línea. La línea continua azul representa la media de las diferencias. Si esta línea está por debajo de la línea del valor 0 quiere decir que el aparato tiende a dar medidas inferiores al valor exacto, y si está por encima lo contrario.

Como podemos observar en la figura 4, la media de las diferencias entre el analizador LUMIPULSE

Figura 1. Recta de regresión entre LUMIPULSE G1200® (FUJIREBIO) y CENTAURO® (SIEMENS) utilizando 1.000 muestras de suero de pacientes de la Fundación Jiménez Díaz

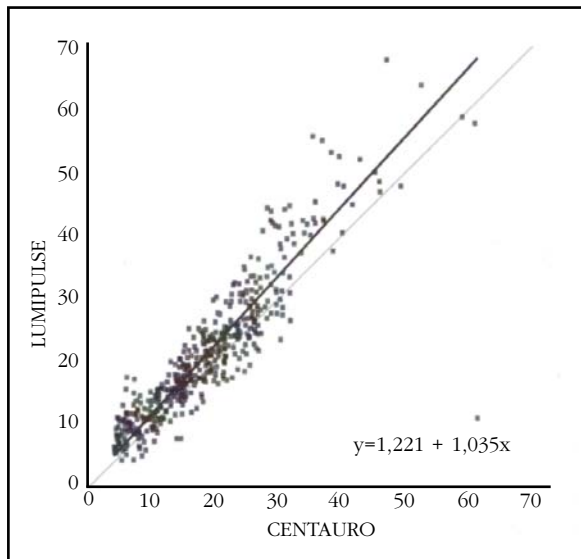
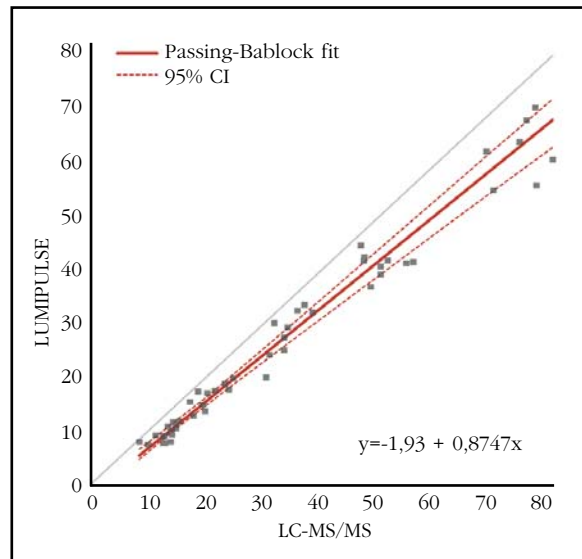


Figura 2. Recta de regresión calculada mediante Passing-Bablok entre LUMIPULSE G1200® (FUJIREBIO) y LC-MS/MS usando 50 muestras seleccionadas (ver Material y Métodos)



G1200 y el método de referencia LC-MS/MS es de un 20%; por tanto, dicho inmunoensayo infraestima los valores de 25(OH) vitamina D en un 20% con respecto al patrón-oro. En la figura 5, apreciamos cómo en el caso del analizador CENTAURO® la media de las diferencias es de un 42%, por lo cual los valores que arroja esta técnica son muy inferiores a las del método de referencia. Por otro lado, la técnica LUMIPULSE G1200® presenta una menor dispersión en los resultados.

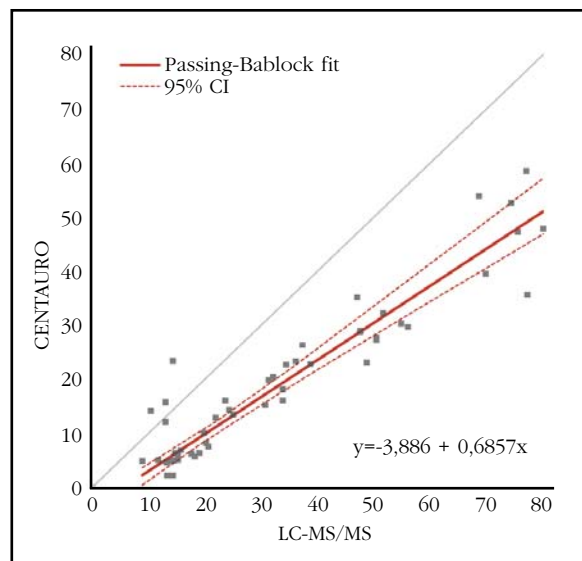
Discusión

Ambos métodos presentan una buena correlación entre ellos, siendo los valores obtenidos en el analizador CENTAURO® aproximadamente un 10% inferiores a los obtenidos por el analizador LUMIPULSE G1200®.

La correlación de ambos inmunoensayos con la técnica de referencia LC-MS/MS es buena (aunque más alta para LUMIPULSE que para CENTAURO), lo cual no excluye que los dos métodos infraestimen considerablemente los resultados de 25(OH) vitamina D con respecto al patrón-oro. En esta selección de muestras, que se realizó escogiendo aquéllas donde la discrepancia entre ambos métodos fue mayor, LUMIPULSE G1200 infraestima los valores en un 20%, mientras que CENTAURO® arroja valores de 25(OH) vitamina D un 42% inferiores a los del método de referencia LC-MS/MS. Esta diferencia entre ambos inmunoensayos viene dada por la diferente técnica utilizada (ensayo competitivo en SIEMENS y no competitivo tipo sándwich en FUJIREBIO), el pretratamiento de la muestra para separar la 25(OH) vitamina D de la VDPB y los anticuerpos seleccionados.

En la actualidad, según los estudios realizados, más de la mitad de la población mundial presenta niveles insuficientes o incluso franca deficiencia de vitamina D¹¹. Esto puede llegar a considerarse una “epidemia” mundial, pero habría que preguntarse si este estado de hipovitaminosis generalizada está

Figura 3. Recta de regresión calculada mediante Passing-Bablok entre CENTAURO® (SIEMENS) y LC-MS/MS usando 50 muestras seleccionadas (ver Material y Métodos)



influido en gran parte por la metodología de análisis utilizada en la determinación de las concentraciones de 25(OH) vitamina D^{8,11}.

Esta variabilidad entre inmunoensayos se solucionaría estandarizando las diferentes técnicas comerciales con los materiales de referencia para la medida de 25(OH) vitamina D elaborados por el NIST¹².

Agradecimientos: Este trabajo ha sido financiado por Laboratorios Fujeribio Europe. Agradecemos de modo especial a Alicia Nadal sus comentarios y su colaboración durante el desarrollo del mismo.

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

Figura 4. Gráficas de Bland-Altman entre LUMIPULSE G1200® (FUJIREBIO) y LC-MS/MS usando 50 muestras seleccionadas (ver Material y Métodos)

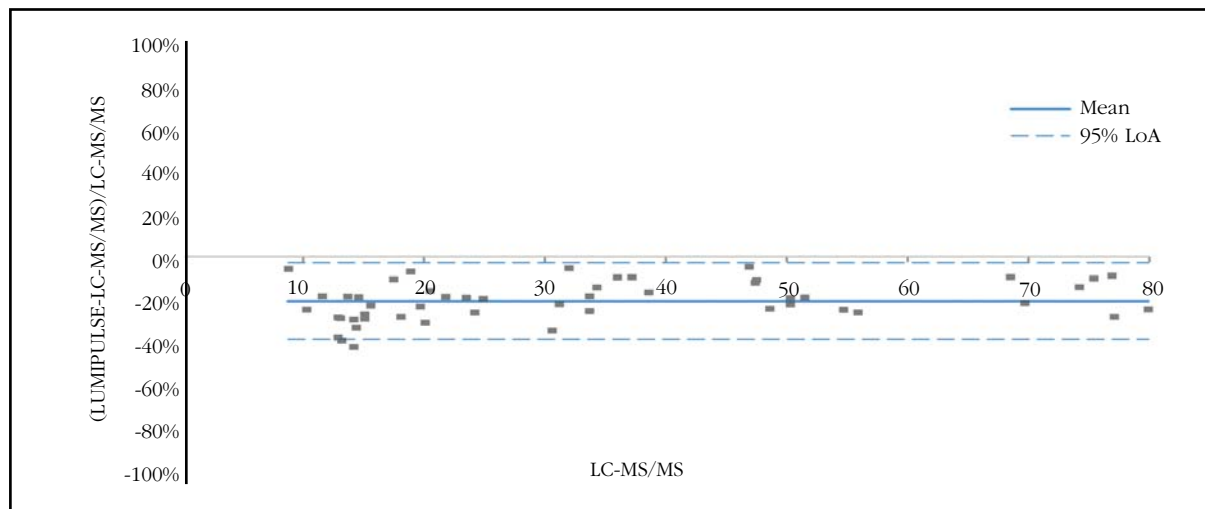
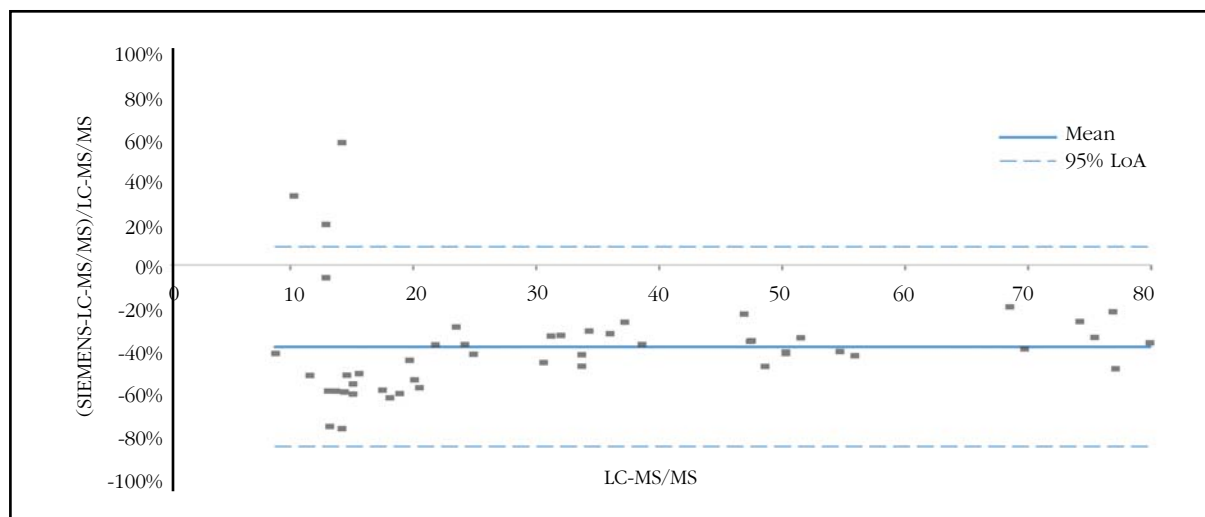


Figura 5. Gráficas de Bland-Altman entre CENTAURO® (SIEMENS) y LC-MS/MS usando 50 muestras seleccionadas (ver Material y Métodos)



Bibliografía

- Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A, Ortiz A, Egido E. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):2850-65.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
- Ofenloch-Haehnle B. Approaches to measurement of vitamin D concentrations - immunoassays. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:50-3.
- Stepman HC, Vanderroost A, Van Uytvanghe K, Thienpont LM. Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 by using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2011;57(3):441-8.
- Kobold U. Approaches to measurement of vitamin D concentrations - mass spectrometry. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:54-9.
- Thienpont LM, Stepman HC, Vesper HW. Standardization of measurements of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:41-9.
- Ibrahim F, Parmentier C, Boudou P. Divergence in classification of 25-hydroxyvitamin D status with respect to immunoassays. *Clin Chem.* 2007;53(2):363-4.
- Phinney KW. Development of a standard reference material for vitamin D in serum. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:511S-2S.
- Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids.* 2010;75(7):477-88.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-73.
- Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem.* 2010;82:1942-8.

Sainz-Aja Guerra JA¹, Alonso MA², Ferreño Blanco D¹, Pérez-Núñez MI², Ruiz Martínez E¹, García-Ibarbia C³, Casado del Prado JA¹, Gutiérrez-Solana F¹, Riancho JA³

1 Departamento de Ciencia e Ingeniería del Terreno y de los Materiales - LADICIM - ETS de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos - Universidad de Cantabria - Santander (España)

2 Departamento de Traumatología y Cirugía Ortopédica - Hospital U.M. Valdecilla - Universidad de Cantabria - Santander (España)

3 Departamento de Medicina Interna - Hospital U.M. Valdecilla - Universidad de Cantabria - IDIVAL - Santander (España)

Estudio de la microestructura femoral de pacientes con coxartrosis y con fractura de cadera mediante micro-TAC

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2016000200005>

Correspondencia: José A. Riancho - Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander (España)

Correo electrónico: rianchoj@unican.es

Fecha de recepción: 05/02/2016

Fecha de aceptación: 18/05/2016

Resumen

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO), es decir, del volumen de tejido óseo por unidad de volumen del esqueleto, es característica de la osteoporosis, mientras que se ha sugerido que la artrosis se acompaña de un aumento de la DMO a nivel local y sistémico. Para comprobar esta hipótesis analizamos mediante microTAC el hueso trabecular de la cabeza femoral de 10 pacientes con fractura de cadera y 9 con coxartrosis. El análisis no reveló diferencias significativas entre ambos grupos en el volumen de tejido óseo trabecular, ni en los demás parámetros estructurales analizados. Tampoco se encontró una caída significativa del volumen de hueso trabecular con la edad. Esto indica que el hueso de esta región tiene una evolución peculiar. Los mecanismos responsables de ese comportamiento son desconocidos, pero su esclarecimiento podría, quizás, abrir la puerta a nuevos abordajes en el tratamiento de la pérdida de hueso asociada al envejecimiento.

Palabras clave: *fractura de cadera, artrosis, microTAC, microestructura.*

Study of the microstructure of femoral patients with hip osteoarthritis and hip fracture by microCT

Summary

Whereas bone mineral density (BMD) is characteristically low in osteoporosis, it has been postulated that in osteoarthritis BMD is increased. We aimed to check this concept by analyzing bone volume and structure in the femoral heads of patients with hip fractures (n=10) and with hip osteoarthritis (n=9). Unexpectedly, the analysis of microstructural parameters by microCT did not reveal significant differences between both groups. In addition, we did not find a significant decline in the trabecular bone volume across the age range studied. These results suggest that the evolution of the trabecular bone of the femoral head is different from the age-related decrease of bone mass in other regions of the skeleton. Elucidating the mechanism involved could suggest new approaches to treat the bone loss associated with aging.

Key words: *hip fracture, osteoarthritis, microCT, microstructure.*

Introducción

La osteoporosis y la artrosis son procesos muy prevalentes. Entre sus manifestaciones, la afectación de las extremidades inferiores tiene una repercusión especialmente relevante. Así, las fracturas de cadera y la coxartrosis son causa importante de limitación de la calidad de vida de los pacientes, a menudo requieren la realización de una artroplastia, representan una carga notable para los servicios sanitarios y ocupan buena parte de la actividad de los servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

Sin embargo, la patogenia de estos procesos es diferente. Las fracturas osteoporóticas son la consecuencia de una disminución de la resistencia del hueso, que con el envejecimiento y otros factores va perdiendo masa y competencia estructural. Por el contrario, la artrosis refleja una alteración de todos los componentes articulares, existiendo una destrucción del cartílago articular, esclerosis del hueso subcondral y formación de osteofitos, con mayor o menor grado de inflamación^{1,3}. La relación entre densidad mineral ósea y artrosis ha sido objeto de estudio en múltiples ocasiones, con resultados contradictorios. Varios estudios sugieren que osteoporosis y artrosis se acompañan de cambios en la masa ósea en sentidos opuestos, tanto a nivel local como sistémico^{4,7}. En esos estudios se señaló que los pacientes con artrosis presentaban una densidad mineral ósea (DMO) mayor que los controles a múltiples niveles. Sin embargo, ese hallazgo no se ha confirmado de manera universal. En otros estudios se ha asociado la artrosis de rodilla con un mayor riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales⁸. No obstante, cabe la posibilidad de que las alteraciones de la marcha y la propensión a las caídas pudieran desempeñar algún papel en ello. A la inversa, se ha sugerido que una DMO elevada puede favorecer el desarrollo de artrosis, quizás por aumentar la carga a la que es sometido el cartílago articular

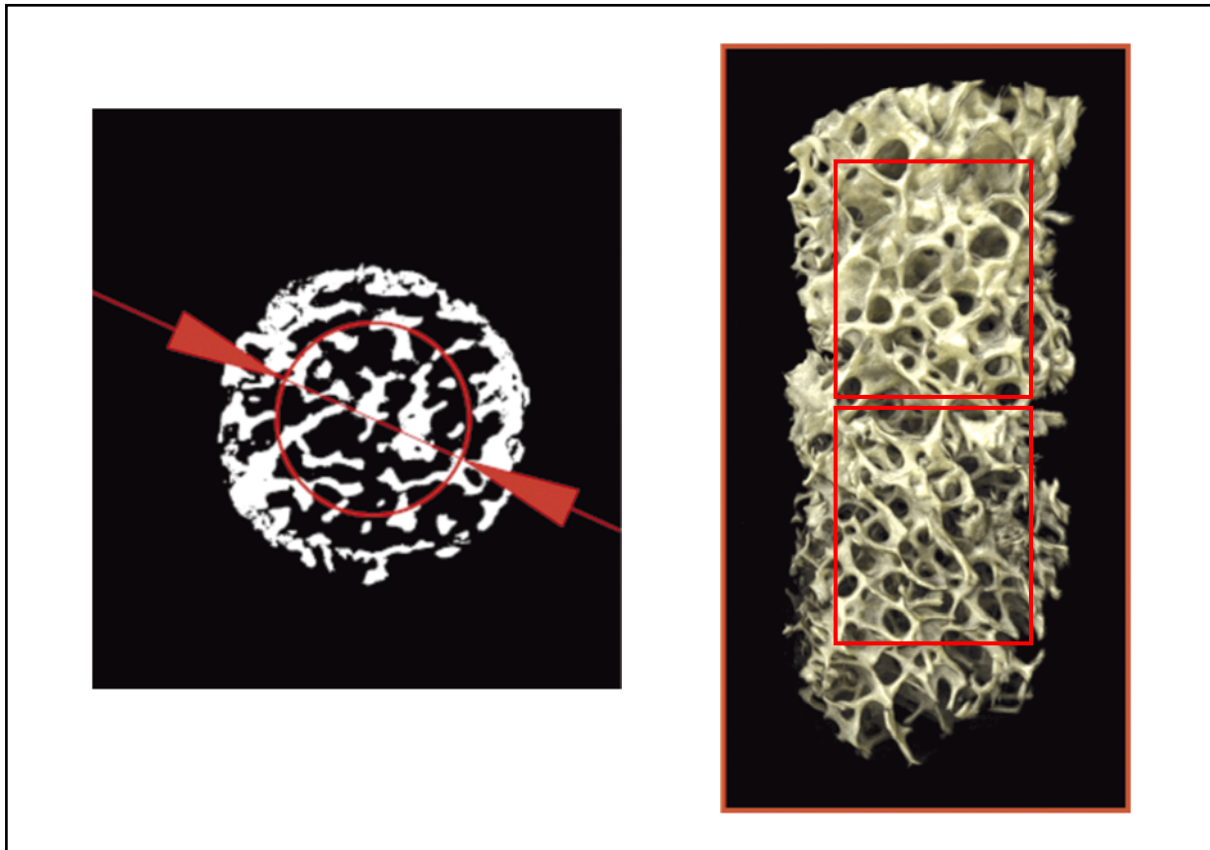
en presencia de un hueso subcondral más denso⁹. Sin embargo, esta cuestión es también debatida. De hecho, en algunos modelos experimentales la osteoporosis parece acelerar el desarrollo de artrosis^{10,11}. Con el objetivo de aportar nueva información sobre esta cuestión controvertida, nos planteamos analizar el tejido óseo trabecular de la cabeza femoral, comparando los pacientes con fractura de cadera con los pacientes con coxartrosis.

Material y métodos

Pacientes

Se incluyeron 20 pacientes con coxartrosis grave o fractura de cadera (cuello femoral) en los que fue necesario colocar una prótesis. Se excluyeron los que tenían enfermedades subyacentes causantes de osteoporosis o artrosis secundaria (enfermedades inflamatorias, insuficiencia renal avanzada, cáncer, parálisis, tratamiento con corticoides o inmunosupresores, displasia, etc.), así como las fracturas relacionadas con traumatismos de alta energía. Se extrajeron cilindros de hueso trabecular de la cabeza femoral mediante un trócar de 6 mm de diámetro (Figura 1) y se eliminaron los extremos (3 mm adyacentes al hueso cortical y al foco de fractura o sección quirúrgica). Los cilindros se obtuvieron sin tener en cuenta el estado del cartílago articular, ni la orientación anatómica. En uno de los pacientes no se consiguió extraer un buen cilindro, por lo que no se incluyó en el análisis. En consecuencia, el grupo de fractura estaba constituido por 10 pacientes (5 hombres y 5 mujeres), con una edad de 87±5 años. El grupo de artrosis lo formaron 9 pacientes (5 hombres y 4 mujeres) de 66±5 años (Tabla 1). Las muestras de hueso se recogieron dentro de un proyecto de investigación dirigido a determinar los mecanismos patogénicos diferenciales en fracturas y artrosis, aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica de Cantabria. Los pacientes dieron consentimiento informado escrito.

Figura 1. Ejemplo de cilindro y de sección transversal. Se señalan la región de interés en una sección horizontal y en la proyección de las dos regiones o volúmenes de interés en la reconstrucción 3D



Análisis mediante microTAC

Los cilindros se fijaron en solución tamponada de formaldehído al 4% hasta su análisis. El tiempo de conservación en formaldehído fue de 2-4 semanas para 12 muestras, y de 18-30 meses en el resto (similar en ambos grupos de pacientes). Tras ser lavados con agua, el estudio se realizó en un microTAC 1172 Skyscan-Bruker, con rotación de 360°, voltaje de 75 kV, intensidad de 100 μ A, campo de visión de 16x16 mm y tamaño de pixel de 8 μ m, así como un filtro de aluminio de 0,5 mm. Se reconstruyeron secciones coronales (2.000x2.000 pixels) de la totalidad de los cilindros, con una separación entre ellas de 1 pixel. Para la reconstrucción se utilizó el programa NRecon de Skyscan. Para los cálculos de los parámetros estructurales se dicotomizaron las secciones con un umbral uniforme y se utilizó el programa CTanalyse de Skyscan. Se definieron los valores umbral globales teniendo en cuenta el conjunto de las muestras analizadas. En cada corte se definió una región de interés (ROI), centrada en la muestra, de 4 mm de diámetro (evitando así analizar la periferia que podría contener irregularidades debidas al proceso de extracción). Para el análisis tridimensional se definieron en cada muestra dos regiones o volúmenes de interés (VOI) constituidos por dos conjuntos de secciones consecutivas no solapadas, de igual tamaño, a lo largo del

cilindro óseo (Figura 1). Se excluyeron los extremos de la muestra y los objetos de tamaño inferior a 100 voxels para evitar artefactos.

Análisis estadístico

Para cada uno de los cilindros se calculó el valor medio de los diversos parámetros en las dos regiones estudiadas (VOIs), así como la variación entre ellas. Para calcular dicha variación, para cada parámetro se estimó la diferencia relativa, como el valor absoluto resultante de restar 1 al cociente del valor de cada parámetro en cada una de las dos regiones (VOIs) estudiadas. Para analizar las diferencias entre los valores promedio de los dos grupos de pacientes (fractura y artrosis), así como entre hombres y mujeres, se utilizó la U de Mann-Whitney. La diferencia en las desviaciones estándar se analizó mediante el test de Levene.

Resultados

Los valores promedio de los principales parámetros analizados se exponen en la tabla 2. En la figura 2 se representan los valores individuales de algunos parámetros seleccionados. Como puede verse, en ningún caso se encontraron diferencias significativas entre los grupos de fractura y artrosis, ni en cuanto a los parámetros de tendencia central (media, mediana), ni en cuanto a la dispersión (varianzas).

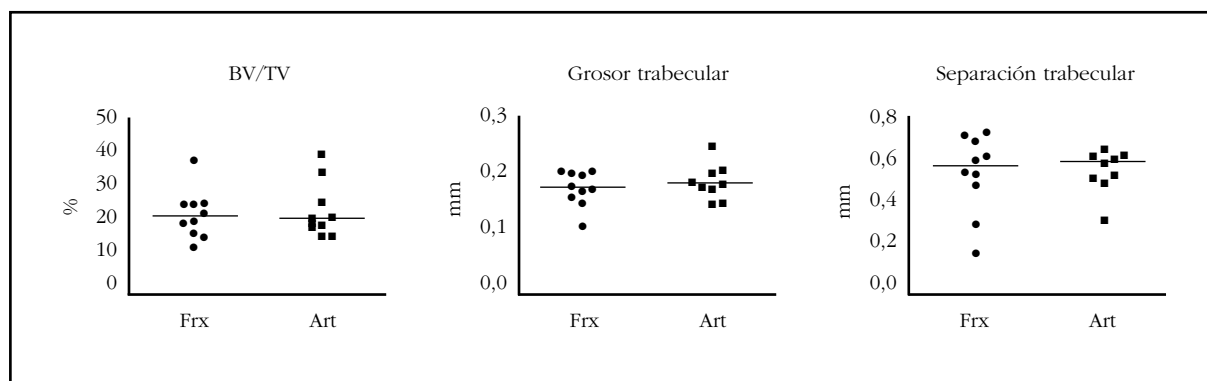
Tabla 1. Características de los pacientes

Hueso	Grupo	Edad	Sexo	Comorbilidad
1	Fractura	88	mujer	Diabetes
2	Fractura	88	mujer	Diabetes, demencia
3	Fractura	83	varón	
4	Fractura	97	mujer	
5	Artrosis	70	mujer	
6	Artrosis	67	varón	
7	Artrosis	59	varón	
8	Artrosis	60	varón	
9	Fractura	84	mujer	
10	Fractura	89	varón	
11	Fractura	80	varón	Diabetes
12	Fractura	88	mujer	
13	Artrosis	73	mujer	Cardiopatía isquémica
14	Fractura	90	varón	Diabetes, demencia
15	Fractura	88	varón	
16	Artrosis	62	varón	
17	Artrosis	67	varón	
18	Artrosis	65	mujer	
19	Artrosis	67	mujer	

Tabla 2. Principales parámetros estructurales en el análisis tridimensional

Parámetro	Siglas	Unidades	Fractura (media)	Artrosis (media)	Fractura (DE)	Artrosis (DE)	P
Porcentaje volumen óseo	BV/TV	%	23,0	24,5	6,8	7,9	0,67
Índice de modelo estructural	SMI		2,2	1,6	0,8	0,6	0,11
Grosor trabecular	Tb.Th	mm	0,18	0,19	0,03	0,03	0,39
Separación trabecular	Tb.Sp	mm	0,55	0,56	0,18	0,10	0,86
Volumen total de espacio de poros	Po.V(tot)	mm ³	26,2	28,5	12,7	9,1	0,65
Porosidad total	Po(tot)	%	77	75	7	8	0,67
Conectividad	Conn		2243	3059	3115	5468	0,69
Densidad de conectividad	Conn.Dn	1/mm ³	120	70	254	108	0,59
Grado de anisotropía	DA		1,66	1,66	0,33	0,23	0,95

Figura 2. Valores de algunos parámetros estructurales en los huesos de pacientes con fracturas (Fr) y con artrosis (Art), Las líneas horizontales señalan la mediana



Las diferencias entre las dos regiones analizadas fueron asimismo similares en ambos grupos de pacientes (Figura 3). De hecho, el promedio de la variación del volumen de hueso trabecular entre las dos regiones analizadas fue de 0,232 en las fracturas y 0,236 en las artrosis ($p=0,9$).

En cada uno los cilindros se escanearon unas 1.000 secciones. En cada una de ellas se analizó el porcentaje de superficie correspondiente a hueso (B.Ar/T.Ar), que es el parámetro bidimensional equivalente al volumen de hueso trabecular en el análisis tridimensional, y se identificó el valor mínimo de dicho parámetro encontrado en el conjunto de las secciones, el cual puede ser un mejor predictor de la máxima tensión que puede soportar el hueso antes de fracturarse^{12,13}. Como se observa en la figura 4, no hubo diferencias entre ambos grupos de pacientes.

No se encontró una asociación significativa entre la edad y el volumen de hueso (Figura 5), ni en el análisis crudo, ni cuando se tomaron en consideración el sexo y el grupo de pertenencia (fractura o artrosis). Dentro de cada uno de los grupos de pacientes tampoco encontramos una correlación significativa del Tb.Sp y los demás parámetros microestructurales con la edad o el sexo. No obstante, dado el número de sujetos incluidos, ese análisis de subgrupos tenía una escasa potencia.

Discusión

En este estudio hemos observado que el hueso trabecular de la cabeza femoral es similar en pacientes con fracturas de cadera y en pacientes con coxartrosis avanzada en cuanto al volumen de hueso y a diferentes parámetros microestructurales. Este resultado en principio no apoya la idea de que en estos procesos se den cambios opuestos en la masa ósea, y específicamente en el volumen de hueso trabecular. Hay que tener en cuenta que no incluimos en la región a analizar el hueso subcondral, situado inmediatamente por debajo de la superficie articular, en el cual se producen cambios locales en forma de esclerosis que no son representativos de la situación global del esqueleto^{2,14}.

En todo caso, la relación entre osteoporosis y artrosis es un tema debatido. Así, en diferentes

estudios epidemiológicos se ha sugerido que la masa ósea está aumentada en la artrosis^{6,7,9,15}, pero otros no han confirmado un aumento de la DMO^{5,16}. De hecho, algunos trabajos experimentales apuntan que la osteoporosis puede ser un factor facilitador de la progresión de algunas formas de artrosis^{10,17,18}. Por otro lado, algunos estudios han encontrado un riesgo aumentado de fracturas en pacientes artrósicos⁸, aunque resulta difícil determinar la influencia de una posible mayor propensión a las caídas en individuos con artrosis avanzada. La razón de estas diferencias no está clara. En parte, puede deberse a que la artrosis no representa un trastorno homogéneo, sino que existen diferencias epidemiológicas y patogénicas, no ya solo en función de las articulaciones afectadas, sino también en cuanto al tipo de alteración. De manera especial, parecen ser relevantes las diferencias entre los fenotipos “atrófico” e “hipertrofico”, fenotipos definidos en función de la ausencia o presencia de osteofitos, respectivamente. De hecho, en un análisis de la cohorte de Rotterdam, se observó que los pacientes con coxartrosis de tipo atrófico tenían un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas¹⁹.

También existen resultados contradictorios respecto al estado local del hueso en los pacientes con coxartrosis y con fracturas de cadera. Así, en algunos estudios se ha encontrado una mayor masa ósea (esto es, mayor volumen de hueso trabecular) en los pacientes con coxartrosis^{20,21}, incluyendo un estudio de Montoya *et al.*, con diseño similar al nuestro, pero en el cual las muestras se obtuvieron de la zona de máxima carga de la cabeza femoral²². Sin embargo, en algunos casos los resultados pueden venir influidos por una marcada diferencia de edad y de distribución de sexos entre los grupos²³, por excluir precisamente del grupo de coxartrosis aquellos que tenían “osteoporosis”²⁰, por haber estudiado el cuello femoral, en vez de la cabeza, o por haber estudiado una región muy próxima a la placa subcondral²⁰. De todas maneras, no es el nuestro el único estudio que no encuentra diferencias en el hueso trabecular entre ambos procesos; un resultado similar también fue publicado por otros autores^{24,25}.

Figura 3. Correlación de las estimaciones del volumen de hueso trabecular en las dos regiones estudiadas en cada individuo con fractura (panel izquierdo) o con artrosis (panel derecho)

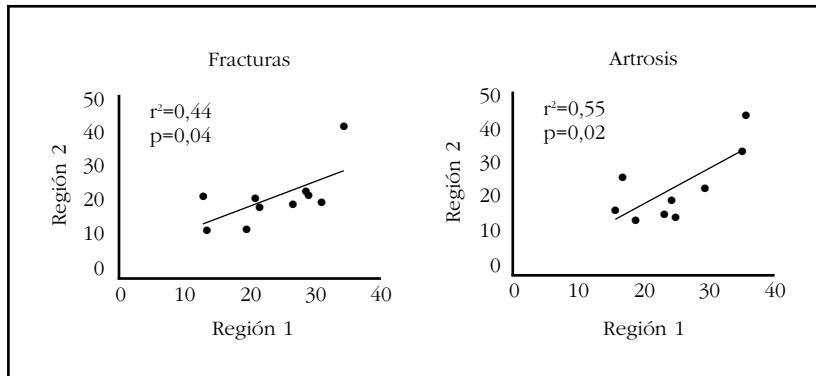


Figura 4. Valor mínimo del porcentaje de superficie de hueso encontrado en una sección trasversal en cada individuo (análisis bidimensional)

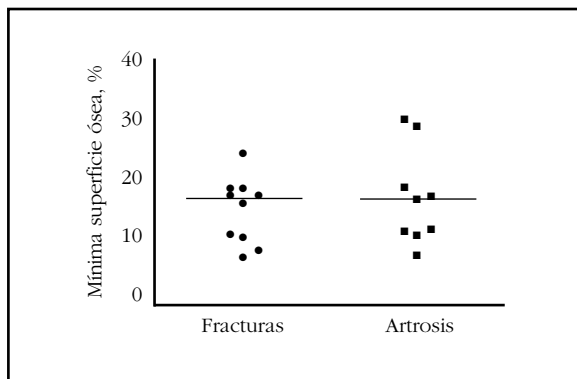
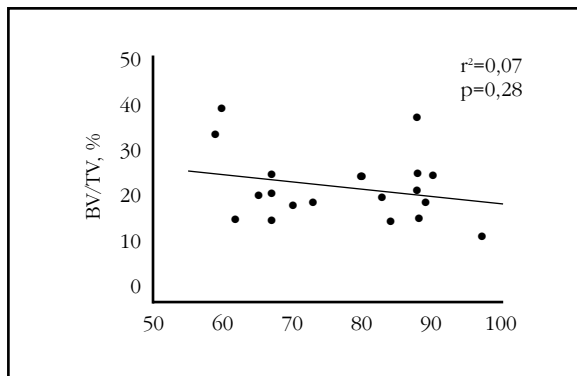


Figura 5. Asociación entre volumen de hueso trabecular (análisis tridimensional) y edad



Una de las limitaciones de nuestro estudio viene determinada por las variaciones en la orientación de los cilindros. Esto teóricamente podría aumentar la dispersión de los resultados y, por tanto, disminuir la capacidad para encontrar diferencias, ya que los haces trabeculares de la cabeza no están orientados homogéneamente en el espacio. Sin embargo, la ausencia de diferencias en la anisotropía de ambos grupos sugiere que esta limitación posiblemente no desempeñó un papel importante. Igualmente, el hecho de haber analizado independientemente dos

regiones en cada cilindro y haber obtenido una correlación similar entre ellos en ambos grupos de pacientes, apunta que las posibles diferencias en la microestructura en función de la profundidad (una vez excluida la región subcondral) tampoco eran responsables de sesgos importantes en los resultados. Otra limitación del estudio, es que los cilindros se obtuvieron al azar, sin considerar el estado del cartílago. Esto podría representar un cierto factor de confusión, puesto que parece que el hueso que

se encuentra por debajo de las regiones con cartílago dañado presenta una estructura trabecular más potente que el que se encuentra en zonas bajo cartílago indemne²⁶. Posiblemente ello es el resultado de una menor amortiguación de las tensiones mecánicas en las zonas privadas de cartílago. La edad promedio de los pacientes de nuestros dos grupos de estudio era un tanto distinta, mayor en los fracturados. No obstante, esa disparidad en la edad aún hace más llamativo el hecho de no encontrar un menor volumen óseo en las muestras de pacientes con fractura. Excluimos las fracturas producidas en relación con traumatismos de alta energía (accidentes de tráfico y caídas desde altura), por lo que las fracturas de cadera incluidas pueden considerarse fracturas por fragilidad u osteoporóticas. Por otro lado, los pacientes con artrosis no tenían historia de fracturas por fragilidad. Sin embargo, no dispusimos de densitometría, por lo que no podemos excluir completamente cierto grado de solapamiento entre los grupos.

Quizás más sorprendente que la ausencia de diferencias entre coxartrosis y fracturas es la ausencia de relación entre los parámetros analizados y la edad, dentro del intervalo estudiado. Evidentemente, ello es contrario a la tendencia de la DMO a disminuir con la edad que se observa en general en el esqueleto. No obstante, este resultado no representa una observación aislada. En un estudio de Perilli que incluyó 37 individuos con edades entre 40 y 90 años, tampoco se encontró relación entre la edad y varios parámetros estructurales, incluyendo el volumen de hueso trabecular¹³. La razón de este peculiar comportamiento es desconocida. Podría quizás tener que ver con factores biomecánicos, como la aplicación persistente de carga sobre la cabeza femoral durante la bipedestación, con factores humorales dependientes del propio hueso o de otros tejidos próximos, incluyendo los músculos, o con las peculiares condiciones de vascularización de esa región. En todo caso, su esclarecimiento podría mejorar nuestro conocimiento de la biología del hueso y quizás abrir la puerta a nuevos abordajes en el tratamiento de la pérdida de hueso asociada al envejecimiento.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Bibliografía

- Li G, Yin J, Gao J, Cheng TS, Pavlos NJ, Zhang C, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):223.
- Goldring SR. The role of bone in osteoarthritis pathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:561-71.
- Weinans H, Siebelt M, Agricola R, Botter SM, Piscoer TM, Waarsing JH. Pathophysiology of peri-articular bone changes in osteoarthritis. *Bone*. 2012;51(2):190-6.
- Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15:426-39.
- Arokoski JP, Arokoski MH, Jurvelin JS, Helminen HJ, Niemitutkia LH, Kroger H. Increased bone mineral content and bone size in the femoral neck of men with hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:145-50.
- Chaganti RK, Parimi N, Lang T, Orwoll E, Stefanick ML, Nevitt M, et al. Bone mineral density and prevalent osteoarthritis of the hip in older men from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. *Osteoporos Int*. 2010;21:1307-16.
- Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Tobin JD. Bone mineral density and osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S45-8.
- Bergink AP, van der KM, Hofman A, Verhaar JA, van Leeuwen JP, Uitterlinden AG, et al. Osteoarthritis of the knee is associated with vertebral and nonvertebral fractures in the elderly: the Rotterdam Study. *Arthritis Rheum*. 2003;49(5):648-57.
- Bergink AP, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Hofman A, Verhaar JA, Pols HA, Bone mineral density and vertebral fracture history are associated with incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2005;37:446-56.
- Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, Castaneda S, Caeiro JR, Dapia S, et al. Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R152.
- Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Largo R, Berenbaum F, Castaneda S. Bone mineral density and joint cartilage: four clinical settings of a complex relationship in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1523-5.
- Perilli E, Baleani M, Ohman C, Fognani R, Baruffaldi F, Viceconti M. Dependence of mechanical compressive strength on local variations in microarchitecture in cancellous bone of proximal human femur. *J Biomech*. 2008;41(2):438-46.
- Perilli E, Baleani M, Ohman C, Baruffaldi F, Viceconti M. Structural parameters and mechanical strength of cancellous bone in the femoral head in osteoarthritis do not depend on age. *Bone*. 2007;41(5):760-8.
- Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2007;213:626-34.
- Hart DJ, Cronin C, Daniels M, Worthy T, Doyle DV, Spector TD. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford Study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:92-9.
- Lethbridge-Cejku M, Tobin JD, Scott WW Jr, Reichle R, Roy TA, Plato CC, et al. Axial and hip bone mineral density and radiographic changes of osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol*. 1996;23:1943-7.
- Roman-Blas JA, Castaneda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:241.
- Sandini L, Arokoski JP, Jurvelin JS, Kroger H. Increased bone mineral content but not bone mineral density in the hip in surgically treated knee and hip osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1951-7.
- Castano-Betancourt MC, Rivadeneira F, Bierma-Zeinstra S, Kerkhof HJ, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. Bone parameters across different types of hip osteoarthritis and their relationship to osteoporotic fracture risk. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):693-700.
- Zhang ZM, Li ZC, Jiang LS, Jiang SD, Dai LY. Micro-CT and mechanical evaluation of subchondral trabecular bone structure between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21(8):1383-90.
- Tanck E, Bakker AD, Kregting S, Cornelissen B, Klein-Nulend J, Van Rietbergen B. Predictive value of femoral head heterogeneity for fracture risk. *Bone*. 2009;44(4):590-5.
- Montoya MJ, Giner M, Miranda C, Vazquez MA, Caeiro JR, Guede D, et al. Microstructural trabecular bone from patients with osteoporotic hip fracture or osteoarthritis: its relationship with bone mineral density and bone remodelling markers. *Maturitas*. 2014; 79(3):299-305.
- Marinovic M, Bazdulj E, Celic T, Cicvaric T, Bobinac D. Histomorphometric analysis of subchondral bone of the femoral head in osteoarthritis and osteoporosis. *Coll Antropol*. 2011;35(Suppl 2):19-23.
- Fazzalari NL, Parkinson IH. Femoral trabecular bone of osteoarthritic and normal subjects in an age and sex matched group. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998; 6(6):377-82.
- Tsangari H, Kuliwaba JS, Fazzalari NL. Trabecular bone modeling and subcapital femoral fracture. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007;7(1):69-73.
- Chappard C, Peyrin F, Bonnassie A, Lemineur G, Brunet-Imbault B, Lespessailles E, et al. Subchondral bone micro-architectural alterations in osteoarthritis: a synchrotron micro-computed tomography study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(3):215-23.

Alonso G¹, Varsavsky M²

1 Servicio de Endocrinología - "Humane Especialidades Médicas" - Río Cuarto (Argentina)

2 Servicio de Endocrinología - Hospital Italiano de Buenos Aires - Buenos Aires (Argentina)

Osteomalacia en un adulto joven

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2016000200006>

Correspondencia: Mariela Varsavsky - Juan D. Perón 4190 - C1181ACH - Buenos Aires (Argentina)

Correo electrónico: mariela.varsavsky@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de recepción: 17/05/2016

Fecha de aceptación: 14/07/2016

Resumen

Los cuadros de osteomalacia hipofosfatémica responden a diversas causas genéticas y adquiridas. Algunas variantes de tumores mesenquimales producen cantidades inapropiadas de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), un mediador que induce una pérdida renal de fosfatos. El cuadro bioquímico se caracteriza por hipofosfatemia, disminución de la reabsorción tubular de fosfatos, niveles bajos o inapropiadamente normales de calcitriol sérico y niveles altos o inapropiadamente normales de FGF-23 plasmático. Este síndrome paraneoplásico es denominado osteomalacia tumoral u oncogénica. Existen limitadas series de casos publicadas, pero su reconocimiento es creciente en los últimos años. El diagnóstico puede ser complejo por su baja incidencia, la dificultosa localización de los tumores y la heterogeneidad en la interpretación histopatológica. La exéresis quirúrgica completa es curativa, pero puede haber recidivas y los suplementos orales de fósforo y calcitriol son alternativas de tratamiento médico.

Palabras clave: *hipofosfatemia, osteomalacia oncogénica, factor de crecimiento fibroblástico 23, tumor mesenquimal fosfatúrico.*

Osteomalacia in a young adult

Summary

Cases of hypophosphatemic osteomalacia respond to various causes, both genetic and acquired. Some variants of mesenchymal tumors produce inappropriate amounts of fibroblast growth factor 23 (FGF-23), a mediator which induces renal phosphate loss. The biochemical picture is characterized by hypophosphatemia, decreased tubular reabsorption of phosphates, low or inappropriately normal serum calcitriol and high or unusually normal levels of FGF-23 plasma. This paraneoplastic syndrome is called tumor-induced or oncogenic osteomalacia.

There are a limited series of published cases, although it has been increasingly accepted in recent years. Diagnosis may be complex given its low incidence, the difficulties in localizing the tumors and heterogeneity in histopathologic interpretation. Complete surgical removal has healed, but there may be recurrences whereas phosphorus and calcitriol oral supplements offer alternative medical treatment.

Key words: *hypophosphatemia, oncogenic osteomalacia, fibroblast growth factor 23, phosphaturic mesenchymal tumor.*

Introducción

Los síndromes paraneoplásicos representan un conjunto de efectos a distancia de un tumor sobre diferentes órganos y sistemas. Éstos son mediados por moléculas con acción hormonal, factores de crecimiento, citocinas, mecanismos de autoinmunidad y otros factores desconocidos. Un síndrome paraneoplásico poco frecuente es causado por la pérdida renal de fósforo inducida por la secreción tumoral inapropiada de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). El cuadro se caracteriza por una osteomalacia hipofosfatémica generalmente severa, y en la literatura se denomina osteomalacia tumoral (OT), osteomalacia oncogénica o inducida por tumores (*Tumor-Induced Osteomalacia*). Se describe un caso clínico que ilustra las dificultades diagnósticas y terapéuticas de este síndrome.

Caso Clínico

Se trata de un varón de 41 años al momento de la primera consulta, con un cuadro iniciado 9 años antes con fracturas ante traumatismos menores en manos y miembros inferiores, dolores óseos difusos y debilidad muscular proximal progresiva.

En diversos centros médicos se plantearon varias posibilidades diagnósticas, tales como espondilitis anquilosante, carcinoma de próstata metastásico, hiperparatiroidismo primario y enfermedad de Paget ósea. Recibió tratamientos en varios ciclos con pamidronato, zoledronato e ibandronato endovenosos, suplementos orales de calcio y vitamina D, y analgésicos.

La respuesta a dichas terapias no fue eficaz, con progresión de las manifestaciones clínicas y radiológicas e importante limitación funcional. No presentaba otros antecedentes personales patológicos de relevancia ni antecedentes familiares de enfermedades óseas metabólicas.

Al momento de la primera consulta, una revisión de los estudios previos evidenció varias determinaciones bioquímicas con hipofosfatemia y valores elevados de fosfatúria, hormona paratiroidea (PTH) y fosfatasa alcalina total (FAT). El resto de los parámetros del metabolismo fosfocálcico eran normales. Las radiografías simples mostraban lesiones compatibles con pseudofracturas en metatarsianos, metacarpianos, pelvis y extremo proximal de tibia y peroné. Las gammagrafías óseas evidenciaban múltiples focos de hipercaptación en huesos largos de los miembros, pelvis, vértebras y arcos costales. Las densitometrías óseas mostraron una baja masa ósea en columna lumbar y cuello femoral ($T\text{-score} = -1,4$ y $-1,3$, respectivamente). Se le habían efectuado 2 biopsias de cresta ilíaca dirigidas por tomografía axial computada (TAC), sin marcación previa con tetraciclinas, con hallazgos inespecíficos e insuficientes para el diagnóstico de enfermedad de Paget ósea.

También se le habían realizado resonancia nuclear magnética (RNM) de cuello y columna lumbosacra, TAC de abdomen y pelvis, gammagrafía de paratiroides con sestamibi y endoscopia digestiva alta con biopsias de mucosa gástrica y duodenal, todos sin hallazgos relevantes. En la tabla 1 se resumen los resultados iniciales en nuestro laboratorio.

No pudo realizarse mediciones de calcitriol y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) séricos.

Con estos antecedentes se replanteó el diagnóstico hacia una osteomalacia hipofosfatémica y se inició tratamiento con suplementos orales de sales de fósforo (equivalentes a 1.000 mg diarios de fósforo elemental) y calcitriol (0,50 g diarios). Se observó una mejoría clínica y bioquímica parcial (Tabla 1). Se solicitó una tomografía por emisión de positrones con fluoro-desoxiglucosa (FDG-PET/TC), evidenciándose focos hipermetabólicos múltiples de localización ósea y un área de captación moderada entre el 2° y 3° metatarsianos derechos (Figura 1).

La RNM en dicha localización demostró una lesión tumoral hipointensa, heterogénea, de bordes lobulados, de 3 por 2 cm aproximadamente. A continuación se efectuó una primera cirugía con exéresis de la lesión. El examen anatomopatológico informó de presencia de células osteoclastoides y mesenquimales de variada morfología dispuestas en sábanas irregulares, con estroma pseudocartilaginoso y vascularización prominente con patrón hemangiopericitoides focal, interpretado inicialmente como encondroma y, en una segunda revisión, como fibroma condromixoide. El laboratorio posterior a la cirugía evidenció persistencia de las anomalías bioquímicas (Tabla 1), y una nueva RNM demostró la presencia de restos tumorales. Se procedió a una segunda intervención con exéresis de la lesión residual, se remitió la pieza a otro anatomopatólogo recibiendo un informe de tumor mesenquimático fosfatúrico variante tejido conectivo mixto. Se efectuó inmunohistoquímica por técnica de inmunoperoxidasa evidenciándose una expresión de FGF-23 en amplias áreas del tumor (Figura 2).

El paciente experimentó una paulatina mejoría clínica, con recuperación de la fuerza muscular y resolución progresiva de los dolores óseos. En el control posoperatorio tras suspender los suplementos orales de fósforo y calcitriol los parámetros de laboratorio se mantuvieron en límites normales (Tabla 1).

Discusión

Los síntomas y signos de la OT son similares a los de la osteomalacia hipofosfatémica familiar. Las principales manifestaciones clínicas en el adulto son el dolor óseo, la debilidad muscular proximal y las fracturas. El cuadro clínico puede confundirse con enfermedades reumáticas, oncológicas, psiquiátricas y otras, derivando en un retraso variable en el diagnóstico correcto.

En nuestro paciente el cuadro presentó las primeras manifestaciones a los 32 años de edad, derivando en múltiples consultas a diferentes especialistas con varios diagnósticos distintos y tratamientos con antirresortivos óseos durante años sin mejoría clínica. El diagnóstico bioquímico se fundamenta en el hallazgo de hipofosfatemia, hiperfosfatúria, disminución de la reabsorción tubular de fosfatos (RTP), niveles bajos o inapropiadamente normales de calcitriol sérico y niveles altos o inapropiadamente normales de FGF-23 plasmático¹.

Tabla 1. Parámetros bioquímicos del paciente antes y después de los distintos tratamientos

Parámetro	VR	Inicial	P/vit D	Post 1ª Cx	Post 2ª Cx
Fosfatemia	2,6-4,7 mg/dl	1,3	2,9	2,1	3,5
Fosfatúria	400-1.000 mg/24 h	661	848	722	560
RTP	85-95%	73	77	71	89
TmP/GFR	3,09-4,18 mg/dl	1,32	1,61	2,25	3,70
FAT	60-280 U/ml	669	445	482	156
FAO	31-95 U/l	112	101	115	77
PTHi	10-65 pg/ml	157	91	102	57
Calcemia	8,6-10,2 mg/dl	9,3	8,8	9,5	9,1
Calciuria	80-250 mg/24 hs	40	60	73	172
25(OH)vitD	30-60 ng/ml	34	41	39	46
Creatinina	0,6-1,3 mg/dl	0,9	1,1	0,8	0,9

VR: valores de referencia; P/vit D: suplementos orales de sales de fósforo y calcitriol; Cx: cirugía; RTP: reabsorción tubular de fosfatos; TmP/GFR: umbral tubular de fósforo corregido por filtrado glomerular; FAT: fosfatasa alcalina sérica total; FAO: fosfatasa alcalina isoenzima ósea; PTHi: hormona paratiroidea molécula intacta; 25(OH)vitD: 25-hidroxi-vitamina D.

Algunos autores recomiendan la determinación del umbral tubular de fosfatos ajustado por filtrado glomerular (TmP/GFR), ya que sus valores son independientes del nivel de fósforo plasmático y la función renal, aunque varía según edad y sexo y no ha sido validado en poblaciones amplias². Es frecuente un hiperparatiroidismo secundario como respuesta fisiológica a los niveles bajos de calcitriol. La FAT y la isoenzima ósea (FAO) pueden estar elevadas debido a un aumento de la actividad osteoblástica.

En el caso expuesto, la revisión de los análisis previos y nuestro laboratorio inicial evidenció hipofosfatemia, RTP inapropiadamente baja, valores elevados de PTH y FAT. La determinación de FGF-23 sérico mediante ELISA puede confirmar el diagnóstico clínico, aunque hay cuadros de OT con FGF-23 sérico normal³. El FGF-23 es normalmente expresado por los osteocitos, regula el metabolismo del fósforo y vitamina D mediante su unión al complejo receptor Klotho-FGF⁴ y se ha vinculado a la fisiopatología de varias entidades (Tabla 2). A nivel renal actúa disminuyendo la reabsorción tubular de fosfatos mediante una disminución de la expresión de los cotransportadores de sodio/fosfato tipo 2a y 2c (NaPi-2a 2c) e inhibiendo la actividad de la 1 α -hidroxilasa renal. Estos mecanismos derivan en hipofosfatemia, hiperfosfatúria y niveles bajos de calcitriol.

Los tumores vinculados a OT suelen ser pequeños, benignos, de crecimiento lento y se localizan frecuentemente en las extremidades, tanto en los huesos como en tejidos blandos. En

el caso expuesto la lesión se localizó en partes blandas de la zona plantar de un pie. También se han comunicado casos en senos paranasales, nasofaringe, cerebro, ovario, columna y pelvis⁵⁻⁷.

En ocasiones no se localiza el tumor, y algunos autores refieren a esta situación como síndrome similar a OT (*TIO-like*). Éste se ha vinculado a sarcomas, carcinomas de próstata y mama, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica y carcinomas de células pequeñas¹. El síndrome paraneoplásico que hoy se reconoce como OT se asocia a tumores de origen mesenquimal en general benignos descritos anteriormente como tumores de células gigantes, fibromas osificantes, osteoblastomas, granulomas, hemangiopericitomas y otras denominaciones.

Weidner y cols. propusieron el término tumores mesenquimales fosfáticos y una subdivisión en categorías: tejidos conectivos mixtos, tumores símil-osteoblastoma, tumores símil-fibroma no osificante, tumores símil-fibroma osificante y tumores metastásicos⁸. La primera variante representa el 75% de los casos y en la literatura inglesa se identifican como PMT-MCT (*phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue*). Se caracterizan por presentar células gigantes similares a osteoclastos, estroma mixoide o condromixoide, actividad mitótica baja o ausente, áreas osificadas e importante vascularización, con vasos de diferentes tamaño y patrón morfológico. Si bien en general se trata de tumores benignos también se han reportado presentaciones malignas y con metástasis⁹.

En el caso presentado hubo discrepancias en la interpretación de 3 anatomopatólogos, y finalmente se caracterizó como PMT-MCT. Como métodos de localización se han propuesto la TAC de senos paranasales, la RNM corporal total, el FDG-PET/CT, la gammagrafía con octreotide marcado marcado con ^{111}In y la gammagrafía con ^{99}Tc o ^{201}Th sestamibi.

En los últimos años se ha incorporado el Ga68-DOTA-NOC PET/CT y el muestreo venoso con dosaje de FGF-23 en zonas donde los estudios funcionales sugieren lesiones sospechosas¹⁰. El FDG-PET/CT es un método de alta sensibilidad aunque con baja especificidad, sobre todo en pacientes que tienen muchas áreas de pseudofracturas, fracturas en curación o zonas líticas¹¹.

En el presente caso el tumor fosfatúrico era pequeño, benigno, de lento crecimiento, fue localizado por FDG-PET/CT y confirmado con RNM. El tratamiento de elección consiste en la resección quirúrgica completa del tumor con amplio margen, ya que se han descrito recurrencias posquirúrgicas¹². Cuando la intervención es exitosa el cuadro clínico y bioquímico se resuelve progresivamente, aunque algunas de sus manifestaciones pueden persistir varios meses. La recurrencia tardía por metástasis es posible aunque infrecuente, y el compromiso pulmonar ha sido el más reportado¹. En tanto se concreta la cirugía, ante un exéresis incompleta o recurrencia tumoral, se indica un tratamiento médico con suplementos orales de sales de fósforo (15-60 mg/kg diarios de fósforo elemental) y calcitriol (0,50-1,0 $\mu\text{g}/\text{día}$) en dosis separadas (4-6 veces por día).

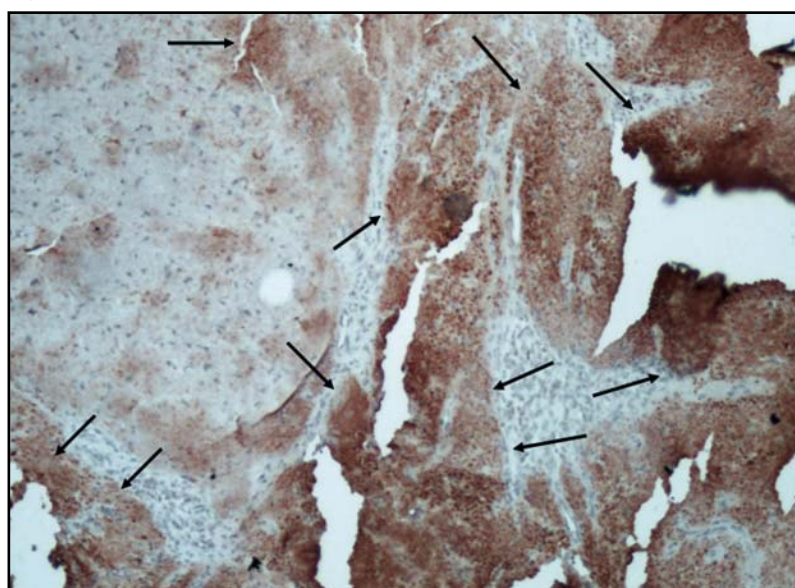
Nuestro paciente recibió suplementación mientras se concretaba la localización y exéresis tumoral, logrando una mejoría parcial del cuadro. Se han comunicado resultados variables con octreotide, cinacalcet, ablación por radiofrecuencia e inyección intratumoral de etanol.

Un enfoque novedoso es la utilización de anticuerpos monoclonales que interrumpen la interacción del FGF-23 con su receptor¹³. Las series de

Figura 1. FDG-PET/CT. Se observan múltiples focos hipermetabólicos óseos y un área de captación elevada en partes blandas de la planta del pie derecho



Figura 2. Histopatología de la pieza quirúrgica: tumor mesenquimal fosfatúrico variante tejido conectivo mixto. Tinción hematoxilina-eosina, campo 200x. Se efectuó inmunohistoquímica con marcación para FGF-23 mediante ELISA. Las áreas con marcación positiva se observan en color rojo (flechas)



casos publicados destacan las principales características de la OT: la demora diagnóstica, la difícil localización de los tumores, el predominio en miembros inferiores, la curación tras su extirpación completa y la posibilidad de recidivas¹⁴. Se han comunicado menos de 400 casos de OT, la mayoría en los últimos años, lo cual refleja su baja incidencia y las dificultades en su identificación.

El caso expuesto ilustra la dificultad y retardo en el diagnóstico, la persistencia ante la resección incompleta del tumor fosfatúrico y las discrepancias en la interpretación anatomopatológica.

Tabla 2. Trastornos hipofosfatémicos mediados por FGF-23

Patología	Gen implicado
Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al X	PHEX
Raquitismo hipofosfatémico familiar autosómico dominante	FGF23
Raquitismo hipofosfatémico familiar autosómico recesivo tipo 1	DMP1
Raquitismo hipofosfatémico familiar autosómico recesivo tipo 2	ENPP1
Trastorno hipofosfatémico con anomalías dentales y calcificación ectópica	FAM20C
Síndrome de <i>nevus</i> sebáceo linear	—
Osteomalacia/raquitismo por sacarato o polimaltosato de hierro	—
Síndrome McCune-Albright/displasia fibrosa	—
Osteomalacia inducida por tumores	—

Agradecimientos: A la Dra. Beatriz Oliveri por su contribución fundamental en la resolución del caso, y a la Dra. Rosa Moysés por hacer posible la inmunotinción para FGF-23 en la biopsia.

Bibliografía

- Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:R53-77.
- Barth JH, Jones RG, Payne RB. Calculation of renal tubular reabsorption of phosphate: the algorithm performs better than the nomogram. *Ann Clin Biochem*. 2000;37:79-81.
- Amblee A, Uy J, Senseng C, Hart P. Tumor-induced osteomalacia with normal systemic fibroblast growth factor-23 level. *Clin Kidney J*. 2014;7(2):186-9.
- Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:611-9.
- Fathalla H, Cusimano M, Di Ieva A, Karamchandani J, Fung R, Kovacs K. Osteomalacia-Inducing Tumors of the Brain: A Case Report, Review and a Hypothesis. *World Neurosurg*. 2015;84(1):189.e1-5.
- Lin HA, Shih SR, Tseng YT, Chen CH, Chiu WY, Hsu CY, et al. Ovarian cancer-related hypophosphatemic osteomalacia. A case report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4403-7.
- Meng T, Zhou W, Li B, Yin H, Li Z, Zhou L. En bloc resection for treatment of tumor-induced osteomalacia: a case presentation and a systematic review. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1):176-82.
- Weidner N. Review and update: oncogenic osteomalacia-rickets. *Ultrastruct Pathol*. 1991;15:317-33.
- Ogose A, Hotta T, Emura I, Hatano H, Inoue Y, Umezumi H, et al. Recurrent malignant variant of phosphaturic mesenchymal tumor with oncogenic osteomalacia. *Skeletal Radiol*. 2001;30:99-103.
- Fukumoto S. Diagnostic Modalities for FGF23-Producing Tumors in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29(2):136-43.
- Hesse E, Moessinger E, Rosenthal H, Laenger F, Brabant G, Petrich T, et al. Oncogenic osteomalacia: exact tumor localization by co-registration of positron emission and computed tomography. *J Bone Miner Res*. 2007;22:158-62.
- Sun ZJ, Jin J, Qiu GX, Gao P, Liu Y. Surgical treatment of tumor-induced osteomalacia: a retrospective review of 40 cases with extremity tumors. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;26:16-23.
- Kinoshita Y, Fukumoto S. Anti-FGF23 antibody therapy for patients with tumor-induced osteomalacia. *Clin Calcium*. 2014;24(8):1217-22.
- Mastaglia S, Somoza J, González D, Oliveri B. Osteomalacia tumoral. Actualizaciones en Osteología. 2013;9:194-202.

López Méndez P^{1,2}, Gómez de Tejada Romero MJ^{1,3}, Sosa Henríquez M^{1,4}

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBMS) - Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Servicio de Neurología - Hospital Universitario Insular de Gran Canaria - Las Palmas de Gran Canaria (España)

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

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

Publicaciones médicas: ¿ciencia o negocio?

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2016000200007>

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

Introducción

En los últimos años ha aumentado enormemente el número de revistas científicas^{1,2}, de tal manera que hoy día es imposible leer ni siquiera el 1% de lo que se publica sobre nuestra especialidad o sobre los campos que nos interesen. La proliferación de revistas científicas en general y en el campo de la Medicina en especial puede ser debido a muchas razones. Entre ellas destacan, en nuestra opinión, la aparición de internet y el cambio de la razón de ser de las publicaciones científicas. Comentaremos en esta revisión las razones que han llevado a este hecho.

¿Cuál es la razón de ser de las publicaciones científicas?

1ª razón. La teórica, la que creemos que debería ser

La publicación científica debe ser el complemento de la investigación científica de los investigadores³. La publicación es la forma de comunicar a la comunidad científica los hallazgos de nuestra investigación, ya sean éstos positivos y supongan un avance significativo en el conocimiento que se tenga de ese tema, o bien por el contrario sean resultados negativos, cuya importancia es cada vez más reconocida, sobre todo para validar la utilidad de los metaanálisis. La publicación científica sería la forma más habitual de transmitir y documentar el progreso de las ciencias, en especial las biomédicas, las cuales se ven sometidas a un constante cambio⁴. El avance con el que se producen los progresos en el campo de la

Medicina generada por el gran número de grupos de investigación existentes hace necesaria la publicación puntual de sus hallazgos, a la vez que se precisa verificar su calidad y rigurosidad, lo cual realizan las revistas de prestigio habitualmente por medio de la revisión anónima por pares de los artículos científicos. No puede concebirse, pues, la investigación sin el soporte de la publicación científica: “La ciencia no existe hasta que es publicada”⁵.

2ª razón. La cruda realidad

En lugar de esta razón altruista y erudita, según la cual estaríamos publicando para dar, para regalar nuestros hallazgos a la comunidad científica, más que para recibir algo, probablemente la verdadera razón por la que hoy en día se publique sea otra: para desarrollar un Currículum Vitae (CV) ya sea individual (nuestro) o colectivo (del grupo de investigación), que, a su vez, será la herramienta para obtener otro tipo de beneficios. El primer objetivo sería el prestigio y reconocimiento de la comunidad científica como expertos en ese campo. Otras razones implicarían el reconocimiento de las publicaciones como parte del baremo que otorga puestos de trabajo: por ejemplo, en nuestro país, en los concursos de oferta pública en las plazas de los Servicios Autonómicos de Salud, las publicaciones científicas tienen un cierto valor. Lo mismo ocurre en los baremos que, para la acreditación como Profesor numerario de Universidad, ya sea Titular o Catedrático, aplica en la actualidad la Agencia Nacional de la Evaluación de la Calidad

y Acreditación (ANECA)⁶. También en la Universidad, los denominados sexenios de investigación se conceden teniendo en cuenta básicamente las publicaciones científicas, los cuales, una vez concedidos, conlleva para el investigador una mayor retribución económica. En la adjudicación de plazas de profesores asociados de clases prácticas, en los baremos para la concesión de las becas de investigación e incluso, uno de los aspectos valorados es la existencia de una línea de investigación sólida que se acredita precisamente con la publicación de artículos científicos. Por lo tanto, el investigador, el docente o simplemente el opositor publica, pero no porque haya obtenido unos resultados que quiera comunicar a la comunidad científica, sino más bien porque está haciendo CV para obtener alguno de los objetivos antes mencionados (lo cual es, por otro lado, absolutamente razonable). Existe en la literatura muchísimos ejemplos de artículos de dudoso interés para la comunidad científica general cuya utilidad y aplicación no van más allá del propio ámbito local⁷⁻¹⁶.

Un poco de historia. ¿Cómo obteníamos los artículos científicos hace algunas décadas?

Fue la aparición de internet hace unos 20 años aproximadamente lo que provocó un cambio drástico en las publicaciones científicas. Hasta entonces, no era sencillo obtener algunos artículos, sobre todo aquellos publicados en las revistas menos “habituales”. En primer lugar, disponíamos de los publicados en revistas de las que éramos suscriptores, bien personalmente o a través de las sociedades científicas a las que pertenecíamos. Después, teníamos acceso a las revistas a las que estaban suscritas las bibliotecas de los hospitales o de las universidades. Con frecuencia los bibliotecarios disponían de contactos con otras bibliotecas con los que se establecía un intercambio, por lo general rápido y gratuito, por el cual los artículos solían llegar por fax (era más rápido) con una calidad muy variable. También existía *Current Contents*, un pequeño libro de publicación semanal en la que se mostraban las portadas de las revistas seleccionadas por el editor, y la dirección del autor responsable de la correspondencia al final. Nos dirigíamos a dicho autor por medio de una tarjeta estándar en las que le solicitábamos una copia del artículo (una separata, *reprint* en lenguaje anglosajón) y en algunas ocasiones éste nos respondía, a veces para comunicarnos que se le habían acabado las separatas. Por último, algunos laboratorios farmacéuticos ofrecían un servicio, similar a *Current Contents*, a través del cual, y a partir de las portadas de las revistas, eran los propios laboratorios los que obtenían las separatas, o bien fotocopias de más calidad que los faxes. Bien es cierto que este servicio fue tan bueno como efímero.

Después de la aparición de internet, las revistas científicas se fueron adaptando a las nuevas tecnologías de manera dispar. Algunas lo hicieron

de inmediato, adaptando su formato a la oferta de internet: artículos en PDF, posibilidad de visionar vídeos, artículos con formato de audio para sordos, etc. En este sentido, el cambio de *New England Journal of Medicine* fue rápido y modélico, adaptándose a lo que ofrecía la nuevas tecnologías e incluso mejorando su contenido. Otras revistas tardaron más. Hoy en día todo el proceso que implica la publicación de un artículo científico se realiza a través de internet, desde la obtención de las normas de publicación de esa revista, a la remisión del artículo, habitualmente por un “motor” informático diseñado *ad hoc*, pasando por el envío a los revisores, la corrección del artículo y por último su publicación, la cual se efectúa habitualmente en un formato previamente desconocido, que es la publicación “en línea” (avance *online*) disponible en la página Web de la revista, formato en el que puede permanecer incluso varios meses hasta la impresión en papel, que en la actualidad en todas las revistas clásicas coexiste con la publicación en formato PDF o HTML en la página Web de la revista. Un paso más allá, ha sido la aparición de revistas científicas que se publican sólo en su versión *online*, en formato PDF y que no son impresas en papel.

El acceso a las revistas disponibles en internet

Hoy en día, todas las revistas publicadas en papel tienen una página Web que oferta el mismo contenido pero en formato PDF, y existen también revistas que han optado por estar presentes solamente en formato digital, en su página Web. El acceso a los artículos publicados en estas revistas es muy variado:

a) En primer lugar disponemos de la suscripción pagada, ya sea por nosotros personalmente o por una institución: Universidad, Instituto de Investigación, Hospital, etc. Con unas claves propias podemos acceder a todo el contenido de las revistas hasta 20 años atrás en la mayoría de los casos. No suele haber restricciones y el único inconveniente de este método es, obviamente, su costo.

b) Pagar por ellos directamente: si no disponemos de una suscripción, los artículos se venden como cualquier otra mercancía por internet, con unos precios por lo general muy elevados. Para ello no hay que identificarse como médico o profesional sanitario. Basta con pagar.

c) Con período de embargo: algunas revistas ofrecen de manera gratuita su contenido una vez que haya transcurrido un tiempo, que es variable de una a otra y que oscila entre los 6 meses y el año. Dicho de otra manera, solo habría que pagar por acceder a los artículos más recientes.

d) Artículos “bonificados” como abiertos, en revistas de suscripción.

No es raro que la mayor parte de las revistas clásicas publiquen en cada número uno o dos artículos en abiertos, que vienen claramente señalados con una llamativa marca *online* o *free*. Estos

artículos se publican de esta manera bien porque el autor haya decidido pagar para que se publique con este formato (como veremos más adelante, los artículos gratis son más leídos y referenciados que los de pago), o porque el laboratorio responsable del fármaco beneficiado por los resultados de su producto realice el pago, o bien porque los editores lo consideren de interés público o muy importante para la comunidad científica. En algunas revistas, como *British Medical Journal*, permiten el acceso a algunos de sus artículos "reservados" si realizamos una inscripción. El período de validez del mismo y el número de artículos que se pueden consultar por esta vía son limitados.

e) Algunas páginas Web de redes sociales científicas, como *Research Gate* o *Academia Edu* han llegado a acuerdos con las editoriales para que los autores de los artículos científicos puedan incluir sus publicaciones en ellas y a las que se podría acceder libremente o por medio de una solicitud personal. Es lo que se ha denominado "repositorio" y que está muy en relación con el movimiento *open access* al que nos referiremos más adelante.

Las revistas con acceso abierto. ¿Transmisión de la ciencia o negocio?

En los últimos años hemos observado un enorme desarrollo de las revistas denominadas *open access* (acceso abierto) que podríamos traducir libremente como revistas de acceso gratuito para el lector. Todas ellas tienen en común una serie de hechos: a) suelen ser publicadas en inglés; b) existen sólo en formato electrónico y por ello no se publican ni distribuyen en papel; c) se puede acceder a la totalidad de su contenido de forma gratuita y completa desde el mismo momento de su publicación, sin período de embargo; d) la mayor parte de ellas no están indexadas ni tienen factor de impacto; y e) en todas ellas los autores del artículo deben pagar por publicar sus artículos.

El número de estas revistas ha crecido de forma exponencial en los últimos años, de manera que en la actualidad sólo en el campo de la Medicina el número de estas revistas es de varios centenares. Como indicábamos anteriormente, la mayor parte de ellas no están incluidas en *Journal of Citation Reports* y por lo tanto no tienen factor de impacto, y tampoco lo están en *PubMed*. Suelen obtenerse de bases de datos de revistas que comparten el denominado formato acceso abierto. Una relación no exhaustiva de estas bases de datos se muestra en la tabla 1.

El fenómeno acceso abierto comenzó a desarrollarse con el presente siglo, y las bases que justifican el mismo se recogieron en la denominada "iniciativa acceso abierto de Budapest" de 2002¹⁷, y que fue ratificada posteriormente en Bethesda y Berlín^{18,19}. El principio que rige esta iniciativa es, literalmente: "Por "acceso abierto" [a la literatura científica revisada por pares], nos referimos a su disponibilidad gratuita en la Internet pública, que permite a cualquier usuario leer, descargar, copiar,

distribuir, imprimir, buscar o añadir un enlace al texto completo de esos artículos, rastrearlos para su indización, incorporarlos como datos en un *software*, o utilizarlos para cualquier otro propósito que sea legal, sin barreras financieras, legales o técnicas, aparte de las que son inseparables del acceso mismo a Internet. La única limitación en cuanto a reproducción y distribución, y el único papel del *copyright* (los derechos patrimoniales) en este ámbito, debería ser la de dar a los autores el control sobre la integridad de sus trabajos y el derecho a ser adecuadamente reconocidos y citados"¹⁷.

El precio por acceder a los artículos científicos y por publicar los mismos en el campo del metabolismo mineral óseo

En las revistas clásicas, que existen en formato de papel y que posteriormente se han adaptado y se presentan también en formato digital, la publicación de artículos suele ser gratuita. La excepción la constituye *Journal of Bone and Mineral Research*, que cobra la cantidad de 50 dólares americanos en concepto de gastos de revisión, no retornables si el artículo es rechazado. Las demás revistas tradicionales no nos cobran por publicar nuestros artículos, si bien es cierto que suelen ofrecer la posibilidad de que paguemos para que sea publicado en formato de acceso abierto. La forma que tienen de cubrir sus gastos suele ser por una combinación de la suscripción de sus lectores con el apoyo de la sociedad científica de la cual la revista es su publicación oficial. No es raro que uno de los incentivos que ofrecen algunas sociedades científicas para captar asociados sea la suscripción a la revista, lo cual conlleva a que en ocasiones el costo de sólo la suscripción a la revista sea más elevado que la inscripción como asociado en la sociedad. Una relación de estas revistas se muestra en la tabla 2, ordenadas de forma decreciente según su factor de impacto, y en la que mostramos el precio de la suscripción sólo en su versión *online*.

La cuestión está en cuánto están dispuestos a pagar los autores por el servicio que reciben. Probablemente, si tenemos en cuenta que la mayoría de las revistas de acceso abierto operan exclusivamente *online*, lo que elimina los gastos de impresión y distribución, y que los revisores de los artículos no perciben remuneración económica por su trabajo, los precios actuales podrían ser considerados por la mayoría demasiado elevados. Tal vez el acceso abierto constituya un buen negocio para las editoriales, pero aún se plantean dudas en cuanto a los beneficios y los inconvenientes de este modelo para los autores. Probablemente dentro de unos años todos los estudios científicos subvencionados con dinero público deberán publicarse en acceso abierto, pero entre editoriales y centros de investigación deberá negociarse un precio justo por publicar acorde con el producto recibido²¹. Sobre este tema existe en la actualidad un debate aún no resuelto²²⁻³¹.

Tabla 1. Bases de datos que recogen artículos publicados en formato de acceso abierto

Acrónimo	Nombre	URL (dirección en la Web)	Incluye a la ROMM
DOAJ	<i>Digital Open Access Journals</i>	https://doaj.org/	SÍ
e-journals	<i>Electronic Journals</i>	http://www.e-journals.org/	SÍ
Redalyc	<i>Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal</i>	http://www.redalyc.org/	SÍ
SciELO	<i>Scientific Electronic Library On Line</i>	http://www.scielo.org/php/index.php?lang=es	SÍ
Dialnet	<i>Dialnet</i>	https://dialnet.unirioja.es/	SÍ
Free Medical Journals	<i>Free Medical Journals</i>	http://m.freemedicaljournals.com/	SÍ
Latindex	<i>Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal</i>	http://www.latindex.org/latindex	SÍ
IBECS	<i>Índice bibliográfico español en ciencias de la salud</i>	http://ibecs.isciii.es	SÍ
Academic Keys	<i>Academic Keys</i>	http://medicine.academickeys.com/res_main.php	SÍ
SafetyLit	<i>Safetylit</i>	http://www.safetylit.org/index.htm	SÍ
EZ3	<i>Electronic Journals Library</i>	http://rzblx1.uni-regensburg.de	SÍ
WorldCat	<i>WorldCat</i>	http://www.worldcat.org/	SÍ

Tabla 2. Revistas de metabolismo mineral óseo en formato de acceso cerrado o por suscripción

Revista	Factor de impacto	Precio suscripción anual, por persona solo versión online, en €	Precio por publicar el artículo en formato abierto	Editorial
<i>Journal of Bone and Mineral Research</i>	6,832	515	3.000 \$*	<i>Wiley</i>
<i>Osteoporosis International</i>	4,169	151,50	2.200 €	<i>Springer</i>
<i>Bone</i>	3,973	337	2.150 \$	<i>Elsevier</i>
<i>Calcified Tissue International</i>	3,272	2.433**	2.200 €	<i>Springer</i>
<i>Current Osteoporosis Report</i>	2,728	1.156**	2.200 €	<i>Springer</i>
<i>Journal of Bone and Mineral Metabolism</i>	2,460	76,25	2.200 €	<i>Springer</i>
<i>Bone and Joint Journal</i>	1,961	150	3.000 \$	<i>British Editorial Society</i>
<i>Journal of Clinical Densitometry</i>	2,644	201,15	3.000 \$	<i>Elsevier</i>

* Precio si se quiere publicar el artículo en acceso abierto. Si se opta por dejarlo en acceso cerrado o solo para suscriptores, la publicación del artículo es gratuita, pero siempre se cobra 50 dólares por revisar el mismo, independientemente de si se acepta o no.

** Suscripción institucional. No hemos podido encontrar la tarifa para la suscripción personal.

Solo hemos encontrado una revista específica sobre metabolismo mineral óseo que sea de acceso abierto y tenga factor de impacto, y es *Bone Research*. Sus características se muestran en la tabla 3.

El agobio que genera las revistas en acceso abierto. ¿Buscando difundir la ciencia o generar ingresos?

No es extraño que pocos días después de haber publicado un artículo en una revista que esté indexada y que tenga factor de impacto comencemos a recibir en nuestro correo electrónico invitaciones para publicar un artículo similar en una de estas revistas²⁰. Tampoco es raro que la invitación vaya incluso más allá y se extienda a la coordinación de un número monográfico. Por supuesto que la invitación es realizada “dado que somos unas figuras de referencia y de reconocido prestigio en el campo en que publicamos”. Lo que no dejan claramente reflejado en la invitación es la obligatoriedad de pagar por esta publicación. Ésta información no viene prácticamente nunca en la carta de invitación y ello sólo se descubre cuando leemos con detalle las “instrucciones para los autores” que suelen estar ocultas detrás de varios enlaces a los que hay que ir accediendo pacientemente. No es de extrañar que terminemos considerando a estos correos *spam* o no deseados, o que en algunos casos debamos dirigirnos a los editores rogándoles nos den de baja de su lista de distribución, lo cual no siempre realizan.

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ROMM)

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral es la única revista existente en formato abierto que es completamente gratuita, no solo de las revistas específicas del campo de metabolismo mineral óseo sino en el campo de la Medicina. La lectura y obtención de sus artículos de su página Web es completamente gratuita, no precisa de una suscripción y no tiene período de embargo.

También es absolutamente gratuita para los autores. El costo que genera el mantenimiento de la Revista lo asume como suyo la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM), de la cual ROMM es su revista científica oficial. Esta total gratuidad la convierte en una revista única en el campo de la Medicina.

ROMM está incluida en más de 20 bases de datos relacionadas con la corriente de acceso abierto¹ (Tabla 3) y recientemente en otras, de reconocido prestigio, que no comparten esta filosofía, como *Web of Science* y *Emerging Source Citation index*, pero aún no está incluida en *Journal of Citation Reports* ni en *PubMed*, y por ello no tienen reconocido factor de impacto. Una nueva solicitud de inclusión, una vez corregidos algunos defectos existente, se acaba de realizar recientemente en el mes de junio de 2016, de la que esperamos poder dar buenas noticias a todos los que participan activamente de ella.

Tabla 3. Revistas de metabolismo mineral óseo en formato abierto

Revista	Factor de impacto	Precio por artículo	Editorial
<i>Bone Research</i>	3,549	3.975 \$	<i>Nature</i>
<i>Journal of Osteoporosis</i>	No	800 \$	<i>Hindawi</i>
<i>Journal of Bone Reports & Recommendations</i>	No	919 \$	<i>Imed.pub</i>
<i>BoneKey Reports</i>	No	2.200 €	<i>Nature</i>
<i>Journal of Osteoporosis & Physical Activity</i>	No	1.019 \$	<i>OMICS International</i>
<i>Journal of Bone Metabolism</i>	No	70 \$ por página	<i>Korean Society for Bone and Mineral Research</i>
<i>Bone Reports</i>	No	1.500 \$	<i>Elsevier</i>
<i>Osteoporosis and Sarcopenia</i>	No	1.500 \$	<i>Elsevier</i>
<i>International Journal of Osteoporosis and Metabolic Disorders</i>	No	625 \$	<i>Asian Network for Scientific Information</i>

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

Financiación: Este trabajo recibió una ayuda para la investigación de la Sociedad Canaria de Osteoporosis (2016).

Bibliografía

1. Larsen PO, von Ins M. The rate of growth in scientific publication and the decline in coverage provided by Science Citation Index. *Scientometrics*. 2010;84:575-603.

2. Editorial. Can we afford the increasing number of dental journals? *J Appl Oral Sci.* 2005;13:1.
3. Zotta CM. Por qué es importante la publicación científica. *J Selva Andina Res Soc.* 2015;6:1.
4. Prats G. El rey desnudo: ¿la investigación para qué? *Med Clin (Barc).* 1997;109:460-2.
5. Rennie D. The present state of medical journals. *Lancet.* 1998;352:S18-SII-22.
6. Castillo JL. ANECA y la acreditación del profesorado universitario. [consultado 03 julio 2016]. Disponible en: <http://www2.uned.es/iued/subsiti/html/convocatorias/Seminarios%20acreditacion/JLCastillo-ANECA-Evaluacion%20de%20Profesorado-UNED-Enero2012.pdf>.
7. Salas J, Font I, Canals J, Guinovart L, Sospedra C, Martí-Henneberg C. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus: (I) Consumo global por grupos de alimentos y su relación con el nivel socioeconómico y de instrucción. *Med Clin (Barc).* 1985;84:339-43.
8. Salas J, Font I, Canals J, Guinovart L, Sospedra C, Martí-Henneberg C. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus (II): distribución por edad y sexo del consumo de carne, huevos, pescado y legumbres. *Med Clin (Barc).* 1985;84:470-5.
9. Salas J, Font I, Canals J, Guinovart L, Sospedra C, Martí-Henneberg C. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus (III): distribución por edad y sexo del consumo de leche, derivados de la leche, grasas visibles vegetales y verduras. *Med Clin (Barc).* 1985;84:470-5.
10. Salas J, Font I, Canals J, Fernández J, Martí-Henneberg C. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus (IV). Distribución por edad y sexo del consumo de raíces y tubérculos, cereales, azúcares y frutas. *Med Clin (Barc).* 1987;88:405-10.
11. Salas J, Font I, Canals J, Fernández-Ballart J, Martí-Henneberg C. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus: V. Energía y principios inmediatos. *Med Clin (Barc).* 1987;88:363-8.
12. Salas J, Font I, Canals J, Fernández J, Martí-Henneberg C. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus: VI. Riesgo de malnutrición en micronutrientes. *Med Clin (Barc).* 1987;88:405-10.
13. Canals J, Salas J, Font I, Fernández-Ballart J, Martí-Henneberg C. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus: VII. Repartición del aporte energético y en macronutrientes entre las diferentes comidas según edad y sexo. *Med Clin (Barc).* 1987;88:447-50.
14. Arija V, Salas Salvadó J, Fernández-Ballart J, Cucó G, Martí-Henneberg C. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus (VIII). Evolución de la ingestión de energía y nutrientes entre 1983 y 1993. *Med Clin (Barc).* 1996;106:45-50.
15. Arija V, Salas Salvadó J, Fernández-Ballart J, Cucó G, Martí-Henneberg C. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus (IX). Evolución del consumo de alimentos, de su participación en la ingestión de energía y nutrientes y de su relación con el nivel socioeconómico y cultural entre 1983 y 1993. *Med Clin (Barc).* 1996;106:174-9.
16. Capdevila F, Llop D, Guillén N, Luque V, Pérez S, Sellés V, et al. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus (X): evolución de la ingestión alimentaria y de la contribución de los macronutrientes al aporte energético (1983-1999), según edad y sexo. *Med Clin (Barc).* 2000;115:7-14.
17. Budapest Open Access Initiative. 2002 [consultado 03 julio 2016]. Disponible en: <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>.
18. Bethesda Statement on Open Access Publishing. 2003 [consultado 03 julio 2016]. Disponible en: <http://www.earlham.edu/~peters/fos/bethesda.htm>.
19. Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities. 2003 [consultado 03 julio 2016]. Disponible en: <http://openaccess.mpg.de/Berlin-Declaration>.
20. Moher D, Srivastava A. You are invited to submit *BMC Med.* 2015;13:180.
21. López-Torres Hidalgo J. "Pagar por publicar" en revistas científicas. *Rev Clin Med Fam.* 2015;3:179-81.
22. ¿Cuánto cuesta publicar en acceso abierto? *SciELO en Perspectiva.* 2013 [consultado 03 julio 2016]. Disponible en: <http://blog.scielo.org/es/2013/09/18/cuanto-cuestapublicar-en-acceso-abierto/>.
23. Björk BC, Solomon D J. Developing an effective market for open access article processing charges. 2014 [consultado 03 julio 2016]. Disponible en: <http://www.wellcome.ac.uk/About-us/Policy/Spotlight-issues/Open-access/Guides/WTP054773.htm>.
24. Melero R, Abad MF. Revistas open access: características, modelos económicos y tendencias. *Textos universitarios de biblioteconomía i documentació.* 2008;20 [consultado 03 julio 2016]. Disponible en: <http://bid.ub.edu/20meler2.htm>.
25. Swan A, Brown S. Authors and open access publishing. *Learned Publishing.* 2004;17:219-24.
26. Stein MD, Rubenstein L, Wachtel TJ. Who pays for published research? *JAMA.* 1993;269:781-2.
27. Hernández Borges AA, Cabrera Rodríguez R, Montesdeoca Melian A, Martínez Pineda B, Torres Álvarez de Aracaya ML, Jiménez Sosa A. Awareness and attitude of Spanish medical authors to OA publishing and the "author pays" model. *J Med Libr Assoc.* 2006;94:449-51.
28. Boumil MM, Salem DN. In... and out: open access publishing in scientific journals. *Qual Manag Health Care.* 2014;23:133-7.
29. Solomon DJ, Björk BC. Study of open access journals using article processing charges. *J Am Soc Inf Sci Technol.* 2012;63:1485-95.
30. Schroter S, Tite L. Open access publishing and author-pays business models: a survey of authors' knowledge and perceptions. *J R Soc Med.* 2006;99:141-8.
31. Singh HP. Knowledge and attitude of health researchers from India towards paying to publish and open access journals. *Indian Pediatr.* 2015;52:252-3.

Normas de publicación: Información para los autores

1. INFORMACIÓN GENERAL. POLÍTICA EDITORIAL

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

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral publica trabajos en español, que serán traducidos al inglés, y se ofrece libre y gratuitamente por medio de su página Web. El acceso es completo a todos los artículos, en ambos idiomas, sin período de carencia o embargo y sin necesidad de registro.

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

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

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

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

2. ELABORACIÓN Y ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS

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

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

2.1. Carta de presentación

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

2.2. Manuscritos

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

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

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

2.3. Apartados de los manuscritos

2.3.1. Página del título y autores

Constará de la siguiente información:

- El título, que debe describir adecuadamente el contenido del trabajo. Debe ser breve, claro e informativo. Se debe incluir el nombre completo y el primer apellido de los autores, o los dos apelli-

dos separados o unidos mediante guión, dependiendo de cómo prefieran los autores que aparezcan en las publicaciones.

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

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

2.3.2. Resumen y palabras clave

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

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

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

www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).

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

2.3.3. Introducción

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

2.3.4. Material y métodos

En este apartado se ha de especificar el lugar, el tiempo y la población del estudio. Los autores deben incluir información sobre cómo se realizó el diseño,

cómo fueron los sujetos seleccionados; sobre todas las técnicas, determinaciones analíticas y otras pruebas o mediciones realizadas. Todo ello con suficiente detalle como para que otros investigadores puedan reproducir el estudio sin dificultades.

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

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

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

2.3.5. Resultados

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

2.3.6. Discusión

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

2.3.7. Bibliografía

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

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

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

Pueden consultarse las abreviaturas de las revistas más utilizadas en el siguiente enlace de la Caltech Library:

<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations>. Deben evitarse las referencias del estilo: "observaciones no publicadas", "comunicación personal" o similares. Los originales aceptados y no publicados en el momento de ser citados pueden incluirse como citas "En prensa".

Deben incluirse los nombres de los primeros 6 autores. De haber más, se incluirán los 6 primeros y a continuación "et al".

Como orientación acerca de las palabras clave, ver "Descriptorios en Ciencias de la Salud": <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>

2.3.8. Tablas

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

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

2.3.9. Figuras

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

3. PROCESO DE REVISIÓN DE LOS MANUSCRITOS

3.1. Recepción de manuscritos

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

3.2. Primera evaluación

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

3.3. Revisión por pares

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

3.4. Duración del proceso de revisión

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

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

3.5. Avance on line

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

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

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

4. NORMAS ESPECÍFICAS DE CADA SECCIÓN

4.1. Originales

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

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

4.2. Notas clínicas

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

4.3. Originales breves

Se considerarán originales breves a aquellos trabajos clínicos o experimentales que por sus características especiales (número reducido de observaciones, trabajos de investigación con objetivo y resultados muy concretos, estudios epidemiológicos descriptivos, entre otros) no puedan ser publicados como originales propiamente dicho, pero sí

en forma más abreviada. Estos trabajos deberán tener una extensión máxima de 5 páginas de texto, no debiendo sobrepasar las 10 referencias bibliográficas y sin aportar más de 3 ilustraciones (figuras, tablas o imágenes). El número máximo de firmantes no debe ser superior a seis. Su estructura será como la de los artículos originales, permitiéndose para el resumen un máximo de 150 palabras.

4.4. Imágenes de Osteología

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

4.5. Cartas al Editor

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

4.6. Otras secciones

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

4.6.1. Revisiones

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

4.6.2. Editoriales

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

4.6.3. Documentos especiales

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

5. TRANSMISIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR

5.1. Garantías del autor y responsabilidad

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

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

5.2. Cesión de derechos de explotación

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

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

6. LA ÉTICA EN LAS PUBLICACIONES

Los potenciales conflictos de intereses de los autores deben ser discutidos en un documento separado. Es suficiente una carta remitida por correo electrónico del autor responsable de la correspondencia.

Los autores de artículos de investigación deben revelar cualquier afiliación con cualquier organización con un interés financiero, directo o indirecto,

en la materia o materiales relacionados con el manuscrito que pudieran influir sobre el trabajo publicado. En caso de duda sobre lo que podría ser considerado un conflicto de interés potencial, los autores deberían informar sobre todos los potenciales conflictos. Como las revisiones y editoriales están basados en la selección y la interpretación de la literatura, la revista espera que los autores de tales artículos no tengan ningún interés financiero en una compañía (o en la competencia) en la elaboración y discusión del artículo. La Información sobre potenciales conflicto de intereses será facilitada a los revisores y será publicada el manuscrito a discreción de los redactores.

7. CONFLICTO DE INTERESES

Todos los autores deben revelar cualquier relación financiera y personal con otras personas, empresas u organizaciones que de manera poco apropiada podrían influir en su trabajo. Los ejemplos de conflictos de interés potenciales incluyen el empleo, consultas, la propiedad de acción, honorarios, pagos como experto, usos/registros evidentes, y subvenciones de cualquier tipo. Si no hay ningún conflicto de interés, los autores deben indicar: "no hay conflicto de intereses".

La remisión de un artículo implica que el trabajo descrito no ha sido publicado antes (excepto en forma de un resumen o como la parte de una conferencia publicada o la tesis académica o como una preimpresión electrónica, que ello no está en la consideración para la publicación en otra parte, que su publicación es aprobada por todos los autores y tácitamente o explícitamente por las autoridades responsables donde el trabajo fue realizado, y que, de ser aceptado, no será publicado en otra parte incluyendo electrónicamente en la misma forma, en inglés o en ninguna otra lengua, sin el consentimiento escrito del editor.

