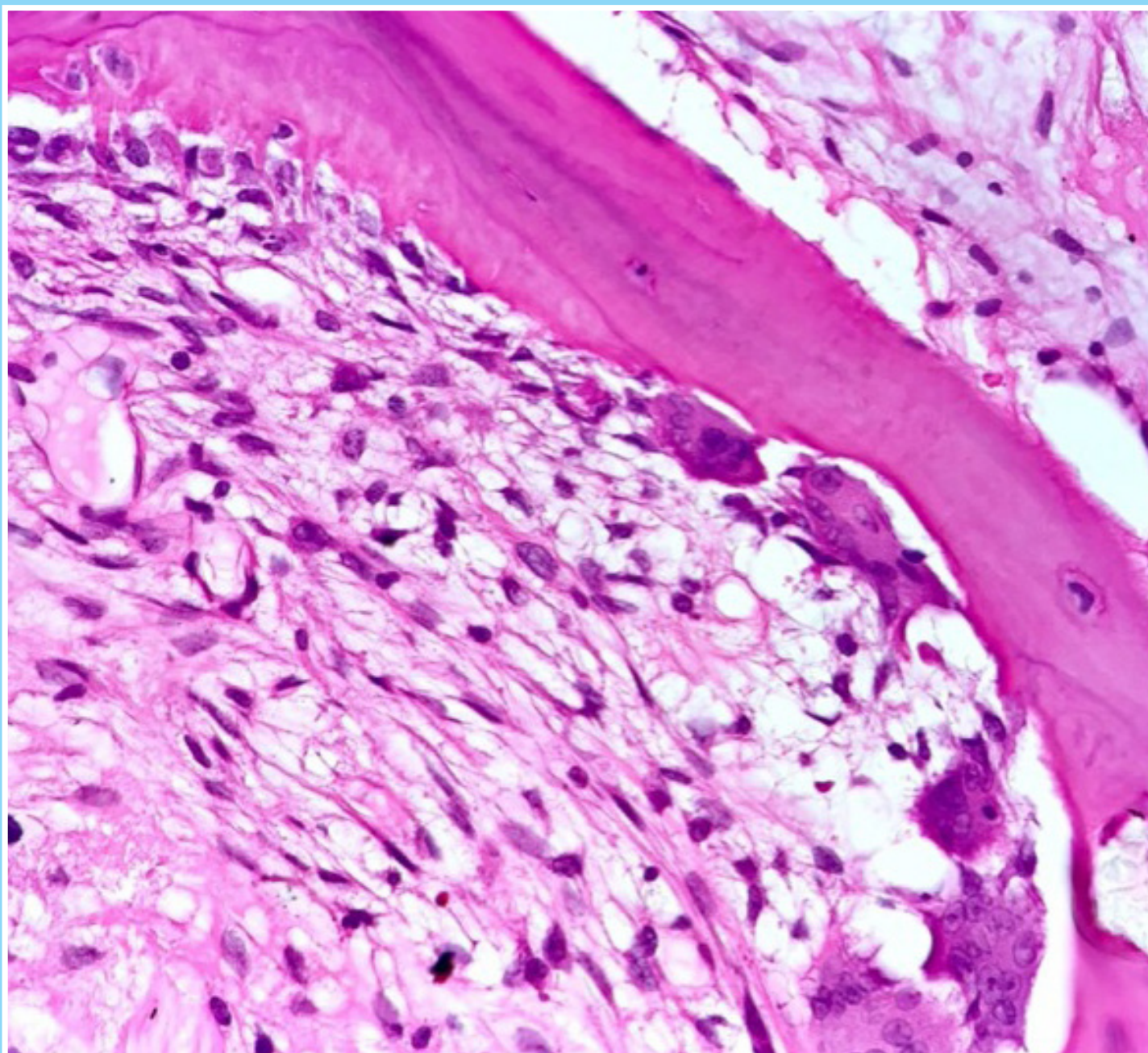




Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com





Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

© Copyright 2024. SEIOMM y © ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.
Publicación trimestral con 4 números al año

Esta publicación se encuentra incluida en Scopus, Web of Science, Scielo, DOAJ, ERIHPLUS, Redalyc, IBECs, Embase, Open J-Gate, Free Medical Journals, Sociedad Americana de Investigación Científica (SIIC), Google Academic, Medes, ÄZ3, e-revist@s, WorldCat, Latindex, EBSCO, Medic Latina, Dialnet, Safetylit, Mosby's, Emdex, Academic Keys, CRUE, Hinari, REDIB, Emerging Sources Citation Index, British Library y ROAD.
Factor de impacto (JCR 2023): 0,8 / Q4

La *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* es una revista *open access*, lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario individual y sin fines comerciales. Los usuarios individuales están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI (Budapest Open Access Initiative) de *open access*.

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

ISSN (versión papel): 1889-836X. ISSN: (versión electrónica): 2173-2345
Depósito Legal: M-8158-2023

ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Orense, 11, 4.º - 28020 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: osteoporosis@grupoaran.com
www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com
www.grupoaran.com



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

DIRECTORAS

Dra. Arancha Rodríguez de Gortázar
(Co-directora)

Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. Madrid (España)

Correo electrónico: argortazar@ceu.es

Dra. Marta Martín Millán
(Co-directora)

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander (España)

Correo electrónico: marta.martinm@scsalud.es

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Teresita Bellido

Directora del Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas. Departamento de Medicina. División de Endocrinología y Metabolismo y Departamento de Ortopedia.

Investigadora en el Sistema de Atención Médica de Veteranos de Arkansas Central-John L. McClellan Memorial Hospital. Little Rock, Arkansas (Estados Unidos)

Correo electrónico: tmbellido@uams.edu

Dr. Jesús Delgado Calle

Department of Physiology and Cell Biology. University of Arkansas for Medical Sciences. Little Rock, Arkansas (EE. UU.)

Correo electrónico: JDelgadocalle@uams.edu

Dr. Manuel Díaz Curiel

Ex-Director de la Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma Madrid. Consultor de Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Presidente Honorífico de la Fundación Hispánica de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) (España)

Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Dr. Adolfo Díez Pérez

Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM) y Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.

CIBER en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto Carlos III. Barcelona (España)

Correo electrónico: Adiez@parcdosalutmar.cat

Dr. Luis Fernández de Castro

Skeletal Disorders and Mineral Homeostasis Section. National Institutes of Dental and Craniofacial Research. Bethesda, Maryland (EE. UU.)

Correo electrónico: luis.fernandezdecastro@nih.gov

Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero

Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Sevilla (España). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Correo electrónico: mjgtr@us.es

Dr. Oswaldo Daniel Messina

Jefe de Reumatología. Hospital Argerich de Buenos Aires (Argentina). Profesor Asociado de Reumatología y Director de la carrera de postgrado en Reumatología.

Universidad de Buenos Aires (Argentina). Director Médico de Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas de Buenos Aires (IRO SRL) (Argentina). Miembro del Board y del Comité de Asesores Científicos de la International Osteoporosis Foundation (IOF)

Correo electrónico: drosvaldodanielmessina@gmail.com

Dr. Manuel Naves Díaz

Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo óseo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo (España)

Correo electrónico: mnaves.huca@gmail.com

Dra. Lilian I. Plotkin

Departamento de Anatomía y Biología Celular y Centro de Indiana para la Salud Musculoesquelética. Facultad de Medicina. Universidad de Indiana. Indianápolis, Indiana (Estados Unidos)

Correo electrónico: lplotkin@iupui.edu

Dr. José Antonio Riancho Moral

Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Santander (España)

Correo electrónico: rianchoj@unican.es

Dr. Manuel Sosa Henríquez

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Unidad Metabólica ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es



Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral



**JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL**

Presidente

Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Vicepresidente

Mercedes Giner García

Secretaría

Marta Martín Millán

Tesorero

Manel Ciria Recasens

Vocales

Enric Duaso Magaña
María Pilar Aguado Acín

Sumario

Vol. 16 ■ Abril-Junio ■ N.º 2

Originales

Manejo del déficit de vitamina D en práctica clínica: resultados de un estudio multidisciplinar a nivel nacional

M. J. Gómez de Tejada Romero, Ó. Torregrosa Suau, M. J. Cancelo Hidalgo, G. Martínez Díaz-Guerra, C. Valdés y Llorca, F. J. Tarazona Santabalbina, Í. Etxebarria Foronda, M. Sosa Henríquez 33

Alteration of bone quality and prevalence of fragility fractures in patients with breast cancer treated with aromatase inhibitors. A case-control study

M. J. Gómez de Tejada-Romero, C. Murias-Henríquez, D. Rodríguez-Abreu, F. de la Rosa-Fernández, N. Suárez-Ramírez, A. Murias Rosales, D. Hernández-Hernández, M. Sosa Henríquez 48

Artículo Especial

Diálogos entre investigadores básicos y clínicos: hipofosfatasa

B. García Fontana, J. A. Riancho 56

Notas Clínicas

Desafíos en el diagnóstico y tratamiento de los tumores pardos: características clínico-radiológicas en una serie de casos y revisión de la literatura

J. Hernández Guevara, G. Salcedo Rodríguez, A. Felipe Varela, L. Micolta Córdoba, E. Marulanda Ibarra, D. F. Kafury 61

Osteonecrosis bilateral del conducto auditivo externo en paciente en tratamiento con bifosfonatos

Á. García Tellado, A. Veiga-Alonso, J. García Poza, J. M. Olmos Martínez 67

Imagen de portada:

Corte histológico de hueso de cadera con tinción de hematoxilina eosina compatible con osteodistrofia renal.

Hernández Guevara J, Salcedo Rodríguez G, Felipe Varela A, Micolta Córdoba L, Marulanda Ibarra E, Felipe Kafury D. Desafíos en el diagnóstico y tratamiento de los tumores pardos: características clínico-radiológicas en una serie de casos y revisión de la literatura. Rev Osteoporos Metab Miner 2024;16(2):61-66

Original

Manejo del déficit de vitamina D en práctica clínica: resultados de un estudio multidisciplinar a nivel nacional

María Jesús Gómez de Tejada Romero¹, Óscar Torregrosa Suau², María Jesús Cancelo Hidalgo³, Guillermo Martínez Díaz-Guerra⁴, Carmen Valdés y Llorca⁵, Francisco José Tarazona Santabalbina⁶, Íñigo Etxebarria Foronda⁷, Manuel Sosa Henríquez⁸

¹Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitari d'Elx. Elx, Alacant. ³Servicio de Ginecología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁵Centro de Salud Fuencarral. Madrid. ⁶Hospital Universitari de la Ribera. Alzira, Valencia. ⁷Servicio de Traumatología. Hospital Alto Deba. Arrasate, Gipuzkoa. ⁸Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

Resumen

Introducción: en los últimos años se ha observado un notable interés en la vitamina D, tanto en lo relativo a sus aspectos fisiológicos como a su deficiencia, a la necesidad o no de suplementar a los pacientes, a las dosis recomendadas e incluso al tipo de metabolito a utilizar.

Material y métodos: dada la ausencia de unos criterios aceptados universalmente por todas las sociedades científicas y la enorme heterogeneidad observada en la práctica clínica habitual con respecto a estas cuestiones, hemos realizado una encuesta a una muestra de 698 médicos de España de las especialidades de Atención Primaria (AP), Medicina Interna, Reumatología, Traumatología, Endocrinología, Ginecología y Geriátrica con el fin de conocer sus opiniones sobre diversos aspectos del manejo de la vitamina D.

Resultados: se observa una notable disparidad en las respuestas a las 8 preguntas referentes a su práctica clínica habitual, tanto en la posibilidad de solicitar una determinación de vitamina D como en la forma de prescribirla.

Conclusión: finalmente se presentan las recomendaciones del panel de expertos que elaboró la encuesta y analizó sus resultados.

Palabras clave:
Vitamina D.
Encuesta.
Médicos
españoles.

Recibido: 26/12/2023 • Aceptado: 31/05/2024

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Gómez de Tejada Romero MJ, Torregrosa Suau Ó, Cancelo Hidalgo MJ, Martínez Díaz-Guerra G, Valdés y Llorca C, Tarazona Santabalbina FJ, Etxebarria Foronda I, Sosa Henríquez M. Manejo del déficit de vitamina D en práctica clínica: resultados de un estudio multidisciplinar a nivel nacional. Rev Osteoporos Metab Miner 2024;16(2):33-47

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00034

Correspondencia:

Manuel Sosa Henríquez. Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Avda. Marítima del Sur, s/n. 35016 Las Palmas de Gran Canaria
e-mail: manuel.sosa@ulpgc.es

INTRODUCCIÓN

El importante papel de la vitamina D en la prevención y el tratamiento de condiciones clínicas, óseas y extraóseas, y enfermedades crónicas, así como la alta prevalencia de su deficiencia a nivel mundial, incluso en países desarrollados con alta exposición solar, como España (1), ha provocado un aumento de las solicitudes analíticas para su determinación en los últimos años, tanto a nivel nacional como internacional (2-6). Asimismo, se ha observado un incremento en la prescripción de tratamientos de vitamina D (4,7,8). Sin embargo, no existe un consenso unánime en las sociedades médicas, que contemplan distintas pautas y recomendaciones según el grado de deficiencia y el perfil del paciente (9-14); tampoco sobre el nivel óptimo de vitamina D, evaluado por el nivel sérico de 25 hidroxivitamina D (25[OH]D) (2,15,16), con un debate sobre el valor de corte para definir la deficiencia, la insuficiencia o la sobredosis (17,18). Aunque en última instancia la elección sobre el manejo del déficit de vitamina D viene dada según el criterio del profesional sanitario, los determinantes y las características de la prescripción de vitamina D en la práctica clínica habitual han sido vagamente investigados.

Con este estudio hemos pretendido evaluar el conocimiento y las características de prescripción de vitamina D en la práctica clínica habitual de los profesionales sanitarios en España y valorar si existen diferencias en el manejo por parte de las distintas especialidades relacionadas: Atención Primaria, Medicina Interna, Endocrinología, Traumatología, Ginecología, Reumatología y Geriátrica. Para ello, realizamos una encuesta nacional con cuestiones específicas sobre el diagnóstico, el tratamiento y la monitorización del déficit de vitamina D.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio no intervencionista basado en una encuesta cuantitativa *online* realizada entre septiembre y noviembre de 2022.

PARTICIPANTES

Médicos especialistas en Atención Primaria, Medicina Interna, Reumatología, Traumatología, Endocrinología, Ginecología o Geriátrica que ejercieran su práctica clínica el ámbito público o privado nacional, con una experiencia mínima de un año en el manejo de pacientes con déficit de vitamina D. Para su participación, debían firmar un consentimiento de participación en el estudio.

CUESTIONARIO Y RECOPIACIÓN DE DATOS

El cuestionario comprendía 8 preguntas con respuestas cerradas (algunas de elección múltiple) sobre el diagnóstico, el tratamiento y la monitorización del déficit de vitamina D (Tabla I). Este cuestionario fue diseñado y consensado por un grupo de médicos expertos en metabolismo mineral óseo y de las especialidades englobadas en este estudio. También se recogieron las características sociodemográficas de los participantes (especialidad, edad, sexo, ámbito y localización de la práctica clínica).

Se contactó con profesionales pertenecientes a una base de datos de profesionales de la salud (OneKey, IQ-VIA) que cumplieran los criterios de inclusión. Los médicos que aceptaron participar en el estudio accedieron al cuestionario a través de la plataforma CAWI-NET.

El estudio se llevó a cabo de conformidad con el protocolo, los principios establecidos en la declaración de Helsinki (19), las directrices para la buena práctica farmacoepidemiológica y los procedimientos de calidad, así como con las directrices pertinentes en relación al tratamiento y a la protección de datos personales. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda de Madrid (47/770284.9/22).

TAMAÑO MUESTRAL

Teniendo en cuenta el universo de especialistas, con un nivel de confianza del 95 % ($p = q = 50$ %), con el objetivo de no superar el 10 % de error muestral en ninguna de las especialidades consultadas, fueron necesarias un total de 698 encuestas: 110 de Atención Primaria, 100 de Medicina Interna, 98 de Endocrinología, 100 de Traumatología, 100 de Ginecología, 95 de Reumatología y 95 de Geriátrica. Se garantizó la representatividad de todas las zonas geográficas del país. La distribución a nivel nacional por comunidades autónomas (CC. AA.) se hizo de manera proporcional al universo objeto de estudio. Posteriormente se realizó una división geográfica en 5 zonas (norte, noreste, centro, este y sur) para el correspondiente análisis de subgrupos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los participantes fueron identificados con un código anonimizado. Los cuestionarios incompletos se invalidaron y se sustituyeron hasta alcanzar la muestra total de 698. No se realizó la imputación de valores perdidos para ninguna variable.

Tabla I. Cuestionario sobre el diagnóstico, el tratamiento y la monitorización del déficit de vitamina D

Preguntas	Respuestas
P1. En su práctica clínica habitual, la identificación de los estados de hipovitaminosis D la considera...:	A. Es muy relevante B. Es poco relevante C. Es nada relevante D. NS/NC
P2. En el caso de que decidiera solicitar una determinación analítica de los niveles de vitamina D...:	A. Podría hacerlo sin problema alguno B. Podría hacerlo con dificultad, justificándolo y llenando formularios C. No podría hacerlo aunque quisiera D. NS/NC
P3. Ante un paciente que presente factores de riesgo de deficiencia de vitamina D, ¿cuándo mide los niveles de 25(OH) vitamina D para iniciar un tratamiento?	A. Siempre, para verificar que hay una hipovitaminosis D antes de iniciar un tratamiento con vitamina D B. Nunca. Trato la sospecha de hipovitaminosis D sin medir niveles de 25(OH) en sangre C. En ciertas ocasiones, dependiendo de circunstancias clínicas o del metabolito a usar D. NS/NC
P4. ¿Considera que hay que tratar el déficit de vitamina D cuando los valores de 25-OH-D se encuentren...?:	A. Por debajo de 30 ng/ml B. Por debajo de 20 ng/ml C. Por debajo de 10 ng/ml D. NS/NC
P5. ¿Qué niveles de 25(OH)D consideraría como de riesgo de aparición de efectos adversos por exceso de actividad de vitamina D (por ejemplo: hipercalcemia, hipercalciuria, etc.)?	A. Por encima de 50 ng/ml B. Por encima de 60 ng/ml C. Por encima de 90 ng/ml D. NS/NC
P6. ¿Cuál o cuáles de las siguientes dosis suele emplear de forma habitual? Puede marcar varias:	A. Calcifediol 0,266 mg/mes B. Calcifediol 0,266 mg/quincenal C. Calcifediol 0,266 mg/semanal D. Colecalciferol 25 000 UI/mes E. Colecalciferol 25 000 UI/quincenal F. Colecalciferol 25 000 UI/semanal G. Colecalciferol 50 000 UI/semanal H. NS/NC
P7. ¿Cree que es necesario monitorizar los niveles de vitamina D tras iniciar un tratamiento?	A. Solo con el calcifediol B. Solo con el colecalciferol C. Con cualquiera de los dos D. Con ninguno de los dos E. NS/NC
P8. En caso de monitorizar niveles de 25-OH-D, ¿con qué frecuencia solicita un control después de la primera determinación?	A. Alrededor de los 4 meses B. Alrededor de los 6 meses C. Entre 6 y 12 meses D. No solicito controles de seguimiento E. NS/NC

NS/NC: no sabe/no contesta.

El número de casos y el porcentaje se utilizaron para describir las variables categóricas. Se utilizó la media, la desviación estándar, la mediana, los cuartiles (Q1 y Q3) y el mínimo y el máximo para describir las variables continuas (edad).

Se realizó un análisis descriptivo para el total de la muestra, así como para cada una de las especialidades. Se realizó un análisis comparativo entre especialidades, así como entre el global de especialidades frente a Atención Primaria a través de la prueba de χ^2 . Dentro

de cada especialidad se realizaron subanálisis con la misma metodología en función de las características demográficas: edad (< 40 años / ≥ 40 años), género, ámbito donde se ejerce la práctica clínica y localización geográfica. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Gandía BarbWin. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

sociodemográficas de los participantes. La media (desviación estándar) de edad de los participantes fue de 42 años (10,4), de los que el 56 % eran mujeres, con algunas variaciones en función de la especialidad. El 66,9 % ejercía su profesión exclusivamente en el sector público y el 7,4 %, en el privado, mientras que el 25,7 % lo hacía en ambos sectores.

RESULTADOS

Un total de 698 profesionales sanitarios completaron satisfactoriamente la encuesta y fueron incluidos en el análisis. En la tabla II se muestran las características

Las respuestas a cada pregunta realizada a los encuestados se muestran en la figura 1 y en la tabla III para el total de la muestra e individualizadas por especialidades, respectivamente.

La gran mayoría de los especialistas consultados declararon que la identificación de los estados de hipovitaminosis D era muy relevante (globalmente, un 81 %).

Tabla II. Características sociodemográficas

	Atención Primaria (n = 110)	Medicina Interna (n = 100)	Endocrinología (n = 98)	Traumatología (n = 100)	Ginecología (n = 100)	Reumatología (n = 95)	Geriatría (n = 95)
Edad	47,0 [10,3]	39,3 [8,4]	40,8 [9,7]	40,0 [9,0]	37,8 [9,3]	42,1 [10,7]	47,0 [11,0]
< 40 años	30 %	67 %	52 %	54 %	71 %	50 %	28 %
≥ 40 años	70 %	33 %	48 %	46 %	29 %	51 %	72 %
Género							
Femenino	59 %	58 %	60 %	25 %	78 %	60 %	52 %
Masculino	41 %	42 %	40 %	75 %	22 %	40 %	48 %
Sector							
Público	87 %	72 %	66 %	48 %	55 %	73 %	65 %
Privado	6 %	6 %	11 %	4 %	14 %	4 %	7 %
Mixto	7 %	22 %	22 %	48 %	31 %	23 %	27 %

Los datos se muestran como n (%) o media [desviación estándar].

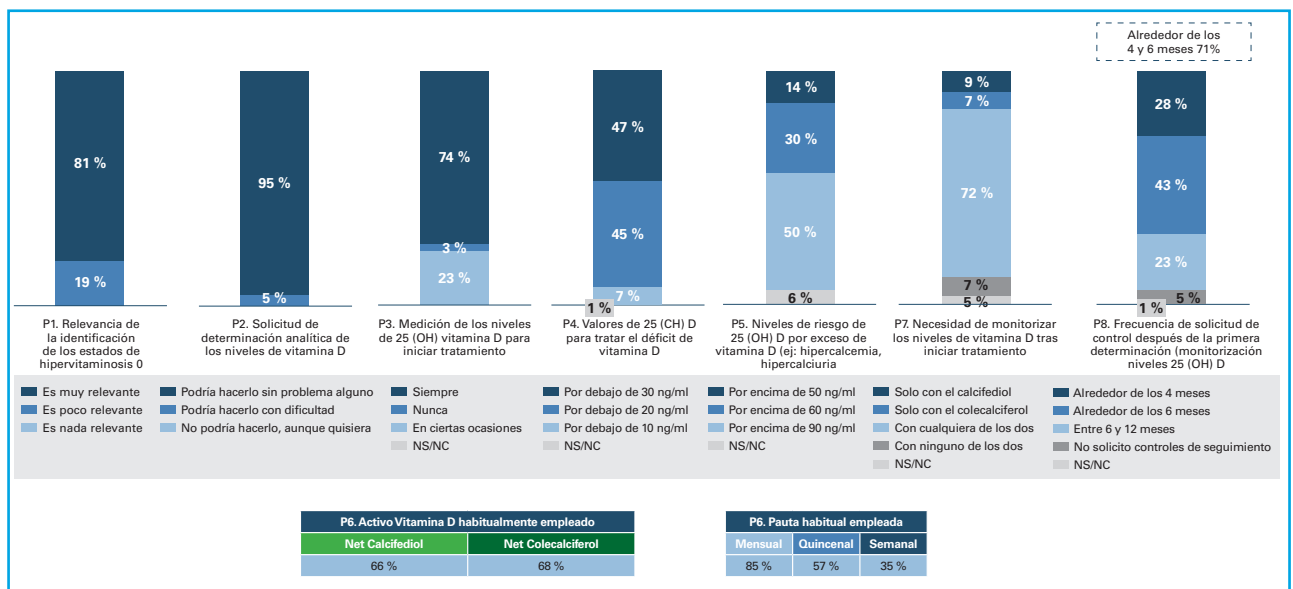


Figura 1. Cuestiones relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento y la monitorización del déficit de vitamina D. Se muestran los resultados para el total de la muestra. Los datos se muestran como porcentaje. #Diferencias significativas entre periodos ($p < 0,05$): S = semanal; Q = quincenal; NS/NC: no sabe/no contesta.

Tabla III. Cuestiones relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento y la monitorización del déficit de vitamina D							
Encuesta	Atención Primaria (n = 110) A	Medicina Interna (n = 100) B	Endocrinología (n = 98) C	Traumatología (n = 100) D	Ginecología (n = 100) E	Reumatología (n = 95) F	Geriatría (n = 95) G
P1. Relevancia de la identificación de los estados de hipovitaminosis D							
- Es muy relevante	79 (72 %)	86 (86 %)*A,DE	90 (92 %)*A,DE	69 (69 %)	69 (69 %)	86 (91 %)*A,DE	86 (91 %)*A,DE
- Poco relevante	31 (28 %)*B,C,F,G	13 (13 %)	8 (8 %)	31 (31 %)	31 (31 %)	9 (9 %)	9 (9 %)
- Nada relevante	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- NS/NC	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
P2. Solicitud de determinación analítica de los niveles de vitamina D							
- Podría hacerlo sin problema alguno	96 (87 %)	99 (99 %)*A	94 (96 %)*A	95 (95 %)	95 (95 %)	91 (96 %)*A	94 (99 %)*A
- Podría hacerlo con dificultad, justificándolo y rellenado formularios	13 (12 %)*B,C,F,G	1 (1 %)	4 (4 %)	5 (5 %)	5 (5 %)	4 (4 %)	1 (1 %)
- No podría hacerlo, aunque quisiera	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- NS/NC	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
P3. Medición de los niveles de 25(OH) vitamina D para iniciar el tratamiento							
- Siempre, para verificar que hay una hipovitaminosis D antes	91 (83 %)*D,E	87 (87 %)*D,E,G	85 (87 %)*D,E,G	43 (43 %)	64 (64 %)*D	80 (84 %)*D,E,G	68 (72 %)*D
- Nunca. Trato la sospecha de hipovitaminosis D sin medir niveles de 25(OH) en sangre	19 (17 %)	12 (12 %)	1 (1 %)	14 (14 %)*A,B,C,E,F,G	4 (4 %)*A,B,F	15 (16 %)	1 (1 %)
- En ciertas ocasiones, dependiendo de circunstancias clínicas o del metabolito a usar	0 (0 %)	1 (1 %)	12 (12 %)	43 (43 %)*A,B,C,E,F,G	32 (32 %)*A,B,C,F	0 (0 %)	26 (27 %)*B,C
- NS/NC	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
P4. Valores de 25(OH) D para tratar el déficit de vitamina D							
- Por debajo de 30 ng/ml	51 (46 %)*D	35 (35 %)	54 (55 %)*B,D	30 (30 %)	57 (57 %)*B,D	53 (56 %)*B,D	51 (54 %)*B,D
- Por debajo de 20 ng/ml	52 (47 %)*G	56 (56 %)*E,F,G	43 (44 %)	54 (54 %)*E,G	36 (36 %)	39 (41 %)	31 (33 %)
- Por debajo de 10 ng/ml	7 (7 %)*C	7 (7 %)	1 (1 %)	9 (9 %)*C	6 (6 %)	3 (3 %)	12 (13 %)*C,F
- NS/NC	0 (0 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	7 (7 %)*A,C,E,F,G	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
P5. Niveles de riesgo de 25(OH) D por exceso de vitamina D							
- Por encima de 50 ng/ml	20 (18 %)*D,F	19 (19 %)*D,F	12 (12 %)	6 (6 %)	12 (12 %)	8 (8 %)	22 (23 %)*C,D,E,F
- Por encima de 60 ng/ml	33 (30 %)*F	29 (29 %)	21 (21 %)	45 (45 %)*A,B,C,E,F,G	35 (35 %)*C,F	17 (18 %)	27 (28 %)
- Por encima de 90 ng/ml	48 (44 %)	46 (46 %)	64 (65 %)*A,B,D,E,G	35 (35 %)	41 (41 %)	68 (72 %)*A,B,D,E,G	44 (46 %)
- NS/NC	9 (8 %)*C	6 (6 %)	1 (2 %)	14 (14 %)*C,F,G	12 (12 %)*C,F,G	2 (2 %)	2 (2 %)

(Continúa en página siguiente)

Tabla III (cont.). Cuestiones relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento y la monitorización del déficit de vitamina D							
Encuesta	Atención Primaria (n = 110) A	Medicina Interna (n = 100) B	Endocrinología (n = 98) C	Traumatología (n = 100) D	Ginecología (n = 100) E	Reumatología (n = 95) F	Geriatría (n = 95) G
P6A. Activo de vitamina D habitualmente empleado y dosis							
- Calcifediol 0,266 mg/mes	62 (56 %)* ^{B,DE}	48 (48 %)* ^{DE}	63 (64 %)* ^{B,DE}	23 (23 %)	13 (13 %)	63 (66 %)* ^{B,DE}	60 (63 %)* ^{B,DE}
- Calcifediol 0,266 mg/quincenal	38 (35 %)* ^{DE}	50 (50 %)* ^{A,DE}	64 (65 %)* ^{A,B,DE}	13 (13 %)	8 (8 %)	56 (59 %)* ^{A,DE}	58 (61 %)* ^{A,DE}
- Calcifediol 0,266 mg/semanal	14 (13 %)	20 (20 %)* ^{DE}	23 (24 %)* ^{A,DEF}	8 (8 %)	6 (6 %)	12 (13 %)	14 (15 %)* ^E
- Colecalciferol 25 000 UI/mes	46 (42 %)* ^{B,G}	29 (29 %)	41 (42 %)* ^G	35 (35 %)* ^G	43 (43 %)* ^{B,G}	51 (54 %)* ^{B,D,G}	21 (22 %)
- Colecalciferol 25 000 UI/quincenal	38 (35 %)* ^D	26 (26 %)	49 (50 %)* ^{A,B,DE,G}	18 (18 %)	30 (30 %)* ^D	60 (63 %)* ^{A,B,DE,G}	24 (25 %)
- Colecalciferol 25 000 UI/semanal	30 (27 %)* ^{B,G}	12 (12 %)	24 (25 %)* ^B	34 (34 %)* ^{B,E,G}	44 (44 %)* ^{A,B,C,F,G}	18 (19 %)	14 (15 %)
- Colecalciferol 50 000 UI/semanal	10 (9 %)	8 (8 %)	9 (9 %)	6 (6 %)	3 (3 %)	6 (6 %)	4 (4 %)
- NS/NC	1 (1 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	4 (4 %)* ^{C,F,G}	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
P6B. Pauta habitual empleada							
- Mensual	81 (74 %)* ^{D,E,H,I}	64 (64 %)* ^{D,E,H,S}	71 (72 %)* ^{D,E,H,S}	49 (49 %)* ^{F,Q}	50 (50 %)* ^{F,Q}	76 (80 %)* ^{B,D,E,G,H,S}	64 (67 %)* ^{D,E,H,S}
- Quincenal	59 (54 %)* ^{D,E,H,S}	64 (64 %)* ^{D,E,H,S}	78 (80 %)* ^{A,B,DE,H,S}	26 (26 %)	35 (35 %)	74 (78 %)* ^{A,B,DE,H,S}	65 (68 %)* ^{A,DE,H,S}
- Semanal	40 (36 %)	28 (28 %)	37 (38 %)	43 (43 %)* ^{B,F,G,H,Q}	47 (47 %)* ^{B,F,G,H,Q}	25 (26 %)	25 (26 %)
P7. Necesidad de monitorizar los niveles de vitamina D tras iniciar el tratamiento							
- Solo con el calcifediol	7 (6 %)	9 (9 %)	9 (9 %)	9 (9 %)	6 (6 %)	9 (10 %)	15 %* ^E
- Solo con el colecalciferol	8 (7 %)	9 (9 %)* ^C	22 (%)	15 (15 %)* ^{C,G}	9 (9 %)* ^C	6 (6 %)	3 %
- Con cualquiera de los dos	84 (76 %)* ^{DE}	77 (77 %)* ^{DE}	84 (86 %)* ^{DE}	54 (54 %)	55 (55 %)	74 (78 %)* ^{DE}	77 %* ^{DE}
- Con ninguno de los dos	7 (6 %)* ^B	1 (1 %)	3 (3 %)	12 (12 %)* ^{B,C}	18 (18 %)* ^{A,B,C,F,G}	5 (5 %)	5 %
- NS/NC	5 (5 %)	4 (4 %)* ^{C,G}	0 (0 %)	10 (10 %)* ^{C,F,G}	12 (12 %)* ^{A,B,C,F,G}	1 (1 %)	0 %
P8. Tiempo de solicitud de monitorización postratamiento							
- Alrededor de los 4 meses	21 (19 %)	36 (36 %)* ^A	33 (34 %)* ^A	25 (25 %)	30 (30 %)	23 (24 %)	27 (28 %)
- Alrededor de los 6 meses	51 (46 %)* ^E	48 (48 %)* ^E	52 (53 %)* ^D	36 (36 %)	29 (29 %)	44 (47 %)* ^E	38 (40 %)
- Entre 6 y 12 meses	36 (33 %)* ^{B,C,D}	15 (15 %)	52 (13 %)	19 (19 %)	25 (25 %)* ^C	26 (27 %)* ^{B,C}	27 (28 %)* ^{B,C}
- A más de 12 meses	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- No solicito controles de seguimiento	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	16 (16 %)* ^{A,B,C,F,G}	15 (15 %)* ^{A,B,C,F,G}	0 (0 %)	3 (3 %)
- NS/NC	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	4 (4 %)* ^C	1 (1 %)	2 (2 %)	1 (1 %)
P1. Relevancia de la identificación de los estados de hipovitaminosis D							
- Es muy relevante	79 (72 %)	86 (86 %)* ^{A,DE}	90 (92 %)* ^{A,DE}	69 (69 %)	69 (69 %)	86 (91 %)* ^{A,DE}	86 (91 %)* ^{A,DE}
- Poco relevante	31 (28 %)* ^{B,C,F,G}	13 (13 %)	8 (8 %)	31 (31 %)	31 (31 %)	9 (9 %)	9 (9 %)
- Nada relevante	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 %	0 %
- NS/NC	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 %	0 %

(Continúa en página siguiente)

Tabla III (cont.). Cuestiones relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento y la monitorización del déficit de vitamina D							
Encuesta	Atención Primaria (n = 110) A	Medicina Interna (n = 100) B	Endocrinología (n = 98) C	Traumatología (n = 100) D	Ginecología (n = 100) E	Reumatología (n = 95) F	Geriatría (n = 95) G
P2. Solicitud de determinación analítica de los niveles de vitamina D							
- Podría hacerlo sin problema alguno	96 (87 %)	99 (99 %) ^{*A}	94 (96 %) ^{*A}	95 (95 %)	95 (95 %)	91 (96 %) ^{*A}	94 (99 %) ^{*A}
- Podría hacerlo con dificultad, justificándolo y rellenado formularios	13 (12 %) ^{*B,C,F,G}	1 (1 %)	4 (4 %)	5 (5 %)	5 (5 %)	4 (4 %)	1 (1 %)
- No podría hacerlo, aunque quisiera	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- NS/NC	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
P3. Medición de los niveles de 25(OH) vitamina D para iniciar el tratamiento							
- Siempre, para verificar que hay una hipovitaminosis D antes	91 (83 %) ^{*D,E}	87 (87 %) ^{*D,E,G}	85 (87 %) ^{*D,E,G}	43 (43 %)	64 (64 %) ^{*D}	80 (84 %) ^{*D,E,G}	68 (72 %) ^{*D}
- Nunca. Trato la sospecha de hipovitaminosis D sin medir niveles de 25(OH) en sangre	19 (17 %)	12 (12 %)	1 (1 %)	14 (14 %) ^{*A,G}	4 (4 %) ^{*A,B,F}	15 (16 %)	1 (1 %)
- En ciertas ocasiones, dependiendo de circunstancias clínicas o del metabolito a usar	0 (0 %)	1 (1 %)	12 (12 %)	43 (43 %) ^{*A,G}	32 (32 %) ^{*A,B,C,F}	0 (0 %)	26 (27 %) ^{*B,C}
- NS/NC	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
P4. Valores de 25(OH)D para tratar el déficit de vitamina D							
- Por debajo de 30 ng/ml	51 (46 %) ^{*D}	35 (35 %)	54 (55 %) ^{*B,D}	30 (30 %)	57 (57 %) ^{*B,D}	53 (56 %) ^{*B,D}	51 (54 %) ^{*B,D}
- Por debajo de 20 ng/ml	52 (47 %) ^{*G}	56 (56 %) ^{*E,F,G}	43 (44 %)	54 (54 %) ^{*E,G}	36 (36 %)	39 (41 %)	31 (33 %)
- Por debajo de 10 ng/ml	7 (7 %) ^{*C}	7 (7 %)	1 (1 %)	9 (9 %) ^{*C}	6 (6 %)	3 (3 %)	12 (13 %) ^{*C,F}
- NS/NC	0 (0 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	7 (7 %) ^{*A,C,E,F,G}	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
P5. Niveles de riesgo de 25 (OH) D por exceso de vitamina D							
- Por encima de 50 ng/ml	20 (18 %) ^{*D,F}	19 (19 %) ^{*D,F}	12 (12 %)	6 (6 %)	12 (12 %)	8 (8 %)	22 (23 %) ^{*C,D,E,F}
- Por encima de 60 ng/ml	33 (30 %) ^{*F}	29 (29 %)	21 (21 %)	45 (45 %) ^{*A,B,C,F,G}	35 (35 %) ^{*C,F}	17 (18 %)	27 (28 %)
- Por encima de 90 ng/ml	48 (44 %)	46 (46 %)	64 (65 %) ^{*A,B,D,E,G}	35 (35 %)	41 (41 %)	68 (72 %) ^{*A,B,D,E,G}	44 (46 %)
- NS/NC	9 (8 %) ^{*C}	6 (6 %)	1 (2 %)	14 (14 %) ^{*C,F,G}	12 (12 %) ^{*C,F,G}	2 (2 %)	2 (2 %)

(Continúa en página siguiente)

Tabla III (cont.). Cuestiones relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento y la monitorización del déficit de vitamina D							
Encuesta	Atención Primaria (n = 110) A	Medicina Interna (n = 100) B	Endocrinología (n = 98) C	Traumatología (n = 100) D	Ginecología (n = 100) E	Reumatología (n = 95) F	Geriatría (n = 95) G
P6A. Activo de vitamina D habitualmente empleado y dosis							
- Calcifediol 0,266 mg/mes	62 (56%) ^{*D,E}	48 (48%) ^{*D,E}	63 (64%) ^{*B,D,E}	23 (23%)	13 (13%)	63 (66%) ^{*B,D,E}	60 (63%) ^{*B,D,E}
- Calcifediol 0,266 mg/quincenal	38 (35%) ^{*D,E}	50 (50%) ^{*A,D,E}	64 (65%) ^{*A,B,D,E}	13 (13%)	8 (8%)	56 (59%) ^{*A,D,E}	58 (61%) ^{*A,D,E}
- Calcifediol 0,266 mg/semanal	14 (13%)	20 (20%) ^{*D,E}	23 (24%) ^{*A,D,E,F}	8 (8%)	6 (6%)	12 (13%)	14 (15%) ^{*E}
- Colecalciferol 25 000 UI/mes	46 (42%) ^{*B,G}	29 (29%)	41 (42%) ^{*G}	35 (35%) ^{*G}	43 (43%) ^{*B,G}	51 (54%) ^{*B,D,G}	21 (22%)
- Colecalciferol 25 000 UI/quincenal	38 (35%) ^{*D}	26 (26%)	49 (50%) ^{*A,B,D,E,G}	18 (18%)	30 (30%) ^{*D}	60 (63%) ^{*A,B,D,E,G}	24 (25%)
- Colecalciferol 25 000 UI/semanal	30 (27%) ^{*B,G}	12 (12%)	24 (25%) ^{*B}	34 (34%) ^{*B,F,G}	44 (44%) ^{*A,B,C,F,G}	18 (19%)	14 (15%)
- Colecalciferol 50 000 UI/semanal	10 (9%)	8 (8%)	9 (9%)	6 (6%)	3 (3%)	6 (6%)	4 (4%)
- NS/NC	1 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	4 (4%) ^{*C,F,G}	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
P6B. Pauta habitual empleada							
- Mensual	81 (74%) ^{*D,E#Q,S}	64 (64%) ^{*D,E#S}	71 (72%) ^{*D,E#S}	49 (49%) ^{#Q}	50 (50%) ^{#Q}	76 (80%) ^{*B,D,E,G#S}	64 (67%) ^{*D,E#S}
- Quincenal	59 (54%) ^{*D,E#S}	64 (64%) ^{*D,E#S}	78 (80%) ^{*A,B,D,E#S}	26 (26%)	35 (35%)	74 (78%) ^{*A,B,D,E#S}	65 (68%) ^{*A,D,E#S}
- Semanal	40 (36%)	28 (28%)	37 (38%)	43 (43%) ^{*B,F,G#Q}	47 (47%) ^{*B,F,G#Q}	25 (26%)	25 (26%)
P7. Necesidad de monitorizar los niveles de vitamina D tras iniciar el tratamiento							
- Solo con el calcifediol	7 (6%)	9 (9%)	9 (9%)	9 (9%)	6 (6%)	9 (10%)	15% ^{*E}
- Solo con el colecalciferol	8 (7%)	9 (9%) ^{*C}	22 ()	15 (15%) ^{*C,G}	9 (9%) ^{*C}	6 (6%)	3%
- Con cualquiera de los dos	84 (76%) ^{*D,E}	77 (77%) ^{*D,E}	84 (86%) ^{*D,E}	54 (54%)	55 (55%)	74 (78%) ^{*D,E}	77% ^{*D,E}
- Con ninguno de los dos	7 (6%) ^{*B}	1 (1%)	3 (3%)	12 (12%) ^{*B,C}	18 (18%) ^{*A,B,C,F,G}	5 (5%)	5%
- NS/NC	5 (5%)	4 (4%) ^{*C,G}	0 (0%)	10 (10%) ^{*C,F,G}	12 (12%) ^{*A,B,C,F,G}	1 (1%)	0%
P8. Tiempo de solicitud de monitorización postratamiento							
- Alrededor de los 4 meses	21 (19%)	36 (36%) ^{*A}	33 (34%) ^{*A}	25 (25%)	30 (30%)	23 (24%)	27 (28%)
- Alrededor de los 6 meses	51 (46%) ^{*E}	48 (48%) ^{*E}	52 (53%) ^{*D}	36 (36%)	29 (29%)	44 (47%) ^{*E}	38 (40%)
- Entre 6 y 12 meses	36 (33%) ^{*B,C,D}	15 (15%)	52 (53%)	19 (19%)	25 (25%) ^{*C}	26 (27%) ^{*B,C}	27 (28%) ^{*B,C}
- A más de 12 meses	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
- No solicito controles de seguimiento	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (16%) ^{*A,B,C,F,G}	15 (15%) ^{*A,B,C,F,G}	0 (0%)	3 (3%)
- NS/NC	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	4 (4%) ^{*C}	1 (1%)	2 (2%)	1 (1%)

*Se muestran los resultados individualizados por especialidad. Los datos se muestran como tanto por ciento por ciento sobre la n de la especialidad. *A-C: Diferencias estadísticamente significativas entre especialidades (p < 0,05); *Diferencias significativas entre periodos (p < 0,05); S = semanal; Q = quincenal; NS/NC: no sabe/no contesta.*

Esta consideración fue significativamente menor en Atención Primaria (72 %), Traumatología (69 %) y Ginecología (69 %) en comparación con el resto de especialidades (86-92 %) ($p < 0,05$).

Prácticamente la totalidad de profesionales pueden solicitar una analítica para determinar los niveles de 25(OH)D sin restricción (globalmente, el 95 %). Atención Primaria destaca como la especialidad con más dificultad para realizar esta determinación: el 12 % podría hacerlo con dificultad y el 1 % indica que no podría ($p < 0,05$ frente al resto de especialidades).

La mayoría de las especialidades suelen medir los niveles de vitamina D para iniciar el tratamiento (siempre, el 74 %; en ciertas ocasiones, el 23 %, y nunca, el 3 %). Traumatología y Ginecología destacan por ser las especialidades que en menos ocasiones determinan los niveles de 25(OH)D de manera sistemática para iniciar tratamiento (Traumatología: 43 % en ciertas ocasiones y 14 % nunca; Ginecología: 32 % en ciertas ocasiones y 4 % nunca; $p < 0,05$ frente a otras especialidades).

De manera global se evidencia una falta de consenso en el punto de corte para tratar el déficit de vitamina D. El 47 %, 45 % y 7 % considera valores de 25(OH)D de 30 ng/ml, 20 ng/ml y 10 ng/ml, respectivamente, como puntos de corte para comenzar a tratar el déficit de vitamina D. En otras palabras, el 99 % trataría con niveles por debajo de 10 ng/ml, el 92 % por debajo de 20 ng/ml y el 47 % ante una determinación por debajo de 30 ng/ml. Estos porcentajes varían en función de la especialidad consultada. Endocrinología, Ginecología, Reumatología y Geriátrica consideran mayoritariamente el valor de 30 ng/ml (> 50 %). En cambio, internistas y traumatólogos establecen en mayor medida (> 50 %) el valor umbral en 20 ng/ml. Cabe destacar que el 7 % de traumatólogos indicaron que no sabían qué contestar en esta pregunta.

También existe falta de consenso en la consideración del riesgo de aparición de efectos adversos por exceso de actividad de vitamina D (por ejemplo, hipercalcemia o hipercalciuria). Globalmente, el nivel máximo aceptable de 25(OH)D se establece a partir de 50, 60 o 90 ng/ml por el 14 %, el 30 % y el 50 % de los prescriptores, respectivamente. Es decir, el 14 % advertiría riesgo de aparición de efectos adversos por exceso de actividad de vitamina D con valores por encima de 50 ng/ml, el 44 % por encima de 60 ng/ml y el 94 % por encima de 90 ng/ml. Cabe de nuevo destacar que el 6 % de especialistas no supieron la respuesta a esta pregunta. Estos valores varían en función de la especialidad consultada. Reumatología y Endocrinología consideran mayoritariamente el valor de 90 ng/ml (> 50 %).

Tanto colecalciferol como calcifediol son moléculas que se emplean habitualmente para el tratamiento del déficit de vitamina D (el 66 % y el 68 % de profesionales los utilizan, respectivamente); la pauta mensual (65 %)

es la más empleada frente a la quincenal (57 %) y la semanal (35 %) ($p < 0,05$). Traumatología y Ginecología emplean preferentemente el colecalciferol como principio activo ($p < 0,05$ frente a calcifediol). Asimismo, hacen mayor uso de la pauta semanal ($p < 0,05$ frente a otras especialidades) en comparación con otras especialidades como Medicina Interna, Endocrinología o Geriátrica. Se observa que entre los especialistas que tratan la sospecha de hipovitaminosis D sin medir niveles de 25(OH)D en sangre el uso de colecalciferol es significativamente superior al de calcifediol ($p < 0,05$).

En todas las especialidades se considera necesario monitorizar los niveles de vitamina D tras iniciar el tratamiento (88 %, independientemente del principio activo), generalmente entre los 4 y los 6 meses (71 %). No obstante, Ginecología y Traumatología son las especialidades que muestran mayor divergencia (un 15 % y un 16 %, respectivamente, no solicitan controles de seguimiento; $p < 0,05$ frente al resto de especialidades).

Se realizaron análisis de subgrupos en función de las características demográficas de los participantes (Anexo 1). Algunos especialistas con edad ≥ 40 años mostraron divergencias en algunos aspectos del manejo de la vitamina D con respecto a sus compañeros de profesión de menor edad. Ciertos colectivos notificaron mayor dificultad para solicitar determinaciones de 25(OH)D, lo que se correlacionó con un tratamiento empírico (en ausencia de determinación) significativamente mayor.

DISCUSIÓN

La deficiencia de vitamina D se reconoce como un importante problema de salud pública y es altamente prevalente a nivel mundial (20,21), incluso en países del Mediterráneo, como España (1), lo que ha llevado a la implementación de programas de fortificación de alimentos y recomendaciones de suplementación y tratamiento del déficit. La fortificación de alimentos con vitamina D ofrece una oportunidad para mejorar la ingesta de vitamina D en la población. No obstante, en muchos países, entre los que se encuentra España, es voluntaria y no está ampliamente extendida (22). La dosificación de la vitamina D puede llegar a ser compleja debido a la existencia de distintas indicaciones, diferentes valores umbrales para su tratamiento, principios activos disponibles, instrucciones galénicas o posologías y diversos entornos existenciales. Este estudio tuvo como objetivo evaluar las prácticas de prescripción de distintas especialidades médicas en toda España. Un total de 698 especialistas, de 7 especialidades médicas, participaron en el estudio.

En primer lugar, los resultados de nuestro estudio demuestran que los especialistas médicos en España son

conscientes de la relevancia clínica del déficit de vitamina D (el 81 % considera que la hipovitaminosis D es muy relevante). El desarrollo de guías y la creciente evidencia científica han aumentado la conciencia médica sobre la vitamina D y la posible suplementación para apoyar una condición saludable en general y mejorar ciertas condiciones clínicas y enfermedades crónicas vistas en múltiples especialidades (8).

Prácticamente la totalidad de profesionales puede solicitar una analítica para determinar los niveles de 25(OH)D sin restricción (globalmente, el 95 %). Este hallazgo es sin duda sorprendente, considerando los protocolos de cribado y las estrategias para limitar las determinaciones de vitamina D (23,24), que pueden variar en función de las áreas de salud. Aunque en el estudio se identificaron algunas especialidades con mayor dificultad para realizar determinaciones en función de la zona geográfica, estos resultados no siguieron un patrón concluyente.

La mayoría de las especialidades suelen medir los niveles de vitamina D para iniciar el tratamiento (siempre el 74 %, en ciertas ocasiones o nunca, el 26 %). Este hallazgo, por un lado, pone de manifiesto que el tratamiento del déficit de vitamina D generalmente se asocia a una hipovitaminosis confirmada analíticamente. La tasa obtenida es inferior a estudios similares realizados con médicos de AP sobre el tratamiento en ancianos institucionalizados (el 94 % comenzaba el tratamiento tras confirmar la hipovitaminosis D frente al 83 % en nuestro estudio) (25) o para el manejo de la COVID-19 (26), pero superior a un trabajo previo realizado en España (55 % de $n = 50$ AP) (27).

Sin embargo, existe un cierto porcentaje de los profesionales sanitarios que pautan un tratamiento en ausencia de determinación (empírico). Este resultado es similar al trabajo de Machattou y cols. (30 % de tratamiento empírico) (27). En este sentido, varias sociedades médicas y organizaciones de salud ya aconsejan iniciar la suplementación de vitamina D en ausencia de pruebas en diferentes poblaciones, entre las que se incluyen las recomendaciones del grupo de trabajo de la European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) (28). Las razones subyacentes a estas recomendaciones son que hay suficiente evidencia de los beneficios y esta estrategia es generalmente simple, efectiva y económica. Ejemplos de ello es la suplementación en individuos con insuficiente exposición solar, niños y adolescentes, mujeres embarazadas y lactantes para alcanzar las cantidades diarias recomendadas (28-31). La Sociedad Americana de Geriátrica indica que la determinación de 25(OH)D antes de iniciar el tratamiento no sería necesaria en adultos mayores (≥ 65 años), más aún si la exposición solar es insuficiente, como ocurre con los ancianos institucionalizados (28,30,32,33). Distintas sociedades a nivel nacional e internacional también establecen que la detección

rutinaria de vitamina D puede ser innecesaria en pacientes con osteoporosis o fractura por fragilidad, a quienes se les debe pautar un tratamiento de vitamina D (a menudo con calcio) de manera coadyuvante al tratamiento antirresortivo (28,34). Se recomienda el uso de colecalciferol como la molécula de elección en el caso del tratamiento en ausencia de determinación de 25(OH)D (35,36).

De manera global se evidencia una falta de consenso en el punto de corte para tratar el déficit de vitamina D. El 47 %, el 45 % y el 7 % consideran valores de 25(OH)D de 30 ng/ml, 20 ng/ml y 10 ng/ml, respectivamente, como los puntos de corte para iniciar tratamiento.

La heterogeneidad en las respuestas proporcionadas se alinea perfectamente con la falta de consenso evidenciada entre las diversas organizaciones y sociedades científicas, que establecen distintas concentraciones para hablar de deficiencia, insuficiencia o valores óptimos de vitamina D, también en función del perfil del paciente (2,18,28,37).

Sobre el valor mínimo recomendable se ha descrito una asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D, la densidad mineral ósea (DMO) y parámetros musculoesqueléticos. Algunos estudios sugieren que con valores por debajo de 20 ng/ml existe un aumento del riesgo de fracturas (28,38,39). Otros estudios apuntan a niveles de 25(OH)D por encima de 24 ng/mL para reducir el riesgo (40,41). A partir de 30 ng/ml, los niveles de PTH se estabilizan (42), disminuyendo el riesgo de caídas y de fracturas de manera relevante (43). Es posible que sean necesarios mayores niveles para obtener otros beneficios más allá de la salud musculoesquelética.

La controversia sobre la definición de la deficiencia de vitamina D y los niveles máximos de 25(OH)D se debe, también en parte, a la notificación de resultados no estandarizados (44). Está ampliamente aceptado que la medición de la concentración circulante de 25(OH)D es la mejor medida del estado de vitamina D de un individuo (45), pero se reconoce que el valor de 25(OH)D obtenido en una sola muestra puede variar sustancialmente en función del ensayo utilizado. Históricamente, las mediciones de 25(OH)D se realizaban en centros de investigación mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés) o con métodos competitivos de unión a proteínas. En la década de los noventa del siglo pasado se desarrollaron radioinmunoensayos validados y otros métodos, como el ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA, por sus siglas en inglés) o la quimioluminiscencia. La reciente disponibilidad clínica de la cromatografía líquida, la espectroscopia de masas en tándem (LC-MS/MS, por sus siglas en inglés) y las tecnologías de HPLC han mejorado el rendimiento de los ensayos de 25(OH)D (46,47). También se han desarrollado distintos programas de estandarización: *vitamin D External Quality*

Assessment Scheme (DEQAS) (48) o el Programa de Estandarización de la Vitamina D (VDSP) (44). Desafortunadamente, a pesar de estos esfuerzos, la variabilidad sustancial entre y dentro de los ensayos persiste hasta el día de hoy.

Cabe también destacar que un porcentaje considerable de los especialistas considera que solo hay que tratar el déficit de vitamina D cuando los valores se encuentran por debajo de 10 ng/ml, lo que ya es ampliamente reconocido como una situación de deficiencia de vitamina D severa y de riesgo para el paciente (9,13,49-51).

De manera similar, el nivel máximo aceptable de 25(OH)D para considerar que hay riesgo de aparición de efectos adversos (por ejemplo, hipercalcemia o hipercalcúria) se estableció a partir de 50, 60 o 90 ng/ml por el 14 %, el 30 % y el 50 % de los prescriptores, respectivamente. También existe divergencia en las guías de práctica clínica, en un intervalo que abarca desde los 50 a los 100 ng/ml, según la referencia consultada (9,13, 36,37,42,49,51,52). La toxicidad por vitamina D, aunque poco frecuente, puede cursar con hipercalcemia severa, hipercalcúria y manifestaciones clínicas potenciales como confusión, apatía, vómitos recurrentes, dolor abdominal, poliuria, polidipsia o deshidratación. Esta está relacionada con una ingesta excesiva de vitamina D a largo plazo, el uso de ciertos metabolitos (como se verá a continuación), disfunciones de la vía metabólica de la vitamina D o la existencia de una enfermedad concomitante que produce localmente 1,25(OH)2D (47). Además de la descrita toxicidad por vitamina D, distintos estudios clínicos han demostrado que el riesgo de caídas o de mortalidad comienza a incrementarse moderadamente cuando los niveles de 25(OH)D ascienden por encima de 40-60 ng/ml, al igual que en situaciones de deficiencia (42,53,54). Estas observaciones se conocen comúnmente como efecto de curva J o U, y ya se recogen como niveles no fisiológicos o de "posible daño" por distintas sociedades nacionales e internacionales (13,28).

Tanto colecalciferol como calcifediol son moléculas que se emplean habitualmente para el tratamiento del déficit de vitamina D (el 66 % y el 68 % de los profesionales los utilizan, respectivamente), con distintas dosis y pautas; la pauta mensual es la más empleada (65 %). La preferencia por la pauta mensual podría ser un reflejo de las indicaciones posológicas de las guías nacionales para el tratamiento de la deficiencia no severa de vitamina D (13,51). Las guías internacionales de práctica clínica se decantan por una mayor recomendación del tratamiento semanal (11,34,52). No obstante, la variedad de dosis y de posologías reportadas indica que los médicos podrían variar su pauta de elección en función del grado de deficiencia, siguiendo las recomendaciones (12,13,49,51).

Se observa que, entre los especialistas que tratan la sospecha de hipovitaminosis D sin medir niveles de 25(OH)D en sangre, el uso de colecalciferol es significativamente superior al de calcifediol ($p < 0,05$), lo que podría justificarse dado su perfil farmacocinético y de seguridad. Los estudios farmacocinéticos han determinado que la vida media del colecalciferol es de 60 días, ya que su naturaleza lipofílica y liposoluble permite el almacenamiento de tejidos (55-57). Esta característica de colecalciferol favorecería que el 25(OH)D se genere a partir de colecalciferol tisular de acuerdo con los requisitos del organismo (55).

La tasa de conversión de colecalciferol en 25(OH)D sigue un aumento no lineal, lo que da lugar a una curva plasmática de 25(OH)D que alcanza una meseta a niveles de aproximadamente 30-50 ng/ml (56,58-64). Es decir, se produce un mayor aumento (curva más pronunciada) en el 25(OH)D sérico en caso de deficiencia más grave de vitamina D y se observa una tasa de conversión más baja una vez que los niveles de 25(OH)D se acercan a un cierto umbral o en pacientes con niveles suficientes (58,59,61-64). Este perfil farmacocinético también evita las fluctuaciones de 25(OH)D en suero después de administraciones individuales; por el contrario, se obtienen niveles de 25(OH)D sostenidos en el tiempo (60). En conjunto, la etapa de hidroxilación hepática (63,65), junto con la producción no lineal de 25(OH)D, puede evitar un aumento indefinido de los valores séricos una vez bajo tratamiento, así como obtener niveles más predecibles y estables en el tiempo a un nivel objetivo dado. En otras palabras, la evidencia señala que la eficacia de la suplementación con colecalciferol en pacientes suficientes se reduce fisiológicamente por el organismo, posiblemente para evitar sobredosis e intoxicación.

Por último, en todas las especialidades se considera necesario monitorizar los niveles de vitamina D tras iniciar el tratamiento, generalmente entre los 4 y los 6 meses (71 %). Este resultado se alinea con las recomendaciones de las guías de práctica clínica, que sugieren monitorizar las concentraciones séricas cada 3-4 meses (13,14,32). Existe un porcentaje relevante que espacia esta monitorización (6-12 meses o no solicita controles de seguimiento: 28 %). Según algunas guías de práctica clínica, la monitorización puede considerarse innecesaria en algunas poblaciones, siempre que el tratamiento se realice dentro de unos límites recomendados (13,32,34,66,67). En los casos en los que no pueda monitorizarse, las sociedades médicas han recomendado el uso de colecalciferol (13,32), justificando por el metabolismo descrito anteriormente.

Hasta donde sabemos, esta encuesta es la primera de sus dimensiones a nivel nacional, y también la primera de ámbito internacional: estas son sus principales fortalezas. El diseño del estudio y el tamaño muestral han garantizado la representatividad geográfica de especialistas a nivel nacional, así como de cada una de las especialidades incluidas. No obstante, también presen-

ta limitaciones, ya que no incluyó otras especialidades, como pediatría, y no se evaluó la coprescripción con otros tratamientos.

RECOMENDACIONES DE PANEL MULTIDISCIPLINAR DE EXPERTOS

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado ampliamente con enfermedades óseas como el raquitismo, la osteomalacia, la osteopenia o la osteoporosis. Distintos ensayos clínicos que han evaluado los efectos extraóseos de la vitamina D han mostrado resultados variables, lo que se ha relacionado con la inclusión de pacientes con niveles suficientes. De hecho, los análisis en pacientes deficientes sí han mostrado resultados favorables en patologías extraóseas, como el riesgo cardiovascular, enfermedades autoinmunes, diabetes, etc. Parece entonces recomendable de manera general mantener unos niveles adecuados de vitamina D en la población (47).

Con base en los resultados obtenidos en el presente trabajo, así como en la evidencia científica disponible, el panel multidisciplinar de expertos realizó las siguientes recomendaciones:

- A nivel multidisciplinar, existen poblaciones de alto riesgo de padecer déficit de vitamina D (49), personas con debilidad muscular o riesgo de fracturas/caídas, en las que estaría indicada la determinación de niveles de 25(OH)D.
- Existen pacientes que, por sus características y condición clínica, podrían recibir tratamiento con vitamina D sin necesidad de determinación previa: exposición limitada al sol, ingesta insuficiente de vitamina D, piel pigmentada, niños y adolescentes, embarazadas y lactantes, adulto mayor (≥ 65 años) y ancianos (especialmente si presentan riesgo de fracturas), individuos institucionalizados, sujetos en riesgo o diagnosticados con osteoporosis, especialmente con tratamiento antiosteoporótico y con fracturas por fragilidad, pacientes obesos y antes/después de cirugía bariátrica, malabsorción e hipovitaminosis D documentada, entre otros.
- De manera global, pueden establecerse intervalos de 25(OH)D que indican deficiencia de vitamina D en < 20 ng/mL (< 50 nmol/L), insuficiencia en 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L) e intervalo óptimo en 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L). En cualquier caso, el nivel objetivo puede variar en función del grupo poblacional y la condición clínica que subyace al tratamiento de vitamina D. En la población general, pero especialmente en pacientes de alto riesgo, como el adulto mayor, mujer posmenopáusica o pacientes con patologías óseas, como la osteoporosis, se sugiere mantener niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml para maximizar el beneficio en la salud ósea.
- Debido a que el riesgo de mortalidad tiende a aumentar discretamente, no parece recomendable aumentar los niveles por encima de 60 ng/ml.
- De manera general, puede utilizarse colecalciferol o calcifediol para tratar a los pacientes con déficit de 25(OH)D, moléculas con distintas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.
 - Debido a que los tratamientos con colecalciferol administrados de forma diaria, semanal o mensual son igualmente efectivos para lograr las concentraciones séricas objetivo, los médicos deberían discutir con sus pacientes qué posología logrará la mejor adherencia. No se ha demostrado esta equivalencia para los tratamientos basados en calcifediol.
 - El calcitriol y los análogos activos de la vitamina D quedarían reservados para poblaciones con patologías especiales, como insuficiencia renal avanzada o hiperparatiroidismo secundario.
- Si el profesional sanitario decide monitorizar los niveles de 25(OH)D, sería recomendable hacerlo a los 3-4 meses de iniciar el tratamiento y, posteriormente, cada 6-12 meses. En el caso de no realizar determinación o monitorización de niveles de 25(OH)D, o realizarla en intervalos > 6 meses, podría ser preferible el tratamiento con colecalciferol debido a su metabolismo y a su perfil plasmático.
- La monitorización de niveles a pacientes en tratamiento sería aconsejable en las siguientes situaciones: deficiencia sintomática de vitamina D, uso de metabolitos distintos del colecalciferol (por ejemplo, calcifediol o calcitriol), suplementación en dosis altas (> 2000 UI/día en aquellos pacientes que toman medicamentos que interfieren con la absorción o el metabolismo de la vitamina D o inducen efectos secundarios), pacientes con baja adherencia al tratamiento, antecedentes de hipervitaminosis D, hipo- o hipercalcemia o hipercalciuria e hiperfosfatemia, síndromes de malabsorción y cirugía bariátrica, obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²), enfermedades granulomatosas, hepáticas y renales crónicas, enfermedades óseas metabólicas, particularmente pacientes con tratamientos antiosteoporóticos o con antecedentes de caídas y fracturas, hiperparatiroidismo e hipertiroidismo y pacientes hipersensibles a la vitamina D, entre otros.
 - Para maximizar la salud ósea, junto a la suplementación con vitamina D, se necesita asegurar una ingesta de calcio diaria de 1000-1200 mg, especialmente en pacientes con osteoporosis o riesgo de sufrir caídas o fracturas. Sugerimos el uso combinado de calcio y la vitamina D como terapia coadyuvante a los tratamientos de la osteoporosis.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el número de solicitudes y de tratamientos de vitamina D se ha incrementado en los últimos años. Este estudio pone de manifiesto la concien-

cia que el profesional sanitario ya tiene sobre el déficit de vitamina D. A su vez, la encuesta identificó algunas lagunas en el conocimiento de los médicos y una heterogeneidad en el manejo del déficit, especialmente

en los valores umbral y en la monitorización del tratamiento. Los resultados de este estudio ofrecen perspectivas al desarrollo de guías clínicas nacionales, con recomendaciones basadas en la evidencia científica.

ANEXO 1.

SUBANÁLISIS DE GRUPOS EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS: EDAD, GÉNERO, ÁMBITO DE PRÁCTICA CLÍNICA Y UBICACIÓN GEOGRÁFICA

Algunos especialistas con una edad igual o superior a 40 años muestran divergencias en algunos aspectos del manejo de la vitamina D con respecto a sus compañeros de profesión de menor edad. En Reumatología, una proporción significativamente mayor que siempre mide los niveles para iniciar el tratamiento (94 % \geq 40 años frente al 75 % $<$ 40 años; $p < 0,05$). En Traumatología, el establecimiento de 10 ng/ml (17 % \geq 40 años frente al 2 % $<$ 40 años, $p < 0,05$) y 90 ng/ml (48 % \geq 40 años frente al 24 % $<$ 40 años, $p < 0,05$), como puntos de corte para tratar el déficit de vitamina D y una posible aparición de efectos adversos, respectivamente, es significativamente superior.

Con respecto a la localización geográfica de los profesionales sanitarios, cabe destacar que ciertos colectivos notifican mayor dificultad para solicitar determinaciones de 25(OH)D: AP de las zonas norte y sur (14 % y 21 %, respectivamente, pueden hacerlo con dificultad; $p < 0,05$ frente a otras zonas), al igual que traumatólogos de la zona sur (15 % con dificultad; $p < 0,05$ frente a otras zonas). En consecuencia, diferentes especialistas realizan un tratamiento empírico (en ausencia de determinación) significativamente mayor: AP de la zona norte de España (el 36 % mide niveles solo en ciertas ocasiones), traumatólogos (el 30 % nunca) y ginecólogos (el 55 % en ciertas ocasiones/nunca) de la zona sur.

No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en otras comparativas o categorías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro-Valverde C, Quesada-Gómez J. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014;6:55-10. DOI: 10.4321/S1889-836X2014000500002
2. Carbonell Abella C. Vitamina D: indicaciones para el cribado y tratamiento. *FMC* 2019;26(8):441-7.
3. De la Fuente Cadenas J, López Mompó C, López Pavón I, Vedia Urgell C, Granada Ybern ML, Reina Rodríguez D. Adecuación de las solicitudes analíticas de vitamina D en Atención Primaria. *Aten Prim Pract* 2019;1(2):30-5. DOI: 10.1016/j.appr.2018.11.001
4. Enríquez Gutiérrez E, Sánchez Martín EM, Hernández Arroyo MJ, Díaz Madero AA, Martí Rodríguez C, Eugenio Almeida E. Indicación de la determinación de vitamina D y de la adecuación del tratamiento en función de los resultados. *Med Gen Fam* 2023;11(6). DOI: 10.24038/mgyf.2022.057
5. Appiah D, Kamrudin S, de Riese C. Factors Associated with Potentially Inappropriate Screening for Vitamin D Deficiency among Women in Medically Underserved Regions of West Texas. *J Clin Med* 2023;12(3). DOI: 10.3390/jcm12030993
6. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP, Giger K, Clark R, Suvada K, et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021;325(14):1443-63. DOI: 10.1001/jama.2020.26498
7. Sanitarios DGdFyP. Vitamina D: Más allá de la latitud N 37° 51' 57.28". Información Farmacoterapéutica de la Comunitat Valenciana 2023;8.
8. Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, Rizzuti C, Fossi C, Black DM, et al. Changing patterns of prescription in vitamin D supplementation in adults: analysis of a regional dataset. *Osteoporos Int* 2015;26(11):2695-702. DOI: 10.1007/s00198-015-3187-x
9. Cucalón-Arenal J, Blay-Cortés MG, Zumeta-Fustero J, Blay-Cortés V. Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde Atención Primaria. *MGYF* 2019;8(2):68-78. DOI: 10.24038/mgyf.2019.014
10. Society NO. Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management. Royal Osteoporosis Society; 2018.
11. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25(10):2359-81. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2
12. 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. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
13. Casado E QJ, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, Neyro JL, et al. SEIOMM recommendations on the prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2021;13(2):84-97.

14. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1151-4. DOI: 10.1007/s00198-010-1285-3
15. Cavalier E, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC. Vitamin D: current status and perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(2):120-7. DOI: 10.1515/CCLM.2009.036
16. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.18
17. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(5):669-84. DOI: 10.1016/j.beem.2018.09.014
18. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1430(1):44-79. DOI: 10.1111/nyas.13968
19. WMA. WMA Declaration of Helsinki-Ethical principles for medical research involving human subjects. updated 2018 July.
20. Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr Connect* 2022;11(1). DOI: 10.1530/EC-21-0282
21. Mogire RM, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon P, Pettifor JM, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(1):e134-e42. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30457-7
22. Niedermaier T, Gredner T, Kuznia S, Schottker B, Mons U, Lakerfeld J, et al. Vitamin D food fortification in European countries: the underused potential to prevent cancer deaths. *Eur J Epidemiol* 2022;37(4):309-20. DOI: 10.1007/s10654-022-00867-4
23. Rodd C, Sokoro A, Lix LM, Thorlacius L, Moffatt M, Slater J, et al. Increased rates of 25-hydroxy vitamin D testing: Dissecting a modern epidemic. *Clin Biochem* 2018;59:56-61. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.005
24. Felcher AH, Gold R, Mosen DM, Stoneburner AB. Decrease in unnecessary vitamin D testing using clinical decision support tools: making it harder to do the wrong thing. *J Am Med Inform Assoc* 2017;24(4):776-80. DOI: 10.1093/jamia/ocw182
25. Buckinx F, Reginster JY, Cavalier E, Petermans J, Ricour C, Dardenne C, et al. Determinants of vitamin D supplementation prescription in nursing homes: a survey among general practitioners. *Osteoporos Int* 2016;27(3):881-6. DOI: 10.1007/s00198-015-3469-3
26. Jude EB, Tentolouris N, Rastogi A, Yap MH, Pedrosa HC, Ling SF. Vitamin D prescribing practices among clinical practitioners during the COVID-19 pandemic. *Health Sci Rep* 2022;5(4):e691. DOI: 10.1002/hsr2.691
27. Machattou M, Rusinovich Lovgach O, Lledó Delgado A, Molina Esteban N, Sazn Jardón M, Tovar Sugrañes AVE, et al. Encuesta profesional sobre el uso de preparados de vitamina D3 en clínica en distintos ámbitos asistenciales. XLVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Granada; 2022.
28. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res* 2022;34(11):2603-23. DOI: 10.1007/s40520-022-02279-6
29. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, del Valle HB; editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
30. Health UDo. *Vitamin D - advice on supplements for at risk groups*; 2012.
31. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, Occhiuto M, Piazzolla V, Renella M, et al. Vitamin D screening. *J Endocrinol Invest* 2020;43(8):1047-51. DOI: 10.1007/s40618-020-01220-w
32. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin DSOA. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):147-52. DOI: 10.1111/jgs.12631
33. Rolland Y, de Souto Barreto P, Abellan Van Kan G, Annweiler C, Beauchet O, Bischoff-Ferrari H, et al. Vitamin D supplementation in older adults: searching for specific guidelines in nursing homes. *J Nutr Health Aging* 2013;17(4):402-12. DOI: 10.1007/s12603-013-0007-x
34. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing* 2014;43(5):592-5. DOI: 10.1093/ageing/afu093
35. Tarazona-Santabalbina FJ, Cuadra L, Cancio JM, Carbonell FR, Garrote JMP, Casas-Herrero A, et al. Vitamin D supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: a position statement from the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2021;56(3):177-82. DOI: 10.1016/j.regg.2021.02.001
36. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients* 2022;14(7):1483. DOI: 10.3390/nu14071483
37. Rockwell M, Kraak V, Hulver M, Epling J. Clinical Management of Low Vitamin D: A Scoping Review of Physicians' Practices. *Nutrients* 2018;10(4). DOI: 10.3390/nu10040493
38. Holvik K, Gjesdal CG, Tell GS, Grimnes G, Schei B, Apalset EM, et al. Low serum concentrations of alpha-tocopherol are associated with increased risk of hip fracture. A NOREPOS study. *Osteoporos Int* 2014;25(11):2545-54. DOI: 10.1007/s00198-014-2802-6
39. Feng Y, Cheng G, Wang H, Chen B. The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture. *Osteoporos Int* 2017;28(5):1641-52. DOI: 10.1007/s00198-017-3955-x
40. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in fall prevention. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2017;15(1):E1-7. DOI: 10.1684/pnv.2017.0650
41. Lv QB, Gao X, Liu X, Shao ZX, Xu QH, Tang L, et al. The serum 25-hydroxyvitamin D levels and hip fracture risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 2017;8(24):39849-58.
42. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(2):153-65.
43. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1121-32.

44. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol* 2018.
45. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-8.
46. Lensmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N, Drezner MK. HPLC method for 25-hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. *Clin Chem* 2006;52(6):1120-6.
47. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev* 2024. DOI: 10.1210/endrev/bnae009
48. Carter GD, Berry J, Durazo-Arvizu R, Gunter E, Jones G, Jones J, et al. Hydroxyvitamin D assays: An historical perspective from DEQAS. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;177:30-5.
49. Bleizgys A. Vitamin D Dosing: Basic Principles and a Brief Algorithm (2021 Update). *Nutrients* 2021;13(12).
50. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine* 2023;79(1):31-44.
51. Presa Lorite JC GAP, Martínez Medina M, Baró Mariné F, Fasero Laiz M, González Béjar M, González Rodríguez SP, et al. *Meno-Guía AEEM, segunda edición. Osteoporosis 2022.*
52. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis- 2020 Update Executive Summary. *Endocr Pract* 2020;26(5):564-70.
53. Dawson-Hughes B, Wang J, Barger K, Bischoff-Ferrari HA, Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, et al. Intra-trial Mean 25(OH)D and PTH Levels and Risk of Falling in Older Men and Women in the Boston STOP IT Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(5):e1932-e7.
54. Kojima G, Iliffe S, Tanabe M. Vitamin D supplementation as a potential cause of U-shaped associations between vitamin D levels and negative health outcomes: a decision tree analysis for risk of frailty. *BMC Geriatr* 2017;17(1):236.
55. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr* 2020;74(11):1493-7.
56. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):582S-6S.
57. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22(4):1201-18.
58. Fassio A, Adami G, Rossini M, Giollo A, Caimmi C, Bixio R, et al. Pharmacokinetics of Oral Cholecalciferol in Healthy Subjects with Vitamin D Deficiency: A Randomized Open-Label Study. *Nutrients* 2020;12(6).
59. Navarro Valverde C QGJ. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014;6:55-10.
60. Charoenngam N, Kalajian TA, Shirvani A, Yoon GH, Desai S, McCarthy A, et al. A pilot-randomized, double-blind crossover trial to evaluate the pharmacokinetics of orally administered 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in healthy adults with differing BMI and in adults with intestinal malabsorption. *Am J Clin Nutr* 2021;114(3):1189-99.
61. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone* 2014;59:14-9.
62. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stocklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res* 2012;27(1):160-9.
63. Quesada-Gómez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int* 2018;29(8):1697-711.
64. Gallagher JC, Sai A, Templin T, 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156(6):425-37.
65. Hall J. Parathyroid Hormone, Calcitonin, Calcium and Phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone, and Teeth. In: Guyton and Hall *Textbook of Medical Physiology*. 14th edition. Elsevier; 2020.
66. Committee GPA. Vitamin D Testing. *BCGuidelines.ca*; 2019.
67. Committee AP. Treatment of Vitamin D Deficiency in Adults; 2020.

Original

Alteration of bone quality and prevalence of fragility fractures in patients with breast cancer treated with aromatase inhibitors. A case-control study

María Jesús Gómez de Tejada-Romero^{1,2}, Carmen Murias-Henríquez^{2,3}, Delvys Rodríguez-Abreu^{3,4}, Frank de la Rosa-Fernández², Nerea Suárez-Ramírez², Adolfo Murias Rosales⁴, Diego Hernández-Hernández⁵, Manuel Sosa Henríquez^{2,5}

¹Department of Medicine. Universidad de Sevilla. Sevilla, Spain. ²Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Osteoporosis and Mineral Metabolism Research Group. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias. Las Palmas de Gran Canaria, Spain. ³Hospital Materno Infantil de Gran Canaria. Hospital Insular. Las Palmas de Gran Canaria, Spain. ⁴Oncology Department. Hospital Universitario San Roque. Las Palmas de Gran Canaria, Spain. ⁵Bone Metabolic Unit. Hospital Materno Infantil de Gran Canaria. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria, Spain

Abstract

Purpose: to study the possible association between long-term treatment with aromatase inhibitors and deteriorated bone quantity and quality in postmenopausal women with breast cancer, leading to a higher prevalence of osteoporosis and fragility fractures.

Methods: case and control study. One hundred and four women with breast cancer who had been taking AIs for a median of 3 years were the cases and 104 women of similar age, height and weight made up the control group. We measured biochemical parameters of bone remodeling, vitamin D (25HCC) and PTH. Bone mineral density was determined by bone densitometry in the lumbar spine and in the proximal femur, and TBS in the lumbar spine. Finally, QUS parameters of the dominant foot were estimated.

Results: 46.3 % of patients had osteoporosis compared to 16.1 % of controls 38.4 % of these women had suffered at least one fragility fracture, compared to 20.1 % of controls. Women with AI had lower values of bone mass as well as QUS and TBS. Only 9.6 % of women receiving AI had optimal 25HCC levels (greater than 30 ng/mL) compared to 20.2 % of controls. In the logistic regression analysis, the variables associated with the presence of fragility fractures were the time taking AI, vitamin D levels, TBS and beta-crosslaps (CTX). TBS correlated with QUI ($r = 0.754$, $p < 0.01$).

Conclusions: AIs cause a decrease of bone mass and an alteration in bone quality which increase the risk of fractures. After having had AI for at least 3 years, 46.3 % had densitometric osteoporosis and 38.4 % had suffered at least one fragility fracture. Less than half of the patients had prescribed calcium and vitamin D and less than 20 % some drug for osteoporosis.

Keywords:

Breast cancer.
Osteoporosis.
Aromatase inhibitors.
Fragility fractures.
Bone quality.
Quantitative ultrasound.
Trabecular bone score.

Received: 16/07/2024 • Accepted: 30/08/2024

Conflict of interest: María Jesús Gómez de Tejada-Romero, Carmen Murias-Henríquez, Delvys Rodríguez-Abreu, Frank de la Rosa-Fernández, Nerea Suárez-Ramírez, Adolfo Murias-Rosales, Diego Hernández-Hernández and Manuel Sosa-Henríquez declare that they have no conflict of interest.

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Gómez de Tejada-Romero MJ, Murias-Henríquez C, Rodríguez-Abreu D, de la Rosa-Fernández F, Suárez-Ramírez N, Murias Rosales A, Hernández-Hernández D, Sosa Henríquez M. Alteration of bone quality and prevalence of fragility fractures in patients with breast cancer treated with aromatase inhibitors. A case-control study. Rev Osteoporos Metab Miner 2024;16(2):48-55

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00054

Correspondence:

Manuel Sosa Henríquez. Bone Metabolic Unit.
Hospital Materno Infantil de Gran Canaria.
Avenida Marítima del Sur, s/n. 35016 Las Palmas
de Gran Canaria, Spain
email: manuel.sosa@ulpgc.es

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common tumor in women in the world today, regardless of their age, with its peak incidence occurring between 50 and 69 years of age (1). Worldwide cancer incidence and mortality rates for 2020 were an estimated 19.3 million new cases of cancer and almost 10.0 million deaths. The most commonly diagnosed cancers were female breast cancer with 2.26 million cases (2). Moreover, its high incidence and prevalence of long-term survivors has highlighted the need to study the long-term effect that some treatments may have on the quality of life of these patients (3).

Osteoporosis is also a very prevalent disease, estimated to affect more than 200 million patients worldwide. About one in 3 women after menopause will suffer a fragility or osteoporotic fracture. The wrist, vertebra and hip are the most common fractures (4).

About 70-80 % of early breast cancer patients receive adjuvant endocrine therapy (ET) for at least 5 years and either at the beginning or at another time of treatment these treatments include including gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists, chemotherapy-induced ovarian failure (CIOF) and aromatase inhibitors (AIs). All these drugs can cause bone loss and increase fracture risk (5).

Most of the published articles on women treated with aromatase inhibitors report loss of bone mass and increased risk of fragility fracture, but few have studied the alteration that these drugs can produce in bone quality. This fact led us to carry out this work.

METHODS

In this case-control study, patients with breast cancer who have received at least 3 years of treatment with aromatase inhibitors are considered cases. The control patients are women of a similar age who did not have breast cancer. We administered a questionnaire to all patients to collect clinical data designed for the purpose.

SAMPLE COLLECTION AND LABORATORY TECHNIQUES

Blood and urine samples were collected in the morning between 8:00 and 9:00 am after an overnight fast. The blood was collected in the appropriate specific tubes for each determination with as little venous compression as possible and was centrifuged at 1,500 g for 10 minutes. Serum was separated into aliquots and stored within one hour of extraction at -20 °C

until biochemical analyzes were performed. Glucose, urea, creatinine, calcium, inorganic phosphorus and total proteins were measured using standardized and automated colorimetric techniques in an autoanalyzer (Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slides). Most measurements were carried out the same day of the extraction. Serum calcium was corrected according to total protein using the following formula: Corrected calcium = previous calcium (mg/dl)/[0.55 + total protein (g/l)/16]. Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) was determined by spectrophotometry. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the MDRD formula (Modification of Diet in Renal Disease) (6). Renal failure was considered with GFR values below 60 ml/m² (7). Serum levels of 25(OH) vitamin D (25HCC) were measured by immunochemiluminescence, according to the Nichols method (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, California, USA). This method has an intra-assay coefficient of variation of 3.0-4.5 % and inter-assay of 7.1-10.0 %. The values given by the laboratory as normal range between 10 and 68 ng/ml. Serum parathormone (PTH) concentrations for the intact molecule were determined by immunochemiluminescence, according to the Nichols Advantage assay. The normal range in adults is between 6 and 40 pg/ml, with an inter-assay coefficient of variation of 7.0-9.2 %. Type I collagen amino-terminal propeptides (P1NP) and beta-crosslaps in blood were measured by previously described techniques (8,9). The remaining biochemical parameters were determined by colorimetric techniques.

CALCANEUS ULTRASOUND DETERMINATION (QUS)

Ultrasonographic parameters were estimated in the calcaneus of the dominant foot using a Sahara Hologic® ultrasonography (Bedford, Massachusetts, USA). This device measures both Broadband Ultrasound Attenuation (BUA) and Speed of Sound (SOS) in the targeted calcaneal region. The BUA and SOS values are combined into a single parameter called the Quantitative Ultrasound Index (QUI), also known as stiffness, which is obtained by means of the formula: QUI = 0.41(SOS) + 0.41 (BUA) – 571. The T-score values were calculated from the values published as normal for the Spanish population (10).

BONE MINERAL DENSITY (BMD)

This was measured by dual X-ray absorptiometry (DXA), both in the lumbar spine (L2-L4) and in the proximal end of the femur with a Hologic Discovery® densitometer (Hologic Inc, Waltham, Massachusetts, USA). Its accuracy is 0.75-0.16 %. Measurements were

made by the same operator. Therefore, there was no inter-observer variation. The T-score values were calculated from the values published as normal for the Canary Island population (11).

TRABECULAR BONE SCORE (TBS)

All TBS measurements were performed using the TBS iNsight Software, version 2.0.0.1 (Med-Imaps, Pessac, France). The computer program uses the image previously obtained by DXA in the same region of interest of the L2-L4 lumbar spine. The T-score values were calculated from the reference values obtained for the Spanish population (12).

ETHICS

The study was conducted following the standards of the Declaration of Helsinki (13) and was approved by the Ethics Committee of the Hospital Insular de Gran Canaria (Spain). All patients were informed of the objectives of the study and their informed consent was requested.

STATISTICAL ANALYSIS

The categorical variables were summarized using percentages and the numerical variables using means and standard deviations. To study the possible associations between categorical variables, the chi-square test of independence was used and as a measure of association, the odds ratio (OR) with a 95 % confidence interval (95 % CI). In those cases in which there were cells with less than 5 cases, Fischer's exact test was used. To evaluate the association between a quantitative variable and a categorical variable, Student's t-test or ANOVA (if there were more than 2 categories) was used for normally distributed variables or the non-parametric Mann-Whitney U test for non-normal. The normal distribution of values was verified with the Kolmogorov-Smirnov test. Student's t test for paired and unpaired observations or Wilcoxon test and Mann-Whitney test were used as appropriate. The degree of association between two variables was verified by Spearman's coefficient. Logistic regression analysis using a retrospective method based on the Akaike's information criterion was performed to study the association between fractures and the study variables. The resulting model was summarized in *p*-values and adjusted odd ratios which were estimated by 95 % CIs. Statistics were performed with SPSS program (Statistic Package for the Social Sciences, v.25.0) and statistical significance was set at *p* < 0.05.

RESULTS

This is a case-control study where women who had suffered breast cancer and who had received at least 3 years of AI treatment were considered cases, and controls were women with the same age and similar height and weight without breast cancer. Table I shows the baseline characteristics of both groups. Current calcium intake and prevalence of rheumatoid arthritis were similar in both groups with no statistically significant differences. Conversely, the prevalence of fragility fractures was significantly higher in women with breast cancer and treated with AIs, both in total fractures (38.4 % vs 20.1 %) and in vertebral fractures (26.9 % vs 14.4 %) and non-vertebral fractures (15.3 vs 7.6 %). Some patients had both vertebral and non-vertebral fractures so the total sum exceeds that of fractures.

Table II shows the results obtained when analyzing BMD. Patients with breast cancer, treated with AI, were found to have less BMD in each and every one of the anatomical locations where DXA was carried out, the differences being statistically significant in all cases. We consider the existence of densitometric osteoporosis when the T-score < -2.5 in any of the 3 locations: lumbar spine, femoral neck or total hip. 46.3 % of patients with breast cancer and treated with AI had osteoporosis compared to 16.1 % of the control group (*p* = 0.01).

The quality of the vertebral trabecular connections was also estimated by calculating the TBS, which showed lower values in patients with breast cancer and treated with AI ($1.313 \text{ g/cm}^2 \pm 0.112$ vs $1.452 \text{ g/cm}^2 \pm 0.109$, *p* = 0.01). The prevalence of patients with normal TBS, considering this as a value greater than $1,313 \text{ g/cm}^2$, was only 25.1 % compared to 65.4 % of the women in the control group (*p* = 0.01), predominating in patients with breast cancer and treated with AI a partially degraded TBS, between $1,200$ - $1,350 \text{ g/cm}^2$, in 44.2 % of the cases compared to 25.7 % in the women of the control group, *p* = 0.01.

QUS showed lower values in women treated with AI compared to controls (QUI: 71.3 ± 12.6 vs 77.2 ± 15.4 , *p* = 0.03, BUA $53.9 \pm 10.6 \text{ db/mgHz}$ vs 57.8 ± 11.2 and SOS $1,501 \pm 0.6 \text{ m/s}$ vs $1,521 \pm 24$) *p* = 0.04. We obtained a statistically significant correlation between TBS values in the lumbar spine and QUI in the calcaneus (*r* = 0.754, *p* < 0.001) (Fig. 1).

Table III shows the biochemical values related to bone mineral metabolism. Renal function was similar in both groups, as well as calcium, phosphorus, and total serum protein, with no statistically significant differences between the two groups. Women receiving AI showed higher serum levels of some biochemical markers of remodeling, especially indicators of osteoclastic activity, such as CTX and TRAP with statistically significant differences, as well as osteocalcin (*p* < 0.05 in all cases).

Table I. Baseline characteristics of the study population

	Patients	Controls	p value
Number	104	104	
Age (years)	62.2 ± 9.3	62.1 ± 9.2	0.800
BMI (kg/m ²)	27.6 ± 5.2	28.7 ± 4.3	0.583
Current calcium intake (mg/day)	651.7 ± 295	569 ± 272	0.406
Rheumatoid arthritis n (%)	2 (3.8)	5 (4.8)	0.542
Fragility fractures n (%)*	40 (38.4%)	21 (20.1 %)	0.001
Vertebral fractures n (%)*	28 (26.9)	15 (14.4)	0.001
Non-vertebral fractures n (%)*	16 (15.3)	8 (7.6)	0.004
Years receiving AIs (median. IQ95)	3 (2-5)		
Indicated osteoporosis treatment (%)**	18 (17.3)	24 (23)	0.04
Indicated calcium and vitamin D (%)	45 (43.2)	57 (54.8)	0.03

**The sum does not match because some patients had vertebral and non-vertebral fractures. ** Any treatment: bisphosphonates, SERMs, denosumab...*

Table II. Densitometric parameters. Quantitative and qualitative ultrasounds

	Patients	Controls	p value
DXA			
L2-L4 g/cm ²	0.792 ± 0.128	0.864 ± 0.252	0.01
Tscore	-2.4 ± 1.2	-1.7 ± 1.5	0.01
Femoral neck g/cm ²	0.674 ± 0.131	0.712 ± 0.125	0.03
Tscore	-1.5 ± 1.2	-1.1	0.03
Total hip g/cm ²	0.897 ± 0.201	1.000 ± 0.147	< 0.05
Tscore	-2.1 ± 1.3	0.5 ± 1.1	< 0.05
Trabecular bone score (TBS)	1.289 ± 0.114	1.359 ± 0.109	0.001
Tscore	-2.3 ± 1.2	-1.2 ± 0.8	0.01
TBS > 1.313 g/cm ² n (%)	26 (25.1)	68 (65.4)	0.01
TBS between 1.350-1.200 g/cm ² n (%)	42 (44.2)	27 (25.7)	
TBS < 1.200 g/cm ² n (%)	32 (30.7)	9 (8.9)	
Osteoporosis* n (%)	46.3%	16.1%	0.01
QUS			
QUI	71.3 ± 12.6	77.2 ± 15.4	0.03
Tscore	-1.7 ± 0.8	-1.4 ± 0.9	0.03
BUA (db/mgHz)	53.9 ± 10.6	57.8 ± 11.2	0.04
Tscore	-1.5 ± 0.6	-1.2 ± 0.7	0.04
SOS (m/s)	1,501 ± 18	1,521 ± 24	0.04
Tscore	-1.6 ± 0.7	-1.3 ± 0.8	0.04

**The existence of osteoporosis was considered when the Tscore value was less than -2.5 in any of the 3 anatomical locations (lumbar spine L2L4, femoral neck or total hip).*

We did not obtain statistically significant differences in serum P1NP values, a parameter that indicates osteoblastic activity, nor in serum PTH levels. Vitamin D was determined by its metabolite 25HCC. Women with breast cancer receiving AI had lower vitamin D levels than controls (21.6 ± 9.7 ng/mL vs 25.6 ± 12.5 ng/mL, $p < 0.001$). Only 9.6 % of women receiving AI had optimal 25HCC levels (above 30 ng/mL) while almost half were below 20 ng/mL, the limit that indicates deficiency, compared to 20.2 % of the controls who had 25HCC values above 30 ng/mL.

When carrying out a multidimensional logistic regression study, we found the variables that were statistically significantly associated with the presence of fragility fractures in women receiving AI were, firstly, the time they had been receiving this drug, followed by the serum levels of beta-crosslaps while serum levels of vitamin D, measured as 25HCC, and TBS were negatively associated (lower levels of these variables increased the risk of fracture and vice versa, $p < 0.05$ in all cases).

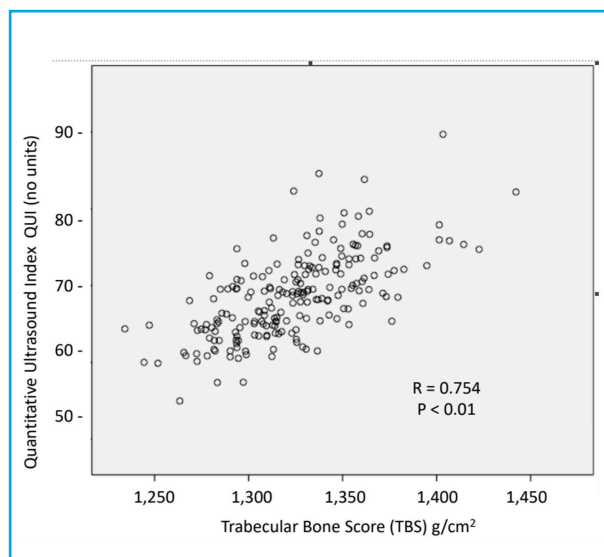


Figure 1. Correlation between QUI and TBS.

Table III. Biochemical and bone mineral metabolism parameters

	Patients	Controls	<i>p</i> value
Creatinin (mg/dL)	0.7 ± 0.4	0.9 ± 1.2	0.564
GFR (ml/m/m ²)	81.5 ± 12.3	83.6 ± 11.5	0.441
Calcium (mg/dL)	9.4 ± 0.6	9.5 ± 0.7	0.871
Phosphorus (mg/dL)	4.2 ± 0.8	4.3 ± 0.7	0.856
Corrected calcium (mg/dL)	9.4 ± 0.6	9.4 ± 0.7	0.267
Total proteins (g/L)	7.2 ± 0.9	7.3 ± 0.7	0.824
Osteocalcin (ng/mL)	38.9 ± 10.5	17.2 ± 16.8	0.015
P1NP (mg/dL)	32.1 ± 12.7	26.4 ± 18.6	0.07
Beta-crosslaps (CTX) (ng/mL)	0.62 ± 0.34	0.21 ± 0.23	0.001
TRAP (IU/L)	3.7 ± 2.4	1.8 ± 2.1	0.021
PTH (pg/mL)	62.5 ± 12.6	55.1 ± 14.6	0.276
25HCC (ng/mL)	21.6 ± 9.7	25.6 ± 12.5	0.001
Normal > 30 ng/mL	10 (9.6 %)	21 (20.2 %)	0.001
Insufficiency 20-30 ng/mL	46 (44.3 %)	44 (42.3 %)	
Deficiency < 20 ng/mL	48 (46.1 %)	39 (37.5 %)	

P1NP: procollagen type I aminoterminal; TRAP: tartrate-resistant acid phosphatase; PTH: parathyroid hormone; 25HCC: 25-hidroxicolecalciferol.

DISCUSSION

Aromatase inhibitors are a group of drugs used in the first line of treatment for breast cancer, especially those with positive hormone receptors (14,15). Their use has made it possible to significantly increase the survival of these patients, but they also have notable secondary effects. These include loss of bone mass (16) and increased risk of fragility fractures (14,15,17-21). Thus, the literature shows that in postmenopausal women AIs increase bone turnover and induce bone

loss at sites rich in trabecular bone at an average rate of 1-3 % per year which is at least 2-fold higher than bone loss seen in healthy, age-matched postmenopausal women (14,15,22). All of which results in a significantly higher fracture incidence regardless of the AI administered.

The time that the women have been taking AIs seems to be decisive both in the appearance of loss of bone mass and in the risk of suffering a fragility fracture (5,14,18,22,23). Our patients had been receiving an AIs

for a minimum of 3 years, as a criterion for inclusion in the study, and more than 25 % had been receiving the drug for 5 years. Almost 40 % of the patients in our study had suffered at least one fragility fracture at the time of evaluation and 46.3 % had osteoporosis densitometrically, with or without fragility fractures. Even so, less than half (43.2 %) had indicated a calcium and vitamin D supplement and less than 20 % of these same patients had prescribed a drug for the treatment of osteoporosis (17.3 %). We must highlight that of the 43.2 % who had indicated the calcium and vitamin D supplement, 30 % took it irregularly or did not take it at all. These data are unacceptable and force us to try to establish a work protocol in our environment so that all patients with breast cancer who receive treatment with AI are protocolized and undergo at least one bone densitometry at the start of treatment as has been reported (24,25) and indicating at least a calcium and vitamin D supplement. Moreover, the need to be monitored for bone mineral metabolism and receive follow-up as is done with other diseases, such as anti-coagulation with dicoumarinics.

Bone densitometry is the current standard-of-care screening tool for fracture risk is bone mineral density (BMD) by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and the most widely used technique (26,27). A decreased bone mineral density (BMD) is a strong risk factor for fractures, and measuring BMD by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is the gold standard tool for diagnosing osteoporosis. In patients receiving AI, the risk of suffering a fragility fracture has been associated with the loss of bone mineral density produced by this group of drugs (15,17).

Various studies have shown the loss of BMD associated with the use of AIs. In this sense, our patients have shown lower values of bone mineral density in all anatomical locations in which we have performed the determination of bone mass: lumbar spine, L2L4, femoral neck and total hip, compared to women in the control group.

Several studies using quantitative ultrasound (QUS) have generally found good correlation with DXA, prevalent vertebral fractures and risk of future fractures (28-31). QUS is able to predict incident fractures, independently from DXA, possibly by indicating more and different information on the physical properties of bone tissue (eg, structure and elasticity affect ultrasound transmission) that contribute to bone strength and are not recognized by DXA (29,32-35). We have found only two publications from the group of Catalano et al (36,37) relating the QUS to bone quality in patients receiving AI, measuring the QUS in the phalanges of the fingers and none in which the QUS in the calcaneus. Our results show that patients who have received AIs for a minimum of 3 years have an alteration in bone quality, determined by QUS in the calcaneus. The values of all the ultrasonographic parameters, SOS, BUA and QUI, are lower in the women of

the group treated with AIs compared to those of the control group, $p < 0.05$ in all cases. To complete the assessment of bone quality, we have done TBS measurements on our patients in the lumbar spine. TBS is a novel gray-level texture measurement based on standard DXA images which correlates with three-dimensional parameters of bone texture and that provides further information on bone strength additional to the standard BMD (38,39). Differently from BMD it may be less affected by spinal degenerative changes (40) and has been shown to be an independent indicator of increased fracture risk and its application improves the 10-year fracture risk prediction attained by FRAX[®] when considering that patients receiving AIs have a secondary cause of osteoporosis, the risk of fracture increases markedly, which possibly constitutes a better approximation to reality (18,41). In a study similar to ours carried out by Catalano et al. (36,37), they obtained a prevalence of patients who had a TBS with grade 2, between 1,350 and 1,200 greater than 60 % and grade 3, with a TBS < 1,200 of 10 %, similar to our results.

On the other hand, we have obtained a statistically significant correlation between QUI and TBS ($r = 0.754$, $p < 0.01$) as shown in figure 1. Both parameters have been shown to be good indicators of bone quality.

AIs have a marked antiestrogenic action and this produces, at the level of bone metabolism, an increase in bone remodeling at the expense, above all, of an increase in the activity of osteoclasts (15,17,20). This has been shown in our patients, since the group that received AIs for at least 3 years presented an increase in biochemical markers of bone remodeling, CTX and TRAP, as well as osteocalcin. In all cases, these are statistically significant differences. This would indicate a greater bone resorption that would lead to loss of quantity and deterioration of bone quality, which was confirmed by DXA as well as by TBS and QUS.

We determined vitamin D levels by measuring its metabolite 25-hydroxycholecalciferol (25HCC) and found that women affected by breast cancer who received AI had lower 25HCC levels than controls (21.6 ± 9.7 vs 25.6 ± 12.5 ng/mL, $p < 0.01$). Interestingly, less than 10 % of AI-treated women presented 25HCC levels considered optimal (> 30 ng/mL) (42), but this same fact was observed in 20.2 % of the women in the control group. This confirms that most of the women who were part of the study present vitamin D insufficiency as described in other patient groups or even in populations of healthy women (43,44). On the contrary, we did not obtain statistically significant differences in PTH values between both groups. Finally, we observe in table IV that when analyzing a multidimensional logistic regression model, the variables that had a statistically significant association with the presence of fragility fractures were the time they received AIs (each year of treatment doubled the risk of having a fracture) and in-

Table IV. Multidimensional logistic regression model of variables with independent association with the presence of fractures in women with breast cancer

Variable	p value	OR (95 % CI)
Time on treatment with AIs (per year)	0.001	2.021 (1.478; 2.794)
Beta-crosslaps (per ng/mL)	0.001	1.921 (1.470; 2.471)
25 (OHD) (per ng/mL)	0.01	0.347 (0.238; 0.507)
TBS (per g/cm ²)	0.04	0.619 (0.406; 0.941)

creased beta-crosslaps or CTX, a marker of bone destruction (8). A decrease in 25HCC levels and TBS values were also associated with the presence of fragility fractures. Our study has several limitations. First, its sample size is relatively small, with just over 100 cases in each group. This was due to the rigor with which we included the patients in each group: they had to have received AIs for at least 3 years without interruption, with the absence of other diseases that could affect the bone. Also, the control group had to be made up of women of similar age, height and weight without breast cancer, which limited the inclusion of controls. Another limitation is that we have collected all the aromatase inhibitors in a single group when differences in their effect on bone mineral metabolism have been described among them. Thus, Exemestane, having a certain androgenic effect, seems to induce a lower loss of bone mineral density (15). We have not been able to carry out an analysis of the different groups of drugs, because the number of patients included in each one would be very small, but it is a continuing line of research.

In conclusion, 38.4 % of women affected by breast cancer who received prolonged treatment with AIs had at least one fragility fracture, and 36.3 % had densitometric osteoporosis. Even so, less than half were prescribed calcium and vitamin D and less than 20 % received any medication for osteoporosis. In these patients, it is advisable to include in their study protocol the performance of a bone densitometry and indicate treatment from the moment they have had a fragility fracture or without them, when this risk is high.

REFERENCES

- De Santis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics. *Ca Cancer J Clin* 2011;61:409-18. DOI: 10.3322/caac.20134
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021;149(4):778-89. DOI: 10.1002/ijc.33588
- Agrawal S. Late effects of cancer treatment in breast cancer survivors. *South Asian J Cancer* 2014;3(2):112-5. DOI: 10.4103/2278-330X.130445
- Liu J, Curtis EM, Cooper C, Harvey NC. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest* 2019;42(10):1149-64. DOI: 10.1007/s40618-019-01041-6
- Shapiro CL. Osteoporosis: A long-term and late-effect of breast cancer treatments. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):1-17. DOI: 10.3390/cancers12113094
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-54. DOI: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354(23):2473-83. DOI: 10.1056/nejmra054415
- De La Piedra C, Traba M, Domínguez Cabrera C, Sosa-Henríquez M. Biochemical markers of bone resorption in the study of postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1997;265:225-34. DOI: 10.1016/s0009-8981(97)00131-9
- Domínguez Cabrera C, Sosa-Henríquez M, Traba M, Alvarez Villafañe E, De La Piedra C. Biochemical markers bone formation in the study of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998;8:147-51. DOI: 10.1007/bf02672511
- Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: Normative data and precision in the Spanish population. *Osteoporos Int* 2002;13(6):487-92. DOI: 10.1007/s001980200059
- Sosa M, Hernández D, Estévez S, Rodríguez M, Limiñana JM, Saavedra P, et al. The range of bone mineral density in healthy canarian women by dual X-ray absorptiometry radiography and quantitative computer tomography. *J Clin Densitom* 1998;4:385-93. DOI: 10.1385/jcd:1:4:385
- Cano A, del Pino del Montes J, Del Rio-Barquero L, Di Gregorio S, García Vadill J, et al. Valores referencia TBS en población sana española de ambos sexos. Proyecto SEIOMM-TBS. *Rev Osteoporos Metab Miner Metab* 2017;9(3):5-7.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310(20):2013-6. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
- Tenti S, Correale P, Chelieschi S, Fioravanti A, Pirtoli L. Aromatase inhibitors—induced musculoskeletal disorders: Current knowledge on clinical and molecular aspects. *Int J Mol Sci* 2020;21(16):1-38. DOI: 10.3390/ijms21165625
- Diana A, Carlino F, Giunta EF, Franzese E, Guerrera LP, Di Lauro V, et al. Cancer Treatment-Induced Bone Loss (CTIBL): State of the Art and Proper Management in Breast Cancer Patients on Endocrine Therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2021;22(5). DOI: 10.1007/s11864-021-00835-2
- Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andía J, Chappard D, El Maghraoui A, et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int* 2013;24(12):2929-53.
- Coleman RE, Body JJ, Gralow JR et al (2013) Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and as-

- sociated treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(SUPPL. 1). DOI: 10.1007/s00198-013-2530-3
18. Mariotti V, Page DB, Davydov O, Davydov O, Hans D, Hudis CA, et al. Assessing fracture risk in early stage breast cancer patients treated with aromatase-inhibitors: An enhanced screening approach incorporating trabecular bone score. *J Bone Oncol* 2016;32-7. DOI: 10.1016/j.jbo.2016.10.004
 19. Martínez P, Galve E, Arrazubi V, Sala MÁ, Fernández S, Pérez CE, et al. Impact of an osteoporosis specialized unit on bone health in breast cancer survivals treated with aromatase inhibitors. *Reumatol Clin* 2019;15(4):211-7. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.08.005
 20. Pant S, Shapiro CL. Aromatase inhibitor-associated bone loss: Clinical considerations. *Drugs* 2008;68(18):2591-600. DOI: 10.2165/0003495-200868180-00005
 21. Ramchand SK, Cheung YM, Grossmann M. Bone health in women with breast cancer. *Climacteric* 2019;22(6):589-95. DOI: 10.1080/13697137.2019.1580257
 22. Stratton J, Hu X, Soulos PR, Davidoff AJ, Pusztai L, Gross CP, et al. Bone density screening in postmenopausal women with early-stage breast cancer treated with aromatase inhibitors. *J Oncol Pract* 2017;13(5):e505-13. DOI: 10.1200/jop.2016.018341
 23. Zaman K, Thürlimann B, Huober J, Schönenberger A, Pagani O, Lüthi J, et al. Bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant letrozole, tamoxifen, or sequences of letrozole and tamoxifen in the BIG 1-98 study (SAKK 21/07). *Ann Oncol* 2012;23(6):1474-81. DOI: 10.1093/annonc/mdr448
 24. Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: A consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008;34(SUPPL. 1). DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.03.007
 25. Rizzoli R, Body JJ, De Censi A, Reginster JY, Piscitelli P, Brandi ML. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: An ESCEO position paper. *Osteoporos Int* 2012;23(11):2567-76. DOI: 10.1007/s00198-011-1870-0
 26. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* 1994;4(6):368-81. DOI: 10.1007/bf01622200
 27. Clynes MA, Westbury LD, Dennison EM, Kanis JA, Javaid MK, Harvey NC, et al. Bone densitometry worldwide: a global survey by the ISCD and IOF. *Osteoporos Int* 2020;31(9):1779-86. DOI: 10.1007/s00198-020-05435-8
 28. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Quantitative ultrasound and bone mineral density are equally strongly associated with risk factors for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16(2):406-16. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.2.406
 29. Glüer CC, Cummings S, Bauer DC, Stone K, Pressman A, Mathur A, et al. Osteoporosis: Association of recent fractures with Quantitative US findings. *Radiology* 1996;199:725-32. DOI: 10.1148/radiology.199.3.8637996
 30. Hans D, Durosier C, Kanis JA, Johansson H, Schott-Pethelaz AM, Krieg MA. Assessment of the 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone ultrasound: The EPISEM prospective cohort of 12,958 elderly women. *J Bone Miner Res* 2008;23(7):1045-51. DOI: 10.1359/jbmr.080229
 31. Maggi S, Noale M, Giannini S, Adami S, Defeo D, Isaia G, et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: The ESOP study. *Osteoporos Int* 2006;17(2):237-44. DOI: 10.1007/s00198-005-1985-2
 32. Glüer CC. Quantitative Ultrasound-It is time to focus research efforts. *Bone* 2007;40(1):9-13. DOI: 10.1016/j.bone.2006.07.014
 33. Hans D, Fuerst T, Lang T, Majumdar S, Lu Y, Genant HK, et al. How can we measure bone quality? *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11(3):495-515. DOI: 10.1016/s0950-3579(97)80017-9
 34. Wu C, Glüer C, Lu Y, Fuerst T, Hans D, Genant HK. Ultrasound characterization of bone demineralization. *Calcif Tissue Int* 1998;62(2):133-9. DOI: 10.1007/s002239900406
 35. Glüer CC (2008) A new quality of bone ultrasound research. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 55(7):1524-8. DOI: 10.1109/TUFFC.2008.828
 36. Catalano A, Gaudio A, Agostino RM, Morabito N, Bellone F, Lasco A. Trabecular bone score and quantitative ultrasound measurements in the assessment of bone health in breast cancer survivors assuming aromatase inhibitors. *J Endocrinol Invest* 2019;42(11):1337-43. DOI: 10.1007/s40618-019-01063-0
 37. Catalano A, Morabito N, Agostino RM, Basile G, Gaudio A, Atteritano M, et al. Bone health assessment by quantitative ultrasound and dual-energy x-ray absorptiometry in postmenopausal women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Menopause* 2017;24(1):85-91. DOI: 10.1097/gme.0000000000000722
 38. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 2015;78:216-24. DOI: 10.1016/j.bone.2015.05.016
 39. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int* 2013;24(3):991-8. DOI: 10.1007/s00198-012-2008-8
 40. Anderson KB, Holloway-Kew KL, Mohebbi M, Kotowicz MA, Hans D, Pasco JA. Is trabecular bone score less affected by degenerative-changes at the spine than lumbar spine BMD? *Arch Osteoporos* 2018;13(1). DOI: 10.1007/s11657-018-0544-3
 41. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi M-L, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice: A consensus report of a European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Working Group. *Bone* 2015;78:216-24. DOI: 10.1016/j.bone.2015.05.016
 42. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1151-4. DOI: 10.1007/s00198-010-1285-3
 43. Holroyd CR, Cooper C, Harvey NC. Vitamin D and the postmenopausal population. *Menopause Int* 2011;17(3):102-7. DOI: 10.1258/mi.2011.011025
 44. Quesada-Gomez JM, Diaz-Curiel M, Sosa-Henriquez M, Malouf-Sierra J, Nogues-Solan X, Gómez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:175-7. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.10.013

Artículo Especial

Diálogos entre investigadores básicos y clínicos: hipofosfatasa

Beatriz García Fontana¹, José A. Riancho²

¹Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA). Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Granada. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Santander

Resumen

La mayor parte de la fosfatasa alcalina (FA) sérica (más del 90 %) proviene del hígado y del hueso. Normalmente, la contribución de otros tejidos, como el intestino o el riñón es mucho menor, aunque la placenta es una fuente importante durante el embarazo. La elevación de la FA suele, por tanto, ser indicativa de enfermedad hepática u ósea.

El análisis de otras enzimas hepáticas, y en particular la GGT (elevada en caso de lesión hepática y normal en las enfermedades óseas), suele aclarar el origen. En caso de duda, se puede medir la isoforma ósea o hacer un perfil de todas las isoenzimas.

Palabras clave:

Fosfatasa
alcalina.
Biomarcador.
Hipofosfatasa.
ALPL. Genética.

Recibido: 31/05/2024 • Aceptado: 31/05/2024

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

García Fontana B, Riancho JA. Diálogos entre investigadores básicos y clínicos: hipofosfatasa. Rev Osteoporos Metab Miner 2024;16(2):56-60

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00046

Correspondencia:

Beatriz García Fontana (bgfontana@fibao.es) y
José A. Riancho (jose.riancho@unican.es)

FOSFATASA ALCALINA: BIOMARCADOR DE HIPOFOSFATASIA Y OTROS TRASTORNOS

La mayor parte de la fosfatasa alcalina (FA) sérica (más del 90 %) proviene del hígado y de los huesos. Normalmente, la contribución de otros tejidos, como el intestino o el riñón, es mucho menor, aunque la placenta es una fuente importante durante el embarazo. La elevación de la FA suele ser, por tanto, indicativa de enfermedad hepática u ósea. El análisis de otras enzimas hepáticas, y en particular de la γ -glutamilttransferasa (GGT) (elevada en caso de lesión hepática y normal en las enfermedades óseas), suele aclarar el origen. En caso de duda, puede medirse la isoforma ósea o hacer un perfil de todas las isoenzimas.

La disminución de la FA es un hallazgo transitorio frecuente en diversas enfermedades agudas. De forma más mantenida, puede verse en trastornos sistémicos diversos, como la celiaquía, el mieloma, la anemia grave (sobre todo por deficiencia de vitamina B₁₂) o diversas situaciones que cursan con la ralentización de la actividad osteoblástica, como el hipoparatiroidismo, el hipotiroidismo, el hipercortisolismo, algunas alteraciones esqueléticas asociadas a insuficiencia renal avanzada o el tratamiento con fármacos antirresortivos (bisfosfonatos o denosumab). Para ser activa, la molécula de la FA requiere la unión de algunos cofactores, por lo que el déficit de cationes como el zinc, el magnesio o el calcio puede asociarse también a una disminución de su actividad sérica (1).

Si se excluyen esas causas adquiridas, cabe pensar que la causa del descenso de la FA sea genética. Entre las enfermedades hereditarias que cursan con FA baja se encuentran la displasia cleidocraneal y la enfermedad de Wilson. Las alteraciones de las clavículas y del hígado, respectivamente, suelen permitir enfocar correctamente el diagnóstico de estos raros trastornos (Tabla I). Si los datos clínicos y analíticos no apoyan esos diagnósticos y tampoco se identifica una causa secundaria adquirida, cabe pensar que la FA sérica baja indique que el paciente padece una hipofosfatasa (HPP) en relación con una mutación en el gen *ALPL*, que codifica la FA no específica de tejido (FANET), que incluye las isoformas hepática y ósea. Estas isoformas, codificadas por el mismo gen, comparten la secuencia de aminoácidos, si bien difieren en algunas modificaciones postraduccionales, como el patrón de glicosilación.

Sin embargo, cuando se secuencian las regiones codificantes del gen *ALPL*, solo se observan variantes en alrededor del 60 % de los pacientes con FA baja (2). En los demás casos, la causa de la FA baja permanece oscura. Quizás esa disminución esté relacionada con otros cambios genómicos o epigenómicos o con variaciones postraduccionales de la proteína (3).

Un parámetro útil para confirmar la deficiencia de FA es la determinación de fosfato de piridoxal 5 (PLP) en plasma. Este constituye la principal forma circulante de vitamina B₆ y es hidrolizado por la FA, de manera que, cuando la actividad de la FA es deficiente, los niveles de PLP aumentan. Hay que tener en cuenta que los niveles de PLP dependen del aporte de vitamina B₆. Por tanto, pueden aumentar si el paciente está recibiendo suplementos vitamínicos. Al contrario, sus niveles pueden ser normales o incluso bajos, aunque el paciente tenga una deficiencia de FA, si presenta un déficit asociado de vitamina B₆ (4), de ahí que la determinación de PLP no sea un test diagnóstico perfecto; aun así, puede ser de mucha ayuda, en especial si no es posible secuenciar el gen *ALPL*.

Las variantes patogénicas del gen *ALPL* dan lugar a HPP, un trastorno con un espectro clínico variado. Las formas infantiles suelen ser graves con un cuadro florido de raquitismo, pues la FA es necesaria para la mineralización ósea. En adultos, las manifestaciones suelen ser mucho más leves. A menudo se manifiestan como fracturas de estrés, condrocalcinosis, tendinopatías o alteraciones dentarias (5,6). Algunos pacientes pueden estar totalmente asintomáticos, por lo que a veces es difícil separar los casos con manifestaciones leves de los que son simplemente "portadores asintomáticos" de la variante genética. Así, el diagnóstico de HPP re-

Tabla I. Causas de disminución persistente de la fosfatasa alcalina sérica

Adquiridas	
<i>Hormonales</i>	
Hipoparatiroidismo	
Hipotiroidismo	
Hipercortisolismo	
<i>Fármacos</i>	
Bisfosfonatos	
Denosumab	
Corticoides	
Clofibrato	
Vitamina D (intoxicación)	
<i>Nutricionales</i>	
Malnutrición global	
Deficiencias vitamínicas (C y B ₁₂)	
Deficiencias minerales (calcio, zinc y magnesio)	
<i>Otras enfermedades</i>	
Celiaquía	
Mieloma múltiple	
Insuficiencia renal avanzada	
Genéticas	
Hipofosfatasa	
Displasia cleidocraneal	
Enfermedad de Wilson	
Acrodermatitis enteropática	
Hemocromatosis	

quiere la integración de datos clínicos, bioquímicos y genéticos, como hemos revisado recientemente (3). En todo caso, se debe ser cuidadoso con el uso de antirresortivos (en particular, bisfosfonatos) en estos pacientes, pues se ha sugerido (aunque no se ha demostrado claramente) que pueden presentar un mayor riesgo de fracturas atípicas (7).

El tratamiento de los pacientes con HPP con manifestaciones moderadas, como ocurre generalmente en los casos de inicio en la edad adulta, es generalmente sintomático. Sin embargo, en los casos con manifestaciones graves, y en particular en niños y adolescentes, puede estar indicado el tratamiento de reemplazo enzimático con asfotasa alfa, una glicoproteína soluble de 726 aminoácidos obtenida por ingeniería celular que combina la parte activa de la FANET, el dominio Fc de la IgG1 humana y un dominio peptídico deca aspartato (8,9). Se han sugerido algunos criterios para su indicación en adultos (10), y algunos estudios con pequeños grupos de pacientes han ofrecido resultados prometedores (11), aunque su papel tras la finalización del crecimiento está menos establecido.

FOSFATASA ALCALINA E HIPOFOSFATASIA: MECANISMOS MOLECULARES

El gen *ALPL* codificante de FANET está localizado en el cromosoma 1p34-36 (12) y se expresa en diferentes tipos de tejidos, como los huesos, el hígado y el riñón (13). La FANET es una ectoenzima que se une a la membrana plasmática a través de una molécula de anclaje de glicosilfosfatidilinositol (GPI) (12). Su función principal es catalizar la hidrólisis de fosfomonoésteres (14), como el PLP, el pirofosfato inorgánico (PPi), el trifosfato de adenosina (ATP), el lipopolisacárido (LPS) difosforilado y la osteopontina fosforilada (p-OPN), con liberación de fosfato inorgánico (12,15-17). La FANET necesita dos iones Zn^{2+} y un ion Mg^{2+} para constituirse como homodímero (18) y desarrollar de forma correcta su función (19).

En cuanto a la genética de la HPP, se ha demostrado que el gen *ALPL* tiene una gran heterogeneidad alélica (12). Según las bases de datos de variantes de *ALPL* (<https://alplmutationdatabase.jku.at>) y *LOVD* (<https://databases.lovd>), se han descrito unas 500 variantes de pérdida de función del gen *ALPL* (20). Esta gran heterogeneidad alélica está relacionada con una expresión clínica de HPP muy variable (20,21), lo que ha dado lugar a la clasificación de la HPP en diferentes formas clínicas. Desde las más graves a las más leves: HPP perinatal letal, HPP del lactante, HPP infante-juvenil, HPP del adulto, odontohipofosfatasa y HPP prenatal benigna (22,23).

La HPP puede heredarse de manera autosómica dominante o recesiva. Los fenotipos clínicos más graves se

transmiten como un rasgo autosómico recesivo, mientras que las formas más leves pueden ser el resultado de una transmisión recesiva o dominante. Sin embargo, pueden encontrarse casos de HPP del adulto con mutación de sólo un alelo y fenotipo más grave. Estos casos podrían explicarse por la presencia de otras mutaciones intrónicas o en la secuencia reguladora o por la existencia de una mutación heterocigota que tenga un efecto negativo dominante (24,25). Esto puede llevar a una disminución de la actividad del monómero de tipo salvaje en el complejo enzimático heterodimérico, lo que modifica las propiedades estructurales y funcionales de la FANET. Aproximadamente el 13,4 % de los alelos identificados en pacientes con HPP tienen un efecto negativo dominante en la población europea (26). El examen del modelo tridimensional de FANET revela que la proteína consta de cinco áreas distintas: el sitio activo (que incluye los tres puntos de unión a metales), la zona de unión al homodímero, el dominio corona (implicado en funciones como la inhibición no competitiva, la estabilidad térmica, el comportamiento alostérico, la estabilidad del dímero y la unión al colágeno), el dominio de unión al calcio (cuya función aún no se comprende completamente) y la hélice alfa N-terminal (que contribuye a la estabilidad de la estructura dimerica). La mayoría de las mutaciones que han demostrado tener un efecto negativo dominante medible experimentalmente se encuentran en la región de unión al homodímero, el sitio activo y el dominio corona (20).

Como se ha descrito anteriormente, puede ser difícil la interpretación de los casos con la FA persistentemente baja sin identificación de variantes patogénicas en el gen *ALPL*. Cabe señalar que, además de las ya comentadas, existen otras situaciones menos comunes que también pueden disminuir la formación ósea y, por tanto, asociarse a niveles bajos de FA. Así, el hierro y la ferritina se han mostrado como potentes inhibidores de la osteogénesis, inhibiendo significativamente la actividad de la FA. Se piensa que la actividad ferroxidasa de la ferritina es el elemento central de esta inhibición (27). Por otra parte, existen otros factores implicados en la regulación de la FA, como el factor de transcripción *RUNX2* (28), así como otros factores reguladores de los niveles de Pi, como *PHOSPHO1* o *ENPP1*, que actúa como fosfatasa en ausencia de FANET (1). En este contexto, no puede excluirse la existencia de otros genes modificadores relacionados con el desarrollo de manifestaciones clínicas heterogéneas en los pacientes con niveles disminuidos de FA. Adicionalmente, las modificaciones epigenéticas podrían contribuir al grado de severidad de las manifestaciones clínicas en los pacientes con HPP. En esta línea, se ha demostrado que la metilación del ADN desempeña una función importante en la regulación de la expresión de *ALPL* (29). Asimismo, diferentes estilos de vida o comportamientos parecen tener un efecto directo en los niveles de FA. Así, la actividad física se ha relacionado directamente con el aumento de los niveles de FA (30,31).

Por lo tanto, para el estudio del fenotipo asociado a HPP, parecería razonable explorar el papel de estos factores reguladores, así como la contribución de factores externos, como el estilo de vida. En cualquier caso, en pacientes con clínica y bioquímica compatibles con HPP, sería interesante realizar la secuenciación completa del genoma para identificar posibles mutaciones en las regiones reguladoras o no codificantes del gen *ALPL*, así como posibles mutaciones en otros genes reguladores de la actividad FA. Además, sería conveniente realizar estudios funcionales que permitan la caracterización de cada variante genética para explorar la relación con fenotipos concretos con el objetivo de conocer con mayor certeza los posibles efectos de estas variantes en el paciente portador. Aunque es difícil establecer una correlación genotipo-fenotipo en pacientes con HPP, la correcta identificación de nuevas variantes y el estudio de su fenotipo permitiría mejorar el conocimiento de este trastorno metabólico, lo que permitiría un mejor manejo de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Liedtke D, Hofmann C, Jakob F, Klopocki E, Graser S. Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase-A Gatekeeper of Physiological Conditions in Health and a Modulator of Biological Environments in Disease. *Biomolecules* 2020;10(12):1648. DOI: 10.3390/biom10121648
- Riancho-Zarrabeitia L, García-Unzueta M, Tenorio JA, Gómez-Gerique JA, Ruiz Pérez VL, Heath KE, et al. Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults. *Eur J Intern Med* 2016;29:40-5. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.12.019
- Riancho JA. Diagnostic Approach to Patients with Low Serum Alkaline Phosphatase. *Calcif Tissue Int* 2023;112(3):289-96. DOI: 10.1007/s00223-022-01039-y
- Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, Mack KE, Bijanki VN, Ericson KL, et al. Hypophosphatasia: Vitamin B₆ status of affected children and adults. *Bone* 2022;154:116204. DOI: 10.1016/j.bone.2021.116204
- Bianchi ML, Bishop NJ, Guañabens N, Hofmann C, Jakob F, Roux C, et al. Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2020;31(8):1445-60. DOI: 10.1007/s00198-020-05345-9
- Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism* 2018;82:142-55.
- Rassie K, Dray M, Michigami T, Cundy T. Bisphosphonate Use and Fractures in Adults with Hypophosphatasia. *JBMR Plus* 2019;3(10):e10223. DOI: 10.1002/jbm4.10223
- Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, Fujita KP, Bishop N, Salman NJ, et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7-year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(2):93-105. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30307-3
- Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012;366(10):904-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1106173
- Khan AA, Josse R, Kannu P, Villeneuve J, Paul T, Van Uum S, et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int*. 2019;30(9):1713-22. DOI: 10.1007/s00198-019-04921-y
- Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti M, Moseley S, Denker AE, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* 2019;149-62. DOI: 10.1016/j.bone.2018.12.011
- Greenberg CR, Evans JA, McKendry-Smith S, Redekopp S, Haworth JC, Mulivor R, et al. Infantile hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers. *Am J Hum Genet* 1990;46(2):286-92.
- Millán JL, Fishman WH. Biology of human alkaline phosphatases with special reference to cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995;32(1):1-39. DOI: 10.3109/10408369509084680
- Schwartz JH, Lipmann F. Phosphate incorporation into alkaline phosphatase of *E. coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1961;47(12):1996-2005. DOI: 10.1073/pnas.47.12.1996
- Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016;98(4):398-416. DOI: 10.1007/s00223-015-0079-1
- Narisawa S, Yadav MC, Millán JL. In vivo overexpression of tissue-nonspecific alkaline phosphatase increases skeletal mineralization and affects the phosphorylation status of osteopontin. *J Bone Miner Res* 2013;28(7):1587-98. DOI: 10.1002/jbmr.1901
- Pettengill M, Matute JD, Tresenriter M, Hibbert J, Burgner D, Richmond P, et al. Human alkaline phosphatase dephosphorylates microbial products and is elevated in preterm neonates with a history of late-onset sepsis. *PLoS One* 2017;12(4):e0175936. DOI: 10.1371/journal.pone.0175936
- Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(4):233-46. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14
- Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline Phosphatase: An Overview. *Indian J Clin Biochem* 2014;29(3):269-78. DOI: 10.1007/s12291-013-0408-y
- Villa-Suárez JM, García-Fontana C, Andújar-Vera F, González-Salvatierra S, de Haro-Muñoz T, Contreras-Bolívar V, et al. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4303. DOI: 10.3390/ijms22094303
- Mornet E, Stura E, Lia-Baldini AS, Stigbrand T, Ménez A, Le Du MH. Structural Evidence for a Functional Role of Human Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase in Bone Mineralization. *J Biol Chem* 2001;276(33):31171-8. DOI: 10.1074/jbc.M102788200
- Fraser D. Hypophosphatasia. *Am J Med* 1957;22:730-46.
- Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015;75:229-39. DOI: 10.1016/j.bone.2015.02.02
- Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism* 2018;82:142-55. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.08.013
- Fauvert D, Brun-Heath I, Lia-Baldini A-S, Bellazi L, Taillandier A, Serre J-L, et al. Mild forms of hypophosphatasia mostly result from dominant negative effect of severe alleles or from compound heterozygosity for severe and moderate alleles. *BMC Med Genet* 2009;10:51. DOI: 10.1186/1471-2350-10-51
- Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A Molecular-Based Estimation of the Prevalence of Hypophosphatasia in the European Population. *Ann Hum Genet* 2011;75:439-45.

27. Zarjou A, Jeney V, Arosio P, Poli M, Zavaczki E, Balla G, et al. Ferritin ferroxidase activity: a potent inhibitor of osteogenesis. *J Bone Miner Res* 2010;25(1):164-72. DOI: 10.1359/jbmr.091002
28. Otto F, Thornell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, et al. *Cbfa1*, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell* 1997;89(5):765-71. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80259-7
29. Delgado-Calle J, Sañudo C, Sánchez-Verde L, García-Renedo RJ, Arozamena J, Riancho JA. Epigenetic regulation of alkaline phosphatase in human cells of the osteoblastic lineage. *Bone* 2011;49(4):830-8. DOI: 10.1016/j.bone.2011.06.006
30. Kish K, Mezil Y, Ward WE, Klentrou P, Falk B. Effects of plyometric exercise session on markers of bone turnover in boys and young men. *Eur J Appl Physiol* 2015;115(10):2115-24. DOI: 10.1007/s00421-015-3191-z
31. Marędziak M, Śmieszek A, Chrzęstek K, Basinska K, Marycz K. Physical Activity Increases the Total Number of Bone-Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells, Enhances Their Osteogenic Potential, and Inhibits Their Adipogenic Properties. *Stem Cells Int* 2015;2015:379093. DOI: 10.1155/2015/379093

Nota Clínica

Desafíos en el diagnóstico y tratamiento de los tumores pardos: características clínico-radiológicas en una serie de casos y revisión de la literatura

Jorge Hernández Guevara¹, Germán Salcedo Rodríguez², Andrés Felipe Varela², Lina Micolta Córdoba³, Elizabeth Marulanda Ibarra⁴, Daniel Felipe Kafury⁵

¹Servicio de Ortopedia y Traumatología. Universidad del Valle. Santiago de Cali, Colombia. ²Servicio de Ortopedia y Traumatología. Unidad de Ortopedia Oncológica. Fundación Valle del Lili. Santiago de Cali, Colombia. ³Servicio de Geriátrica. Universidad del Valle. Santiago de Cali, Colombia. ⁴Servicio de Anestesiología. Universidad Nacional. Bogotá, Colombia. ⁵Escuela de Medicina. Universidad Icesi. Santiago de Cali, Colombia

Resumen

Introducción: los tumores pardos son el resultado de la alteración del metabolismo óseo debido al hiperparatiroidismo primario, secundario o terciario. Su relevancia recae en el aumento del riesgo de fracturas patológicas, dolor, incapacidad y limitación funcional que pueden producir.

Casos clínicos y discusión: se realiza un reporte tipo serie casos constituida por 3 pacientes con hiperparatiroidismo secundario por enfermedad renal crónica (ERC) sin diagnóstico ni tratamiento que sufrieron fracturas patológicas presentadas en un hospital de referencia del suroccidente colombiano; se exponen las características clínicas, radiológicas y quirúrgicas. Del mismo modo, se realiza una revisión crítica de la literatura en relación al hiperparatiroidismo secundario por ERC con el fin de resaltar la importancia de la sospecha diagnóstica, pues cerca de 1 de cada 3 pacientes con ERC en estadios avanzados desarrollarán hiperparatiroidismo secundario y esto conlleva un alto riesgo de fracturas patológicas asociadas con toda la morbilidad que implican.

Palabras clave:

Tumores pardos. Osteítis fibrosa quística. Hiperparatiroidismo secundario. Fracturas patológicas.

Recibido: 19/05/2024 • Aceptado: 16/08/2024

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Hernández Guevara J, Salcedo Rodríguez G, Felipe Varela A, Micolta Córdoba L, Marulanda Ibarra E, Kafury DF. Desafíos en el diagnóstico y tratamiento de los tumores pardos: características clínico-radiológicas en una serie de casos y revisión de la literatura. Rev Osteoporos Metab Miner 2024;16(2):61-66

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00043

Correspondencia:

Daniel Felipe Kafury. Escuela de Medicina. Universidad Icesi. Calle 18 #122-135. Cali 760032, Colombia
e-mail: danielkafury123@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores pardos son el resultado de un exceso de actividad osteoclástica y consisten en acumulaciones de osteoclastos y células gigantes en el seno de tejido fibroso. Este fenómeno es el resultado de una enfermedad ósea metabólica desencadenada por el hiperparatiroidismo (HPT) primario, secundario o terciario (1).

Se podría considerar una entidad clínica enigmática e infrecuente gracias a los avances en el diagnóstico de la ERC y el hiperparatiroidismo tras el inicio del siglo XXI. Del mismo modo, su diagnóstico temprano es raro dado que no existen protocolos para su búsqueda en los pacientes con ERC (2). La asociación directa entre el hiperparatiroidismo y la enfermedad del metabolismo óseo se remonta al año 1925 cuando Mandl realizó la primera paratiroidectomía descrita en la literatura y demostró mejoría de las lesiones óseas en pacientes con osteítis fibrosa quística, enfermedad de la cual los tumores pardos constituyen una manifestación severa y localizada (1,3).

Las tasas de incidencia se describen mayores en hombres con una relación 3:1 respecto a las mujeres y es superior en pacientes mayores a 50 años (4). Pueden ocurrir en cualquier lugar, pero son más comunes en los huesos faciales, costillas, la clavículas, pelvis y fémur (5).

Clínicamente, en su mayoría, son asintomáticos pero pueden causar edema, sensación de masa, incluso dolor, en especial, cuando se asocia a fracturas patológicas. Dependiendo de su ubicación pueden generar dolor radicular o incluso se han descrito casos de síndrome de cauda equina y paraparesia (6,7).

El eje principal del tratamiento implica identificar y abordar la causa subyacente de hiperparatiroidismo, mediante resección quirúrgica o manejo farmacológico dirigido a restablecer el funcionamiento de las glándulas paratiroides responsables de la producción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) (8). Aquellos casos en que los tumores pardos causan fracturas patológicas, habitualmente es necesaria una intervención quirúrgica para estabilizar el hueso afectado.

Dada la singularidad de los tumores pardos, su importancia clínica es notable. Esta serie de casos presenta tres casos de tumores pardos asociados a hiperparatiroidismo secundario por enfermedad renal crónica, donde, en dos de ellos, la manifestación clínica inicial del hiperparatiroidismo fue la presencia de fractura patológica; el otro caso consiste en un paciente que acude sin fracturas pero con dolor en extremidad inferior, se toma tomografía que evi-

dencia lesión osteolítica y posteriormente sufre fractura patológica asociada; estos casos fueron atendidos en un hospital de referencia del suroccidente colombiano en el 2023.

CASOS CLÍNICOS

De los pacientes incluidos en esta serie, se cumplieron los siguientes criterios:

1. Documentación clínica de hiperparatiroidismo.
2. Documentación de la presencia de tumores pardos, excluyendo que la presencia de estas lesiones fuera secundaria a metástasis óseas.
3. Presencia de fractura patológica asociada.

CASO CLÍNICO 1

Varón de 39 años de edad, con antecedentes de enfermedad renal crónica de 10 años de evolución secundaria a poliquistosis renal, en terapia renal sustitutiva desde 9 años antes en esquema de 3 veces por semana, en controles con nefrología cada 4 meses. Sin embargo, refiere difícil acceso debido a domicilio lejano y condiciones socioeconómicas. Adicionalmente antecedente de hipertensión arterial, fractura de cadera izquierda desde 15 años antes secundaria a traumatismo de alto impacto por accidente de tránsito que fue intervenida quirúrgicamente con clavo cefalomedular corto.

Sufre caída desde su propia altura, con trauma directo en hemipelvis y pierna izquierda, con posterior imposibilidad para la bipedestación, dolor en muslo izquierdo y deformidad. Al ingreso se realizó un perfil bioquímico donde se detectó hipercalcemia y PTH marcadamente elevada (2306 pg/ml).

A parte del material de osteosíntesis de la fractura previa, la radiografía de fémur evidenció una gran lesión osteolítica en tercio medio y distal con fractura diafisaria del tercio distal del fémur izquierdo cabalgada (Fig. 1). Dados los antecedentes se sospechó un tumor pardo y se realizó una gammagrafía ósea que evidenció hipercaptación en calota, mandíbula, esqueleto axial y apendicular, con ausencia de la visualización de siluetas renales, con lesiones líticas en fémur izquierdo y tibia derecha con fractura patológica asociada en fémur izquierdo.

Se realiza reducción abierta con fijación interna de la fractura (Fig. 1). Durante la intervención se toman biopsias que confirman el diagnóstico. Posteriormente, se realizó paratiroidectomía. Sin embargo, el paciente desarrolló un síndrome de hueso hambriento con resultado fatal.

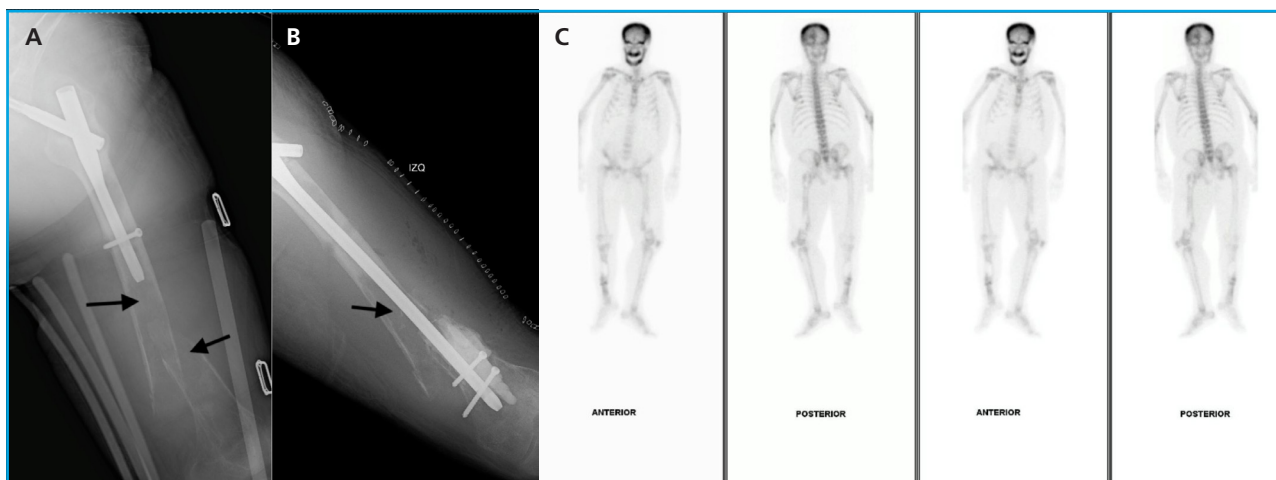


Figura 1. A. Radiografía simple de fémur izquierdo en proyección anteroposterior que muestra fractura diafisaria y lesiones osteolíticas en la zona de fractura. B. Radiografía simple de fémur posquirúrgico. C. Gammagrafía ósea realizada con tecnecio que muestra hipercaptación en calota, mandíbula, esqueleto axial y apendicular.

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 66 años de edad con antecedente de enfermedad renal crónica de 15 años de evolución secundaria a nefropatía diabética, en terapia de reemplazo renal desde 10 años antes. Adicionalmente hipertensión arterial, dislipidemia, osteopenia, dependencia moderada para sus actividades de la vida diaria (índice de Barthel 65 puntos, escala de Lawton y Brody 6 puntos) secundaria a secuelas de caída desde 5 años antes con trauma en hemicuerpo izquierdo. Sin embargo refiere no consultar al hospital por dificultades socioeconómicas. Comentan que después de 1 año de postración pudo retomar paulatinamente la marcha con caminador.

Sufre caída desde su propia altura con trauma en hemicuerpo derecho, con posterior dolor en región inguinal derecho, imposibilidad para la bipedestación y movilización del miembro inferior derecho.

Ingresa en el servicio de urgencias con acortamiento de 2 cm del miembro inferior derecho con respecto al contralateral, actitud en rotación externa del miembro afectado, por lo que se solicita radiografía anteroposterior de pelvis, que evidencia fractura inveterada en fémur izquierdo sin tratamiento con signos de formación de callo óseo y deformidad en varo, fractura intracapsular transcervical de cadera derecha Garden III con lesión osteolítica en trocánter mayor de fémur izquierdo (Fig. 2A). Posteriormente, dada la lesión osteolítica, se toma tomografía contrastada de cadera que evidencia la fractura con formación de callo óseo de la cadera izquierda y la fractura transcervical de cadera derecha previamente descrita (Fig. 2A). Dados los antecedentes se solicitan exámenes paraclínicos de extensión con hallazgo de PTH en 1560 pg/mg.

Por lo anterior, se interconsulta con el servicio de Ortopedia Oncológica. Debido a la presencia de lesiones osteolíticas que conllevan riesgo de fracturas patológicas y dada la edad de la paciente, se determinó artroplastia total bilateral de cadera. Sin embargo, dado el riesgo quirúrgico y las múltiples comorbilidades, se decidió realizar en un primer tiempo artroplastia de cadera derecha. En el posquirúrgico, con dolor en cadera contralateral, se ordena radiografía donde se evidencia prótesis en cadera derecha bien posicionada y refractura transcervical de cadera izquierda asociada a lesión osteolítica en la metáfisis proximal ipsilateral previamente no evidenciada (Fig. 2B). Se realiza a artroplastia de cadera izquierda sin complicaciones (Fig. 2B).

La histología del estudio anatomopatológico de las cabezas femorales fue compatible con osteodistrofia renal y confirmó la presencia de tumores pardos. Al cuarto día de la intervención, la paciente comienza con dolor intenso en rodilla izquierda sin trauma asociado, por lo que se toma radiografía de fémur, evidenciando fractura de la metáfisis distal de fémur ipsilateral (Fig. 2B). Se ordena radiografía de rodilla izquierda que evidencia lesión osteolítica de la metáfisis distal del fémur izquierdo con fractura patológica asociada (Fig. 2B), la tomografía de rodilla izquierda evidencia múltiples lesiones líticas en la metáfisis y diáfisis femoral distal (Fig. 2B).

Se prioriza el manejo de la patología de base por lo que se valora en conjunto con endocrinología y cirugía de cabeza y cuello quienes consideran que es candidata a paratiroidectomía, sin embargo, la paciente se niega a su tratamiento quirúrgico y firma alta voluntaria.



Figura 2. Panel A superior: radiografía simple anteroposterior de pelvis. Fractura inveterada en fémur izquierdo y signos de formación de callo óseo con deformidad en varo. Fractura intracapsular transcervical de cadera derecha Garden III con lesión osteolítica en trocánter mayor de fémur izquierdo. Panel A inferior: tomografía axial de cadera. Corte transversal. Panel B (superior izquierdo): radiografía simple de pelvis con reemplazo total de cadera derecha. Refractura transcervical de cadera izquierda. Panel B (superior derecho): reemplazo bilateral de cadera. Panel B (inferior izquierdo): radiografía simple lateral de rodilla con lesiones líticas. Panel B (inferior derecho): imagen de corte transversal de una tomografía axial de rodilla.

CASO CLÍNICO 3

Paciente femenina de 33 años de edad con diagnóstico de enfermedad renal crónica de 8 años de evolución secundaria a nefropatía lúpica, en terapia de reemplazo renal desde 4 años antes, con última crisis lúpica 5 meses antes de la presentación del cuadro clínico.

Acude a consulta externa de ortopedia por un cuadro clínico de 4 meses de evolución consistente en dolor persistente en región proximal del muslo derecho, con aumento de volumen en comparación al contralateral, sin embargo sin limitación en arcos de movilidad pasiva ni activa. Se ordena tomografía de cadera comparativa que evidencia lesión osteolítica del fémur proximal derecho (Fig. 3), con alta sospecha de hiper-

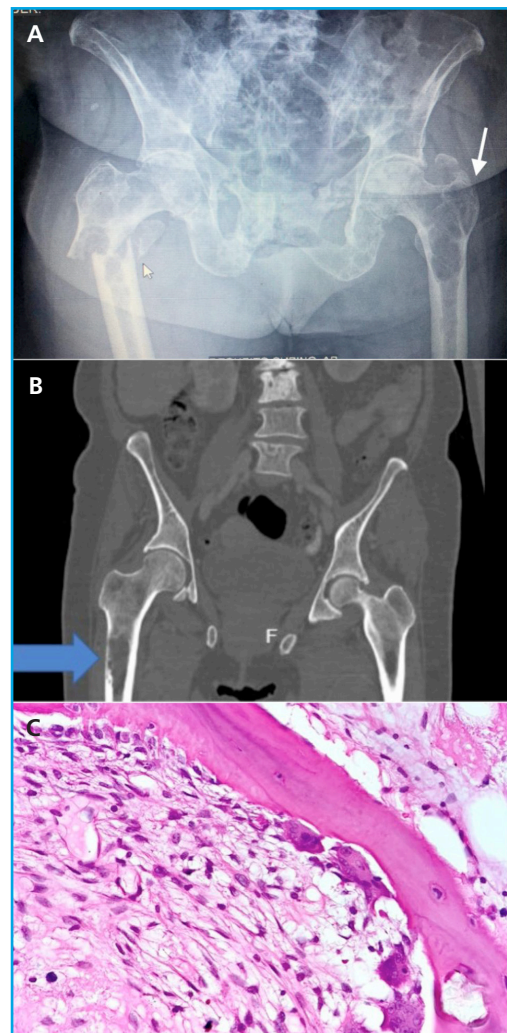


Figura 3. A. Radiografía simple anteroposterior de pelvis con fractura subtrocantérica de fémur derecho y lesión osteolítica en el trocánter mayor de fémur contralateral. B. Tomografía de cadera comparativa con imagen de lesión osteolítica del fémur proximal derecho. C. Corte histológico de hueso de cadera con tinción de hematoxilina eosina compatible con osteodistrofia renal.

paratiroidismo secundario a enfermedad renal crónica dados los antecedentes. Sin embargo, debido a la edad del paciente y el bajo riesgo de fracturas patológicas calculado por extrapolación de la escala de Mirels (utilizada originalmente para metástasis óseas) se consideró inicialmente sin indicación quirúrgica.

Sin embargo, dado que la condición socioeconómica de la paciente le impedía el seguimiento periódico, se decidió su ingreso por urgencias, siendo valorada por Nefrología y Cirugía de Cabeza y Cuello, quienes indican paratiroidectomía. En la espera del procedimiento, 30 días después, la paciente sufre caída de su propia altura con trauma en cadera derecha. Se toma nueva radiografía que evidencia fractura subtrocantérica de fémur derecho y lesión osteolítica en el trocánter mayor de fémur contralateral (Fig. 3).

Se ingresa por urgencias y al día siguiente es llevada a reducción abierta + fijación interna de la fractura de cadera, se toman biopsias con resultado de osteodistrofia renal confirmando la sospecha diagnóstica de tumor pardo (Fig. 3). Posteriormente fue llevada a paratiroidectomía para el control de patología de base; como complicación sufrió lesión del nervio laríngeo recurrente con parálisis bilateral de las cuerdas vocales con requerimiento de traqueostomía.

DISCUSIÓN

Los tumores pardos constituyen una manifestación severa y localizada de la osteítis fibrosa quística (OFC). Son el resultado de niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH) que conlleva un aumento de la tasa de reabsorción ósea. Dicho hueso es reemplazado por tejido fibroso y los espacios vasculares llenos de macrófagos cargados de hemosiderina, lo que le da a la lesión su característico color marrón (2,9).

La causa de estos tumores es el hiperparatiroidismo, que se puede clasificar como primario cuando se debe a hiperactividad de una o más glándulas paratiroides, lo cual a menudo se explica por un tumor benigno (adenoma) o hiperplasia glandular; secundario cuando ocurre en respuesta a enfermedad renal crónica (ERC) o deficiencia de vitamina D (debido a una absorción reducida de calcio que conduce a un aumento de la secreción de PTH) y terciario cuando se desarrolla en pacientes con hiperparatiroidismo secundario de larga evolución, caracterizado por una hipersecreción autónoma de PTH incluso después de la corrección de la causa subyacente (10).

Hay varios factores de riesgo asociados con un mayor riesgo de desarrollar estas afecciones, incluida la edad, el sexo, las comorbilidades y ciertos medicamentos. Epidemiológicamente son más frecuentes en pacientes de edad avanzada, especialmente en mayores de 50 años, con una incidencia máxima en la sexta y séptima décadas de la vida, esto puede ser explicado por el

deterioro de la función renal relacionado con la edad, que impacta integralmente todas las funciones del riñón, entre ellas, la capacidad para regular el metabolismo del calcio y el fósforo (11).

En un estudio Jat y cols. (2016) afirmaron que la prevalencia de OFC en la ERC era del 32 %. Algunos estudios han sugerido que la producción de PTH y otros factores, como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la producción de citoquinas y el aumento de la expresión del factor de crecimiento, pueden desempeñar un papel en la patogénesis de estas afecciones (12).

La biopsia con aguja gruesa es el estándar de oro para el diagnóstico de los tumores pardos, donde lo característico, histológicamente, es encontrar osteoclastos agrupados sobre un fondo fibrótico hemorrágico (13). El diagnóstico es relevante dado que sus diagnósticos diferenciales incluyen el tumor de células gigantes, el granuloma reparador de células gigantes o el quiste óseo aneurismático y cada uno tiene un pronóstico y un esquema de tratamiento diferente (13).

Siempre se debe establecer la etiología del hiperparatiroidismo para definir el mejor plan terapéutico. La paratiroidectomía se postula como el estándar de oro para el control en casos primarios. Sin embargo, la hipocalcemia es una complicación común en el posquirúrgico. En ocasiones esta se presenta de forma rápida, profunda y prolongada (> 4 días) asociada a hipofosfatemia e hipomagnesemia, dicha presentación, se denomina síndrome del hueso hambriento (14).

Como alternativa para reducir la incidencia de síndrome de hueso hambriento posparatiroidectomía, se ha postulado el uso de bifosfonatos previo a la intervención quirúrgica. Dicha intervención parece reducir el remodelado óseo y genera una atenuación de la hipocalcemia. Se han realizado estudios descriptivos observacionales con ácido zoledrónico intravenoso preoperatorio y se ha demostrado que reduce significativamente la necesidad de terapia con calcio intravenoso y la duración de la estancia hospitalaria posoperatoria, por lo que parece una opción prometedora para reducir la tasa de síndrome del hueso hambriento en pacientes con hiperparatiroidismo primario (14). Adicionalmente Pal y cols. en 2021 realizaron un metaanálisis de estudios descriptivos observacionales, encontró que el ácido zoledrónico prequirúrgico puede ser una opción viable y costo-efectiva para reducir el síndrome de hueso hambriento en pacientes con hiperparatiroidismo primario pudiendo reducir en hasta el 88 % el riesgo de síndrome del hueso hambriento (15).

Sin embargo, dado que el objetivo de este artículo son los pacientes con hiperparatiroidismo secundario por enfermedad renal crónica, se recuerda que el ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con esta patología. Se postula que el uso de denosumab en dosis única prequirúrgico puede ser una gran alternativa, sin embargo falta profundizar y la realización de más estudios al respecto (15).

En el presente artículo se presentaron tres casos documentados durante el año 2023 en un hospital de referencia del suroccidente colombiano donde, en dos de ellos, la presentación cardinal que llevó al diagnóstico de hiperparatiroidismo fue la presencia de fractura patológica y otro en donde se evidencia la lesión osteolítica durante el seguimiento clínico y que, a la espera de la paratiroidectomía, sufre una fractura patológica. El objetivo es recordar la importancia de esta patología, reconocer que hay países en donde el seguimiento de los pacientes con ERC no se hace exclusivamente por el nefrólogo por cuestiones socioeconómicas, lo que implica a todo un grupo de médicos de Atención Primaria. Se recalca la importancia de la evaluación sistemática de las imágenes diagnósticas y la sospecha de tumores pardos ante el paciente que acuda con patología osteomuscular con antecedente de enfermedad renal crónica para de esta manera aumentar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del hiperparatiroidismo en etapas tempranas para reducir la incidencia de fracturas patológicas y la morbilidad asociada.

CONCLUSIONES

Los tumores pardos son una manifestación clínica poco frecuente del hiperparatiroidismo prolongado. A pesar de sus potenciales consecuencias esta entidad es poco conocida debido a su prevalencia inusual y variabilidad clínica, por lo cual se sugiere en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica estudiar la presencia de alteraciones óseas asociadas. El manejo debe ser encabezado por el nefrólogo, sin embargo, en países en vías de desarrollo la disponibilidad de los especialistas es limitada, por lo que se considera importante sensibilizar a los médicos de Atención Primaria en la búsqueda exhaustiva de esta entidad en población de riesgo.

El tratamiento implica controlar la causa subyacente mediante paratiroidectomía, aunque este procedimiento conlleva riesgos elevados, incluido el riesgo de desarrollar síndrome de hueso hambriento. Se ha descrito el uso de bifosfonatos en el perioperatorio, sin embargo la evidencia es limitada y la mayoría centrada en hiperparatiroidismo primario, por lo que esperamos que este artículo permita futuras investigaciones al respecto, en especial, el estudio de medicamentos avalados para pacientes con enfermedad renal crónica.

BIBLIOGRAFÍA

- Flores R, Lopes J, Caridade S. Secondary hyperparathyroidism presenting as a brown tumor: A case report and review of the literature. *Cureus* 2023;15(1):e33820. DOI: 10.7759/cureus.33820
- Demay MB, Rosenthal DI, Deshpande V. Case 16-2008. *N Eng J Med*. 2008;358(21):2266-74. DOI: 10.1056/NEJMcp0802020
- Niederle BE, Schmidt G, Organ CH, Niederle B, Albert J and His Surgeon: A historical reevaluation of the first parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2006;202(1):181-90. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.036
- Messina L, Garipoli A, Giordano FM, Ferrari U, Grippo R, Sarli M, et al. A patient with multiple brown tumors due to secondary hyperparathyroidism: A case report. *Radiol Case Rep* 2021;16(9):2482-6. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.06.015
- Selvi F, Cakarar S, Tanakol R, Guler S, Keskin C. Brown tumour of the maxilla and mandible: a rare complication of tertiary hyperparathyroidism. *Dentomaxillofacial Radiology* 2009;38(1):53-8. DOI: 10.1259/dmfr/81694583
- Kampschreur LM, Hoogeveen EK, op den Akker JW, Beutler JJ, Beems T, Dorresteyn LDA, et al. A haemodialysis patient with back pain: brown tumour as a cause of spinal cord compression under cinacalcet therapy. *Clin Kidney J* 2010;3(3):291-5. DOI: 10.1093/ndtplus/sfq052
- Messina L, Garipoli A, Giordano FM, Ferrari U, Grippo R, Sarli M, et al. A patient with multiple brown tumors due to secondary hyperparathyroidism: A case report. *Radiol Case Rep* 2021;16(9):2482-6. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.06.015
- Bellorin-Font E, Vasquez-Rios G, Martin KJ. Controversies in the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep* 2019;17(5):333-42. DOI: 10.1007/s11914-019-00533-x
- Kalathas T, Kalatha T, Bouloukas E. Brown tumors; a possible pitfall in diagnosing metastatic disease. *Hell J Nucl Med* 2010;13(1):15-7.
- Seyedzadeh A, Tohidi MR, Golmohamadi S, Omrani HR, Seyedzadeh MS, Amiri S, et al. Prevalence of renal osteodystrophy and its related factors among end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis: report from Imam Reza Referral hospital of medical university of Kermanshah, Iran. *Oman Med J* 2022;37(1):e335-e335. DOI: 10.5001/omj.2021.120
- Jervis L, James M, Howe W, Richards S. Osteolytic lesions: osteitis fibrosa cystica in the setting of severe primary hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017220603. DOI: 10.1136/bcr-2017-220603
- Jat JA, Mal P, Kumar D. Renal osteodystrophy in end stage renal failure patients on maintenance haemodialysis. *J Clin Exp Nephrol* 2016;1:25. DOI: 10.21767/2472-5056.100025
- Misiorowski W, Czajka-Oraniec I, Kochman M, Zgliczyński W, Bilezikian JP. Osteitis fibrosa cystica—a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2017;58(2):380-5. DOI: 10.1007/s12020-017-1414-2
- Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2013;168(3):R45-53. DOI: 10.1530/EJE-12-0528
- Pal R, Gautam A, Bhadada SK. Role of bisphosphonates in the prevention of postoperative hungry bone syndrome in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis and need for randomized controlled trials. *Drug Res* 2021;71(02):108-9. DOI: 10.1055/a-1325-0351

Nota Clínica

Osteonecrosis bilateral del conducto auditivo externo en paciente en tratamiento con bifosfonatos

Álex García Tellado¹, Aida Veiga-Alonso², Javier García Poza³, José Manuel Olmos Martínez¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander. ²Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander. ³Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

Resumen

Introducción: la osteonecrosis del canal auditivo externo (OCAE) es una complicación esquelética infrecuente y poco conocida del tratamiento con antirresortivos.

Caso clínico: presentamos el caso de una mujer de 57 años con osteoporosis, tratada durante cuatro años con alendronato, que fue remitida al otorrinolaringólogo para la extracción de un tapón de cerumen en el oído izquierdo. En la otoscopia se evidenciaron zonas ulceradas e indoloras en el suelo de ambos conductos auditivos externos, compatibles con osteonecrosis.

Discusión: a pesar de que la OCAE es una complicación esquelética poco común por el uso de antirresortivos, el desarrollo de síntomas localizados en el oído debe alertar a los médicos sobre esta rara entidad clínica, que deben solicitar una valoración otorrinolaringológica que permita realizar un diagnóstico y un tratamiento precoces.

Palabras clave:

Bifosfonatos.
Osteonecrosis del conducto auditivo externo.

Recibido: 13/06/2024 • Aceptado: 30/06/2024

Consideraciones éticas: se obtuvo consentimiento informado del paciente para la publicación del caso.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

García Tellado Á, Veiga-Alonso A, García Poza J, Olmos Martínez JM. Osteonecrosis bilateral del conducto auditivo externo en paciente en tratamiento con bifosfonatos. Rev Osteoporos Metab Miner 2024;16(2):67-70

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00047

Correspondencia:

Álex García Tellado. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. de Valdecilla, s/n. 39008 Santander
e-mail: agt1695@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) es una complicación rara (1/1500-1/100 000 pacientes y año), pero bien conocida, en pacientes tratados con bifosfonatos orales por osteoporosis (1). Su desarrollo guarda relación con el estado de salud bucal, los traumatismos dentales provocados por la manipulación dentoalveolar y probablemente también por la disminución del recambio óseo y el posible efecto antiangiogénico de los bifosfonatos. Sin embargo, la osteonecrosis del conducto auditivo externo (OCAE) es un hallazgo también muy raro, pero poco conocido, del tratamiento con estos fármacos (2). En 2017, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido reconoció este trastorno como una complicación relacionada con los bifosfonatos y el denosumab, pero todavía hay muy poca conciencia o conocimiento sobre la OCAE entre los profesionales de la salud (3). Por ello, describimos el caso de una mujer de 57 años con osteoporosis que recibió tratamiento durante cuatro años con alendronato, y que desarrolló una osteonecrosis bilateral del conducto auditivo externo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años que fue remitida a nuestras consultas por sufrir una fractura vertebral después de caerse cuando bajaba por unas escaleras. Fumaba unos 20 cigarrillos al día y bebía alrededor de 40 g diarios de alcohol. Tenía antecedentes de asma bronquial desde la infancia, síndrome adaptativo, menopausia precoz no quirúrgica a los 42 años y fractura traumática de la meseta tibial y del peroné distal derechos. En ese momento, se encontraba en tratamiento con duloxetina,

mirtazapina y broncodilatadores inhalados (beclometasona/formoterol/glicopirronio).

En la exploración física destacaba un IMC de 17,1 kg/m² con una ligera cifosis dorsal, sin otros datos relevantes. El hemograma completo, la VSG, la bioquímica rutinaria, incluida la calcemia, la fosfatemia y la magnesemia, el proteinograma, la TSH y el elemental y el sedimento de orina fueron normales. Los niveles 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) estaban disminuidos (5 ng/ml) y los de PTH, ligeramente aumentados (66 pg/ml; rango normal [N]: 15-65 pg/ml), mientras que el propéptido amino terminal del procolágeno de tipo 1 (P1NP) estaba ligeramente aumentado (90,3 ng/ml; N: 22-60 ng/ml) y el telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo 1 (CTX) se encontraba en el rango alto de la normalidad (0,400 ng/ml; N: 0,132-0,410 ng/ml).

En los estudios de imagen (radiografía dorsolumbar y TC lumbosacra) se apreció la existencia de una fractura aguda de L3 (pérdida de altura del platillo superior inferior al 25 %) y crónica de L1 (pérdida de altura del 30 %). La densitometría ósea puso de manifiesto valores compatibles con osteopenia en la columna lumbar (T-2,0) y cadera total (T-2,2) y con osteoporosis en cuello femoral (T-2,5), así como un índice trabecular óseo degradado (TBS: 1,024). Por ello, se inició tratamiento con alendronato y calcifediol, que fue bien tolerado.

Cuatro años después, fue derivada por su médico de Atención Primaria al Servicio de Otorrinolaringología para realizar la extracción de un tapón de cerumen en el oído izquierdo. Tras la extracción de tapones bilaterales de cera, impactados en el suelo del conducto auditivo externo (CAE), mediante otomicroscopia se evidenciaron zonas ulceradas e indoloras en el suelo de ambos CAE, compatibles con osteonecrosis. Se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) de peñascos (Fig. 1) en la que se apreció un discreto engrosamiento

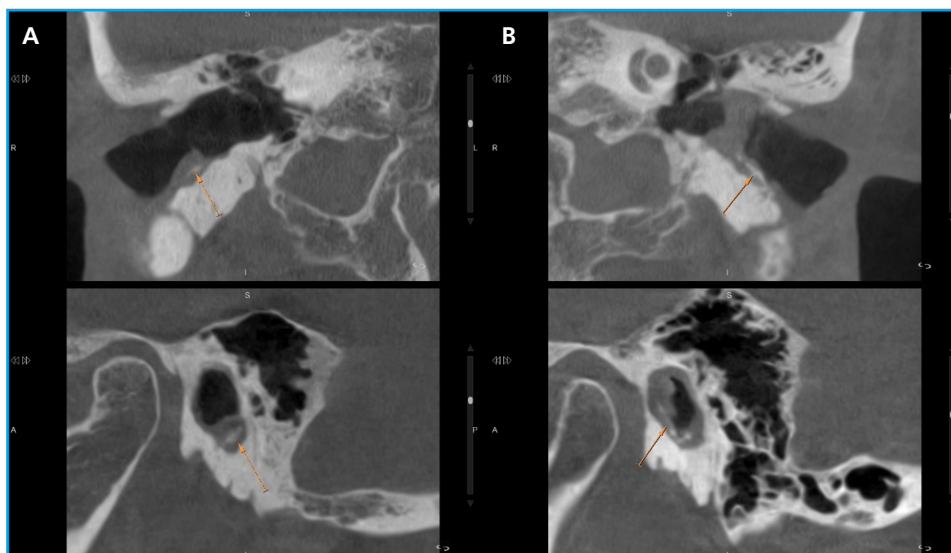


Figura 1. Exploración realizada con Cone Beam (CBCT). Reconstrucciones en los planos coronal y sagital de ambos conductos auditivos externos (CAES). Moderada estenosis de ambos conductos auditivos externos (A: derecho; B: izquierdo) secundaria a tejido circunferencial de partes blandas (probablemente piel necrótica) y en el seno de este, fragmentación y secuestros óseos (flechas naranjas) de la cortical ósea. Hallazgos más prominentes en el lado izquierdo.

de las partes blandas en las paredes de ambos CAE, en los tercios externo y medio, asociado a la presencia de pequeñas erosiones óseas en la pared anterior y en el suelo de ambos, más evidente en el oído izquierdo, compatible con la sospecha clínica de osteonecrosis de los conductos auditivos externos. La paciente no había recibido tratamiento previo con corticoides sistémicos ni radioterapia local y no presentaba antecedentes de malignidad o diabetes. Los datos bioquímicos de rutina eran normales. La concentración de 25(OH)D había aumentado (28 ng/ml) y los marcadores de la remodelación habían disminuido de forma significativa (P1NP: 43,8 ng/ml; CTX: 0,198 ng/ml). Se suspendió el alendronato y se inició tratamiento con teriparatida. Durante los 2 años de seguimiento de la paciente, las lesiones no presentaron progresión y la formación recurrente de tapones de cera en la zona necrótica persistía sin cicatrizar del todo, pero con clara mejoría.

DISCUSIÓN

La osteonecrosis del CAE (OCAE) es una rara complicación esquelética que se ha asociado con el uso de fármacos antirresortivos (2,3). Fue descrita por primera vez en 2006 por Polizzotto y cols. (4) en un paciente con mieloma múltiple tratado con bifosfonatos intravenosos. Desde entonces, se han descrito alrededor de 40 casos en la literatura (3). Se caracteriza por la aparición de una zona ulcerada circunscrita e indolora, sobre todo en el suelo del CAE (2). Algunos pacientes pueden presentar otorrea, otalgia o infecciones recidivantes y, en etapas avanzadas, paresia facial, pérdida de audición y posible afectación de la mastoides y de la articulación temporomandibular. Es un diagnóstico clínico poco conocido entre los especialistas, incluso entre los de otorrinolaringología. Además, puede confundirse con otras enfermedades, como el colesteatoma de CAE o la otitis externa maligna (2). Se han descrito hallazgos clínicos similares con otros antirresortivos, como el denosumab, y con otros fármacos, como el sorafenib, el sunitinib o el bevacizumab, por lo que algunos autores prefieren utilizar el término de *osteonecrosis del CAE relacionada con medicamentos* para referirse a esta situación (3). Al igual que ocurre con la ONM, la OCAE suele definirse como la presencia de hueso expuesto en el conducto auditivo durante más de 8 semanas en ausencia de radioterapia previa local y tras excluir la existencia de colesteatoma o metástasis (5).

De acuerdo con la literatura, los casos publicados corresponden en su mayoría a pacientes diagnosticados de osteoporosis (65 %) y con menor frecuencia, a pacientes con neoplasias malignas (35 %) sometidos a quimioterapia previa (3). En la revisión sistemática publicada por López-Simón y cols. (2), la forma más habitual de presentación fue la úlcera sobreinfectada con

exposición ósea unilateral. La afectación bilateral se dio en alrededor de la tercera parte de los casos, como sucedió en nuestra paciente. La zona de aparición inicial fue el suelo del conducto auditivo. En cuanto a la sintomatología acompañante, algo más de un tercio de los pacientes acudieron a la consulta por el comienzo o exacerbación de un tapón de cera, y los restantes, por otalgia y otorrea crónica. En algunas ocasiones el paciente puede estar asintomático o generar con más facilidad la creación de tapones de cera, como ocurrió en nuestro caso, en el que se detectó la lesión tras la extracción del cerumen.

La etiopatogenia de la enfermedad no está completamente aclarada, aunque se piensa que, como sucede en la ONM, intervienen fenómenos de inflamación e infección locales, así como la inhibición de la remodelación y de la angiogénesis (3,4). Además del tratamiento antirresortivo y antiangiogénico, los glucocorticoides, la quimioterapia, los pequeños traumatismos provocados con los bastoncillos de algodón o los dedos, así como los tapones de cera, con formación de herida en el conducto auditivo externo, pueden considerarse como factores de riesgo de osteonecrosis. La mayor parte de los casos ocurrieron en pacientes que habían seguido tratamiento durante más de dos años, y al menos una cuarta parte de los pacientes presentaba también una ONM (3,6).

Las técnicas de imagen no son en principio imprescindibles para establecer el diagnóstico. La TAC de hueso temporal es de utilidad para determinar la extensión de la lesión, excluir la presencia de mieloma subyacente y descartar metástasis óseas. La gammagrafía ósea con tecnecio-99 puede ser de utilidad, ya que es capaz de detectar la osteonecrosis subclínica, confirmar el diagnóstico de osteomielitis y distinguirlo de la presencia de lesiones malignas (2). En los casos en los que se realizó la biopsia de las lesiones, se observaron cambios óseos necróticos e inflamatorios locales (7).

Al igual que sucede en la ONM, el tratamiento inicial suele ser conservador y se basa en la potencial interrupción de la medicación de riesgo y el tratamiento con corticoides tópicos y antibióticos tópicos o sistémicos. Los resultados han sido variados y mal definidos: algunos casos responden bien a la terapia conservadora y otros necesitan un tratamiento más extenso, como antibióticos intravenosos, desbridamiento o resección quirúrgica del hueso necrótico y reconstrucción posterior. Sin embargo, se han descrito casos de recurrencia tras el tratamiento quirúrgico, por lo que el desbridamiento suele estar limitado a la eliminación de secuestros óseos y bordes puntiagudos que puedan provocar traumatismo directo repetido en el conducto auditivo (2,3,7).

En definitiva, la osteonecrosis del CAE es una complicación muy rara y poco conocida del tratamiento antirresortivo. El desarrollo de otorrea, otalgia o pérdida

auditiva durante el tratamiento antirresortivo debe alertar a los médicos sobre esta rara entidad clínica para que soliciten la valoración otorrinolaringológica que pueda facilitar el diagnóstico y el tratamiento tempranos de esta entidad, evitando la progresión de las lesiones.

BIBLIOGRAFÍA

- Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM (listado en Anexo). Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2022;14(1):13-33. DOI: 10.4321/S1889-836X2022000100003
- López-Simón E, Corriols-Noval P, Castillo-Ledesma N, Morales-Angulo C. Osteonecrosis de conducto auditivo externo secundaria a Bisfosfonatos. Revisión sistemática. *Rev ORL* 2019;10(4):295. DOI: 10.14201/orl.20961
- Khan I. Medication-related osteonecrosis of the external auditory canal-A rapid review of the literature and relevance to special care dentists. *Spec Care Dentist* 2024;44(2):314-27. DOI: 10.1111/scd.12893
- Polizzotto M, Cousins V, Schwarer A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol* 2006;132:114. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05833.x
- Thorsteinsson AL, Vestergaard P, Eiken P. External auditory canal and middle ear cholesteatoma and osteonecrosis in bisphosphonate-treated osteoporosis patients: a Danish national register-based cohort study and literature review. *Osteoporos Int* 2014;25:1937-44. DOI: 10.1007/s00198-014-2684-7.
- Wickham N, Crawford A, Carney AS, Goss AN. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external auditory canal. *J Laryngol Otol* 2013;127(Suppl.2):S51-3. DOI: 10.1017/S002221511300100X
- Kumar S, Diamond T, Walton J. Two Cases of External Auditory Canal Osteonecrosis in Patients on Antiresortive Therapy for Osteoporosis. *JCEM Case Rep* 2023;1(2):luad021. DOI: 10.1210/jcemcr/luad021