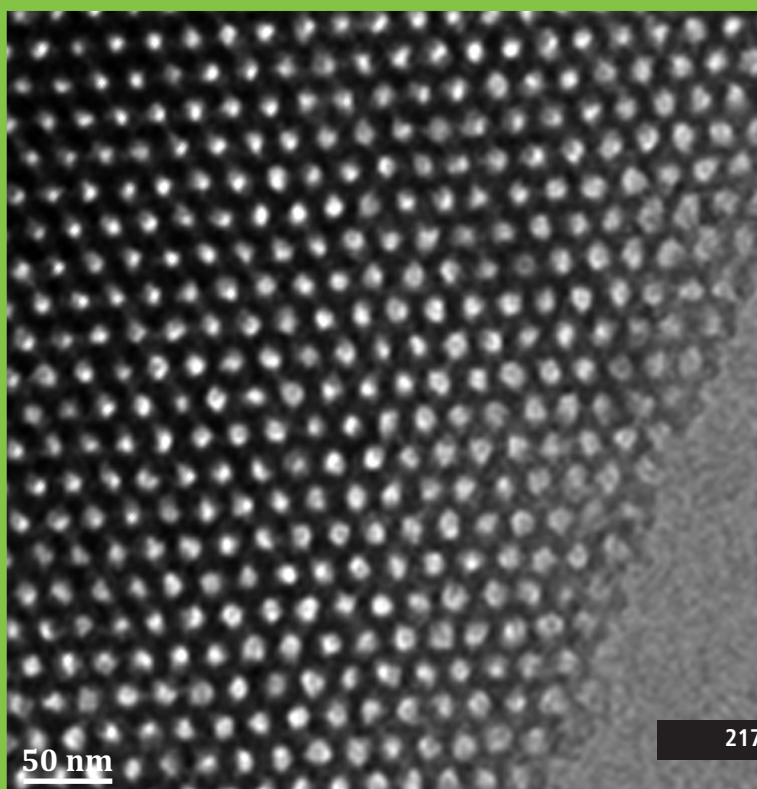
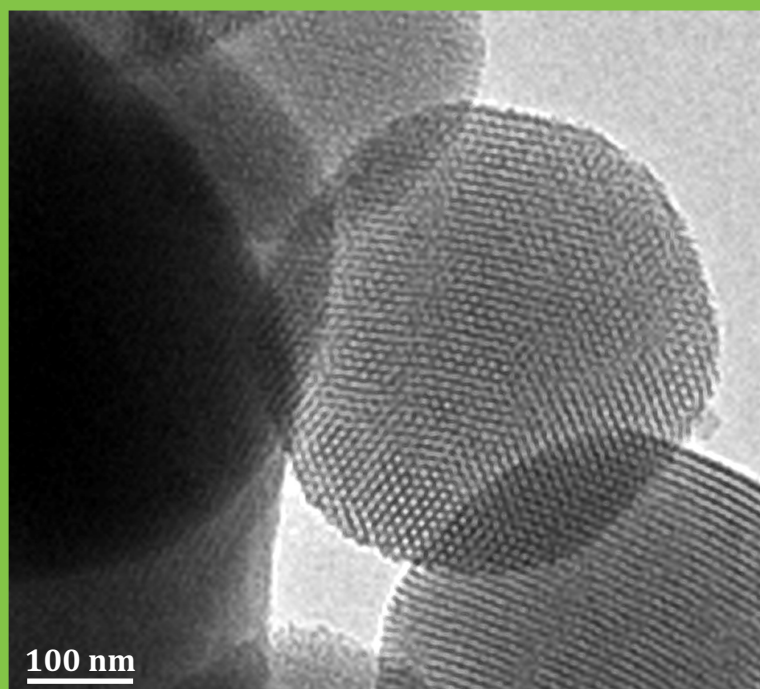
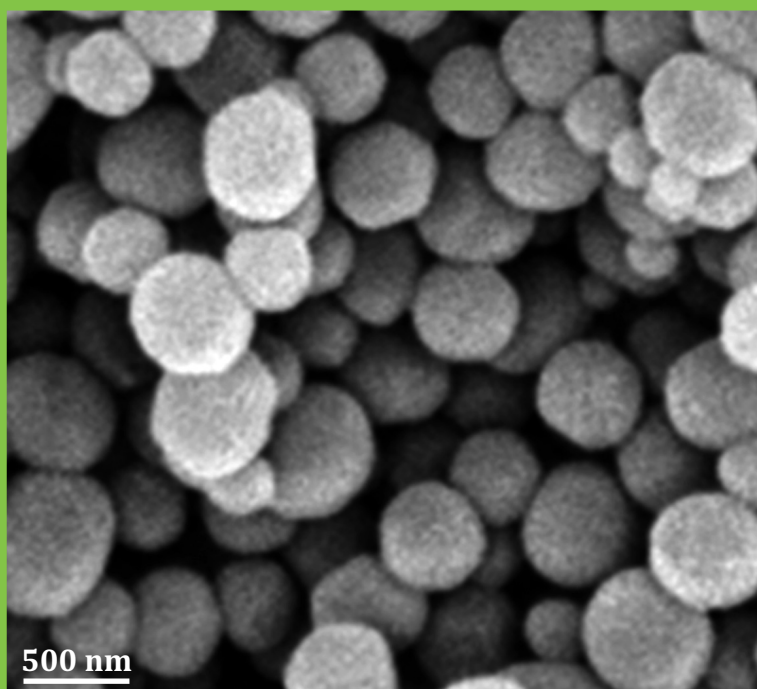


# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

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



Co-directoras  
**Arancha Rodríguez de Gortázar**  
**Marta Martín Millán**



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

Presidente  
**Guillermo Martínez Díaz-Guerra**

Vicepresidenta  
**Mercedes Giner García**

Secretaria  
**Marta Martín Millán**

Tesorero  
**Manel Ciria Recasens**

Vocales  
**Enric Duaso Magaña**  
**Maria Pilar Aguado Acín**

Velázquez, 10 (1ª planta)  
28001 Madrid

Tel: +34-648 949 755

seiommm@seiommm.org

www.seiommm.org

Edición



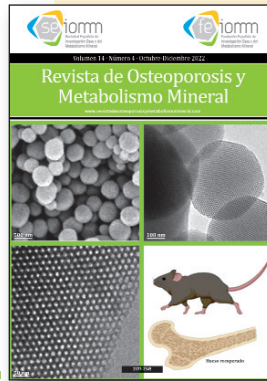
Avda. Reina Victoria, 47  
28003 Madrid  
Telf. +34-915 538 297  
correo@ibanezyplaza.com  
www.ibanezyplaza.com

Maquetación  
**Concha García García**

Traducción inglés  
**David Shea**

ISSN: 2173-2345

Envío de originales:  
romm@ibanezyplaza.com



**Nuestra portada:** Imágenes de nanopartículas mesoporosas de sílice tomadas mediante microscopía electrónica de barrido y de transmisión.

**Autoría:** Dres. Miguel Manzano, Daniel Lozano y María Vallet-Regí. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre i+12. Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN). Madrid (España).

## Sumario

Vol. 14 - Nº 4 - Octubre-Diciembre 2022

### EDITORIAL

#### Nanopartículas mesoporosas de sílice y la osteoporosis

Manzano M, Lozano D, Vallet-Regí M ..... 101

### CASO CLÍNICO

#### Teriparatida en el tratamiento sustitutivo del hipoparatiroidismo crónico. A propósito de un caso

Morán López JM, Crespo Gutiérrez J, Puech de Oriol M ..... 104

### ORIGINALES

#### Granulocitos de baja densidad: Un nuevo marcador de deterioro óseo en pacientes en diálisis peritoneal

Ulloa-Clavijo C, Martín-Virgala J, Gómez-Alonso C, Fernández-Mariño B, Rodríguez-Carrio J, Carrillo-López N, Sobrino-Díaz L, Rodríguez C, Rodríguez-García M, Suarez A, Dusso A ..... 107

#### Consenso Delphi sobre Estrategias Terapéuticas y de Prevención Sanitaria de la hipovitaminosis D

Aguilar del Rey J, Jódar Gimeno E, Brañas F, Gómez Alonso C, González Lama Y, Malouf-Sierra J, Sánchez Borrego R, Segura de la Morena J, Suárez Pérez JA, Valdés y Llorca C ..... 115

#### Utilidad del trabecular bone score en sujetos adultos con osteogénesis imperfecta

Florez H, Muxi A, González E, Monegal A, Guañabens N, Peris P ..... 125

#### Predictores de hipocalcemia postquirúrgica tras tiroidectomía total

Ortega Beltrá N, Martínez Ruiz de Apodaca P, Guallart Doménech F, Cuesta González MT, Dalmau Galofre J ..... 131

Indexada en las siguientes bases de datos:

Scielo, Web of Sciences, IBESCS, Scopus, SIIC Data Bases, embase, Redalyc, Emerging Sources Citation Index, Open J-Gate, DOAJ, Free Medical Journal, Google Academic, Medes, Electronic Journals Library AZB, e-revistas, WorldCat, Latindex, EBSCOhost, MediciLatina, Dialnet, SafetyLit, Mosby's, Encare, Academic Keys, ERIH plus, British Library, ROAD.

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

## Comité Editorial

### **Dra. Teresita Bellido**

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: tbellido@iupui.edu

### **Dr. Ernesto Canalis**

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

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

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

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

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

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

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

### **Dr. 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

### **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@parcdesalutmar.cat

### **Dr. Manuel Díaz Curiel**

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

### **Dr. 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

### **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

### **Dra. Arancha Rodríguez de Gortázar (Co-directora)**

Universidad San Pablo CEU. Facultad de Medicina. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). 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

### **Metodología, estudio de datos y estadística: Pedro Saavedra Santana**

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

## Revisores Volumen 14 (2022)

Blanch Rubió, Josep  
Blázquez Cabrera, José Antonio  
Casado Burgos, Enrique  
Castañeda Sanz, Santos  
Etxebarria Foronda, Íñigo  
García Giral, Natalia  
Gifre Sala, Laia  
Gómez Alonso, Carlos  
Gómez Vaquero, Carmen

González Macías, Jesús  
Guadalix Iglesias, Sonsoles  
Junquera Gutiérrez, Luis Manuel  
Martínez Díaz-Guerra, Guillermo  
Monegal Brancos, Ana  
Moro Álvarez, M<sup>ª</sup> Jesús  
Muñoz Torres, Manuel  
Nogués Solán, Xavier  
Olmos Martínez, José Manuel

Pérez Castrillón, José Luis  
Pesquera González, Carlos  
Pino Montes, Javier del  
Portal Núñez, Sergio  
Riancho Moral, José Antonio  
Río Barquero, Luis del  
Rodríguez García, Minerva  
Valdés Llorca, Carmen  
Valero Díaz de Lamadrid, Carmen

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

# Nanopartículas mesoporosas de sílice y la osteoporosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000400001>

**Manzano M<sup>1,2</sup>, Lozano D<sup>1,2</sup>, Vallet-Regí M<sup>1,2</sup>**

*1 Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre i+12. Madrid (España)*

*2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN). Madrid (España)*

## NANOMEDICINA

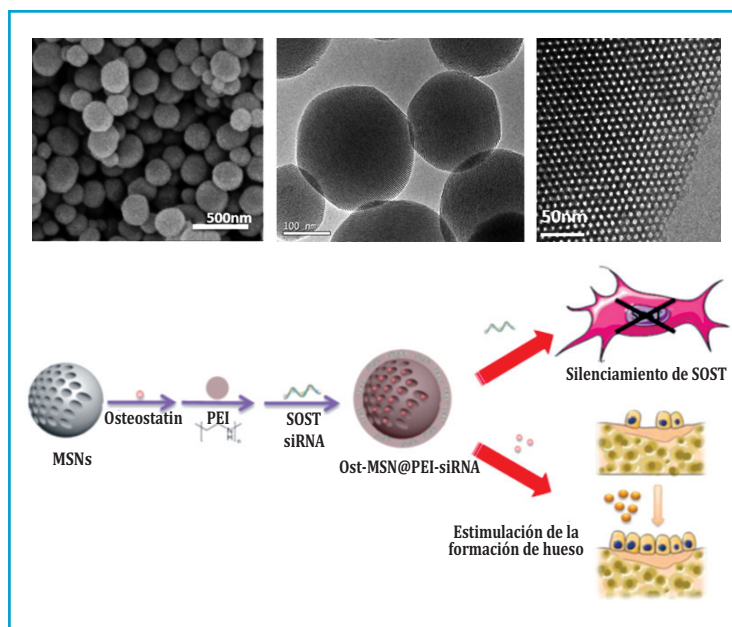
La aplicación de la nanotecnología a la medicina ha dado lugar al nacimiento de una nueva disciplina: la Nanomedicina, que como podemos imaginar, se trata de un campo multidisciplinar donde caben muchos protagonistas: ingenieros, físicos, químicos, biólogos, médicos e incluso legisladores<sup>1</sup>. El hecho de que las nanomedicinas sean tan populares hoy en día entre la comunidad científica se debe a una serie de factores, entre los que podemos destacar el control sobre el perfil farmacocinético, la protección de los agentes terapéuticos transportados frente a la posible degradación dentro del organismo, la posibilidad de desarrollar terapias dirigidas hacia tejidos específicos, la posibilidad de incluir diferentes agentes terapéuticos en el mismo transportador e incluso la posible inclusión de agentes de contraste para tener una imagen biomédica útil en el diagnóstico. En este sentido, dentro de los posibles sistemas de liberación de fármacos, las nanopartículas han adquirido un gran protagonismo puesto que presentan una gran versatilidad desde el punto de vista de composición, forma, tamaño, y superficie exterior<sup>2</sup>. Esto hace que sean el centro de un gran número de investigaciones biomédicas, ya sea para el tratamiento de ciertas enfermedades, la prevención, el diagnóstico o incluso hasta en ingeniería de tejidos.

## NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE SÍLICE

Entre todas las nanopartículas empleadas en el campo de la nanomedicina, ya sean orgánicas o inorgánicas, las nanopartículas mesoporosas de sílice (MSNs, por sus siglas en inglés), están siendo ampliamente investigadas como vectores de transporte de agentes terapéuticos en los últimos años<sup>3</sup>. La razón de su notoriedad puede encontrarse en su robustez, su elevadísima capacidad de carga en su sistema poroso, su capacidad de protección de los fármacos frente a una posible degradación, y su facilidad para ser modificadas en su superficie exterior<sup>4</sup>. La síntesis de estas nanopartículas se basa en una combinación de 3 métodos: el proceso sol-gel, en el que se produce la hidrólisis y condensación de los precursores de sílice que formarán la red tridimensional de SiO<sub>2</sub>; el uso de surfactantes como agentes directores de la estructura a

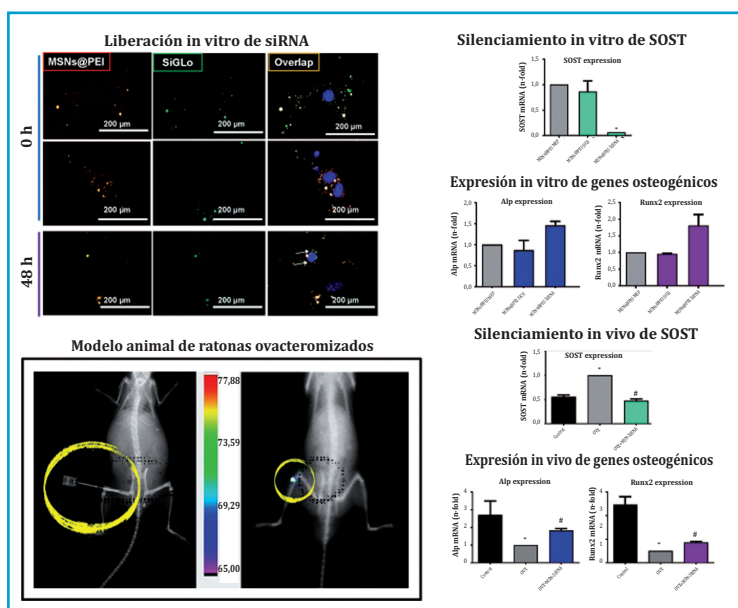
modo de plantillas, de forma que la sílice condensa alrededor de las estructuras creadas por estos surfactantes que, tras su eliminación, van a dar lugar a una red de cavidades o estructuras mesoporosas; y el uso de unas condiciones de alta dilución, tal y como propone el método Stöber, que permite conseguir nanopartículas con forma esférica y diámetros muy definidos entre 100 y 150 nm y con unos poros de unos 2 nm disponibles para ser cargados con agentes terapéuticos. En este sentido, el concepto de introducir fármacos en el interior de los poros de los materiales mesoporosos para luego ser liberados en el organismo, fue propuesto por primera vez por la profesora María Vallet-Regí en 2001 y que ha supuesto la inspiración de muchas investigaciones de diferentes grupos alrededor del mundo<sup>5</sup>. En este sentido, nuestro grupo de investigación ha trabajado muchísimo durante los últimos años para desarrollar MSNs capaces de acumularse en diferentes tejidos de forma específica y liberar los fármacos cargados en respuesta a diferentes estímulos<sup>6</sup> (figura 1).

Figura 1



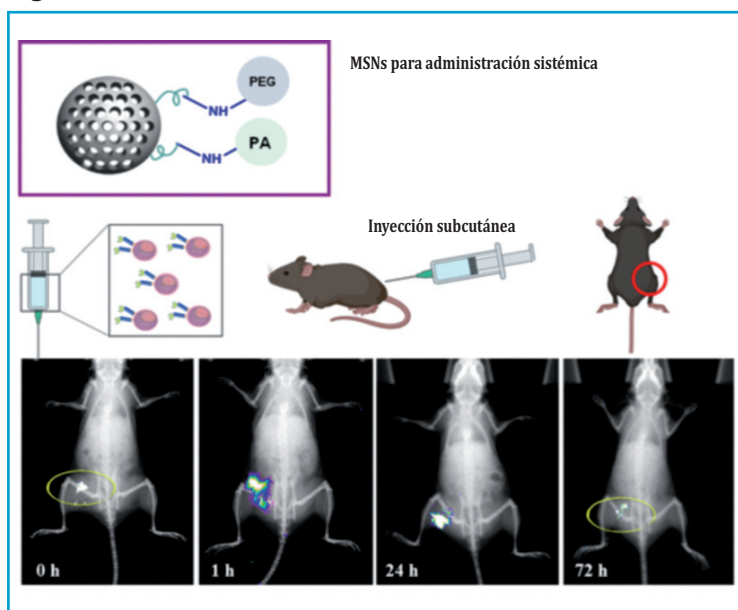
Arriba: Imágenes de microscopía electrónica de barrido y de transmisión de nanopartículas mesoporosas de sílice. Abajo: Estrategia para recubrir las nanopartículas con un polímero catiónico para transportar el siRNA que silenciará el gen SOST y estimulará la formación de hueso nuevo.

Figura 2



Arriba: Liberación y estudios in vitro de silenciamiento del gen SOST y la expresión de otros genes osteogénicos. Abajo: Administración de las nanopartículas mediante una inyección en la médula ósea del fémur en un modelo de ratonas osteoporóticas y los posteriores estudios in vivo de silenciamiento del gen SOST y la expresión de otros genes osteogénicos.

Figura 3



Arriba: Diseño de las nanopartículas para administración sistémica mediante una inyección subcutánea. Abajo: Imágenes a diferentes tiempos del animal inyectado donde puede observarse la permanencia de las nanopartículas en la zona hasta 72 horas después de la inyección.

### TRATAMIENTO DE SITUACIONES OSTEOPORÓTICAS

Entre todas las posibles aplicaciones, un ejemplo interesante en el que hemos trabajado durante los últimos años es la utilización de las nanopartículas mesoporosas de sílice para el posible tratamiento de la osteoporosis<sup>7,8</sup>. En un escenario osteoporótico, la vía de señalización de WNT/ $\beta$ -catenina, que normalmente participa en la diferenciación de células madre mesenquimales a osteoblastos, está inhibida. Y lo está por la sobre-expresión de la

proteína esclerostina, que está codificada por el gen SOST. La consecuencia de esta inhibición es la reducción de la diferenciación osteoblástica y, como consecuencia, la reducción de la formación de hueso y pérdida de masa ósea característica de la osteoporosis. Nuestra hipótesis de trabajo se basó en la posibilidad de silenciar el gen SOST usando un *small interfering RNA* (siRNA), para así reducir la expresión de la esclerostina y poder reactivar el ciclo de la WNT/ $\beta$ -catenina, y así reactivar la diferenciación osteoblástica y, consecuentemente, aumentar la formación de hueso tan importante en situaciones osteoporóticas. Sin embargo, los siRNAs tienen tiempos de vida media muy cortos y una capacidad de penetración en membranas celulares muy pobre, por lo que su mayor problema es la administración, y ahí es donde nuestras nanopartículas adquirieron una gran relevancia. Recubrimos nuestras MSNs con un polímero catiónico capaz de retener el siRNA en la superficie de estas para luego liberarlas, silenciar el gen SOST y provocar el aumento de la formación de hueso.

Tras optimizar el sistema en cuanto a su diseño y carga de siRNA, comprobamos que nuestras nanopartículas eran capaces de liberar el siRNA en el interior de las células y que eran capaces de reducir la expresión de SOST in vitro y aumentar la expresión de otros factores osteogénicos, como la fosfatasa alcalina (ALP) y el RUNx2 (figura 2).

También tuvimos resultados muy positivos inyectando nuestras nanopartículas en el interior de la médula ósea del fémur en un modelo animal de ratonas osteoporóticas, observando la reducción de la expresión del gen SOST y el consiguiente aumento en la expresión de ciertos genes osteogénicos.

Teniendo en cuenta la dificultad que podría entrañar en una futura aplicación clínica la administración mediante una inyección en el interior de la médula ósea del fémur, nos lanzamos a rediseñar el sistema. Para ello, se desarrollaron MSNs con alta afinidad por el tejido óseo anclando en su superficie bisfosfonatos, que son moléculas con una elevada afinidad por el contenido inorgánico del hueso, para poder administrarlas mediante una inyección subcutánea, mucho más fácil, y que las propias nanopartículas se acumularan preferentemente en tejido óseo. De hecho, observamos

que, tras 72 horas de inyección, las nanopartículas se quedan en la zona (figura 3).

Tras diferentes tratamientos de 2 y 3 semanas con sucesivas inyecciones subcutáneas cada 72 horas, el análisis con PCR a tiempo real de las diferentes expresiones génicas en el tejido óseo de los animales osteoporóticos, reveló que fuimos capaces, no sólo de silenciar el gen SOST, sino de aumentar la expresión de diversos genes osteogénicos, como es el caso del Runx2, Alp, Osterix y Osteoprotegerina,

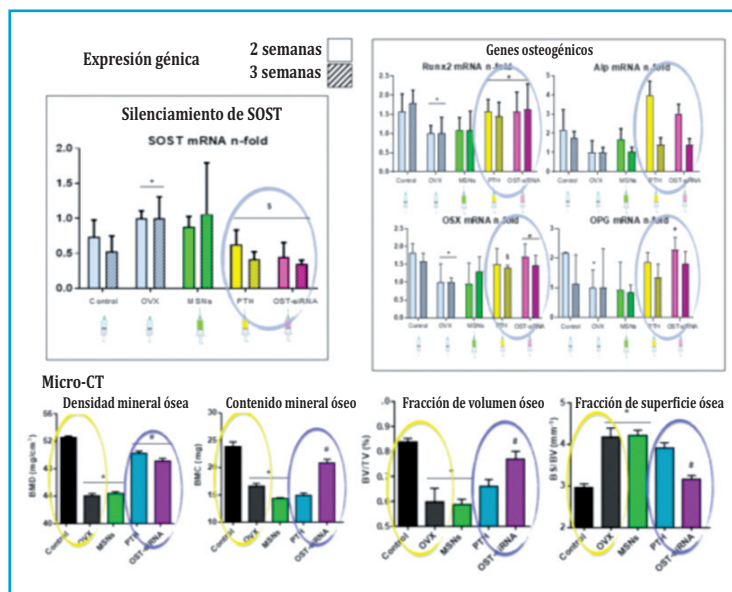
junto con un aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) relacionado con un aumento de la vascularización, indicando todo esto la formación de nuevo tejido óseo (figura 4).

En línea con los resultados obtenidos, los análisis de micro tomografía computarizada nos revelaron importantes aumentos en la densidad mineral ósea y el contenido mineral del hueso, lo que, junto a la calidad del nuevo hueso formado, similar al hueso sano según reveló el espesor trabecular y la separación trabecular, nos ofreció resultados significativos en cuanto a la formación de hueso nuevo y de calidad en un modelo in vivo de ratonas osteopóricas (figura 5).

De esta forma, esta brillante investigación demostró la capacidad de las nanopartículas mesoporosas de sílice para un posible tratamiento de la osteoporosis, manifestando su capacidad de cargar, transportar, proteger y liberar intracelularmente un tipo particular de ácido nucleico: un siRNA para silenciar un gen específico responsable de un mal funcionamiento del desarrollo del tejido óseo. Estos resultados abren las puertas a que este tipo de MSNs puedan llegar a utilizarse para transportar un gran número de ácidos nucleicos, incluyendo todo tipo de RNAs o DNAs, con una gran variedad de aplicaciones finales dentro de la biomedicina del futuro.

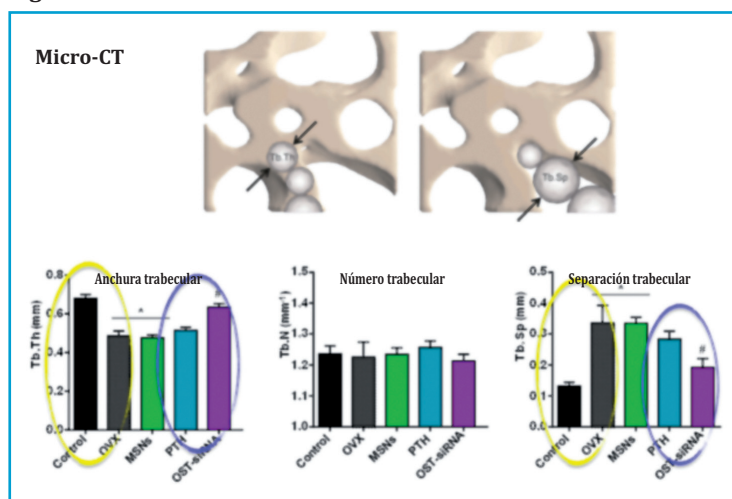
**Agradecimientos:** Los autores agradecen el trabajo realizado por la Dra. Patricia Mora-Raimundo, cuya tesis estuvo basada en este tipo de aplicación de nanopartículas mesopóricas de sílice. Los autores agradecen la financiación del European Research Council (Advanced Grant VERDI; ERC-2015-AdG) número de proyecto 694160 y al Ministerio de Ciencia e Innovación a través del proyecto PID2019-1064 36RB-I00.

Figura 4



Arriba: Resultados de expresión génica in vivo tras la administración de las nanopartículas. Abajo: resultados de micro-CT in vivo tras la administración de las nanopartículas.

Figura 5



Resultados de micro-CT in vivo tras la administración de las nanopartículas



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

**Bibliografía**

1. T. Lammers, M. Ferrari. The success of nanomedicine. *Nano Today*, 2020, 31, 100853. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.100853>.
2. M.J. Mitchell, M.M. Billingsley, R.M. Haley, M.E. Wechsler, N.A. Peppas, R. Langer. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2021,20,101-124. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>.
3. M. Vallet-Regí, F. Schüth, D. Lozano, M. Colilla, M. Manzano. Engineering mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: where are we after two decades?, *Chem. Soc. Rev.*, 2022,51,5365-5451. <http://dx.doi.org/10.1039/D1CS00659B>.
4. M. Manzano, M. Vallet-Regí. Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery. *Adv. Funct. Mater.*, 2020, 30, 1902634. <https://doi.org/10.1002/adfm.201902634>.
5. M. Vallet-Regí, A. Rámila, R. P. del Real, J. Pérez-Pariente. A New Property of MCM-41: Drug Delivery System. *Chem. Mater.*, 2001,13,308-311. <https://doi.org/10.1021/cm001155>.
6. M. Vallet-Regí. Our contributions to applications of mesoporous silica nanoparticles. *Acta Biomaterialia*, 2022, 137, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.10.011>.
7. P. Mora-Raimundo, D. Lozano, M. Manzano, M. Vallet-Regí. Nanoparticles to Knockdown Osteoporosis-Related Gene and Promote Osteogenic Marker Expression for Osteoporosis Treatment. *ACS Nano*, 2019,13,5451-5464. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b00241>.
8. P. Mora-Raimundo, D. Lozano, M. Benito, F. Mulero, M. Manzano, M. Vallet-Regí. Osteoporosis Remission and New Bone Formation with Mesoporous Silica Nanoparticles. *Adv. Sci.*, 2021,8,2101107. <https://doi.org/10.1002/advs.202101107>.

# Teriparatida en el tratamiento sustitutivo del hipoparatiroidismo crónico. A propósito de un caso

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000400002>

Morán López JM<sup>1</sup>, Crespo Gutiérrez J<sup>2</sup>, Puech de Oriol M<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres (España)

<sup>2</sup> Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres (España)

Fecha de recepción: 10/01/2022 - Fecha de aceptación: 06/07/2022

## Resumen

**Objetivo:** Comunicar la experiencia del uso de teriparatida como tratamiento sustitutivo eficaz para el hipoparatiroidismo crónico.

**Material y métodos:** Se plantea el caso clínico de un paciente con hipoparatiroidismo crónico postquirúrgico que presentaba previamente difícil control con el tratamiento convencional (sales de calcio y calcitriol) por lo que se inició teriparatida como tratamiento sustitutivo.

**Resultados:** El paciente presentó valores analíticos del metabolismo fosfocálcico compatibles con la normalidad a partir de la 4ª semana de tratamiento con teriparatida, permitiendo la suspensión de los tratamientos previos y manteniendo un buen control pasado un año del cambio de terapia.

**Conclusiones:** Teriparatida es una opción eficaz para el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico. Hemos observado una fase de latencia hasta iniciarse el efecto hormonal por lo que recomendamos monitorización analítica frecuente y desescalar gradualmente el tratamiento con calcitriol y sales de calcio para un adecuado control.

**Palabras clave:** teriparatida, hipoparatiroidismo, crónico, postquirúrgico, tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

A día de hoy, el manejo clínico del hipoparatiroidismo crónico (utilizando sales de calcio y análogos activos de vitamina D), supone una excepción respecto al resto de tratamientos sustitutivos hormonales en los déficits endocrinológicos, en los que el tratamiento se basa en la administración de la hormona deficitaria. Los objetivos de tratamiento indicados en las guías de práctica clínica marcan unos niveles objetivo de calcio ajustado con albúmina en la parte baja o un poco por debajo del límite inferior del rango de referencia (0,5 mg/dL) con el fin de evitar complicaciones crónicas derivadas del tratamiento crónico convencional (hipercalciuria por ausencia de efecto de la PTH sobre la reabsorción renal de calcio, con nefrolitiasis asociada y calcificaciones a varios niveles (sistema nervioso central, oftalmológico, renal, etc)<sup>1,2</sup>.

En los últimos 20 años, se han desarrollado estudios destinados a establecer la eficacia y seguridad del tratamiento sustitutivo del hipoparatiroidismo con PTH 1-84

(hormona paratiroidea) y PTH 1-34 (teriparatida) debido al mal control clínico y bioquímico del hipoparatiroidismo crónico con el tratamiento convencional<sup>3-5</sup>. Sin embargo, NATPAR® (PTH 1-84) ha recibido la resolución de NO FINANCIACIÓN EN ESPAÑA<sup>6</sup>.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 28 años con hipoparatiroidismo crónico postquirúrgico desde los 17 años tras tiroidectomía total por carcinoma papilar de tiroides T4N1bM1.

Su tratamiento comprendía: carbonato de calcio, dosis oscilante entre 6 y 8 gramos de calcio elemento, calcitriol con dosis oscilante entre 0,5 y 1,5 mcg al día, colecalciferol en dosis variable para mantener unos niveles de calcidiol entre 20-30 ng/ml y sales de magnesio, entre 8 y 16 mEq de magnesio elemento diarias. Como complicaciones iniciales, sufrió varias crisis de tetania secundarias al abandono del tratamiento. Una vez esta-



Correspondencia: Jenifer Crespo Gutiérrez (jenniferrespogu@gmail.com)

bilizado el cumplimiento de sales de calcio y análogo activo de vitamina D, presentó cifras de fosfato elevadas (en torno a 5,8-7,2 para valores de referencia 2,5-4,5 mg/dl), con productos fosfocálcicos superiores a 55 en más de una ocasión. Se controló la hiperfosforemia optando por reducir las dosis de calcitriol y espaciando las dosis de carbonato de calcio a cada 4 horas, consiguiendo optimizar su efecto quelante, aunque se presentó por otro lado, dada la interferencia de las sales de calcio en la absorción de la levotiroxina, gran dificultad para el ajuste de la dosis supresora a pesar de realizar una administración semanal de esta para minimizar los efectos de las sales de calcio en la absorción intestinal de la hormona tiroidea.

En este contexto, fueron revisadas las indicaciones de Brandi et al.<sup>2</sup> para iniciar tratamiento sustitutivo con paratohormona y se decidió en 2018 solicitar PTH 1-84 como tratamiento de uso compasivo en este paciente, que no fue autorizado tras la resolución de la AEMPS en 2019.

Alternativamente, y tras la revisión de la evidencia científica existente<sup>3,4</sup> se decidió utilizar teriparatida subcutánea (sc) de manera alternativa. En dichos estudios se describía que la dosis sustitutiva oscilaba entre los 0,3 y los 0,8 mcg/kg día.

Previamente al inicio del tratamiento el paciente se encontraba bajo el siguiente tratamiento: calcitriol 0,5 mcg diarios, carbonato de calcio 2 g/8h, magnesio 16 mEq diarios con el siguiente control analítico: calcio ajustado a albúmina 7,64 mg/dl (8,2-10,2), fosfato 5,9 mg/dL (hasta 4,5), producto fosfocálcico: 46,02

Siguiendo las indicaciones del estudio REPLACE<sup>5</sup> y la ficha técnica de PTH 1,84<sup>7</sup> se inició tratamiento con teriparatida 20 mcg sc nocturnos, reduciendo un 50% la dosis de calcitriol (a 0,25 mcg/día) y de carbonato de calcio (a 1 g cada 8 horas) y la dosis de la sal de magnesio a 4 mEq diarios. Se procedió a realizar controles analíticos cada 72 horas, experimentando durante la primera semana un importante descenso en la calcemia ajustada a albúmina (6,4 mg/dl), manteniendo niveles similares

de fosfato (5,7 mg/dl) y con cifras normales de magnesio (1,83 mg/dl), por lo que se duplicó la dosis de teriparatida a 20 mcg sc cada 12 horas. Se ha descrito recientemente que una dosis de 20 mcg teriparatida no parece ser suficiente para controlar el cuadro<sup>8</sup>.

Con el cambio, se produjo un repunte progresivo en los valores analíticos, presentando a los 7 días del inicio de teriparatida 20-0-20 (mcg) los siguientes valores analíticos: calcio ajustado a albúmina 8,8 mg/dl (8,4-10,2), fosfato 4,8 mg/dl (2,4-4,4), magnesio 1,62 mg/dl (1,6-2,6) con magnesio en orina detectable, función renal normal y calcitriol 32,7 ng/dl. Se decidió en ese momento suspender calcitriol y sal de magnesio, quedando el paciente bajo tratamiento con teriparatida 20 mcg sc cada 12 horas y carbonato de calcio 1 g/8 horas vía oral. Cuatro semanas más tarde, presentó una práctica normalización de los valores analíticos por lo que se suspendió el carbonato de calcio quedando solo con teriparatida 20 mcg sc cada 12 horas. En los siguientes controles, el paciente fue presentando valores analíticos del metabolismo fosfocálcico compatibles con la normalidad hasta alcanzar el año de tratamiento sin presentar efectos adversos, presentado una buena tolerancia del fármaco con la dosis utilizada de 20 mcg/12h (tabla 1).

## DISCUSIÓN

El tratamiento sustitutivo del hipoparatiroidismo crónico con hormona paratiroidea intacta (PTH 1-84) o su fracción activa (PTH 1-34) supone un aspecto novedoso en el manejo de esta entidad. La molécula PTH 1-84 presenta un desarrollo clínico completo (fases I, II, III, IV) basado en los estudios REPLACE y aprobación por la FDA para su uso, mientras que el manejo del hipoparatiroidismo crónico con teriparatida carece de un desarrollo clínico similar, existiendo a día de hoy estudios en fase III. El conocimiento sobre sus efectos en el manejo de esta enfermedad se basan en resultados en series de pacientes con hipoparatiroidismo congénito. No existen estudios clínicos que comparen directamente ambas moléculas. En nuestro caso el escalado de dosis de teri-

Tabla 1. Evolución de los diferentes parámetros estudiados en función del tratamiento pautado

Tratamiento seguido	Tiempo	Calcio (mg/dL)	Albúmina (mg/dL)	Ca ajustado albumina (mg/dL)	Fosfato (mg/dL)	Magnesio (mg/dL)	FG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
Calcitriol 0,5 mcg diarios + Carbonato de calcio 2 g/ 8h, + Sal de Magnesio 16 mEq/día	0	7,8	4,2	7,6	5,9	1,72	90
Teriparatida 20 mcg/24h SC + Calcitriol a 0,25 mcg/día + Carbonato de calcio a 1 g cada 8 horas + Sal de magnesio 4 mEq/día	Semana 1 <sup>ª</sup>	6,7	4,4	6,4	5,7	1,83	90
Teriparatida 20 mcg/12h SC + Carbonato de calcio a 1 g cada 8 horas	Semana 5 <sup>ª</sup>	8,8	4,3	8,5	4,8	1,62	90
Teriparatida 20 mcg/12h SC	Semana 10 <sup>ª</sup>	9,1	4,3	8,8	4,5	1,68	90
Teriparatida 20 mcg/12h SC	Año	9,1	4,2	8,9	3,9	1,63	90



paratida fue necesario para mantener una calcemia dentro de los rangos objetivo, manteniendo una dosis sustitutiva dentro de los rangos descritos en la literatura (0,3-0,8 mcg/kg/día). Este escalado de dosis también se observó en el estudio REPLACE para PTH 1-84 (el 77% de los pacientes necesitó aumentar la dosis de PTH 1-84 de 50 mcg diarios a 75 o 100 mcg diarios para conseguir el objetivo primario (reducción de la dosis de calcitriol y sales de calcio en un 50% manteniendo buen control bioquímico). La independencia del tratamiento convencional igualmente está descrita con ambas moléculas (el 43% de los pacientes bajo tratamiento con PTH 1-84 en el estudio REPLACE pudieron discontinuar el tratamiento con calcitriol manteniendo suplementos de calcio aportando menos de 500 mg de calcio elemento al día).

Efectivamente en nuestro paciente encontramos una buena respuesta al tratamiento con teriparatida que nos permitió suspender de forma progresiva el tratamiento que venía realizando el paciente (calcitriol y sal de magnesio) hasta por último suspender también carbonato de calcio y manteniendo una normalización de los valores analíticos quedando solo con teriparatida 20 mcg sc

cada 12 horas. En los siguientes controles, el paciente presentó valores analíticos del metabolismo fosfocálcico compatibles con la normalidad hasta alcanzar el año de tratamiento.

Como limitación de nuestro estudio debemos mencionar que no se ha cuantificado el efecto de teriparatida sobre la calciuria de nuestro paciente, aspecto de gran relevancia clínica en el manejo de estos pacientes. Por otro lado, tampoco se han evaluado los efectos de teriparatida sobre la densidad mineral y ósea y los marcadores de remodelado óseo.

## CONCLUSIONES

Teriparatida ha sido una opción eficaz para el tratamiento sustitutivo del hipoparatiroidismo crónico utilizando una dosis que corresponde a lo descrito en la literatura (0,5 mcg/kg/día, repartido en dos dosis). Se ha observado además un período de latencia hasta alcanzar la plenitud de efecto de la medicación que nos ha permitido suspender completamente el tratamiento previo, siendo necesario una monitorización frecuente y la desescalada gradual del tratamiento con calcitriol y sales de calcio para un adecuado control.



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

## Bibliografía

- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1-20.
- Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2273-83.
- Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4214-20.
- Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):391-9.
- Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(4):275-83.
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de parathormona (Natpar®) en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-parathormona-Natpar-hipoparatiroidismo.pdf?x23109>. (Accedido el 1 Octubre de 2021).
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica NATPAR 50 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151078002/FT\\_1151078002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151078002/FT_1151078002.html) (Accedido el 1 Octubre de 2021).
- Marcucci G, Masi L, Cianferotti L, Giusti F, Fossi C, Parri S et al. Chronic hypoparathyroidism and treatment with teriparatide. *Endocrine*. 2021;72(1):249-59.

# Granulocitos de baja densidad: Un nuevo marcador de deterioro óseo en pacientes en diálisis peritoneal

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000400003>

Ulloa-Clavijo C<sup>1,2</sup>, Martín-Vírgala J<sup>2,3^</sup>, Gómez-Alonso C<sup>2,4^</sup>, Fernández-Mariño B<sup>5^</sup>, Rodríguez-Carrio J<sup>6^</sup>, Carrillo-López N<sup>2,3</sup>, Sobrino-Díaz L<sup>7</sup>, Rodríguez C<sup>7</sup>, Rodríguez-García M<sup>2,3,7</sup>, Suarez A<sup>6</sup>, Dusso A<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Hemodiálisis, Fundación Hospital de Jove, Gijón (España)

<sup>2</sup> Unidad de Investigación Ósea y Mineral, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo (España)

<sup>3</sup> Redes de Investigación Cooperativa Orientadas a Resultados en Salud (RICORS), RICORS2040 (Kidney Disease) (España)

<sup>4</sup> Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo y Mineral, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo (España)

<sup>5</sup> Servicio de Radiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (España)

<sup>6</sup> Área de Inmunología, Departamento de Biología Funcional, Universidad de Oviedo; Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo (España)

<sup>7</sup> Área de Gestión Clínica de Nefrología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo (España)

<sup>8</sup> Division of Endocrinology, Metabolism and Lipid Research, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri (EEUU)

<sup>^</sup> Igual contribución como segundos autores

Fecha de recepción: 29/05/2022 - Fecha de aceptación: 31/07/2022

## Resumen

**Objetivo:** En enfermos renales, la enfermedad ósea-metabólica, la inflamación sistémica y la malnutrición exacerban el riesgo de calcificación vascular (CV) y la morbimortalidad. Dada la fuerte asociación entre CV y fracturas por fragilidad, el objetivo de este estudio es evaluar la contribución de los mayores determinantes de CV al deterioro óseo en pacientes en diálisis peritoneal (DP).

**Métodos:** En 31 pacientes no diabéticos en DP (>6 meses), se estudiaron marcadores de alteraciones del metabolismo óseo, daño vascular, inflamación y desnutrición, y su impacto en el deterioro óseo (osteopenia radiológica y/o antecedentes de fractura por fragilidad).

**Resultados:** En estos pacientes, (20 varones y 11 mujeres; edad=54±15 y 60±11 años respectivamente (p=0,24)), la prevalencia de fracturas por fragilidad fue de 5% en hombres y del 27% en mujeres. El deterioro óseo fue mayor en personas de edad avanzada, sexo femenino, índices de Charlson y Kauppila elevados, menor masa muscular y con expansión de una subpoblación altamente inflamatoria de granulocitos inmaduros de baja densidad (LDGi). Un análisis de regresión logística demostró que el riesgo de deterioro óseo está más influenciado por el sexo femenino que por la edad y que, de los múltiples factores asociados a mayor deterioro óseo estudiados, sólo la expansión de LDGi estima el riesgo de alteraciones óseas en estos pacientes independientemente de su edad y sexo.

**Conclusión:** La expansión de LDGi provee de un biomarcador certero para el diagnóstico de deterioro óseo y para monitorizar estrategias que atenúen su progresión en pacientes en DP de cualquier edad y sexo.

**Palabras clave:** Fracturas por fragilidad, metabolismo óseo, calcificación vascular, inflamación, riesgo cardiovascular, desnutrición.

## INTRODUCCIÓN

El concepto de enfermedad metabólica ósea asociada a la enfermedad renal crónica (CKD-MBD, Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder) para referirse a las anomalías óseas (osteodistrofia), de laboratorio (calcio, P, vitamina D, paratohormona -PTH-, factor de crecimiento fibroblástico 23 -FGF23- y Klotho) y de calcificación vascular (CV) o de tejidos blandos que acontecen en el enfermo renal está asentado desde 2007 y convergen en un

incremento de riesgo cardiovascular (RCV), riesgo de fractura y, en definitiva un exceso de morbi-mortalidad<sup>1,2</sup>.

La inflamación crónica juega un papel muy importante en el desarrollo de las alteraciones vasculares en pacientes renales y en estudios previos se identificó la importancia de los granulocitos de baja densidad (LDG) en el desarrollo de calcificaciones vasculares en pacientes en diálisis respecto a población control<sup>3</sup>, así como en RCV de pacientes con lupus<sup>4</sup>.



**Correspondencia:** Catalina Beatriz Ulloa Clavijo (catalinaulloac@hotmail.com)

La asociación entre calcificaciones vasculares y fracturas por fragilidad está establecida tanto en población general como en pacientes renales. La calcificación aórtica grave se asocia a mayor número y gravedad de fracturas<sup>5</sup>. Es un hecho preocupante ya que la enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en pacientes con ERC, siendo ésta, de 15 a 30 veces mayor a la de la población general al ajustar por edad<sup>6</sup>. La fisiopatología del llamado “eje hueso-vaso” es compleja e intervienen varios factores entre los que destacan la edad, la desnutrición y la inflamación sistémica, un factor de RCV no tradicional agravado en el enfermo renal por el envejecimiento acelerado, con incremento de células senescentes que promueve un estado inflamatorio que “sincroniza” el deterioro de múltiples órganos y sistemas, condicionando el agrupamiento de diversas enfermedades degenerativas<sup>7</sup>.

En enfermos en diálisis peritoneal y hemodiálisis, se producen cambios en subpoblaciones leucocitarias tales como descensos en las células T angiogénicas (Tang), protectoras de la homeostasis vascular; aumentos de células inmuno-senescentes (CD4+ CD28null)<sup>8</sup>, como así también una expansión aberrante de una subpoblación de granulocitos inmaduros de baja densidad (LDG CD14-, CD16-, CD15+) relacionados con una mayor propensión a CV en la ERC avanzada<sup>3</sup>.

El incremento de la fragilidad ósea observada con la edad (osteoporosis senil/postmenopáusica) se desarrolla de forma independiente de la ERC. Así, puede estar presente en pacientes con ERC, con función renal normal o levemente reducida, e incluso coexistir con la CKD-MBD después de estar instaurada. A esto se suma el efecto de la propia ERC en la calidad y la microestructura ósea, ya definida previamente como osteodistrofia renal, junto con factores asociados a la uremia que algunos autores describen como osteoporosis urémica<sup>9</sup>. Además, a los factores de riesgo habituales de osteoporosis de la población general, en la ERC se añaden desórdenes en el estado nutricional, de actividad física, la propia enfermedad de base y la toma de fármacos que interfieren con el metabolismo óseo<sup>10</sup>.

En el enfermo renal es frecuente la coexistencia de tres factores: malnutrición, estado inflamatorio y aterosclerosis, conocida como síndrome MIA, con un gran impacto negativo en la supervivencia<sup>11</sup>. La evidencia sugiere que la disminución de la ingesta alimentaria y el incremento de los reactantes de fase aguda y citoquinas inflamatorias pueden apreciarse desde estadios tempranos de ERC<sup>12</sup>. De igual manera sucede con la aterosclerosis<sup>13</sup>. Esta combinación resulta en un marcado daño cardiovascular que condiciona ingresos hospitalarios y mortalidad.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar la contribución de cambios en algunas poblaciones celulares del sistema inmunitario involucradas en la homeostasis vascular y en otros factores de riesgo CV, como la desnutrición, al deterioro óseo en una cohorte de pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

## PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

### Participantes

Se reclutaron 31 pacientes con ERC estadio 5 mayores de 18 años, sometidos a diálisis peritoneal (CKD5-PD) en la Unidad de Gestión Clínica de Nefrología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), España) que otorgaron su consentimiento informado. Se excluyeron pacientes diabéticos y con antecedentes de eventos cardiovasculares (aneurisma abdominal, claudicación intermitente y cirugía carotídea previa), tratamiento inmunosupresor; embarazo, diagnós-

tico de enfermedad inmunomediada, cáncer; diabetes mellitus, infecciones recientes menores de 3 meses o actuales. Estos criterios de exclusión limitaron la capacidad de reclutamiento de pacientes, pero se eligieron con el objetivo de identificar mediadores inflamatorios precoces del daño vascular asociados a la DP y su posible impacto en la salud ósea.

### Pruebas de laboratorio

Las muestras de sangre se obtuvieron por venopunción. Parámetros bioquímicos séricos automatizados, análisis de lípidos y hemogramas completos se realizaron en el Laboratorio de Medicina (HUCA) con métodos de laboratorio de rutina. Los niveles de Klotho circulante se determinaron usando un ensayo ELISA (Ref. 27998, human soluble a-Klotho; IBL Immuno-Biological Laboratories Co, JAPAN). Para otras determinaciones, las muestras de suero o plasma se almacenaron a -80°C hasta su posterior análisis. Se evaluó también la función renal residual (FRR) definida como un promedio del aclaramiento de urea y creatinina [(CCr + CU)/2] en orina de 24 h >1 ml/min).

### Análisis de poblaciones celulares del sistema inmune en sangre periférica

Las muestras de sangre periférica se procesaron inmediatamente para obtener células mononucleares de sangre periférica (PBMC, peripheral blood mononuclear cells) mediante centrifugación (1900 rpm, 20 minutos) en gradientes de densidad de Ficoll TM (Lymphosep, Biowest, Alemania) para la identificación de LDG. La población CD4+ CD28null se analizó en muestras de sangre periférica directamente.

Las PBMC se trataron con reactivo de bloqueo FcR (Milteny Biotech, Alemania) durante 20 minutos a 4°C para evitar la unión inespecífica de anticuerpos a los receptores Fc, seguidas de incubación con CD14 FITC (Immunostep, España), CD15 PE-Cy7 (Milteny Biotech), CD16 APC-Cy7 (BioLegend, Alemania), CD4 PE (Immunostep) y CD28 APC-Cy7 (Thermo Fischer, Alemania) o anticuerpos de control isotipo correspondientes durante 30 minutos a 4°C. Después de un lavado con PBS. Los tipos celulares se analizaron por citometría de flujo en un Citómetro de flujo Canto II (BD Biosciences) equipado con un software FACS Diva 6.5. La identificación de subpoblaciones celulares leucocitarias se realizó mediante la expresión de sus marcadores específicos. Los LDG inmaduros se detectaron por su fenotipo LDG CD14-, CD16-, CD15+ y sus valores se expresan como % de CD15+. Los linfocitos CD4+ senescentes se identificaron por su fenotipo CD4+ CD28null y sus valores se expresan como % de CD4+, según el método descrito por Rodríguez-Carrio et al.<sup>3</sup>.

### Cuantificación de citocinas circulantes

Los niveles circulantes de IL-10, IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  se midieron en muestras de suero utilizando un ensayo multiplex (BiolegendPlex, BioLegend), siguiendo el protocolo proporcionado por el fabricante. Los límites de detección fueron 1,2 pg/ml (IL-10 e IL-2) o 2,4 pg/ml (IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ).

### Deterioro óseo

Si bien sólo la densitometría ósea permite cuantificar de forma precisa la masa ósea, se estratificó a los pacientes considerando el deterioro óseo en virtud de la presencia de osteopenia radiológica y/o los antecedentes de fractura por fragilidad. Se evaluaron las radiografías simples de columna dorsal y lumbar en proyección lateral y se

definió como osteopenia a la disminución de la densidad del cuerpo vertebral del hueso esponjoso central y de las trabéculas horizontales, ya que las verticales están afectadas en osteopenias más severas, con el consiguiente resquebrajamiento de las corticales. Las fracturas vertebrales se identificaron siguiendo los criterios de Genant. Las fracturas periféricas se constataron mediante informe médico o revisión de las radiografías. La lectura radiográfica fue realizada por una radióloga experimentada.

### Composición corporal

La composición corporal se evaluó mediante bioimpedancia eléctrica (BIE) multifrecuencia utilizando BCM®, Body Composition Monitor, de Fresenius Medical Care. Las mediciones se obtuvieron a una frecuencia de 50 Hz, con el paciente en decúbito supino y después del drenaje del líquido de DP. El software arrojó los datos de resistencia®, reactancia (Xc), agua corporal total (TBW), agua intracelular (ICW), agua extracelular (ECW), ECW/TBW, litros (OH), masa de tejido magro (LTM Kg), índice de tejido magro (LTI Kg/m<sup>2</sup>), masa de tejido adiposo (ATM, Kg), índice de tejido graso (FTI Kg/m<sup>2</sup>), índice de masa corporal (BMI Kg/m<sup>2</sup>) y ángulo de fase (AF) a 50 Hz.

El AF es una medida bioeléctrica de la salud celular que se calcula tomando en cuenta el estado de hidratación y el grado de celularidad tisular; y, constituye un marcador de sarcopenia, estrés oxidativo, inflamación y de calcificación vascular en pacientes en diálisis, y es el parámetro de la BIE que mejor predice supervivencia en la ERC<sup>14-19</sup>.

### Declaraciones éticas

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Revisión Institucional (Comité de Ética Regional de Investigación Clínica, referencia PI17/02181), en cumplimiento de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de su inclusión en el estudio.

### Análisis estadístico

El análisis descriptivo se muestra en forma de porcentajes (%), medias (X) y desviaciones estándar (DE). Para el análisis de las diferencias entre los parámetros clínicos y bioquímicos, y la asociación de los mismos con la calcificación vascular, se utilizaron las pruebas estadísticas de T-Student, test de Chi-cuadrado, análisis de regresión logística múltiple y pruebas no paramétricas (U-Mann Whitney) cuando fueron necesarias, con un intervalo de confianza (IC) de 95% y considerando un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS 26.0 para Windows.

### RESULTADOS

Se incluyeron 31 pacientes, 20 hombres y 11 mujeres, con una edad de  $54 \pm 15$  y de  $60 \pm 11$  años respectivamente ( $p = 0,24$ ). La prevalencia de fracturas por fragilidad fue del 5% en los hombres y del 27% en mujeres, todos ellos con fracturas vertebrales y, en una de las pacientes, además con dos fracturas periféricas.

En la tabla 1 se recogen los parámetros clínicos, determinaciones analíticas del metabolismo óseo relacionados con la ERC, así como los parámetros nutricionales e inflamatorios estudiados, la etiología de la ERC, los tratamientos médicos con repercusión metabólica-ósea y las diferencias entre los pacientes con o sin deterioro óseo. Como cabría esperar, los pacientes con deterioro óseo fueron de mayor

edad, con un predominio significativo de las mujeres [26,32% de hombres y 77,78% de mujeres ( $p = 0,01$ )], con índice de Charlson discretamente superior y con un LTI menor: No se encontraron diferencias significativas entre pacientes con o sin deterioro óseo en los parámetros analíticos vinculados a CKD-MBD, incluyendo los niveles de PTH, a excepción del Klotho soluble, más elevado en pacientes con deterioro óseo ( $p = 0,03$ ). Esta ausencia de vinculación puede ser debida a la estimación categórica y poco precisa del deterioro óseo como, sobre todo, al tamaño muestral. Además, hasta 2017 no se recoge la relevancia de la DXA en la evaluación sistemática, de pacientes con CKD-MBD y no formaba parte de la rutina de parámetros clínicos, al contrario de la evaluación radiológica<sup>2</sup>.

Es destacable la deficiencia/insuficiencia de vitamina D en ambos grupos. Los valores medios de 25-hidroxivitamina D en pacientes suplementados con vitamina D nutricional (38,7%) fueron de 8,4 [6,8, 18,3] ng/ml, frente a 9,3 [5,4, 15] ng/ml en los no suplementados, ambos niveles en el rango de deficiencia de vitamina D ( $< 20$  ng/ml). En el 48,4% de los pacientes que recibían vitamina D activa (calcitriol o paricalcitol), los valores medios de vitamina D fueron de 9,3 [5,4, 12,4] ng/ml, similar al del grupo de pacientes suplementados con vitamina D nutricional.

Respecto a la cuantificación de las calcificaciones vasculares, el índice de Kauppila fue 6 veces superior en los pacientes con deterioro óseo ( $p < 0,01$ ).

En cuanto a los parámetros nutricionales, no se observaron diferencias significativas en los niveles de proteínas totales, albúmina, FTI, ángulo de fase ni IMC. Solo el LTI fue menor en los pacientes con deterioro óseo.

De todas las subpoblaciones celulares leucocitarias estudiadas, solo se observó una elevación significativa en la población de LDG inmaduros LDG CD14-, CD16-, CD15+ en el grupo de pacientes con deterioro óseo y, si bien hubo una tendencia a valores superiores en linfocitos CD4+ CD28null, no alcanzó significación estadística.

Con respecto a la etiología de la ERC y los tratamientos médicos que estaban recibiendo en el momento del estudio, no se encontraron diferencias entre los pacientes asociadas al deterioro óseo.

En el análisis de regresión logística analizando el deterioro óseo como variable dependiente respecto a la edad y el sexo, fue el sexo femenino (OR 10,41; IC 95%: 1,52-119,30;  $p = 0,03$ ) la variable con mayor peso, mientras que la edad estuvo en el límite de la significación (OR 1,09; IC 95%: 1,01-1,22;  $p = 0,05$ ).

Cuando se analizó la contribución independiente de cada uno de los parámetros de riesgo identificados al deterioro óseo, ajustando por edad y sexo, únicamente los LDG inmaduros (LDG CD14-, CD16-, CD15+) resultaron ser predictores independientes tanto en datos crudos como ajustados por edad, por sexo y por ambos en conjunto (tabla 2). Cabe resaltar que no se observaron diferencias en los neutrófilos circulantes entre pacientes con o sin deterioro óseo. El subconjunto de LDG inmaduros LDG CD14-, CD16-, CD15+ tampoco se correlacionó con los recuentos absolutos de neutrófilos ( $p > 0,05$ , datos no mostrados).

Importante destacar también que todos los cambios en los parámetros diferencialmente expresados en pacientes con deterioro óseo, como los aumentos en los índices de Charlson o Kauppila y en la densidad de LDG inmaduros LDG CD14-, CD16-, CD15+, así como el LTI se correlacionan significativamente con la edad ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,00$ ;  $r = 0,48$ ,  $p = 0,01$ ;  $r = 0,36$ ,  $p = 0,04$ ;  $r = -0,40$ ,  $p = 0,02$ ) (figura 1).

**Tabla 1. Características clínicas, CKD-MBD, nutricionales e inmunológicas en pacientes con ERC5-DP discriminados por presencia o ausencia de deterioro óseo**

	Sí N=14 (45,2%)	No N=17 (54,8%)	p valor
<b>Parámetros clínicos</b>			
Sexo (H/M)	5/9	15/2	<b>0,02</b>
Edad (años) (media (SD))	62,6 (9,5)	51,9 (15,3)	<b>0,02</b>
Índice de Charlson (mediana [IQR])	6 [3, 7]	4 [2, 6]	ns
Tiempo en diálisis (meses) (mediana [IQR])	18 [11, 32]	15 [9, 48]	ns
Función renal residual (Sí/No)	12/2	12/5	ns
<b>CKD-MBD</b>			
Calcio, mmol/l (media (SD))	2,18 (0,18)	2,18 (0,17)	ns
Fósforo, mmol/l (media (SD))	1,69 (0,35)	1,64 (0,42)	ns
Magnesio, mmol/l (mediana [IQR])	0,81 [0,77, 0,95]	0,87 [0,67, 1,01]	ns
PTH, pg/ml (mediana [IQR])	386 [230, 453]	300 [214, 600]	ns
Vitamina D 25 OH, ng/ml (mediana [IQR])	10,1 [5,1, 18,6]	8 [6, 13]	ns
Fosfatasa alcalina, U/L (mediana [IQR])	106 [81, 143]	89 [71, 127]	ns
Klotho, pg/mL (mediana [IQR])	1,79 [0,82, 2,83]	0,79 [0,64, 1,20]	<b>0,03</b>
Índice de Kauppila (mediana [IQR])	6 [1, 16]	0 [0, 4]	<b>&lt;0,01</b>
<b>Parámetros nutricionales</b>			
Proteínas totales, mg/dl (media (SD))	63 (6)	63 (7)	ns
Albúmina, mg/dl (media (SD))	37 (3)	36 (5)	ns
LTI, Kg/m <sup>2</sup> (mediana [IQR])	13,1 [11,4, 17]	16,3 [14,5, 18,5]	<b>0,04</b>
FTI, Kg/m <sup>2</sup> (media (SD))	14,8 (8,3)	10,1 (6,7)	ns
Ángulo de fase, ° (media (SD))	4,9 (1,1)	5,6 (1,1)	ns
IMC Kg/m <sup>2</sup> , (media (SD))	28,6 (7,1)	27,1 (5,4)	ns
<b>Parámetros inflamatorios</b>			
PCR, mg/dl (mediana [IQR])	0,3 [0,1, 1,7]	0,3 [0,1, 0,7]	ns
IFN γ, pg/ml (mediana [IQR])	7,33 [3,80, 15,50]	7,82 [5,88, 11,19]	ns
TNFα, pg/ml (mediana [IQR])	8,13 [4,13, 13,07]	8,50 [7,76, 12,48]	ns
IL-2, pg/ml (mediana [IQR])	1,60 [1,32, 2,30]	1,52 [1,26, 1,91]	ns
IL-6, pg/ml (media (SD))	11,26 (5,09)	11,31 (9,01)	ns
IL-10, pg/ml (mediana [IQR])	1,71 [1,36, 2,30]	1,91 [1,36, 4,78]	ns
CD4+ CD28null, % CD4+ (media (SD))	10,88 (4,53)	8,02 (2,97)	ns
Tang, % de linfocitos (media (SD))	1,65 (0,69)	1,96 (0,71)	ns
LDG inmaduros[log], % CD15+ (media (SD))	-0,44 (0,4)	-0,12 (0,4)	<b>&lt;0,01</b>
DEFA3 [log] (media (SD))	0,07 (0,41)	-0,12 (0,67)	ns
<b>Etiología</b>			
Glomerular, %	50%	23,5%	ns
Nefritis intersticial, %	0%	5,9%	ns
No filiada, %	14,29%	35,29%	ns
Otras, %	0%	11,76%	ns
Pielonefritis, %	0%	5,88%	ns
PQHR, %	14,29%	11,76%	ns
Nefroangioesclerosis, %	21,43%	5,88%	ns
<b>Tratamientos</b>			
Vitamina D nutricional	38%	41,1%	ns
Vitamina D activa	50%	47%	ns
Cinacalcet	35,7%	29,4%	ns
Captore de fósforo	64,28%	47%	ns
Corticoides	17,6%	18,75%	ns

Las variables se expresan como promedio±DS, %. Las diferencias fueron analizadas mediante los test T Student, U de Mann-Withney o chi 2 según la distribución normal o no normal en la variable analizada. PTH: paratohormona; LTI: índice de tejido magro; FTI: índice de tejido graso; IMC: índice de masa corporal; IFN γ: interferón gamma; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa; IL: interleuquinas; CD4+ CD28null: células senescentes; Tang: células T angiogénicas; LDG inmaduros [log]: granulocitos de baja densidad inmaduros: transformación logarítmica; DEFA3[log]: defensina 3: transformación logarítmica; PQHR: Poliquistosis hepatorenal. Remarcamos con negrita los valores significativos.

**Tabla 2. Factores de riesgo de deterioro óseo ajustados por edad y sexo en pacientes con ERC5-DP**

	Análisis crudo		Ajustado por edad		Ajustado por sexo		Ajustado por edad y sexo	
	Odds ratio [95% IC]	P	Odds ratio [95% IC]	P	Odds ratio [95% IC]	P	Odds ratio 95% IC]	P
I. Charlson	1,4 [0,97-2,01]	0,07	1,13 [0,71-1,82]	0,60	1,52 [0,96-2,41]	0,07	1,22 [0,68-2,21]	0,50
I. Kauppila	1,52 [0,96-2,41]	0,07	1,05 [0,93-1,17]	0,44	1,11 [0,98-1,25]	0,10	1,06 [0,93-1,21]	0,39
LTI	1 [0,93-1,07]	0,92	1 [0,93-1,07]	0,94	0,99 [0,91-1,07]	0,78	0,99 [0,91-1,07]	0,78
LDGi [log]	8,57 [2,58-52,39]	<b>0,00</b>	10,5 [2,5-92,5]	<b>0,01</b>	13,21 [2,71-179,6]	<b>0,01</b>	15,6 [2,6-300,2]	<b>0,02</b>
CD4+ CD28null	1,27 [0,97-1,68]	0,08	1,14 [0,84-1,54]	0,39	1,31 [0,96-1,79]	0,09	1,18 [0,84-1,66]	0,33
Sexo	13,5 [2,15-84,69]	<b>0,00</b>	15,63 [2,01-121,47]	<b>0,01</b>				
Edad	1,07 [1-1,15]	<b>0,04</b>			1,09 [0,99-1,19]	0,07		

Análisis de regresión logística entre cada uno de los factores de riesgo de daño óseo sin ajuste o ajustados por edad, sexo o edad y sexo. IC: intervalo de confianza; p: significación estadística; LTI: índice de tejido magro; LDG [log]: granulocitos de baja densidad inmaduros CD14-, CD16-, CD15+: transformación logarítmica; CD4+ CD28null: linfocitos T senescentes. Remarcamos con negrita los valores significativos.

## DISCUSIÓN

Este trabajo muestra por primera vez la asociación entre la expansión de una subpoblación de LDG inmaduros LDG CD14-, CD16-, CD15+ y el deterioro óseo en pacientes de diálisis peritoneal, aumentos previamente vinculados a una mayor propensión a calcificación vascular.

El número de pacientes incluidos, aunque pueda parecer escaso, estuvo muy condicionado por los criterios de exclusión encaminados a seleccionar pacientes en los que se pudieran determinar marcadores precoces de inflamación y su papel en la patogénesis de la CV y deterioro óseo, sin interferencias de otros procesos o en estadios avanzados.

Respecto a las características generales de la población a estudio, la distribución por sexos es similar a la distribución general de los pacientes en diálisis (2/3 varones y 1/3 mujeres)<sup>20</sup>. Como cabría esperar, el deterioro óseo, pese a ser una variable cualitativa, fue predominante en el sexo femenino, como así también la mayor prevalencia de fracturas.

El riesgo de fractura aumenta conforme avanza la enfermedad renal crónica (ERC) y el tipo de terapia renal sustitutiva (TRS) influye en su comportamiento. Los pacientes con ERC G3-G5, aquellos en diálisis (G5D) y quienes son portadores de trasplante renal, tienen una incidencia de fractura de 2 a 100 veces mayor que la población general de la misma edad y sexo<sup>2</sup>. Así, la incidencia de fracturas se triplica en hemodiálisis (HD) y se duplica en diálisis peritoneal (DP) al comparar con el trasplante renal<sup>21</sup>. De hecho, se ha visto que las fracturas vertebrales son prevalentes hasta en la cuarta parte de pacientes en HD<sup>22</sup> y un metaanálisis demostró que la HD aumenta en un 60% el riesgo de fractura de cadera al comparar con la DP<sup>23</sup>.

En nuestro estudio, el 13% de pacientes en DP presentaron fracturas por fragilidad siendo mayoritariamente mujeres (75%). La misma influencia del sexo se vio al valorar osteopenia. Al agrupar fracturas y osteopenia bajo el término "deterioro óseo", vimos que éste fue tres veces mayor en mujeres, aunque representaran solamente un tercio de los participantes. Se sabe que el sexo femenino es un factor predictivo de fractura<sup>24</sup>. En el estudio realizado por Naylor et al. durante 3 años de seguimiento, se vio que hasta el 10% de mujeres y el 5% de hombres con ERC estadio 5 tuvieron al menos una fractura<sup>25</sup>.

Acompañando al sexo, la edad también fue diferente entre los pacientes con deterioro óseo, 10 años más, similar a los datos del estudio DOPPS<sup>26</sup>. Sin embargo, Maravic et al. demostraron que las mujeres en diálisis que presentan fractura de cadera son más jóvenes con respecto a la población general<sup>24</sup>. Este hecho refuerza el concepto de que la ERC es un condicionante para desarrollar un envejecimiento temprano que incluye el esqueleto.

En población general y en DP, se ha asociado la comorbilidad con el riesgo de fractura<sup>27</sup>. Los pacientes que tuvieron deterioro óseo presentaron un mayor índice de Charlson, siendo estos hallazgos prevalentes en hombres.

Por otro lado, la prevalencia de malnutrición en los pacientes en DP es hasta del 56%<sup>28</sup>. Se ha visto que en ellos predomina la malnutrición proteica como consecuencia de la baja ingesta, la pérdida de proteínas a través del líquido de diálisis y el aumento del catabolismo proteico<sup>29</sup>, condicionando a su vez a una enfermedad ósea adinámica.

En las unidades de diálisis cada vez es más frecuente el uso de BIE para evaluar el estado nutricional de nuestros pacientes. Interesa principalmente la masa magra, ya que es conocida la asociación entre sarcopenia y osteoporosis, llamada "sarco-osteoporosis"<sup>30</sup>. El riesgo de fracturas es mayor por el riesgo de caídas que condiciona la debilidad inducida por la sarcopenia<sup>31,32</sup>. Nuestro estudio concuerda con las investigaciones demostrando que a menor índice de tejido magro, mayor deterioro óseo, primordialmente en hombres. Verschueren et al. estudiaron a 679 hombres, entre quienes el 11,9% presentaban sarcopenia y un riesgo 3 veces superior de desarrollar osteoporosis<sup>33</sup>. Por ello, sería conveniente incentivar al uso más generalizado de mediciones de BIE en las consultas de Nefrología desde estadios tempranos de ERC.

En nuestro estudio, el índice de Kauppila elevado en los pacientes con deterioro óseo concuerda con el concepto que la "desmineralización ósea se asocia a mineralización vascular". Sin embargo, el índice de Kauppila no tuvo una contribución independiente de la edad y el sexo como posible factor determinante de deterioro óseo. Tampoco se evidenció una asociación entre deterioro óseo y los marcadores de actividad metabólica

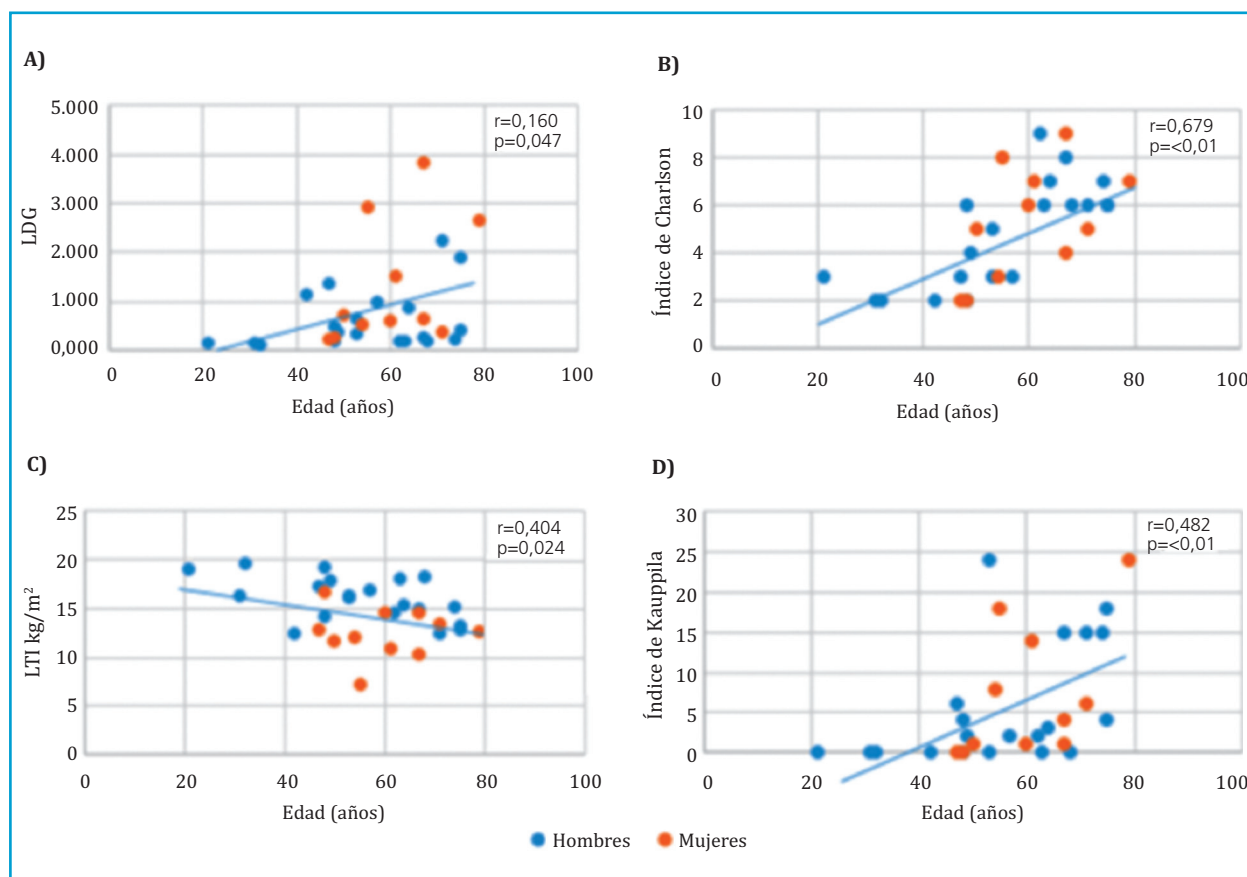
**Figura 1. Asociación de edad y el sexo con factores de riesgo de deterioro óseo en pacientes con ERC5-DP**

Gráfico de dispersión. Se muestra la correlación de la edad y el sexo con A) LDG: granulocitos de baja densidad inmaduros, B) índice de Charlson, C) LTI, índice de tejido magro, y, D) índice de Kauppila. Cada círculo representa un sujeto de estudio.

ósea, en consonancia con otros estudios donde solo la PTH se asoció débilmente al riesgo de fracturas en pacientes en diálisis<sup>27,34</sup>. Curiosamente el Klotho soluble fue más alto en quienes tienen deterioro óseo. Aunque se desconoce con precisión el efecto del Klotho en el hueso, se sabe que la delección del gen Klotho exclusivamente en los osteocitos, aumenta en lugar de disminuir, la tasa de formación ósea<sup>35,36</sup>. El impacto de acciones locales del Klotho soluble es un área de gran interés en nefrología, pero aun con muchas limitaciones debido a la variabilidad entre los ensayos comerciales disponibles para cuantificar los niveles circulantes de Klotho. Dadas las acciones antiinflamatorias y antienvjecimiento del Klotho circulante, sería importante corroborar si los cambios en los niveles en sangre, influyen favorablemente en atenuar acciones leucocitarias que afectan la propensión a deterioro óseo y CV. En este momento, el impacto favorable de aumentos en el Klotho soluble en cuanto a protección inmunológica, renal y vascular se ha demostrado solo a nivel experimental.

El status de vitamina D, claramente deficitario, y los niveles similares de 25-hidroxi-vitamina D entre los pacientes que recibían o no suplementación, respecto a los tratados con metabolitos activos, refleja la escasa preocupación de los nefrólogos respecto a la importancia de corregir la deficiencia de vitamina D en el enfermo renal, corrección imposible de alcanzar con la administración de vitamina D activa. Los niveles de 25-hidroxi-vitamina D en los pacientes bajo estos tratamientos, descartan una posible inducción de la degradación de la vitamina D nu-

tricional debida a dosis excesivas de la forma activa<sup>37</sup> (tabla 1).

De las subpoblaciones de células inmunes más comúnmente usados para valorar daño vascular, únicamente la expansión exacerbada de LDG inmaduros LDG CD14-, CD16-, CD15+ se vinculó con el deterioro óseo. En el contexto de inflamación sistémica, se ha demostrado que los LDG inmaduros LDG CD14-, CD16-, CD15+ son liberados tempranamente desde la médula ósea a través de vasos transcorticales cuando hay aumentos en la resorción ósea mediada por osteoclastos<sup>38</sup>. Aunque los LDG inmaduros CD14-, CD16-, CD15+ son una fracción minoritaria de los neutrófilos, en un estudio en 2.586 hombres, los individuos con menor densidad mineral ósea (DMO) presentaban un mayor recuento de neutrófilos<sup>39</sup>, lo que sugiere una asociación inversa entre salud ósea y tasa de granulopoyesis. De hecho, Terraciano y colaboradores encontraron que mujeres postmenopáusicas con una DMO baja, presentaron concentraciones altas en saliva, de un tipo de defensiva liberada por neutrófilos llamada DEFA1<sup>40</sup>.

La contribución de aumentos de LDG inmaduros LDG CD14-, CD16-, CD15+ circulantes al grado de calcificación vascular en pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis, demostró también la utilidad de mediciones de los niveles de RNA mensajero de la defensiva 3 (DEFA3) en leucocitos mononucleares circulantes, como un marcador certero de granulopoyesis temprana con expansión de los LDG inmaduros LDG CD14-, CD16-, CD15+3. Sin embargo, en éste, los niveles de RNA mensajero de defensiva 3 no se asocian a mayor deterioro óseo.

## LIMITACIONES

La mayor limitación de este estudio es que el deterioro óseo no fue evaluado con el patrón de oro, DXA, sino con la presencia de osteopenia radiológica y/o fracturas por fragilidad, siendo la resultante una variable categórica, con menor capacidad de mostrar una gradación de efectos.

Además, el pequeño tamaño muestral debido a los criterios de exclusión, si bien es apropiado para determinar efectos precoces y no las interferencias debidas a otros procesos que alteren la inmunidad, pueden limitar la cuantificación real de la influencia de otras variables.

## CONCLUSIONES

La contribución más importante de este estudio es la demostración la utilidad de mediciones de la densidad circulante de LDG inmaduros LDG CD14-, CD16-, CD15+ en estimar el deterioro óseo independientemente de la edad y el sexo del paciente. Esto convierte a los LDG inmaduros LDG CD14-, CD16-, CD15+ circulantes en un marcador temprano de alteraciones en el hueso del enfermo renal que podrían permitir tomar una actitud proactiva tanto en el diagnóstico como en la toma de decisiones para atenuar su progresión.

Nuestro estudio guarda sincronía con el conocimiento actual en el que, el deterioro óseo es mayor en personas de edad avanzada, de sexo femenino, con un índice de Charlson elevado y en quienes tienen menor masa muscular. Por otra parte, entendemos que puede abrir nuevas vías para profundizar la investigación de los mecanismos patogéni-

cos de CKD-MBD en estadios más tempranos de ERC, con una muestra mayor de pacientes y utilizando DXA para una adecuada validación de estos hallazgos.

**Financiación:** Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) - Fondo de Investigación Sanitaria (PI14/01452, PI17/02181y PI19/00532), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2013-2017 y 2018-2022 del Principado de Asturias (GRUPIN14-028, IDI-2018-000152, IDI-2021-000080), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT), Retic REDinREN de ISCIII (RD16/0009/0017) y RICORS2040 (Kidney Disease). Julia Martín-Vírgala ha sido financiada por una beca de posgrado del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (programa FPU) y por una beca de movilidad FEIOMM 2022. Natalia Carrillo-López ha sido financiada por IDI-2018-000152 y IDI-2021-000080.

**Agradecimientos:** Un reconocimiento especial a los doctores Esmeralda Castelblanco, Washington University School of Medicine. St. Louis, Missouri, USA; y, José Luis Fernández-Martín, Unidad de Investigación de Metabolismo Óseo, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España, por su contribución al análisis estadístico de los datos de este estudio.



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



## Bibliografía

- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945-53.
- Moe SM, Nickolas TL. Fractures in Patients with CKD: Time for Action. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Nov 7;11(11):1929-31.
- Rodríguez-Carrio J, Carrillo-López N, Ulloa C, Seijo M, Rodríguez-García M, Rodríguez-Suárez C, et al. A subset of low density granulocytes is associated with vascular calcification in chronic kidney disease patients. *Sci Rep.* 2019 Sep 13;9(1):13230.
- López P, Rodríguez-Carrio J, Martínez-Zapico A, Pérez-Álvarez ÁI, Suárez-Díaz S, Mozo L, et al. Low-density granulocytes and monocytes as biomarkers of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jul 1;59(7):1752-64.
- Szulc P. Vascular calcification and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015 Aug;12(2):139-41.
- Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;17(7):2034-47.
- Farr JN, Xu M, Weivoda MM, Monroe DG, Fraser DG, Onken JL, et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. *Nat Med.* 2017 Sep;23(9):1072-9.
- Rodríguez-Carrio J, Carrillo-López N, Ulloa C, Martín-Carro B, Rodríguez-Suárez C, Naves-Díaz M, et al. Novel Immune Cell Subsets Exhibit Different Associations With Vascular Outcomes in Chronic Kidney Disease Patients-Identifying Potential Biomarkers. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:618286.
- Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl (2011).* 2013 Dec;3(5):446-50.
- Bover J, Ureña-Torres P, Cozzolino M, Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C. The Non-invasive Diagnosis of Bone Disorders in CKD. *Calcif Tissue Int.* 2021 Apr;108(4):512-27.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Jul;15(7):953-60.
- Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004 Mar;65(3):1031-40.
- Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet.* 2016 Jul 16;388(10041):276-84.
- Tomeleri CM, Cavaglieri CR, de Souza MF, Cavalcante EF, Antunes M, Nabuco HCG, et al. Phase angle is related with inflammatory and oxidative stress biomarkers in older women. *Experimental Gerontology.* 2018 Feb 1;102:12-8.
- Barrea L, Muscogiuri G, Pugliese G, Laudisio D, de Alteriis G, Graziadio C, et al. Phase Angle as an Easy Diagnostic Tool of Meta-Inflammation for the Nutritionist. *Nutrients.* 2021 Apr 24;13(5):1446.
- Do JY, Kim AY, Kang SH. Association Between Phase Angle and Sarcopenia in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Front Nutr.* 2021 Sep 24;8:742081.
- Huang Y, Ge Y, Li F, Zhang C, Zhang Z, Xu N, et al. Elucidating the relationship between nutrition indices and coronary artery calcification in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2022 Feb;26(1):71-84.
- Sarmento-Dias M, Santos-Araújo C, Poínhos R, Oliveira B, Sousa M, Simões-Silva L, et al. Phase Angle Predicts Arterial Stiffness and Vascular Calcification in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int.* 2017 Aug;37(4):451-7.
- Piccoli A. Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis. The Italian Hemodialysis-Bioelectrical Impedance Analysis (HD-BIA) Study Group. *Kidney Int.* 1998 Apr;53(4):1036-43.
- Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Rui-lope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología.* 2018 Nov 1;38(6):606-15.
- Dey V, Farrah TE, Traynor JP, Spalding EM, Robertson SE, Geddes CC. Symptomatic fracture risk in the renal replacement therapy population. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Jul 1;32(7):1211-6.
- Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Diaz-Lopez JB, Diaz-Corte C, Cannata-Andía JB, et al. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jan;24(1):239-46.
- Boonpheng B, Thongprayoon C, Mao MA, Wijarnprecha K, Bathini T, Kaewput W, et al. Risk of hip fracture in patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis: A meta-analysis of observational studies. *J Evid Based Med.* 2019 May;12(2):98-104.
- Maravic M, Ostertag A, Torres PU, Cohen-Solal M. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int.* 2014 Jan;25(1):159-65.
- Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014 Oct;86(4):810-8.
- Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014 Jan;85(1):166-73.
- Ma MKM, Yap DYH, Yip TPS, Lui SL, Lo WK. Charlson co-morbidity index and albumin significantly associated with fracture risk in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2013 May;18(5):365-8.
- Dombros NV. Pathogenesis and management of malnutrition in chronic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 6:111-3.
- Guerrero-Riscos MA. Nutrición y diálisis adecuada en diálisis peritoneal. *Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica.* 1999;2(1)6-17.
- Li G, Zhang L, Wang D, AIQudsy L, Jiang JX, Xu H, et al. Muscle-bone crosstalk and potential therapies for sarco-osteoporosis. *J Cell Biochem.* 2019 Sep;120(9):14262-73.
- Jamal SA, Leiter RE, Jassal V, Hamilton CJ, Bauer DC. Impaired muscle strength is associated with fractures in hemodialysis patients. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1390-7.
- Molina P, Carrero JJ, Bover J, Chauveau P, Mazzaferro S, Torres PU, et al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Oct;8(5):686-701.
- Verschuere S, Gielen E, O'Neill TW, Pye SR, Adams JE, Ward KA, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):87-98.
- Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the Risks for Hip, Vertebral, and Pelvic Fractures Among Patients on Dialysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2006 Jan 1;47(1):149-56.
- Moysés RMA, Dusso A. Is osteocyte Klotho bad for bone health? *Kidney International.* 2017 Sep 1;92(3):540-3.
- Komaba H, Kaludjerovic J, Hu DZ, Nagan K, Amano K, Ide N, et al. Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation. *Kidney Int.* 2017 Sep;92(3):599-611.
- Dusso AS, Bauerle KT, Bernal-Mizrachi C. Non-classical Vitamin D Actions for Renal Protection. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:790513.
- Grüneboom A, Hawwari I, Weidner D, Culemann S, Müller S, Henneberg S, et al. A network of trans-cortical capillaries as mainstay for blood circulation in long bones. *Nat Metab.* 2019 Feb;1(2):236-50.
- Valderrábano RJ, Lui LY, Lee J, Cummings SR, Orwoll ES, Hoffman AR, et al. Bone Density Loss Is Associated with Blood Cell Counts. *J Bone Miner Res.* 2017 Feb;32(2):212-20.
- Terracciano R, Migliaccio V, Savino R, Pujia A, Montalcini T. Association between low bone mineral density and increased  $\alpha$ -defensin in salivary fluid among postmenopausal women. *Menopause.* 2013 Dec;20(12):1275-9.

# Consenso Delphi sobre Estrategias Terapéuticas y de Prevención Sanitaria de la hipovitaminosis D

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000400004>

**Aguilar del Rey J\***, Jódar Gimeno E<sup>1</sup>, Brañas F<sup>2</sup>, Gómez Alonso C<sup>3</sup>, González Lama Y<sup>4</sup>, Malouf-Sierra J<sup>5</sup>, Sánchez Borrego R<sup>6</sup>, Segura de la Morena J<sup>7</sup>, Suárez Pérez JA<sup>8</sup>, Valdés y Llorca C<sup>9</sup>

\* Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga (España)

<sup>1</sup> Jefe del Depto. de Endocrinología y Nutrición (H.U. Quirón Madrid, Ruber JB, San José). Facultad de CCSS: Universidad Europea (España)

<sup>2</sup> Servicio de Geriátrica. Hospital Universitario Infanta Leonor Madrid. Universidad Complutense de Madrid (España)

<sup>3</sup> Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA. Universidad de Oviedo (España)

<sup>4</sup> Unidad de Enfermedad Inflamatoria intestinal. Servicio de Aparato Digestivo. H. U. Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid (España)

<sup>5</sup> Unidad de Metabolismo Mineral. Departamento de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona (España)

<sup>6</sup> Especialista en Ginecología y Obstetricia. Diatros, Clínica de Atención a la Mujer. Barcelona (España)

<sup>7</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

<sup>8</sup> Servicio de Dermatología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga (España)

<sup>9</sup> Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria CS. Fuencarral. DA NORTE SERMAS (España)

Fecha de recepción: 09/12/2021 - Fecha de aceptación: 20/06/2022

## Resumen

**Antecedentes:** La elevada prevalencia de hipovitaminosis D en España es considerada una verdadera epidemia con importantes implicaciones para la salud por las múltiples funciones que ejerce la vitamina D tanto a nivel esquelético como extraesquelético. Para que las personas con insuficiencia o deficiencia en vitamina D alcancen los niveles séricos más adecuados, deben recibir suplementos de vitamina D. Este estudio se realizó con la finalidad de evaluar si en la práctica clínica habitual, el manejo de la hipovitaminosis D era llevada a cabo según las recomendaciones internacionales establecidas por las sociedades científicas.

**Métodos:** Se realizaron dos rondas de circulación de un cuestionario Delphi entre un panel formado por médicos prescriptores habituales de vitamina D.

**Resultados:** En general, los médicos del panel reconocieron la alta prevalencia de la hipovitaminosis D en España, la necesidad del cribado en los distintos grupos de riesgo y los beneficios de la suplementación en los pacientes con insuficiencia o déficit de vitamina D. Sin embargo, no se alcanzó el consenso en algunas de las aseveraciones relacionadas con los métodos de cuantificación de la vitamina D o con las recomendaciones para el manejo de la hipovitaminosis D.

**Conclusiones:** La ausencia de acuerdo para algunos de los ítems reveló la necesidad de realizar acciones formativas destinadas a proporcionar un conocimiento adecuado y actualizado sobre las evidencias científicas y las recomendaciones para la práctica clínica de la suplementación de vitamina D.

**Palabras clave:** consenso Delphi, suplementación vitamina D, vitamina D, hipovitaminosis D, acciones esqueléticas y extraesqueléticas.

## INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una hormona esencial para el metabolismo esquelético, ya que regula la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal y el remodelado óseo<sup>1,2</sup>. Además, algunos estudios sugieren que la vitamina D desempeña otras múltiples funciones a nivel extraesquelético, actuando como protectora frente a patologías como el cáncer, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, diabetes y enfermedades cardiovasculares<sup>1-4</sup>.

La fuente principal de vitamina D es la síntesis a nivel cutáneo por la acción de los rayos ultravioleta B (UVB) sobre su precursor<sup>2</sup>, dando lugar al colecalfiferol o vitamina D<sub>3</sub>. Otra fuente de colecalfiferol, aunque menos

importante, se encuentra en los alimentos, principalmente pescados, huevos y lácteos. Independientemente de su procedencia, el colecalfiferol debe ser hidroxilado en el hígado, convirtiéndose en 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> [25(OH)D] o calcifediol y, posteriormente de forma altamente regulada, en el riñón para dar lugar al metabolito activo, la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D] o calcitriol<sup>1</sup>.

Los niveles séricos de 25(OH)D son el mejor biomarcador para evaluar los niveles de vitamina D, puesto que su concentración plasmática y su vida media son más altas que las de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>2</sup>. Sin embargo, no existe un consenso claro sobre cuáles son los niveles óptimos de 25(OH)D en suero<sup>3</sup>.



**Correspondencia:** Francisco Javier Aguilar del Rey (faguilarrey@gmail.com)

Estudios observacionales recientes han revelado una elevada prevalencia de hipovitaminosis D a nivel mundial<sup>5</sup>, asociada a un riesgo incrementado de enfermedades esqueléticas y extraesqueléticas, en virtud de las múltiples funciones de la vitamina D.

En España, la prevalencia del déficit de vitamina D es de al menos un 80% entre las personas mayores de 65 años y de hasta un 40% en la población menor de 65 años<sup>6</sup>, a pesar del alto grado de insolación disponible que debería facilitar la síntesis de vitamina D. Así pues, la hipovitaminosis D se ha convertido en una verdadera epidemia con importantes implicaciones para la salud, por lo que gran parte de la población podría beneficiarse de la suplementación de vitamina D.

Con el fin de determinar si el diagnóstico, tratamiento y prevención de la hipovitaminosis D se lleva a cabo según las recomendaciones internacionales y teniendo en cuenta la evidencia científica, se ha analizado la práctica clínica real de la suplementación de vitamina D a partir de los conocimientos de los médicos prescriptores habituales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos presentados en este estudio se obtuvieron mediante el método Delphi<sup>7</sup>. Para ello, el comité científico elaboró un cuestionario que fue cumplimentado por un panel de expertos formado por médicos de diferentes especialidades y áreas geográficas, prescriptores habituales de calcifediol y/o colecalciferol. Tras dos rondas de circulación de la encuesta, el comité científico se reunió para recopilar, analizar y discutir los resultados.

### Elaboración del cuestionario

A partir del conocimiento actual de la hipovitaminosis D y de sus consecuencias clínicas, así como de las estrategias terapéuticas y de prevención y de los métodos de diagnóstico, el comité científico multidisciplinar identificó un total de 73 variables relacionadas con la hipovitaminosis D y repartidas en 4 bloques temáticos:

1. Vitamina D y salud en general (21 ítems)
2. Evaluación del déficit de vitamina D (26 ítems)
3. Tratamiento con vitamina D según el perfil del paciente y (19 ítems)
4. Diferencias entre suplementos (7 ítems)

### Panel de expertos

El proyecto fue dirigido por un comité científico formado por 10 expertos en vitamina D de diferentes especialidades: endocrinología, reumatología, nefrología, ginecología, medicina interna, atención primaria, dermatología, digestivo y geriatría.

Un total de 180 especialistas fueron invitados a participar en el estudio, atendiendo a los siguientes criterios de inclusión: tener un mínimo de 5 años de experiencia clínica, tener experiencia prescribiendo vitamina D de forma habitual, pertenecer a centros que atienden a una alta densidad de población y, en el caso de atención primaria, pertenecer a centros situados en zonas con alta densidad de población.

Un primer grupo de participantes en el panel (40%) fueron elegidos directamente por los autores del estudio teniendo en cuenta los criterios de inclusión. El 60% restante fue completado con la invitación a expertos, a través de los delegados del patrocinador del estudio, respetando siempre los criterios de inclusión establecidos.

### Análisis de resultados

El cuestionario fue formalizado por los asistentes a través de su acceso a una plataforma online. Como en todos los cuestionarios Delphi, la encuesta consistía en una serie aseveraciones en la que debían reflejar su grado de acuerdo con la afirmación propuesta por medio de una escala numérica entre 1 y 9 ( $\leq 3$ , desacuerdo; 4-6, dudoso;  $\geq 7$ , acuerdo).

El análisis se realizó teniendo en cuenta la mediana de las puntuaciones y el porcentaje de posicionamiento, considerando que había consenso cuando menos de la tercera parte de los encuestados se posicionaba fuera de la región de tres puntos que contenía la mediana. En caso contrario, es decir, cuando los panelistas mostraban opiniones enfrentadas (posicionamiento equivalente en los sectores extremos de la escala) o cuando había una mayor dispersión de opiniones (distribución equivalente del posicionamiento en los tres sectores de la escala), se consideró que no había consenso por polarización o por indeterminación, respectivamente. Los ítems que no alcanzaron el consenso en la primera ronda se mantuvieron en la segunda ronda de circulación de la encuesta, cuyos resultados se analizaron según lo descrito anteriormente.

Para formalizar el cuestionario se les concedió un plazo de 26 días para la primera ronda, y 11 días para la segunda.

Los datos aportados por los participantes estuvieron sujetos a una cláusula de confidencialidad, y solo fueron utilizados con fines estadísticos sin que se produjera difusión de los mismos por ningún medio.

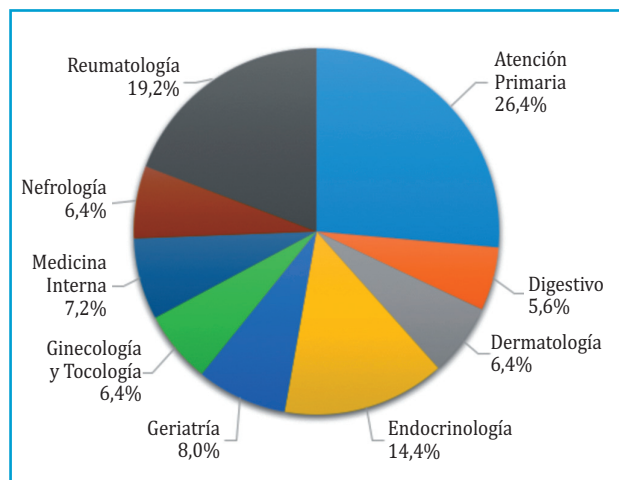
## RESULTADOS

En este estudio participaron 146 expertos de los 180 invitados (81%) en la primera ronda de circulación de la encuesta Delphi con la siguiente distribución por especialidades: nefrología 9, reumatología 27, geriatría 10, endocrinología 23, medicina familiar y comunitaria 39, ginecología y obstetricia 9, medicina interna 9, aparato digestivo 9, pediatría 1, dermatología 9 y urología 1. De los 146 expertos iniciales, 125 participaron en la segunda ronda (85,6% de participación respecto a la primera ronda). Los 21 expertos que se retiraron en segunda ronda lo hicieron por falta de disponibilidad o compatibilidad con otras actividades profesionales. Este panel de expertos estaba formado por representantes de diferentes especialidades y áreas geográficas según se muestra en la figura 1.

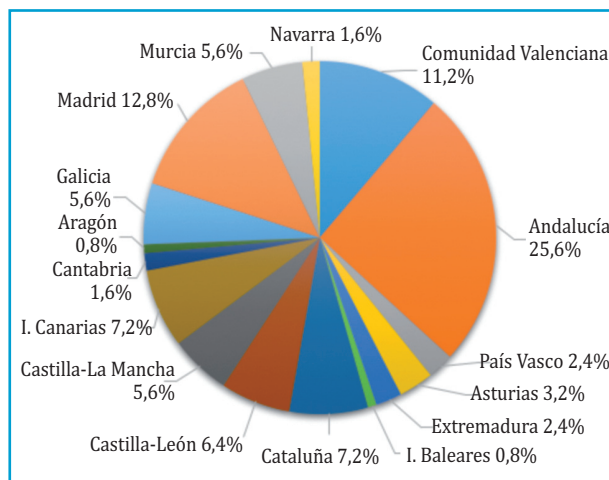
En la primera ronda se analizaron 73 aseveraciones de las cuales 47 (64,4%) alcanzaron consenso en el acuerdo. Las 26 aseveraciones restantes, 25 indeterminadas y una con polarización de opiniones, pasaron a la segunda ronda de circulación de la encuesta. En esta fase se alcanzó un nuevo nivel de acuerdo, reduciéndose a 16 (21,9%) las aseveraciones no consensuadas (figura 2), de las cuales 14 quedaron como indeterminadas y 2 con polarización de opiniones. Por lo tanto, tras finalizar la segunda ronda se obtuvo el nivel de consenso en el acuerdo sobre 57 (78,1%) de las 73 aseveraciones de la encuesta (figura 2).

El bloque 1, *Vitamina D y salud en general*, fue el que alcanzó mayor consenso. Los encuestados estuvieron de acuerdo en 19 (90,5%) de las 21 aseveraciones que formaban este bloque (tabla 1), 16 en la primera ronda y 3 en la segunda, mientras que las 2 restantes (9,5%) fueron indeterminadas por dispersión o no posicionamiento de los expertos.

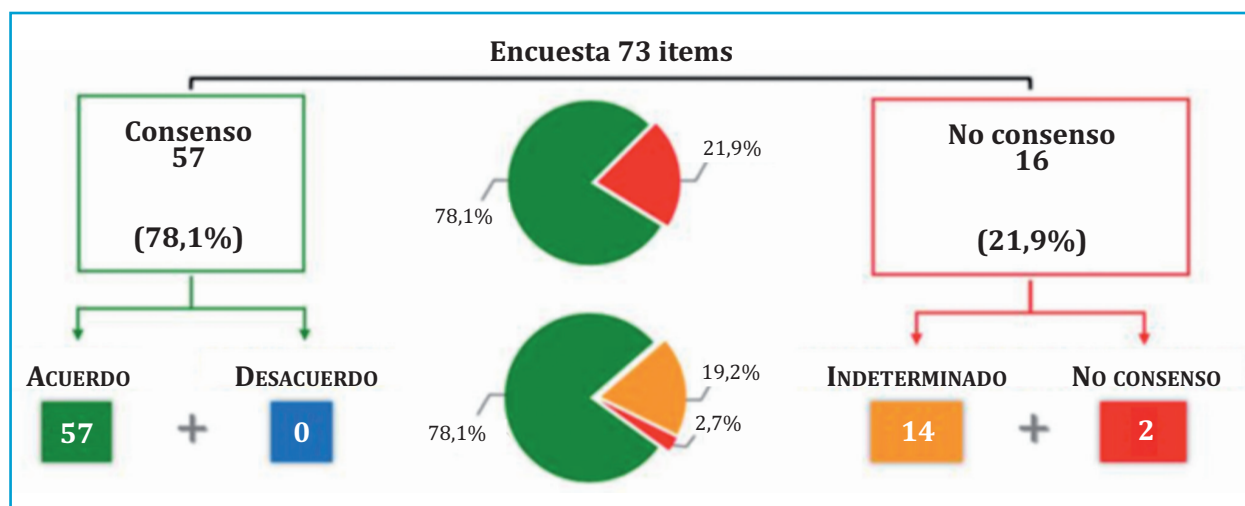
**Figura 1. Características del panel de médicos que participaron en el estudio. (A) Distribución de los médicos según su especialidad**



**Figura 1. Características del panel de médicos que participaron en el estudio. (B) Distribución de los médicos según la Comunidad Autónoma en la que ejercen su profesión**



**Figura 2. Resultados Delphi**



En el bloque 2, *Evaluación de la hipovitaminosis D*, se obtuvo consenso en un total de 19 aseveraciones, 16 en la primera ronda y 3 en la segunda, lo que corresponde a un 73,1% de las 26 propuestas (tabla 2). De las 7 aseveraciones que no alcanzaron consenso, 5 (19,2%) fueron indeterminadas y 2 (7,7%) mostraron polarización en el posicionamiento de los encuestados al finalizar la segunda ronda.

El bloque 3, *Tratamiento con vitamina D según el perfil del paciente*, es el que obtuvo un menor grado de consenso. El porcentaje de acuerdo fue del 68,4%, correspondiente a 13 aseveraciones consensuadas, 10 en la primera ronda y tres en la segunda, de las 19 propuestas (tabla 3). Las 6 aseveraciones restantes quedaron como indeterminadas, dando lugar a un 31,6% de no consenso por dispersión de opiniones. Ninguna de las aseveraciones no consensuadas de este bloque presentó polarización en los resultados.

En el bloque 4, *Diferencias entre suplementos*, se obtuvo consenso en 6 de las 7 aseveraciones propuestas (tabla 4), todas en primera ronda, lo que corresponde a un porcentaje general de consenso del 85,7%. La aseveración que no obtuvo consenso quedó como indeterminada.

## DISCUSIÓN

Esta encuesta Delphi logró el consenso en el 78,1% de las aseveraciones (figura 2) que se formularon para evaluar el conocimiento sobre la vitamina D y sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la hipovitaminosis D.

En relación a la vitamina D y la salud en general, hubo acuerdo en que en España la hipovitaminosis D afecta a todos los grupos de población, lo que indica que los expertos encuestados reconocen su alta prevalencia en nuestro país<sup>6</sup>, y en que su severidad depende de factores ambientales, como la hora del día, la estación del año<sup>8</sup> y la latitud geográfica, y de factores individuales, como la pigmentación de la piel, la dieta, el uso de filtros solares y la forma de vestir, ya que todos ellos condicionan la síntesis cutánea de vitamina D3. Como bien apuntan los expertos, la dieta es insuficiente para satisfacer las necesidades diarias de vitamina D y ello se debe a que son pocos los alimentos naturales con alto contenido de esta vitamina<sup>2</sup>. Además, la reducción de la exposición solar debida al cambio del estilo de vida ha ido en detrimento de la síntesis cutánea de vitamina D. Ante esta situación, y tal como reconocen los expertos, se debería considerar el aumento de las horas de exposición solar

efectiva y segura, teniendo en cuenta los ya conocidos riesgos cancerígenos asociados a esta, de forma que se alcance un balance entre la exposición solar, alimentación y suplementación de vitamina D, como medidas para la prevención de la hipovitaminosis D. Según la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), se recomiendan 15 minutos de exposición solar diaria en brazos y cara, entre los meses de marzo y octubre, para población caucásica, con factor de protección entre 15 y 30, teniendo en cuenta la intensidad de la radiación y la latitud. En población anciana y pacientes con osteoporosis, se recomiendan 30 minutos de exposición solar diaria<sup>9</sup>.

Debido a las variaciones individuales a los suplementos de vitamina D es necesario establecer la dosificación adecuada para cada paciente. Para ello, los expertos estuvieron de acuerdo en que, además de los niveles séricos de 25(OH)D, hay que tener en cuenta el Índice de Masa Corporal (IMC) (considerando la relación existente entre el IMC y las concentraciones de 25(OH)D)<sup>10</sup>, el grado de exposición solar habitual del paciente y el uso de determinados fármacos que pueden alterar la absorción y el catabolismo de la vitamina D<sup>11</sup>. También hubo acuerdo en que la suplementación puede establecerse con una pauta semanal, quincenal o mensual sin afectar a su eficacia<sup>12,13</sup>, y en que esta debe ser de 800-1.000 UI/día en las personas mayores de 65 años, para alcanzar concentraciones plasmáticas suficientes de 25(OH)D<sup>9</sup>.

En cuanto a las consecuencias clínicas de la hipovitaminosis D, los expertos encuestados reconocieron que sobre el tejido esquelético aumenta el riesgo de osteoporosis<sup>1</sup> y fracturas<sup>14</sup>, además de asociarse a raquitismo<sup>2</sup> y osteomalacia<sup>2</sup>, mientras que sobre el sistema extraesquelético aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>2,15</sup> y de aparición de algunos tipos de cáncer, especialmente de mama, próstata y colorrectal<sup>3,16</sup>. Sin embargo, y pese a que se observó una orientación hacia el acuerdo, no hubo consenso en considerar que la hipovitaminosis D se asocia a un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (DM2) y de enfermedades autoinmunes. La mayoría de los expertos que se mostraron en desacuerdo reconocieron que ciertos estudios habían mostrado una asociación entre hipovitaminosis D y DM2<sup>17</sup> o enfermedades autoinmunes<sup>18</sup>, pero no una relación directa de causalidad, lo que sugiere que los participantes interpretaron que las aseveraciones pretendían establecer una relación de causa-efecto entre la hipovitaminosis D y DM2 o enfermedades autoinmunes, lo que podría explicar la falta de consenso. De hecho, la contribución real de los niveles bajos de vitamina D como causa de DM2 o de enfermedades autoinmunes resulta controvertida, sobre todo teniendo en cuenta las discrepancias entre las observaciones y los ensayos clínicos de intervención. Estas discrepancias existen también en los estudios de los beneficios de la vitamina D a nivel extraesquelético en general. Ello se debe a que, en muchos de estos estudios de intervención, los participantes presentaban al inicio unos niveles séricos de 25(OH)D normales, por lo que difícilmente se podría observar un beneficio con la suplementación de vitamina D. Este es el caso del estudio de Pittas y colaboradores<sup>19</sup> sobre los beneficios de la vitamina D en la prevención de DM2, y del estudio VITAL<sup>20</sup> sobre los efectos de la suplementación de vitamina D en la prevención de cáncer y enfermedades cardiovasculares, ambos con resultados negativos. Desde un punto de vista fisiopatológico, la suplementación con

vitamina D puede que no proporcione ninguna protección si no hay evidencia de hipovitaminosis D<sup>21,22</sup>, por lo que los estudios de intervención deben realizarse en pacientes con deficiencia de vitamina D tal y como recomiendan diferentes autores<sup>21,22</sup>.

Respecto a la evaluación de la hipovitaminosis D, los expertos reconocieron que los niveles de 25(OH)D son el mejor biomarcador del estatus de vitamina D<sup>1,2,11</sup>, ya que reflejan tanto el aporte dietético como el de la exposición solar y la suplementación. También hubo acuerdo en que concentraciones séricas de 25(OH)D por debajo de 30 ng/mL indican insuficiencia de vitamina D, mientras que valores inferiores a 10 ng/mL indican déficit severo<sup>13</sup>. Sin embargo, la falta de consenso en el desacuerdo en considerar insuficiencia cuando las concentraciones de 25(OH)D son inferiores a 20 ng/mL pone de manifiesto que las definiciones de insuficiencia (<30 ng/mL) y déficit (<20 ng/mL) de vitamina D no están tan claras<sup>3</sup>. También hubo variabilidad de opiniones en relación con las concentraciones seguras de 25(OH)D. Si bien hasta hace poco tiempo se consideraba que concentraciones de 25(OH)D menores de 150 ng/mL no presentaban riesgos de toxicidad<sup>11,13</sup>, actualmente se recomienda mantener los niveles séricos entre 30-50 ng/mL<sup>6</sup>. Ello se debe a las observaciones de que valores séricos de 25(OH)D superiores a 50 ng/mL se asocian a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular<sup>23</sup>, aunque en el 2017 se publicaron dos estudios que ponen en duda estos resultados<sup>24,25</sup>. En el primero de ellos, al estandarizar los valores séricos de 25(OH)D de un estudio previo, ya no se encontró una mayor mortalidad<sup>24</sup>, y en el segundo, que fue el primer y único metaanálisis que ha utilizado valores estandarizados de 25(OH)D y datos individuales, tampoco se observó una mayor mortalidad con valores séricos superiores a 50 ng/mL<sup>25</sup>.

Por otro lado, una vez alcanzados los niveles recomendados de 25(OH)D, es necesario que los pacientes continúen con una dosis de mantenimiento para que no reaparezca la hipovitaminosis D, puesto que las causas de la insuficiencia se mantienen.

En cuanto al cribado del déficit de vitamina D, sociedades científicas como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), United States Preventive Services Task Force (USPSTF), Endocrine Society y la Sociedad Española de Endocrinología, se han posicionado en contra del cribado universal<sup>6,11,26,27</sup>, probablemente porque no hay evidencias de que sea coste-efectivo. En este sentido, muchos expertos reconocieron que el cribado debe realizarse únicamente en pacientes con patologías asociadas a hipovitaminosis D y en grupos de riesgo como mayores institucionalizados, tal y como lo establecen las recomendaciones. Sin embargo, algunos de los encuestados opinaron que el cribado debería ser universal a partir de los 18 años, posición que posiblemente se deba a la alta prevalencia de hipovitaminosis D. A pesar de estas discrepancias, sí hubo acuerdo en que la medición de niveles de 25(OH)D era necesaria en personas mayores con riesgo de caídas, en pacientes que presentan osteoporosis con o sin fractura osteoporótica, fracturas por fragilidad, enfermedad renal crónica, alteraciones hepáticas o enfermedad intestinal y en pacientes tratados con fármacos que pueden interactuar con la vitamina D<sup>6,12</sup>. Los expertos también reconocieron que la hormona paratiroidea es un marcador válido de déficit de vitamina D puesto que existe una asociación entre déficit de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario<sup>2,3</sup>.

**Tabla 1. Nivel de acuerdo alcanzado en el bloque 1: Vitamina D y salud en general**

Variable	Ronda	Media	Mediana	Rango	% fuera mediana	Resultado
1. La hipovitaminosis D en España afecta a todos los grupos de población	1	7,29	8	2	18,49	Acuerdo
2. La hora del día condiciona la síntesis cutánea de vitamina D debido a la mayor o menor inclinación de las radiaciones solares	1	7,42	8	2	17,81	Acuerdo
3. La estación del año condiciona la síntesis cutánea de vitamina D debido a la mayor o menor inclinación de las radiaciones solares	1	7,92	8	1	8,9	Acuerdo
4. La latitud geográfica condiciona la síntesis cutánea de vitamina D debido a la mayor o menor inclinación de las radiaciones solares.	1	7,82	8	2	12,33	Acuerdo
5. La pigmentación de la piel condiciona la síntesis cutánea de vitamina D por el contenido en melanina	1	7,52	8	2	21,23	Acuerdo
6. El uso de filtros solares con alto factor de protección condiciona la síntesis cutánea de vitamina D debido al bloqueo de los rayos UVB sobre la piel	1	7,68	8	2	18,49	Acuerdo
7. La forma de vestir condiciona la síntesis cutánea de vitamina D debido a que puede reducir la exposición de la piel al sol	1	7,77	8	1	13,01	Acuerdo
8. La dieta seguida por la mayoría de personas es insuficiente para satisfacer las necesidades diarias de vitamina D	1	7,28	8	2	23,97	Acuerdo
9. El aumento de las horas de exposición solar efectiva ha demostrado ser útil en la prevención del déficit de vitamina D	2	6,64	7	2	29,6	Acuerdo
10. La suplementación de vitamina D ha demostrado ser útil en la prevención de la hipovitaminosis D	1	8,32	9	1	4,11	Acuerdo
11. Para el mantenimiento de la salud ósea en mayores de 65 años son necesarias dosis entre 800-1.000 UI/día de vitamina D	1	8,02	8	1	8,9	Acuerdo
12. Además de los niveles séricos de vitamina D, en el cálculo de la dosis de vitamina D a administrar debemos tener en cuenta tanto el IMC como la exposición solar	1	6,99	7	3	29,45	Acuerdo
13. Al ser la vitamina D liposoluble podemos administrarla en dosis semanales, quincenales o mensuales	1	8,21	9	1	8,9	Acuerdo
14. Determinados fármacos interaccionan con la vitamina D reduciendo su absorción	1	7,68	8	2	19,86	Acuerdo
15. La insuficiencia en vitamina D se asocia a un mayor riesgo de osteoporosis debido a que es esencial para un adecuado metabolismo óseo	1	8,35	9	1	5,48	Acuerdo
16. La insuficiencia en vitamina D se asocia a un mayor riesgo de fracaso en el tratamiento de la osteoporosis, ya que condiciona una mayor probabilidad de fracturas y menor ganancia de masa ósea aun recibiendo tratamiento anticatabólico/antirresortivo eficaz	1	8,14	8	1	6,85	Acuerdo
17. El raquitismo y la osteomalacia carenciales se asocian a un déficit severo de vitamina D	1	8,44	9	1	4,11	Acuerdo
18. La hipovitaminosis D se asocia a un riesgo incrementado de diabetes tipo 2	2	6,44	7	2	36	Indeterminado
19. La hipovitaminosis D se asocia a un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares	2	6,75	7	2	31,2	Acuerdo
20. La hipovitaminosis D se asocia a un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes	2	6,71	7	2	34,4	Indeterminado
21. La hipovitaminosis D se ha asociado a la aparición de algunos tipos de cánceres, especialmente de mama, próstata y colorrectal	2	6,63	7	2	31,2	Acuerdo

En relación con los métodos de determinación de la 25(OH)D y a pesar de las diferencias observadas entre ellos<sup>1,11</sup>, no hubo consenso en el desacuerdo en que todos los métodos eran similares ni en que la mayoría de ellos sobreestimaba los niveles de 25(OH)D, lo que sugiere que muchos de los encuestados no se habían planteado o desconocían la importancia del método de determinación de 25(OH) vitamina D. Sin embargo, sí reconocieron la importancia de utilizar el mismo método en todas las mediciones de seguimiento de la suplementación de vitamina D, las cuales debían realizarse en los días previos a una siguiente toma, cada 3-4 meses a partir del inicio del tratamiento hasta alcanzar los niveles adecuados de 25(OH)D<sup>6</sup>, y luego en intervalos cada 6-12 meses. También hubo acuerdo en que existe la necesidad de estandarizar estas técnicas, algo que puede realizarse mediante la implementación de los materiales de referencia para la medida de 25(OH)D elaborados por el National Institute of Standards and Technology<sup>11</sup>. En general, la mayoría de hospitales utilizan los inmunoensayos para medir las concentraciones séricas de 25(OH)D, aunque estos métodos no están estandarizados y sobreestiman estas concentraciones<sup>28</sup> al presentar reactividad cruzada con otros metabolitos inactivos de la vitamina D, como el 24-25 (OH)D y el epímero C3. En cambio, la cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LS-MS/MS), que es el método de referencia, no presenta el problema de la sobreestimación de la 25(OH)D, ya que permite analizar de forma independiente cada uno de los metabolitos de la vitamina D<sup>28</sup>, lo que se traduce en un aumento del porcentaje de hipovitaminosis D<sup>29</sup>. Sin embargo, este método no es aplicable a la rutina clínica porque es más complejo, lento y costoso que los inmunoensayos. Además, los valores que definen la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D se basan en resultados de inmunoensayos por lo que, a pesar de que no hubo acuerdo entre los expertos, estos métodos son aceptables para determinar la concentración de 25(OH)D en la práctica clínica. Tampoco hubo acuerdo en establecer que la monitorización de la 25(OH)D se debe realizar en invierno o principios de primavera, cuando la síntesis de vitamina D es más deficiente. En general, la monitorización debería realizarse en todos los pacientes en riesgo de hipovitaminosis D, independientemente de la época del año. No obstante, los centros de atención primaria con acceso limitado a la medición de 25(OH)D y que no pueden solicitarla sin justificación, podrían optar por medir las concentraciones de 25(OH)D en invierno o principios de primavera, que es la época en que hay más posibilidades de que el paciente presente hipovitaminosis D.

En cuanto al tratamiento con vitamina D, aunque algunos expertos contemplaron su interrupción en verano si se acompañaba de una dieta rica en vitamina D y siempre que la hipovitaminosis D no fuera grave y no existieran patologías que la perpetuaran, se desaconseja la retirada de la suplementación en verano. En este sentido, al igual que con la monitorización de la 25(OH)D, hay que tener en cuenta que la diferencia entre las concentraciones de 25(OH)D en verano y en invierno es pequeña y que existen muchos factores que, junto con la variación de la exposición solar, pueden intervenir en la hipovitaminosis D.

A pesar de que los expertos reconocieron que la suplementación debe realizarse solo después de confir-

mar la hipovitaminosis D, incluso en pacientes mayores de 65 años, hubo dispersión de opiniones sobre el hecho de prescribir suplementos de vitamina D a los ancianos institucionalizados sin determinar los niveles séricos de 25(OH)D. En este sentido, lo ideal es conocer los niveles séricos de 25(OH)D para ajustar las dosis. Sin embargo, la prevalencia de hipovitaminosis D en este grupo de población es del 87%<sup>30</sup> por lo que, en caso de no tener acceso a la determinación de los niveles de 25(OH)D, la suplementación con dosis seguras, como serían las dosis entre 1.000 y 2.000 UI diarias de vitamina D, que son las recomendadas por la Internacional Osteoporosis Foundation (IOF) para esta población<sup>13</sup>, sea probablemente la situación con un coste-beneficio más efectivo, sobre todo a nivel de prevención de fracturas y de pérdida de fuerza muscular.

Por otro lado, no hubo acuerdo en que la suplementación con vitamina D en todas las personas mayores de 65 años sea coste-efectiva. Algunos expertos comentaban al respecto que para conocer este dato deberían realizarse en España estudios de coste-efectividad similares al realizado por las guías NICE en el Reino Unido, en las que se recomienda directamente la suplementación de vitamina D en mayores de 65 años, mujeres gestantes y lactantes y niños menores de 4 años<sup>27</sup>.

Según los expertos, la suplementación con vitamina D es necesaria en todos los pacientes con insuficiencia o deficiencia de vitamina D. En este sentido, hubo acuerdo en que conocer los hábitos de exposición solar de los pacientes sería útil para identificar a aquéllos en riesgo de hipovitaminosis D. También hubo acuerdo en que los pacientes que reciben tratamiento con corticoides o con fármacos que aumentan el catabolismo de la vitamina D requieren suplementación, lo que implica que reconocieron que estos pacientes están en riesgo de hipovitaminosis D<sup>6,13</sup>. Además, hay que tener en cuenta que ciertas patologías interfieren en la síntesis y la biodisponibilidad de la vitamina D, por lo que hubo acuerdo en que los pacientes que presentaban malabsorción intestinal, enfermedad renal crónica, hepatopatías u obesidad requerían de dosis de suplementación de vitamina D más altas<sup>13</sup>. Tal necesidad no fue consensuada para los pacientes con fotosensibilidad, en cuyo caso lo más recomendable sería establecer la dosis de vitamina D en función de los niveles séricos de 25(OH)D y no prescribir dosis más altas, como contemplan algunos expertos, porque la exposición solar de estos pacientes sea menor o menos efectiva por el uso de cremas con protección solar.

Además, los expertos reconocieron la importancia de mantener unos niveles adecuados de 25(OH)D en los pacientes con osteoporosis, ya que puede reducir el riesgo de fracturas, tanto de cadera como de vertebrales<sup>13</sup>. Sin embargo, no hubo acuerdo en que la reducción de fracturas por los suplementos de vitamina D fuera dependiente de la dosis. Este resultado no es de extrañar teniendo en cuenta las discrepancias entre diferentes estudios. Así pues, mientras que el metaanálisis de Bischoff-Ferrari y colaboradores demuestra que dosis diarias de 800 UI o superiores son más beneficiosas para la reducción de fracturas en pacientes mayores de 65 años<sup>31</sup>, el estudio de Bolland y colaboradores no encuentra evidencias de que los suplementos de vitamina D reduzcan las fracturas<sup>32</sup>, si bien cabe destacar que este último tiene muchas limitaciones<sup>22</sup>.

**Tabla 2. Nivel de acuerdo alcanzado en el bloque 2: Evaluación de la hipovitaminosis D**

Variable	Ronda	Media	Mediana	Rango	% fuera mediana	Resultado
22. El cribado de la hipovitaminosis D debe ser aplicado a toda la población mayor de 18 años	2	3,78	3	3	44	Indeterminado
23. La medición de 25(OH)D es el mejor indicador para conocer el estatus de la vitamina D	1	7,93	8	2	10,27	Acuerdo
24. La determinación de 25(OH)D refleja el total de vitamina D obtenido tanto de la ingesta como de la exposición solar y los tratamientos farmacológicos	1	7,3	8	3	25,34	Acuerdo
25. Se entiende por insuficiencia de vitamina D a un nivel de 25(OH)D menor de 30 ng/mL	1	6,99	8	3	26,03	Acuerdo
26. Se entiende por insuficiencia de vitamina D un nivel de 25(OH)D menor de 20 ng/mL	2	5,6	7	7	44,8	No consenso
27. Se entiende por déficit severo de vitamina D a un nivel de 25(OH)D menor de 10 ng/mL	1	8,05	9	1	8,22	Acuerdo
28. Se deben mantener niveles séricos de 25(OH)D por debajo de 50 ng/mL por el posible aumento del riesgo de mortalidad total y cardiovascular y otros efectos adversos	2	5,03	5	4	75,2	No consenso
29. Es fundamental realizar controles periódicos de los niveles séricos debido a la variabilidad individual a los suplementos de vitamina D	2	6,74	7	1	24	Acuerdo
30. Todos los métodos de cuantificación de la vitamina D son similares	2	4,03	4	2	48,8	Indeterminado
31. Los métodos de inmunoensayo, pese a la falta de estandarización e interferencias con otros metabolitos, son clínicamente aceptables para evaluar la concentración de calcidiol	2	6,1	6	2	40,8	Indeterminado
32. Al ser la semivida de calcidiol de 18-21 días, es importante que la extracción sanguínea para la monitorización de 25(OH)D se realice en los días previos a la siguiente toma	2	7,13	7	2	30,4	Acuerdo
33. Para la monitorización de la 25(OH)D es importante que la determinación se realice en invierno o principios de primavera que son las estaciones en las que la síntesis de vitamina D es más deficiente	2	6,22	7	2	40,8	Indeterminado
34. La mayoría de las técnicas de laboratorio utilizadas sobreestiman los niveles de 25(OH)D al cuantificar también metabolitos inactivos	2	5,22	5	0	24,8	Indeterminado
35. Es importante monitorizar la vitamina D utilizando siempre el mismo método de determinación	1	7,9	8	2	7,53	Acuerdo
36. Los laboratorios clínicos deberían integrarse en programas de estandarización de la medida de vitamina D	1	8,08	8	1	6,16	Acuerdo
37. Se deben tomar con cautela los resultados de estudios que no tengan estandarizadas las mediciones de 25(OH)D	1	7,86	8	2	10,96	Acuerdo
38. Debe realizarse la determinación de los niveles de vitamina D (calcidiol) en casos de enfermedad crónica renal, hepática e intestinal	1	8,34	9	1	2,74	Acuerdo
39. Debe realizarse la determinación de los niveles de vitamina D en casos de osteoporosis sin fractura osteoporótica	1	8,35	9	1	3,42	Acuerdo
40. Debe realizarse la determinación de los niveles de vitamina D en todos los pacientes con fracturas por fragilidad	1	8,5	9	1	2,05	Acuerdo
41. Debe realizarse la determinación de los niveles de vitamina D en todos los pacientes mayores con riesgo de caídas	1	8,07	8	1	8,9	Acuerdo
42. Debe realizarse la determinación de los niveles de vitamina D en todos los pacientes en tratamiento con fármacos que pueden interaccionar con la vitamina D: anticonvulsivantes, glucocorticoides, antirretrovirales, antifúngicos y modificadores de la absorción de lípidos (colestiramina, orlistatina, etc.)	1	8,27	9	1	5,48	Acuerdo
43. En pacientes con deficiencia de vitamina D en los que se inicia suplementación se deben determinar las concentraciones séricas de 25(OH)D cada 3-4 meses hasta alcanzar niveles adecuados	1	7,36	8	2	22,6	Acuerdo
44. Tras alcanzar niveles adecuados de vitamina D tras la suplementación, se recomienda analítica anual	1	7,52	8	2	17,81	Acuerdo
45. La hormona paratiroidea puede considerarse un marcador de la insuficiencia de vitamina D debido a que sus niveles aumentan a partir de niveles de 25(OH)D inferiores a 31 ng/mL	1	6,83	7	2	32,19	Acuerdo
46. Los pacientes con insuficiencia de vitamina D presentan hiperparatiroidismo secundario	2	7,12	7	2	25,6	Acuerdo
47. En caso de hiperparatiroidismo secundario los niveles de hormona paratiroidea disminuyen tras la corrección de una insuficiencia de vitamina D	1	7,68	8	2	16,44	Acuerdo



Tabla 3. Nivel de acuerdo alcanzado en el bloque 3: Tratamiento con vitamina D según el perfil del paciente

Variable	Ronda	Media	Mediana	Rango	% fuera mediana	Resultado
48. Siempre deben determinarse los niveles de vitamina D antes de administrar suplementos	1	7,01	8	3	30,14	Acuerdo
49. En la historia clínica deberían determinarse los hábitos de exposición solar para identificar pacientes en riesgo de déficit de vitamina D	1	7,26	8	2	24,66	Acuerdo
50. El tratamiento con suplementos de vitamina D debe interrumpirse en verano si el paciente aumenta su exposición solar	2	4,9	5	4	67,2	Indeterminado
51. La suplementación con vitamina D es necesaria en todos los pacientes con hipovitaminosis D debido a que la dieta y la exposición solar no cubren las necesidades diarias	1	7,26	8	2	21,23	Acuerdo
52. En los pacientes que reciben tratamiento para la osteoporosis deben garantizarse unos niveles adecuados de vitamina D	1	8,49	9	1	3,42	Acuerdo
53. El tratamiento de la insuficiencia de vitamina D puede disminuir el riesgo de fracturas de cadera	1	7,84	8	2	11,64	Acuerdo
54. El tratamiento de la insuficiencia de vitamina D puede disminuir el riesgo de fracturas no vertebrales	1	7,65	8	2	15,07	Acuerdo
55. Cuando hay evidencia de hipovitaminosis D los suplementos de vitamina D ofrecen protección contra fracturas dependiente de la dosis	2	6,81	7	2	33,6	Indeterminado
56. En pacientes con diabetes tipo 2, los suplementos de vitamina D contribuyen al mejor control glucémico	2	6,46	7	2	38,4	Indeterminado
57. La suplementación con vitamina D en todas las personas mayores de 65 años es coste-efectiva	2	6,84	7	3	33,6	Indeterminado
58. Las personas mayores de 65 años deben tomar suplementos de vitamina D solo en caso de hipovitaminosis D	2	7,33	8	1	18,4	Acuerdo
59. En los ancianos institucionalizados deben prescribirse suplementos de vitamina D sin necesidad de una determinación previa de los niveles de la misma	2	5,62	7	4	49,6	Indeterminado
60. Los pacientes que presenten fotosensibilidad requieren dosis de vitamina D más altas de las habituales	2	6,28	7	3	46,4	Indeterminado
61. Los pacientes con malabsorción intestinal requieren dosis de vitamina D más altas de las habituales	1	7,33	8	2	20,55	Acuerdo
62. Los pacientes obesos necesitan dosis de vitamina D más altas de las habituales por su menor biodisponibilidad	2	7,7	8	2	17,6	Acuerdo
63. Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) requieren dosis de vitamina D más altas de las habituales	2	7,1	8	1	24	Acuerdo
64. Los pacientes con hepatopatías requieren dosis de vitamina D más altas de las habituales	2	6,66	7	2	32,8	Acuerdo
65. Los pacientes en tratamiento con fármacos que aumenten el catabolismo de la vitamina D deben recibir suplementación	1	7,19	8	3	26,71	Acuerdo
66. Los pacientes que reciben tratamiento corticoide deben recibir suplementos de vitamina D debido a que los corticoides pueden causar resistencia a dicha vitamina	1	7,14	8	3	30,14	Acuerdo

**Tabla 4. Nivel de acuerdo alcanzado en el bloque 4: Diferencias entre suplementos**

Variable	Ronda	Media	Mediana	Rango	% fuera mediana	Resultado
67. Calcifediol ha demostrado ser más eficaz que colecalciferol en mantener los niveles séricos de 25(OH)D >30 ng/mL	1	7,32	8	3	25,34	Acuerdo
68. Calcifediol ha demostrado ser más potente que colecalciferol por lo que se necesitan menos dosis para mantener los niveles séricos de 25(OH)D >30 ng/mL	1	7,57	8	2	17,12	Acuerdo
69. Por ser calcifediol más potente que colecalciferol presenta un mayor riesgo de hipercalcemia	2	4,73	5	2	42,4	Indeterminado
70. Calcifediol aumenta las concentraciones de 25(OH)D más rápidamente que la vitamina D3	1	7,47	8	2	21,23	Acuerdo
71. Es recomendable utilizar calcifediol en vez de colecalciferol en pacientes con hepatopatías al no necesitar hidroxilación hepática	1	7,63	8	2	19,86	Acuerdo
72. Es recomendable utilizar calcifediol en vez de colecalciferol en pacientes mayores de 70 años por la deficiente hidroxilación hepática	1	7,05	7	2	29,45	Acuerdo
73. Calcifediol es de elección en casos de enfermedad intestinal debido a que su absorción es mejor que la de otros metabolitos	1	7,14	7	2	26,03	Acuerdo

Tampoco hubo consenso, pese a la orientación hacia el acuerdo, en considerar que, en pacientes con DM2, los suplementos de vitamina D contribuyen a un mejor control glucémico. Aunque mayoritariamente los expertos que no estuvieron de acuerdo pensaban que no había estudios concluyentes al respecto, cabe destacar que ha quedado demostrado que los suplementos de vitamina D contribuyen a un mejor control glucémico<sup>33</sup>, induciendo una mejoría significativa cuando los niveles de 25(OH)D son inferiores a 20 ng/mL, aunque esto no se produce cuando están por encima de 20 ng/mL.

En cuanto a las diferencias entre suplementos, los expertos reconocieron que el calcifediol es más potente que el colecalciferol, por lo que se requieren dosis más bajas, aumenta más rápidamente las concentraciones de 25(OH)D y es más eficaz manteniéndolas por encima de 30 ng/mL<sup>6,34</sup>. También hubo acuerdo en que el calcifediol es el fármaco de elección en pacientes con deficiente hidroxilación hepática debido a hepatopatías o edad avanzada (>70 años) por no necesitar hidroxilación hepática<sup>34,35</sup>, y en pacientes con enfermedad in-

testinal porque se absorbe mejor que los otros metabolitos<sup>34</sup>.

Recientemente, la Agencia Española del Medicamento ha publicado una nota informativa sobre la aparición de hipercalcemia por sobredosificación de colecalciferol en niños y de calcifediol en adultos<sup>36</sup>, aunque en los estudios más recientes sobre el uso del calcifediol no se ha descrito ninguna toxicidad asociada a este fármaco<sup>12,37</sup>.

En resumen, los datos de este estudio muestran que existe un consenso sobre la alta prevalencia de la hipovitaminosis D en España y la necesidad de prescribir suplementos de vitamina D en pacientes con insuficiencia y déficit de esta vitamina. Sin embargo, la falta de consenso para algunos ítems pone de manifiesto que no hay un conocimiento adecuado sobre la vitamina D entre los expertos encuestados, sobre todo por lo que respecta a las recomendaciones para la evaluación y el tratamiento del déficit de esta vitamina. Por lo tanto, es necesario realizar acciones formativas destinadas a proporcionar una adecuada actualización de los conocimientos a los prescriptores habituales de vitamina D.

**Conflicto de intereses:** El Dr. Javier Aguilar del Rey ha recibido honorarios como consultor, ponente, editor y ayudas para la asistencia a congresos de Amgen, FAES Pharma, Gebro, Italfármaco, LACER y Lilly.

El Dr. Esteban Jódar ejerce como consultor para Amgen, AstraZeneca, FAES Pharma, GSK, Helios-Fresenius, Italfármaco, Lilly, MSD, Mundipharma, Novo Nordisk, Shire, UCB. Es investigador clínico de Amgen, Boehringer, AstraZeneca, Faes, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Shire, UCB. Y ponente para Amgen, Asofarma, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, BMS, FAES Pharma, Lilly, MSD, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, UCB, Theramax.

La Dra. Fátima Brañas ha recibido honorarios de fondos MISP de MSD; ha actuado como ponente en simposios organizados en nombre de MSD, ViiV Healthcare, Amgen, Fresenius y Janssen. Ha desarrollado diversos materiales para MSD y es miembro del comité científico de ViiV Healthcare y FAES Pharma.

El Dr. Carlos Gómez ha recibido subvenciones y honorarios personales como consultor y cursos de formación de Amgen, Kiowa-Kirin, Italfarmaco, FAES, UCB y Gebro.

El Dr. Jorge Malouf-Sierra es ponente para Angelini, FAES, Gebro e Italfármaco.

El Dr. Rafael Sánchez ha recibido fondos de investigación de Astellas y honorarios personales de los Laboratorios Seid y LACER.

Este estudio ha contado con la colaboración de los laboratorios FAES PHARMA y la secretaria técnica de Luzán 5; cumpliendo con todos los preceptos de la declaración de Helsinki sobre estudios clínicos. FAES PHARMA no ha intervenido en la elección de las preguntas, en el análisis de los resultados, ni en la redacción del artículo, que han sido responsabilidad exclusiva de los autores firmantes.

## Bibliografía

- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S-96S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1689S.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1678S-88S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1678S.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-6S. doi:10.1093/ajcn/87.4.1080S.
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019;41(109-115). doi:10.1210/er.2018-00126.
- Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1498-1513. doi:10.1038/s41430-020-0558-y.
- Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64 Suppl 1:7-14. doi:10.1016/j.endinu.2016.11.002.
- Dalkey NC. The Delphi Method: An Experimental Study of Group Opinion. RAND Corporation; 1969. Accessed February 15, 2022. [https://www.rand.org/pubs/research\\_memoranda/RMS888.html](https://www.rand.org/pubs/research_memoranda/RMS888.html).
- Heaney RP, Armas LAG. Quantifying the vitamin D economy. *Nutr Rev*. 2015;73(1):51-67. doi:10.1093/nutrit/nuu004.
- Casado E, Quesada J, Naves M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021;13(2):84-97. doi:10.4321/S1889-836X2021000200007.
- Vimalaewaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383. doi:10.1371/journal.pmed.1001383.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385.
- Olmos JM, Arnaiz F, Hernández JL, et al. Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento de pacientes osteoporóticos. Estudio en la vida real. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2018;10(2):89-95. doi:10.4321/s1889-836x2018000200005.
- Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clínica*. 2014;142(3):125-131. doi:10.1016/j.medcli.2013.06.012.
- Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1917789. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.
- Dudenkov DV, Mara KC, Maxson JA, Thatcher TD. Serum 25-hydroxyvitamin D values and risk of incident cardiovascular disease: A population-based retrospective cohort study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;213:105953. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105953.
- Grant WB. Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. *Anticancer Res*. 2020;40(1):491-499. doi:10.21873/anticancer.13977.
- Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J*. 2017;474(8):1321-1332. doi:10.1042/BCJ20170042.
- Illescas-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life Sci*. 2019;233:116744. doi:10.1016/j.lfs.2019.116744.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(6):520-530. doi:10.1056/NEJMoa1900906.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa1809944.
- Gröber U, Holick MF. Diabetes Prevention: Vitamin D Supplementation May Not Provide Any Protection If There Is No Evidence of Deficiency! *Nutrients*. 2019;11(11):E2651. doi:10.3390/nu11112651.
- Aguilar Del Rey J, Jódar Gimeno E, Brañas Baztán F, et al. Is vitamin-D supplementation not useful in patients at risk of fractures and falls? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2020;36(2):93-95. doi:10.1080/09513590.2019.1650346.
- Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, et al. A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2339-2346. doi:10.1210/jc.2014-4551.
- Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Kramer H, et al. The Reverse J-Shaped Association Between Serum Total 25-Hydroxyvitamin D Concentration and All-Cause Mortality: The Impact of Assay Standardization. *Am J Epidemiol*. 2017;185(8):720-726. doi:10.1093/aje/kww244.
- Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One*. 2017;12(2): e0170791. doi:10.1371/journal.pone.0170791.
- US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319(15): 1592-1599. doi:10.1001/jama.2018.3185.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vitamin D: supplement use in specific population groups. Public health guideline [PH56]. Published November 26, 2014. Accessed February 15, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph56>.
- Altieri B, Cavalier E, Bhattoa HP, et al. Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(2):231-247. doi:10.1038/s41430-019-0553-3.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4): 1033-1044. doi:10.3945/ajcn.115.120873.
- Díaz-López A, Paz-Graniel I, Alonso-Sanz R, et al. Deficiencia de vitamina D en usuarios de atención primaria con riesgo en España. *Nutr Hosp*. 2021;38(5):1058-1067. doi:10.20960/nh.03565.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med*. 2012;367(1):40-49. doi:10.1056/NEJMoa1109617.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):847-858. doi:10.1016/S2213-8587(18)30265-1.
- Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 2007;30(4):980-986. doi:10.2337/dc06-1994.
- Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1697-1711. doi:10.1007/s00198-018-4520-y.
- Roizen JD, Casella A, Lai M, et al. Decreased Serum 25-Hydroxyvitamin D in Aging Male Mice Is Associated With Reduced Hepatic Cyp2r1 Abundance. *Endocrinology*. 2018;159(8):3083-3089. doi:10.1210/en.2017-03028.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría. MUH (FV), 2/2019. Published March 19, 2019. Accessed February 15, 2022. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososuhumano-3/seguridad-1/vitamina-d-casos-graves-de-hipercalcemia-por-sobredosificacion-en-pacientes-adultos-y-en-pediatria/>.
- Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, et al. Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2017;28(11):3239-3249. doi:10.1007/s00198-017-4180-3.

# Utilidad del *trabecular bone score* en sujetos adultos con osteogénesis imperfecta

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000400005>

Florez H<sup>1</sup>, Muxi A<sup>2</sup>, González E<sup>3</sup>, Monegal A<sup>1</sup>, Guañabens N<sup>1</sup>, Peris P<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Patología Metabólica Ósea. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona (España)

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic. Barcelona (España)

<sup>3</sup> Laboratorio de Inmunología. Hospital Clínic. Barcelona (España)

Fecha de recepción: 21/02/2022 - Fecha de aceptación: 10/10/2022

Este trabajo recibió la beca FEIOMM ASBMR 2018.

## Resumen

**Objetivo:** Analizar la utilidad del *trabecular bone score* (TBS) en adultos con osteogénesis imperfecta (OI) y su relación con variables clínicas, antropométricas y densitométricas, especialmente con la presencia de fracturas y la severidad de la enfermedad.

**Material y métodos:** Estudio transversal realizado en 31 pacientes adultos con OI (edad 40.5±15.2 años, 68% mujeres, 87% tipo I). Se analizaron las características clínicas de los pacientes (fracturas, tipo de OI, IMC y tratamiento), la densidad mineral ósea (DMO) (mediante DXA), valorando la presencia de osteoporosis densitométrica, y los valores de TBS (TBS iNsite), estimando la presencia de microarquitectura degradada (valores <1.230). Los resultados se compararon entre los diferentes tipos de OI (I y III-IV) y con los de un grupo control de sujetos sanos.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes (29/31, 94%) tenían antecedentes de fracturas y el 29% recibía tratamiento antiosteoporótico. El 61% tenía una osteoporosis densitométrica y el 19% tenían una microarquitectura degradada. No se observaron diferencias en los valores del TBS según la gravedad de la OI (OI tipo I vs. III-IV: 1.297 vs. 1.339, p=n.s.); ningún paciente con OI tipo III-IV tenía TBS<1.230. Los valores de TBS se relacionaron con la edad (r=-0.6, p<0.01), la DMO lumbar (r=0.4, p=0.03) y el IMC (r=-0.5, p=0.01). Los pacientes con OI tenían valores más bajos de TBS y DMO que el grupo control en todas las localizaciones analizadas.

**Conclusión:** El TBS es poco sensible en la valoración de la calidad ósea en la OI, pues ninguno de los pacientes con OI grave tenía una microarquitectura degradada y ésta sólo se observó en el 19% de los pacientes con OI a pesar de presentar una alta prevalencia de fracturas.

**Palabras clave:** osteogénesis imperfecta, *trabecular bone score*, TBS.

## INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI), es una enfermedad congénita que comprende un grupo heterogéneo de trastornos clínicos y genéticos del tejido conectivo, causadas principalmente por mutaciones en los genes *COL1A1* y *COL1A2* del colágeno tipo I. Se ha estimado que la incidencia de la OI es aproximadamente de 1:10-20.000<sup>1-4</sup> y las manifestaciones clínicas pueden variar desde formas casi asintomáticas hasta casos muy graves. La principal característica de esta entidad es la fragilidad ósea, debida a una disminución de la masa ósea, del grosor cortical y a una alteración de la arquitectura trabecular que, junto a los defectos en la matriz ósea, afectan a su calidad y resistencia, y conducen a un marcado incremento del riesgo de fractura, evidente desde la infancia<sup>1-3,5</sup>. Clásicamente, la OI se consideraba un trastorno genético autosómico dominante y los pacien-

tes eran clasificados en cuatro subtipos en función de la severidad clínica (clasificación de Sillence *et al.*<sup>6</sup>: siendo la tipo I la más leve, seguido de los tipos IV, III y la tipo II, la más grave que confiere mortalidad perinatal), pero con el paso de los años se han identificado nuevos genes y variantes patogénicas añadiendo nuevos grupos a la clasificación (OI tipo V - tipo XX)<sup>1,2,4,5</sup>. Sin embargo, esta clasificación ha dejado de ser práctica y algunos autores prefieren clasificar a los pacientes en función del grado de afectación clínica de la OI (leve, moderada, grave, letal), incluyendo el defecto genético que presentan<sup>4</sup>.

Si bien el diagnóstico de certeza se obtiene con el estudio genético, en la práctica clínica habitual, éste puede realizarse en base a los hallazgos clínicos, radiológicos y a los antecedentes familiares<sup>1,3,7</sup>. La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), técnica *gold standard*



para el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis (OP), también resulta de cierta utilidad en pacientes con OI. Sin embargo, al proporcionar información sobre la densidad mineral ósea (DMO), que no necesariamente se ve afectada en esta entidad, y no sobre la calidad ósea, un aspecto clave en la OI, sus resultados deben ser evaluados con cautela, pues no se ha demostrado una clara relación entre los valores de DMO por DXA y la severidad de la OI<sup>7,8</sup>. Por ello, son necesarios nuevos métodos diagnósticos aplicables en la práctica clínica habitual que permitan valorar otros aspectos de la calidad ósea en este proceso. Se ha sugerido que el *trabecular bone score* (TBS), un parámetro que se obtiene a partir de la medición de una escala de grises de la textura ósea de la imagen en 2D de la DXA en columna lumbar, podría ser útil en esta valoración<sup>9</sup>. De hecho, los valores de TBS tienen una buena correlación con parámetros de microestructura ósea obtenidos por tomografía computarizada periférica de alta resolución (HRpQCT)<sup>10</sup> y se han relacionado con el desarrollo de fracturas en la población de forma independiente a los valores de DMO<sup>9</sup>, por lo que se ha indicado que el TBS podría ser un buen método para valorar otros parámetros determinantes de la calidad ósea, especialmente aquellos relacionados con su microestructura.

El objetivo de este estudio es analizar la utilidad del TBS en sujetos adultos con OI y su relación con variables clínicas, antropométricas y densitométricas, especialmente con la presencia de fracturas, así como comparar los valores del TBS con los de un grupo control de individuos sanos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio transversal en pacientes adultos con OI que siguen control y tratamiento en una consulta especializada de Patología Metabólica Ósea del Servicio de Reumatología de nuestro hospital. El protocolo del estudio siguió las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del hospital. Los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado.

Se han incluido un total de 31 pacientes adultos diagnosticados de OI (21 mujeres/10 hombres) (tras estudio genético y/o historia familiar compatible). Se han analizado las características clínicas (incluyendo peso, talla y cálculo del índice de masa corporal [IMC]), presencia de fracturas, tipo de OI y tratamientos previos realizados. En todos los pacientes se analizó la DMO en columna lumbar y fémur proximal por DXA (equipo Lunar Prodigy, General Electric Medical Systems, WI, USA) para valorar la presencia de OP densitométrica (definida por valores de *T-score*  $\leq -2.5$  D.E. [en sujetos  $\geq 50$  años] o de *Z-score*  $< -2$  D.E. [en sujetos  $< 50$  años]), osteopenia (*T-score*  $> -2.4$  e  $\leq -1$  D.E.) o DMO normal (*T-score*  $> -1$  D.E.)<sup>11</sup>. El TBS se calculó utilizando el software TBS iNspire (versión 3.0.2.0) (grupo Medimaps, Ginebra, Suiza) en las imágenes de la columna lumbar DXA; un valor de TBS  $< 1.230$  se consideró como microarquitectura degradada, entre 1.230-1.310 como microarquitectura parcialmente degradada y un TBS  $> 1.310$  como normal<sup>12</sup>. Los resultados del TBS se compararon con los de un grupo control de sujetos sanos de edad, sexo e IMC similar ( $n=28$ ,  $n=28$ , 71.4% mujeres, de 39 años de media [21-60]), de la misma área geográfica y que colaboraron en el estudio TBS-SEIOMM para obtener los valores de normalidad de TBS en nuestra población.

## Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se han realizado mediante el programa SPSS (versión 27) (IBM Corp., NY, USA). Las variables cuantitativas se describen mediante la media y desviación estándar (D.E.) de la media y las variables cualitativas mediante la frecuencia y los porcentajes. Las diferencias entre medias de las variables continuas se han analizado mediante el test-t y la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney, y las diferencias entre proporciones mediante el test de chi-cuadrado o la prueba de Fisher. Para valorar asociación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se han considerado significativos los resultados con un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 31 pacientes (67.7% mujeres) con una edad media de  $40.5 \pm 15.2$  años (rango 19-70) diagnosticados de OI. La mayoría de pacientes presentaban una OI tipo I ( $n=27$ , 87.1%), dos pacientes una OI tipo IV (6.5%) y dos pacientes una OI tipo III (6.5%). 29/31 (93.5%) pacientes tenían antecedentes de fracturas por fragilidad, tratándose de fracturas múltiples en la mayoría de los casos, y tan solo dos pacientes con OI tipo I no había presentado fracturas. En el momento de la valoración, 21/31 sujetos recibían ( $n=9$ ) o habían recibido ( $n=12$ ) tratamiento antiosteoporótico durante una media de  $65 \pm 50$  meses, la mayoría con bisfosfonatos (orales  $n=15$ , endovenosos  $n=11$ ), 3 pacientes con teriparatida, 2 con moduladores selectivos del receptor de estrógenos y 1 con denosumab. Las principales características de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Cuando se analizaron los valores de TBS, la media fue de  $1.302 \pm 0.175$  [0.737-1.510]; 6/31 pacientes (19%) presentaban una microarquitectura degradada, 26% una microarquitectura parcialmente degradada y más de la mitad (55%) valores normales de TBS; de los 6 pacientes con microarquitectura degradada ( $< 1.230$ ), todos ellos presentaban una edad  $> 40$  años, el 50% eran mujeres y también la mitad presentaban una osteoporosis, todos tenían una OI tipo I y 5/6 pacientes tenía antecedentes de fracturas, múltiples en todos los casos. La sensibilidad del TBS en la valoración de los pacientes con OI y fracturas fue solo del 17%.

En cuanto a la DMO, 61% de los pacientes tenía una OP densitométrica, 36% una osteopenia, y únicamente un paciente una DMO normal. No hubo diferencias significativas en cuanto a los valores del TBS ni la DMO en función de si los pacientes seguían tratamiento antiosteoporótico activo en el momento de la valoración.

Cuando se analizaron los valores de TBS en función de la severidad de la enfermedad (OI tipo I vs. tipo III-IV), no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (tabla 1 y figura 1A), ni tampoco en relación con los valores de DMO en fémur proximal (cuello y total), la edad ni con el IMC; sin embargo, los pacientes con OI tipo III-IV presentaron valores de DMO más bajos a nivel lumbar y un mayor número de fracturas (tabla 1). Por otro lado, cuando se compararon estos mismos parámetros en función del número de fracturas (pacientes con OI con  $\leq 10$  vs.  $> 10$  fracturas), no hubo diferencias significativas entre ambos subgrupos. Llama la atención que ningún paciente con OI tipo III o IV presentara microarquitectura degradada, en cambio, todos ellos presentaron una osteoporosis en la DMO (tabla 1). Sin embargo, los valores de TBS fueron

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con osteogénesis imperfecta**

	Todos n=31	OI tipo I n=27	OI tipo III-IV n=4	p
Edad (años) (media ± D.E., [rango])	40.5±15.2 [19-70]	41.2±15.7 [19-70]	35.8±11.2 [25-49]	0.550
Sexo (M [n, %] / H [n, %])	21 (68%)/10 (32%)	19 (70%)/8 (30%)	2 (50%)/2 (50%)	0.416
OI tipo I / III / IV (n, %)	27 (87.1%)/ 1 (3.2%)/3 (9.7%)	-	-	-
Pacientes con fracturas (n, %)	29 (93.5%)	25 (92.6%)	4 (100%)	0.574
Número de fracturas (media ± D.E. [rango])	11.1±12.2 [0-50]	8.6±9.4 [0-37]	28.3±16.7 [10-50]	0.012*
Tratamiento antiosteoporótico actual (n, %)	9 (29%)	8 (29.6%)	1 (25%)	0.849
Tratamiento antiosteoporótico previo (n, %)	12 (38.7%)	9 (33.3%)	3 (75%)	0.096
Peso (kg) (media ± D.E.)	59.5±11.5	60.97±10.7	49.28±13.25	0.094
Talla (m) (media ± D.E.)	1.53±0.14	1.56±0.1	1.32±0.14	0.005*
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (media ± D.E.)	25.5±4.1	25.1±4.2	28.0±2.4	0.107
DMO lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	0.868±0.153	0.890±0.150	0.716±0.062	0.019*
DMO cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0.762±0.135	0.770±0.141	0.693±0.016	0.467
DMO fémur total (g/cm <sup>2</sup> )	0.826±0.163	0.819±0.163	0.887±0.190	0.744
T-score en columna lumbar (media ± D.E.)	-2.73±1.36	-2.52±1.35	-4.05±0.37	0.030*
T-score en cuello femoral (media ± D.E.)	-2.11±1.08	-2.04±1.12	-2.7±0.36	0.278
T-score en fémur total (media ± D.E.)	-1.68±1.43	-1.73±1.41	-1.30±1.92	0.856
Z-score en columna lumbar (media ± D.E.)	-2.22±1.31	-2.04±1.30	-3.45±0.31	0.052
Z-score en cuello femoral (media ± D.E.)	-1.56±0.97	-1.50±1.02	-2.00±0.30	0.215
Z-score en fémur total (media ± D.E.)	-1.25±1.32	-1.33±1.30	-0.67±1.62	0.743
TBS (media ± D.E.)	1.302±0.175	1.297±0.183	1.339±0.117	0.932
Osteoporosis densitométrica (n, %)	19/31 (61.3%)	15/27 (55.6%)	4/4 (100%)	0.089
Pacientes con TBS degradado (n, %)	6/31 (19.4%)	6/27 (22.2%)	0/4 (0%)	0.377

D.E.: desviación estándar; M: mujeres; H: hombres; OI: Osteogénesis imperfecta; IMC: Índice de masa corporal; \*: resultado estadísticamente significativo. Se consideró microarquitectura degradada valores del TBS <1.230.

significativamente más bajos que los del grupo control, al igual que los valores de DMO en todas las localizaciones analizadas (tabla 2 y figura 1B).

Los valores del TBS se relacionaron de forma positiva con la DMO lumbar (r=0.4, p=0.03), y de forma negativa con la edad (r=-0.6, p<0.01) y el IMC (r=-0.5, p=0.01) (figura 2).

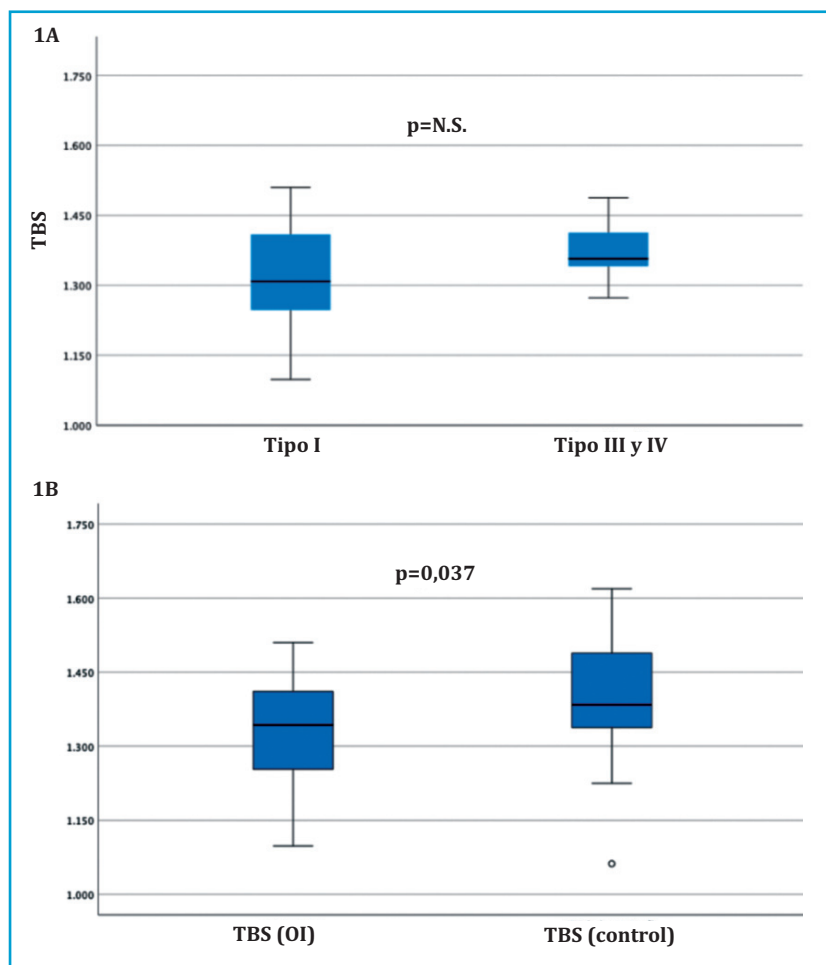
## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que el TBS no parece una herramienta útil para valorar la resistencia ósea en pacientes con OI. Así, la mayoría de los pacientes con OI tenían valores de TBS en el rango de la normalidad y solo un 19% de ellos, a pesar de tener una alta incidencia de fracturas, tenían valores de microarquitectura degradada. Asimismo, no se observaron diferencias en los valores de TBS en relación con la severidad de la enfermedad (OI tipo I vs. tipo III-IV) y ningún paciente con enfermedad grave tenía microarquitectura degradada, sugiriendo una baja sensibilidad de este parámetro en la estimación de la calidad ósea en esta enfermedad. Hasta la fecha apenas existen

estudios que analicen la utilidad del TBS en la OI. Kocijan *et al.*<sup>7</sup>, examinaron los valores del TBS en una cohorte de 30 pacientes adultos (>18 años) con OI, y al igual que en nuestro estudio, no hallaron diferencias en relación con la severidad de la enfermedad (comparando individuos con OI tipo III-IV vs. tipo I). Si bien, también observaron diferencias cuando compararon los valores con los de un grupo control de sujetos sanos. En dicho estudio se indicó que el TBS podría ser una herramienta útil, especialmente para estimar un deterioro severo de microestructura ósea en la OI cuando los valores son bajos. Sin embargo, a pesar de haber presentado múltiples fracturas, sólo el 19% de nuestros pacientes con OI tenían valores bajos de TBS (microarquitectura degradada), y en nuestro estudio este parámetro tampoco diferenció los pacientes con mayor gravedad de la enfermedad, lo que sugiere que se trata de una herramienta poco sensible para valorar la calidad ósea en la OI.

Hay que mencionar que los valores de TBS se relacionaron especialmente con la edad del individuo. De hecho, todos los pacientes con OI y valores bajos de TBS

**Figura 1. (1A) Valores de TBS en los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo I (leve) y tipo III-IV (grave-moderado). (1B) Valores de TBS en los pacientes con osteogénesis imperfecta y en el grupo control**



**Tabla 2. Valores de TBS y DMO en los pacientes con osteogénesis imperfecta y en el grupo control**

	Pacientes con OI n=31	Grupo control n=28	P
TBS	1.297 ± 0.180	1.399 ± 0.119	0.037
DMO lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	0.887 ± 0.149	1.122 ± 0.172	<0.01
DMO cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0.775 ± 0.135	0.969 ± 0.129	<0.01
DMO fémur total (g/cm <sup>2</sup> )	0.844 ± 0.161	0.986 ± 0.124	<0.01
T-score lumbar	-2.55 ± 1.32	-0.49 ± 1.39	<0.01
T-score cuello femoral	-1.98 ± 1.06	-0.19 ± 0.90	<0.01
T-score fémur total	-1.50 ± 1.41	-0.24 ± 0.86	<0.01
Z-score lumbar	-2.09 ± 1.29	-0.07 ± 1.17	<0.01
Z-score cuello femoral	-1.46 ± 0.93	-0.20 ± 0.83	<0.01
Z-score fémur total	-1.11 ± 1.28	-0.02 ± 0.81	<0.01

TBS: trabecular bone score; DMO: densidad mineral ósea; OI: osteogénesis imperfecta. Todas las variables son expresadas como media ± D.E. (desviación estándar)

(microarquitectura degradada) tenían más de 40 años, con una edad media de 57 años, la edad en la que suele existir una disminución progresiva de los valores de TBS en la población general<sup>3</sup>. Por ello, debe recordarse que existen otros factores que deben tenerse en cuenta cuando se valora el TBS, como son la edad y el IMC. En este sentido, tanto en sujetos sanos como en individuos con OP, el TBS lumbar, al igual que la DMO, disminuye con la edad<sup>14</sup>, al mismo tiempo que, y de forma contraria a la DMO, existe una correlación negativa con el IMC<sup>15</sup>; hallazgos, como se ha indicado, también observados en nuestra cohorte de pacientes con OI (figura 2).

Otro aspecto a destacar es que el 61% de nuestros pacientes tenía una OP densitométrica, y únicamente un paciente tenía una DMO normal, siendo los valores de DMO más bajos que los del grupo control en todas las localizaciones analizadas (columna lumbar y fémur proximal). Nuevamente, estos resultados coinciden con los reportados en algunos estudios previos<sup>16</sup>, e indican que, si bien con limitaciones y a la espera de disponer de mejores instrumentos en un futuro, la cuantificación de la DMO sigue siendo, hasta el momento actual, la herramienta disponible en la práctica clínica habitual más efectiva para estimar el riesgo de fractura en estos pacientes<sup>1,3,5,7,16,17</sup>, a pesar de no poder valorar las alteraciones de la calidad ósea que presentan los pacientes con OI.

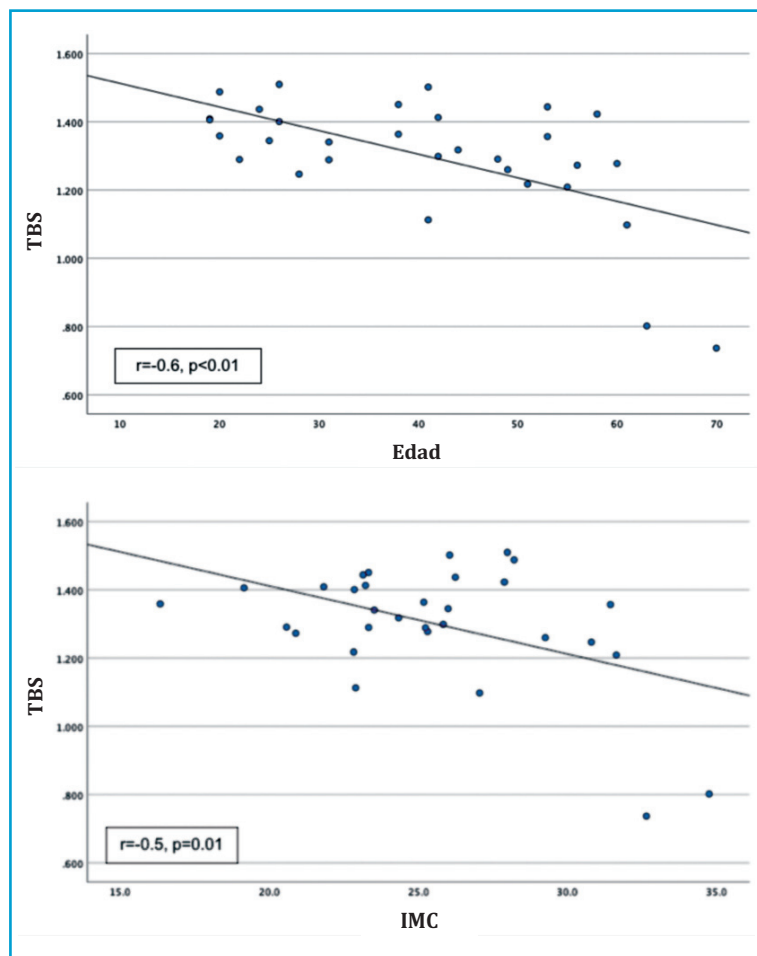
Otras técnicas, como la HRpQCT, al permitir la cuantificación de la DMO de forma tridimensional y evaluar la estructura del hueso trabecular y cortical en regiones periféricas, podría ser especialmente útil en la valoración de la resistencia y calidad óseas en esta entidad. Así, en pacientes con OI se ha indicado que la HRpQCT, al analizar parámetros microestructurales, permitiría una mejor valoración de la severidad de la afectación ósea, especialmente cuando se compara con otras técnicas, como la DMO y también el TBS<sup>7</sup>. En este sentido, los pacientes con formas más severas de la enfermedad (OI tipos III y IV) suelen presentar peores parámetros estructu-

rales, con mayor disminución en el grosor y número de trabéculas y mayor espacio entre ellas<sup>7,18</sup>. Si bien, como se ha indicado previamente, se ha sugerido que el TBS también podría proporcionar información sobre parámetros de microestructura ósea<sup>9,10</sup>, en pacientes con OI la correlación entre los parámetros estructurales valorados mediante HRpQCT y el TBS es muy baja<sup>7</sup>, indicando la necesidad de valorar la utilidad de esta herramienta en estos pacientes.

Este estudio presenta varias limitaciones como son: el reducido número de pacientes con OI grave (tipos III y IV), una limitación intrínseca a las características de la enfermedad, ya que se trata de los tipos de OI menos frecuentes. O bien, el posible efecto en los valores del TBS que pueda haber tenido el tratamiento antiosteoporótico que seguían algunos de los pacientes incluidos en el estudio, una limitación también asociada a este tipo de enfermedad en la que el tratamiento, especialmente con bisfosfonatos, es frecuente cuando existen fracturas múltiples, un hecho presente en la mayoría de nuestros pacientes.

En conclusión, nuestro estudio muestra una baja sensibilidad del TBS en la valoración de la fragilidad ósea en la OI, ya que un bajo porcentaje de pacientes con OI presentaron valores bajos (microarquitectura degradada) de TBS, a pesar de haber sufrido múltiples fracturas y ningún paciente con OI grave (tipos III y IV) presentó una microarquitectura degradada. Así, en este estudio el TBS no aportó ventajas a la determinación de la DMO. Sin embargo, son recomendables estudios adicionales que confirmen estos resulta-

Figura 2. Correlación entre los valores de TBS y la edad e IMC



dos y que incluyan un mayor número de pacientes con esta enfermedad, en la que es preciso disponer de nuevas herramientas que permitan valorar la calidad y resistencia ósea.



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



## Bibliografía

1. Marini JC, Dang Do AN. Osteogenesis Imperfecta. 2020. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.sire.ub.edu/books/NBK279109/>.
2. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol*. 2020;183:R95-R106.
3. Subramanian S, Viswanathan VK. Osteogenesis Imperfecta. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.sire.ub.edu/books/NBK536957/>.
4. Bou Torrent R. Osteogénesis imperfecta. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020;2:349-359.
5. Ralston SH, Gaston MS. Management of Osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:924.
6. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16:101-16.
7. Kocijan R, Muschitz C, Haschka J, Hans D, Nia A, Geroldinger A, et al. Bone structure assessed by HR-pQCT, TBS and DXL in adult patients with different types of osteogenesis imperfecta. *Osteoporos Int*. 2015;26:2431-40.
8. Rehberg M, Winzenrieth R, Hoyer-Kuhn H, Duran I, Schoenau E, Semler O. TBS as a Tool to Differentiate the Impact of Antiresorptives on Cortical and Trabecular Bone in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Clin Densitom*. 2019;22:229-235.
9. Silva BC, Walker MD, Abraham A, Boutrouy S, Zhang C, McMahon DJ, et al. Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese American and white women. *J Clin Densitom*. 2013;16:554-61.
10. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone*. 2008;42:775-87.
11. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 adult and pediatric official positions. *Bone* 2008;43:1115-21.
12. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016;31:940-8.
13. Iki M, Tamaki J, Sato Y, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Age-related normative values of trabecular bone score (TBS) for Japanese women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) study. *Osteoporos Int*. 2015;26:245-52.
14. 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.
15. Leslie WD, Krieg MA, Hans D; Manitoba Bone Density Program. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom*. 2013;16:374-379.
16. Rolvien T, Stürznickel J, Schmidt FN, Butscheidt S, Schmidt T, Busse B, et al. Comparison of Bone Microarchitecture Between Adult Osteogenesis Imperfecta and Early-Onset Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2018;103:512-521.
17. Nijhuis WH, Eastwood DM, Allgrove J, Hvid I, Weinans HH, Bank RA, et al. Current concepts in osteogenesis imperfecta: bone structure, biomechanics and medical management. *J Child Orthop*. 2019;13:1-11.
18. Folkestad L, Hald JD, Hansen S, Gram J, Langdahl B, Abrahamsen B, et al. Bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius and tibia in adults with osteogenesis imperfecta type I assessed by high-resolution pQCT. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1405-12.

# Predictores de hipocalcemia postquirúrgica tras tiroidectomía total

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000400006>

Ortega Beltrá N<sup>1</sup>, Martínez Ruiz de Apodaca P<sup>2</sup>, Gualart Doménech F<sup>2</sup>, Cuesta González MT<sup>2</sup>, Dalmau Galofre J<sup>2</sup>

1 Servicio de Otorrinolaringología. Hospital General Universitario de Elda. Alicante (España)

2 Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia (España)

Fecha de recepción: 24/04/2022 - Fecha de aceptación: 11/10/2022

## Resumen

**Introducción y objetivo:** Dado el número creciente de cirugía de tiroides, la incidencia de hipoparatiroidismo postquirúrgico está en aumento. La frecuencia de la hipocalcemia por hipoparatiroidismo tras tiroidectomía total es muy variable según la literatura (0,3-68%). El objetivo principal del presente estudio es analizar los factores bioquímicos, quirúrgicos y demográficos relacionados con un mayor riesgo de hipocalcemia.

**Metodología:** Se trata de un estudio retrospectivo, sobre un total de 297 pacientes intervenidos de tiroidectomía total en un periodo de 8 años en un hospital terciario. Se analizan datos demográficos, clínicos y bioquímicos, tanto preoperatorios, intraoperatorios como postoperatorios y su relación con la hipocalcemia postquirúrgica.

**Resultados:** La tasa de hipocalcemia total fue de 40,2%, siendo transitoria en el 26,1%.

Fueron variables estadísticamente significativas la edad ( $p=0,04$ ), la enfermedad de Graves ( $p=0,04$ ), el carcinoma confirmado por anatomía patológica ( $p=0,04$ ), la tiroidectomía en dos tiempos ( $p=0,00$ ), el número de paratiroides trasplantadas ( $p=0,00$ ) y la PTH pre y post-operatorias ( $p=0,03$  y  $p=0,00$ ) y el gradiente de PTH ( $p=0,00$ ).

**Conclusiones:** Este estudio demuestra que hay una serie de factores de riesgo intrínsecos al paciente y al acto quirúrgico capaces de predecir el riesgo de hipocalcemia tras la tiroidectomía total. Posiblemente, la optimización de la técnica quirúrgica podría evitar la aparición de hipocalcemia tras la tiroidectomía total en algunos casos, mientras que en otros, la identificación de dichos factores en el postoperatorio podría permitir la detección temprana y el tratamiento eficaz de estos pacientes. En el presente estudio, la edad, la enfermedad de Graves y el autotrasplante de paratiroides se asociaron con hipocalcemia postquirúrgica; mientras que el carcinoma de tiroides y la tiroidectomía en dos tiempos fueron factores protectores.

**Palabras clave:** tiroidectomía total, hipocalcemia, hipoparatiroidismo, factores de riesgo.

## INTRODUCCIÓN

La tiroidectomía total es una de las cirugías cervicales más frecuentes, con una incidencia creciente en las últimas décadas por el aumento de diagnósticos de patología tiroidea<sup>1-3</sup>. Una de las complicaciones propias de la cirugía de tiroides es la hipocalcemia por hipoparatiroidismo yatrogénico<sup>1,2,4-11</sup>. Esta hipofunción puede deberse al daño directo mecánico o térmico, a la devascularización o extirpación inadvertida de las glándulas paratiroides, al edema post-quirúrgico o a las complicaciones hemorrágicas<sup>1-4,8,9,12</sup>. Tanto el daño directo, como el edema y la devascularización, pueden ser reversibles en el tiempo, lo que explica que el hipoparatiroidismo suela ser transitorio en la mayoría de las ocasiones<sup>3,8,12</sup>.

Según los últimos datos proporcionados por la Asociación española de cáncer de tiroides (AECAT), el 75% de los casos de hipoparatiroidismo en España se producen como consecuencia de una tiroidectomía total, afectando

a un total de entre 10.200 y 17.300 pacientes. Se trata de la complicación más frecuente tras una tiroidectomía total.

Su frecuencia es muy variable según la literatura, del 0,3% a 68%<sup>2,7,10-15</sup>. Es difícil la interpretación y comparación de los resultados de los diversos estudios por la falta de consenso internacional. Recientemente, la SEORL-CCC junto con la SEEN, han realizado un consenso donde aportan unas definiciones más concretas, y además, recomendaciones para disminuir el hipoparatiroidismo<sup>16</sup>.

Dada su alta incidencia, es de gran importancia estudiar los factores predictores que ayuden a identificar aquellos pacientes con riesgo elevado de hipocalcemia postquirúrgica. El objetivo principal del presente estudio es analizar los factores bioquímicos, quirúrgicos y demográficos relacionados con un mayor riesgo de hipocalcemia postquirúrgica inmediata.



Correspondencia: Noelia Ortega Beltrá (noeliaortegabeltra@gmail.com)

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, sobre un total de 297 pacientes intervenidos de tiroidectomía total, desde enero del 2011 hasta diciembre del 2018 en un centro hospitalario de tercer nivel.

Se incluyeron todos los pacientes intervenidos de tiroidectomía total, tanto en uno como en dos tiempos, e independientemente del motivo de indicación. Todos los pacientes fueron remitidos desde el Servicio de Endocrinología del propio centro, tras un estudio completo. En cada uno de ellos se realizó por parte del Servicio de Otorrinolaringología el protocolo habitual: anamnesis completa, palpación cervical y laringoscopia para valorar la movilidad de las cuerdas vocales.

En este estudio, la hipocalcemia postquirúrgica se define como calcio sérico <8,5 mg/dL y/o aparición de síntomas propios de la hipocalcemia. Se define el hipoparatiroidismo como la presencia de hipocalcemia con unos niveles de PTH bajos o inadecuadamente normales, siendo esta permanente si dicha situación perdura más de 12 meses.

Se recogieron datos demográficos, clínicos y bioquímicos, tanto preoperatorios, intraoperatorios como postoperatorios de cada paciente a través de las historias clínicas. Se recogieron datos de los partes quirúrgicos incluyendo el número de cirugías realizadas (1 ó 2 tiempos), el número de paratiroides observadas y respetadas y también las paratiroides autotrasplantadas, la presencia de extensión tiroidea intratorácica y la asociación de otros procedimientos quirúrgicos a la tiroidectomía como vaciamientos ganglionares. Dentro de los parámetros bioquímicos recogidos destacan: la PTH, el calcio corregido con albúmina y vitamina D preoperatorios; el fósforo postoperatorio, el calcio postoperatorio corregido con albúmina a las 6 y 24 horas, y la PTH postoperatoria a las 24 horas tras la tiroidectomía total. Por último, en cuanto a los factores relacionados con el paciente y su enfermedad incluimos la edad, el género, la enfermedad de Graves o el carcinoma confirmado por anatomía patológica.

El autoanalizador empleado para la determinación de los niveles de PTH fue Cobas® 6000 Series system de Roche-Hitachi. El rango normal para esta prueba es entre 15 y 65 pg/mL. Para la determinación tanto del calcio como de la vitamina D séricos se utilizó la técnica de la espectrofotometría.

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software R versión 3.6.2. Todas las variables se sometieron a test de normalidad. Se utilizó el test "t de Student" para comparar variables continuas paramétricas, el test "U de Mann-Whitney" para variables continuas no paramétricas y el test  $\chi^2$  para proporciones, considerando significativo un valor  $p < 0,05$ . Se presenta los datos en porcentajes y promedios con sus respectivas desviaciones estándar y rangos. Para el análisis del tamaño del efecto basado en diferencias entre grupos se utilizó la d de Cohen y la Odds Ratio (OR). Para simplificar la exposición gráfica de los datos se han utilizado tablas e histogramas. Se muestra una tabla con los factores de riesgo analizados (tabla 1).

## RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron un total de 297 pacientes sometidos a tiroidectomía total, siendo la gran mayoría mujeres (81,5%), con una edad media de  $54,2 \pm 14,2$  años [17-90]. A 44 pacientes se les realizó una tiroidectomía total en 2 tiempos y además 40 de ellos se sometieron a un vaciamiento cervical. Más de la mitad de

los procedimientos se realizaron por enfermedad benigna (64%), y de ellos, el 32% con hiperfunción tiroidea prequirúrgica (52 con tirotoxicosis y 43 con hipertiroidismo subclínico). De los pacientes incluidos en la presente muestra, 16 pacientes tenían documentado una imagen radiológica de bocio intratorácico. De los pacientes con confirmación diagnóstica de cáncer (33%), 92 casos correspondieron al subtipo diferenciado y 6 casos a carcinoma medular.

El análisis estadístico mostró diferencias significativas entre la hipocalcemia y la edad ( $p=0,04$ ), la enfermedad de Graves ( $p=0,04$ ), el carcinoma confirmado por anatomía patológica ( $p=0,04$ ), la tiroidectomía en dos tiempos ( $p=0,00$ ), el número de paratiroides trasplantadas ( $p=0,00$ ), la PTH preoperatoria y postoperatoria a las 24h ( $p=0,03$  y  $p=0,00$ ) y el gradiente de PTH ( $p=0,00$ ). En cambio, no se demostró relación significativa con el género ( $p=0,22$ ), el nivel de calcio preoperatorio ( $p=0,54$ ), la vitamina D preoperatoria ( $p=0,24$ ), el bocio con extensión intratorácica ( $p=0,61$ ), la disección ganglionar cervical ( $p=0,33$ ) ni el número de paratiroides observadas durante la cirugía ( $p=0,99$ ) (tabla 2).

Se registraron un total de 187 complicaciones relacionadas con la cirugía tiroidea en 154 pacientes. Con gran diferencia, la complicación más frecuente fue el hipoparatiroidismo con un 65%.

El 40,2% de los pacientes intervenidos de tiroidectomía total desarrolló hipocalcemia en el postoperatorio (figura 1). De los pacientes con hipocalcemia, 43 recuperaron los niveles de calcio en los primeros 3 meses, 22 en los siguientes 3 meses y finalmente 13 a partir del sexto mes de seguimiento. Por lo tanto, el total de pacientes con hipocalcemia transitoria fue de 78 casos (26,1%) y los restantes pacientes que no recuperaron tras 12 meses de seguimiento fueron catalogados como hipocalcemia permanente con un total de 42 casos (14,1%) (figura 2). Ningún caso de hipocalcemia se pudo atribuir al síndrome de hueso hambriento.

## DISCUSIÓN

Según los últimos datos proporcionados por la Asociación Española de Cáncer de Tiroides (AECAT), el 75% de los casos de hipoparatiroidismo en España se producen como consecuencia de una tiroidectomía total, afectando a un total de entre 10.200 y 17.300 pacientes. Se trata de la complicación más frecuente tras una tiroidectomía total.

**Tabla 1. Factores de riesgo analizados en relación con la hipocalcemia**

<b>Factores bioquímicos</b>	-Ca preoperatorio -PTH preoperatoria -Vitamina D preoperatoria -PTH postoperatoria -Gradiente PTH (% de descenso)
<b>Factores intraoperatorios</b>	-Tiroidectomía en 1 o 2 tiempos -Vaciamiento ganglionar -Nº paratiroides observadas -Nº paratiroides autotrasplantadas
<b>Factores relacionados con el paciente y enfermedad</b>	-Edad -Género -Hiperfunción tiroidea -Bocio con extensión intratorácica -Diagnóstico definitivo AP

Tabla 2. Resumen del análisis estadístico de los factores en relación con la hipocalcemia inmediata

	Normocalcemia	Hipocalcemia	Valor p	Magnitud del efecto *
Edad (años)	55,3	52,7	rl (p = 0,04)	r = 0,116 IC (0,002 - 0,227) p = 0,04
Enfermedad de Graves	13 (40,6%)	19 (59,4%)	$\chi^2$ (p = 0,04)	OR = 2,23 IC (1,05 - 4,70) p = 0,03
Cáncer tiroideo diagnóstico AP	66 (61,7%)	32 (38,3%)	$\chi^2$ (p = 0,04)	OR = 0,58 IC (0,35 - 0,96) p = 0,03
Tiroidectomía total en 2 tiempos	39 (84,8%)	7 (15,2%)	$\chi^2$ (p = 0,00)	OR = 0,22 IC (0,09 - 0,50) p = 0,00
Autotrasplante de paratiroides	14 (31,1%)	31 (68,9%)	$\chi^2$ (p = 0,00)	OR = 4,95 IC (2,37 - 10,32) p = 0,00
PTH preoperatoria (pg/ml)	55,2	39,1	t (p = 0,03)	Cohen's d: 0,89 IC (0,01 - 1,77)
PTH postoperatoria (pg/ml)	37,2	8,7	u (p = 0,00)	Cohen's d: 2,59 IC (2,19 - 2,99)
Gradiente PTH (%)	31,2	73,1	u (p = 0,00)	Cohen's d: -1,57 IC (-2,52 - -0,63)
Género femenino	139 (57,4%)	103 (42,6%)	$\chi^2$ (p = 0,22)	
Calcio preoperatorio	9,4	9,5	u (p = 0,54)	
Vitamina D preoperatoria	28,2	23,3	t (p = 0,24)	
Extensión intratorácica	8 (50%)	8 (50%)	$\chi^2$ (p = 0,61)	
Dissección ganglionar	27 (67,5%)	13 (32,5%)	$\chi^2$ (p = 0,33)	
Paratiroides observadas	2,5	2,5	u (p = 0,99)	

\* OR calculada sobre la tasa de hipocalcemia postquirúrgica general.

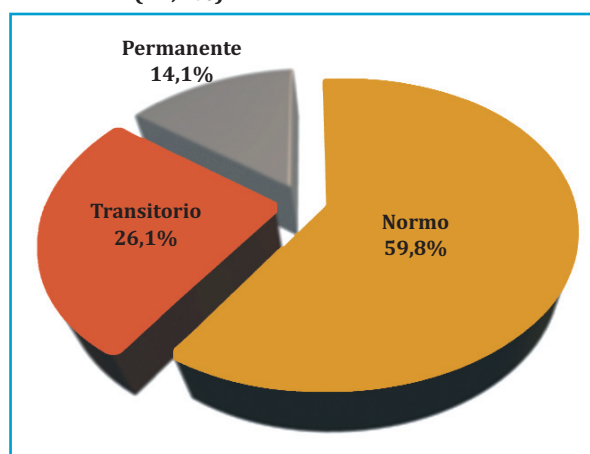
rl: regresión lineal; r: coeficiente de correlación de Pearson; t: prueba T-Student; u: prueba de U de Mann-Whitney;  $\chi^2$ : prueba de Chi<sup>2</sup>.

Ningún factor prevé por sí solo la hipocalcemia posttiroidectomía total con exactitud. Se trata más bien, de varios factores que interaccionan entre sí, con gran probabilidad de predecir hipocalcemia de manera conjunta. Por ese motivo, existe una gran discordancia en la literatura. Algunos autores plantean como posibles factores de riesgo el hecho de completar una tiroidectomía total en un paciente previamente intervenido de una hemitiroidectomía, debido a la distorsión de la anatomía y el difícil reconocimiento de las paratiroides<sup>14,17</sup>.

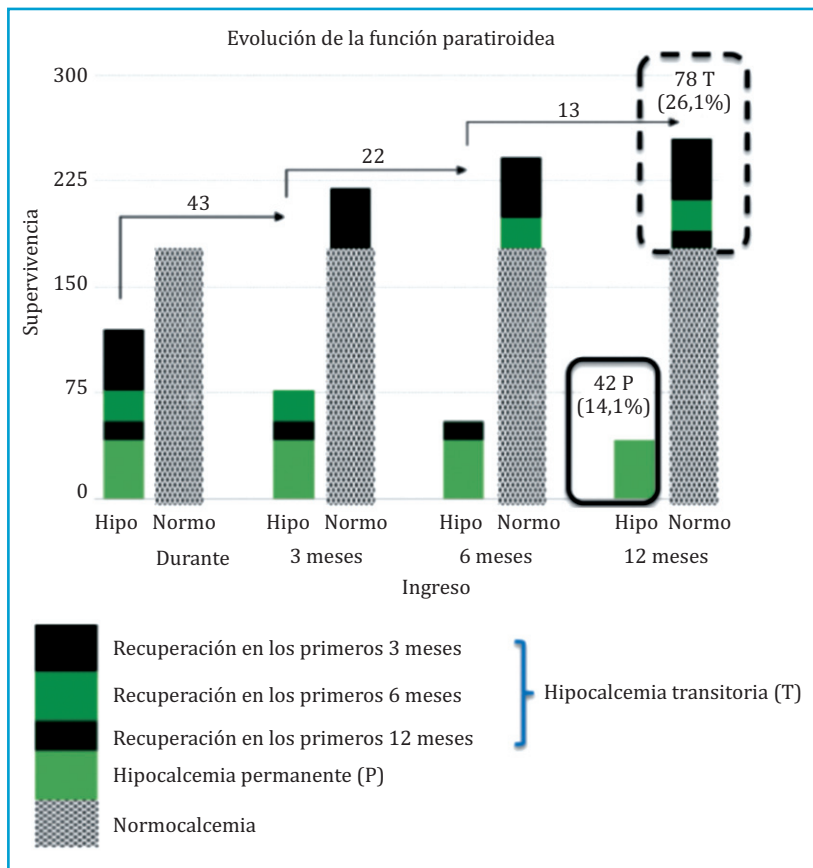
La prevalencia de la hipocalcemia transitoria, es decir, dura menos de 6-12 meses, oscila entre el 10% y el 40%; mientras que la permanente, presente más allá de 6-12 meses, varía del 0,12% al 16,2%, según la literatura<sup>1,3,4,14,18</sup>. Díez et al. publicó en el 2019 una prevalencia de hipoparatiroidismo al alta tras tiroidectomía total del 48%, de los cuales el 52,5% recuperaron en los primeros 3-6 meses<sup>12</sup>. En el presente estudio, la tasa de hipocalcemia total fue de 40,2%, recuperando la función paratiroidea el 54,2% los primeros 6 meses. Tanto la transitoria (26,1%) como la permanente (14,1%), se ajustan a lo descrito en la literatura internacional. Por este motivo, es de gran importancia estudiar los factores predictores que ayuden a identificar aquellos pacientes con riesgo elevado de hipoparatiroidismo postquirúrgico.

El promedio de PTH a las 24 horas fue 24,6±17,9 pg/mL [3-78]. Los pacientes con hipocalcemia postoperatoria tuvieron niveles medios más bajos de PTH a las

Figura 1. Tasas de hipocalcemia permanente (14,1%) y transitoria (26,1%) de la muestra



24h (8,7 pg/mL) en comparación con los normocalcémicos que obtuvieron 37,2 pg/mL de media (p=0,00). La PTH ha sido ampliamente estudiada como factor predictor de hipocalcemia en la literatura. Algunos estudios proponen el gradiente o porcentaje de descenso del nivel de PTH desde el período preoperatorio al postoperatorio, mientras que otros un único nivel de PTH intraoperatorio o postoperatorio algún tiempo después de la

**Figura 2. Evolución de la función paratiroidea en 1 año de seguimiento**

El 54,2% de los pacientes con hipocalcemia recuperaron la función paratiroidea en los primeros 6 meses.

cirugía. En el presente estudio el mayor tamaño del efecto lo presenta la PTH postoperatoria (Cohen's d: 2.59), con la ventaja además de presentar un menor coste, pues no precisa de la PTH preoperatoria.

En cuanto a la totalización de la hemitiroidectomía en un segundo tiempo, en el presente estudio la relación encontrada es protectora, de modo que aquellos pacientes intervenidos en un solo tiempo tienen mayor probabilidad (4,55 veces mayor) de hipocalcemia transitoria ( $p=0,00$ ), coincidiendo con el estudio de Díez<sup>12</sup>. Mientras que no existe relación significativa entre la tiroidectomía totalizada en un segundo tiempo quirúrgico y la hipocalcemia permanente ( $p=0,29$ ). Este hecho podría explicarse por el edema y la devascularización paratiroidea reversibles causadas por la cirugía, permitiendo un segundo tiempo quirúrgico su recuperación.

Por otro lado, también se han propuesto la cirugía por cáncer de tiroides<sup>17,19,20</sup> o por enfermedad de Graves<sup>17,20</sup> y el vaciamiento cervical asociado<sup>14</sup> como posibles factores de riesgo. En cambio otros estudios no han encontrado una asociación significativa<sup>11</sup>. En el estudio de Díez et al., la presencia de metástasis ganglionares fue un pre-

dictor negativo de la recuperación paratiroidea en pacientes con cáncer de tiroides<sup>21</sup>.

En el presente estudio, se halla una relación significativa protectora con el carcinoma confirmado por anatomía patológica, probablemente porque de los casos sospechosos de malignidad se encarga un equipo quirúrgico más experimentado. En cuanto a la enfermedad de Graves, existe una relación significativa directa, probablemente por la fibrosis debida a la tiroiditis, presentando dichos pacientes 2,23 veces más riesgo de hipocalcemia. Por otro lado, no existe relación significativa con el vaciamiento ganglionar.

Es razonable pensar que el hecho de preservar al menos una glándula paratiroides podría mantener la función normal, e incluso en caso de que disminuyera, podría tratarse de una hipocalcemia transitoria<sup>22,23</sup>; pero en diversos estudios, incluido el presente estudio, no se ha podido demostrar significativamente que la observación y preservación de más de dos paratiroides prevenga la hipocalcemia<sup>14,24</sup>.

En algunos estudios, el autotrasplante de glándulas removidas, podría disminuir la incidencia de hipocalcemia<sup>11</sup>; sin embargo, en el presente estudio dicha asociación es inversa, de modo que en aque-

llos pacientes que se han autotrasplantado una o más glándulas, han tenido mayor riesgo de hipocalcemia alta (4,95 veces más), pero dicha relación no fue significativa en cuanto a la hipocalcemia permanente. Esto está de acuerdo con otros estudios que muestran que el autotrasplante de paratiroides no garantiza la recuperación de la función paratiroidea<sup>7,12,18,24</sup>.

## CONCLUSIONES

Dado el número creciente de cirugía de tiroides en todo el mundo, la hipocalcemia está asumiendo una importancia cada vez mayor y aumentando la carga de enfermedad en la población. Una comprensión más precisa de los factores de riesgo ayudaría a una mejor predicción del riesgo de hipocalcemia postquirúrgica.

Los factores relacionados directamente con la hipocalcemia postquirúrgica fueron la edad, la enfermedad de Graves, el número de paratiroides trasplantadas, la PTH preoperatoria y postoperatoria a las 24 h y el gradiente de PTH; mientras que el carcinoma confirmado por anatomía patológica y la tiroidectomía en dos tiempos estuvieron inversamente relacionadas.



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

## Bibliografía

1. Filho EBY, Machry RV, Mesquita R, Schefel RS, Maia AL. The timing of parathyroid hormone measurement defines the cut-off values to accurately predict postoperative hypocalcemia: a prospective study. *Endocrine*. 2018;61(2). doi:10.1007/s12020-018-1601-9.
2. Păduraru DN, Ion D, Carsote M, Andronic O, Bolocan A. Post-thyroidectomy hypocalcemia - Risk factors and management. *Chir*. 2019;114(6). doi:10.21614/chirurgia.114.6.704.
3. Mordojevich R G, Lavín G M, Ávalos J N. Medición de niveles de parathormona como predictor de hipocalcemia sintomática en el post-operatorio precoz de tiroidectomía total. *Rev Chil cirugía*. 2015;67(2). doi:10.4067/s0718-40262015000200006.
4. Coimbra C, Monteiro F, Oliveira P, Ribeiro L, de Almeida MG, Condé A. Hipoparatiroidismo tras tiroidectomía: factores predictivos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017;68(2):106-111. doi:10.1016/j.otorri.2016.06.008.
5. Papanastasiou A, Sapalidis K, Mantalobas S, et al. Design of a predictive score to assess the risk of developing hypocalcemia after total thyroidectomy. A retrospective study. *Int J Gen Med*. 2019;12. doi:10.2147/IJGM.S204795.
6. Aluffi P, Aina E, Bagnati T, Toso A, Pia F. Factores pronósticos de hipoparatiroidismo definitivo tras tiroidectomía total. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59(7). doi:10.1016/S0001-6519(08)75550-X.
7. Eismontas V, Slepavicius A, Janusonis V, et al. Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: Results of prospective multicenter study. *BMC Surg*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12893-018-0387-2.
8. Díez Alonso M, Sánchez López JD, Sánchez-Seco Peña MI, et al. Serum PTH levels as a predictive factor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Cirugía Española (English Ed)*. 2009;85(2). doi:10.1016/s2173-5077(09)70122-x.
9. Reddy AC, Chand G, Sabaretnam M, et al. Prospective evaluation of intra-operative quick parathyroid hormone assay as an early predictor of post thyroidectomy hypocalcaemia. *Int J Surg*. 2016;34. doi:10.1016/j.ijssu.2016.08.010.
10. Mazotas IG, Wang TS. The role and timing of parathyroid hormone determination after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2017;6. doi:10.21037/gs.2017.09.06.
11. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery*. 2004;136(6). doi:10.1016/j.surg.2004.06.053.
12. Díez JJ, Anda E, Sastre J, et al. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nationwide retrospective analysis. *Endocrine*. 2019;66(2). doi:10.1007/s12020-019-02014-8.
13. Barquero-Melchor H, Delgado-Rodríguez MJ, Juantá-Castro J. Hipocalcemia e hipoparatiroidismo post-tiroidectomía TT - Hipocalcemia and hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Acta Med Costarric*. 2015;57(4).
14. Grodski S, Farrell S. Early postoperative PTH levels as a predictor of hypocalcaemia and facilitating safe early discharge after total thyroidectomy. *Asian J Surg*. 2007;30(3). doi:10.1016/S1015-9584(08)60019-6.
15. Kamer E, Unalp HR, Erbil Y, Akguner T, Issever H, Tarcan E. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy by parathormone measurement in surgical site irrigation fluid. *Int J Surg*. 2009;7(5). doi:10.1016/j.ijssu.2009.07.006.
16. Castro A, Oleaga A, Parente Arias P, Paja M, Gil Carcedo E, Álvarez Escolá C. Resumen ejecutivo del documento de consenso SEORL CCC-SEEN sobre hipoparatiroidismo posttiroidectomía. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2019;66(7). doi:10.1016/j.endinu.2019.03.015.
17. Scurry WC, Beus KS, Hollenbeak CS, Stack BC. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1362-1366. doi:10.1097/01.MLG.0000166699.23264.37.
18. Edafe O, Balasubramanian SP. Incidence, prevalence and risk factors for post-surgical hypocalcaemia and hypoparathyroidism. *Gland Surg*. 2017;6. doi:10.21037/gs.2017.09.03.
19. Payne RJ, Tewfik MA, Hier MP, et al. Benefits resulting from 1- and 6-hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2005;133(3):386-390. doi:10.1016/j.otohns.2005.02.021.
20. Warren FM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JL. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery. *Laryngoscope*. 2002;112(10). doi:10.1097/00005537-200210000-00031.
21. JJ D, E A, J S, et al. Recovery of parathyroid function in patients with thyroid cancer treated by total thyroidectomy: An analysis of 685 patients with hypoparathyroidism at discharge of surgery. *Endocrinol diabetes y Nutr*. 2021;68(6). doi:10.1016/J.ENDIEN.2021.10.009.
22. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307-320. doi:10.1002/BJS.9384.
23. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2015;102(4). doi:10.1002/BJS.9676.
24. Kihara M, Miyauchi A, Kontani K, Yamachi A, Yokomise H. Recovery of parathyroid function after total thyroidectomy: long-term follow-up study. *ANZ J Surg*. 2005;75(7):532-536. doi:10.1111/J.1445-2197.2005.03435.X.

