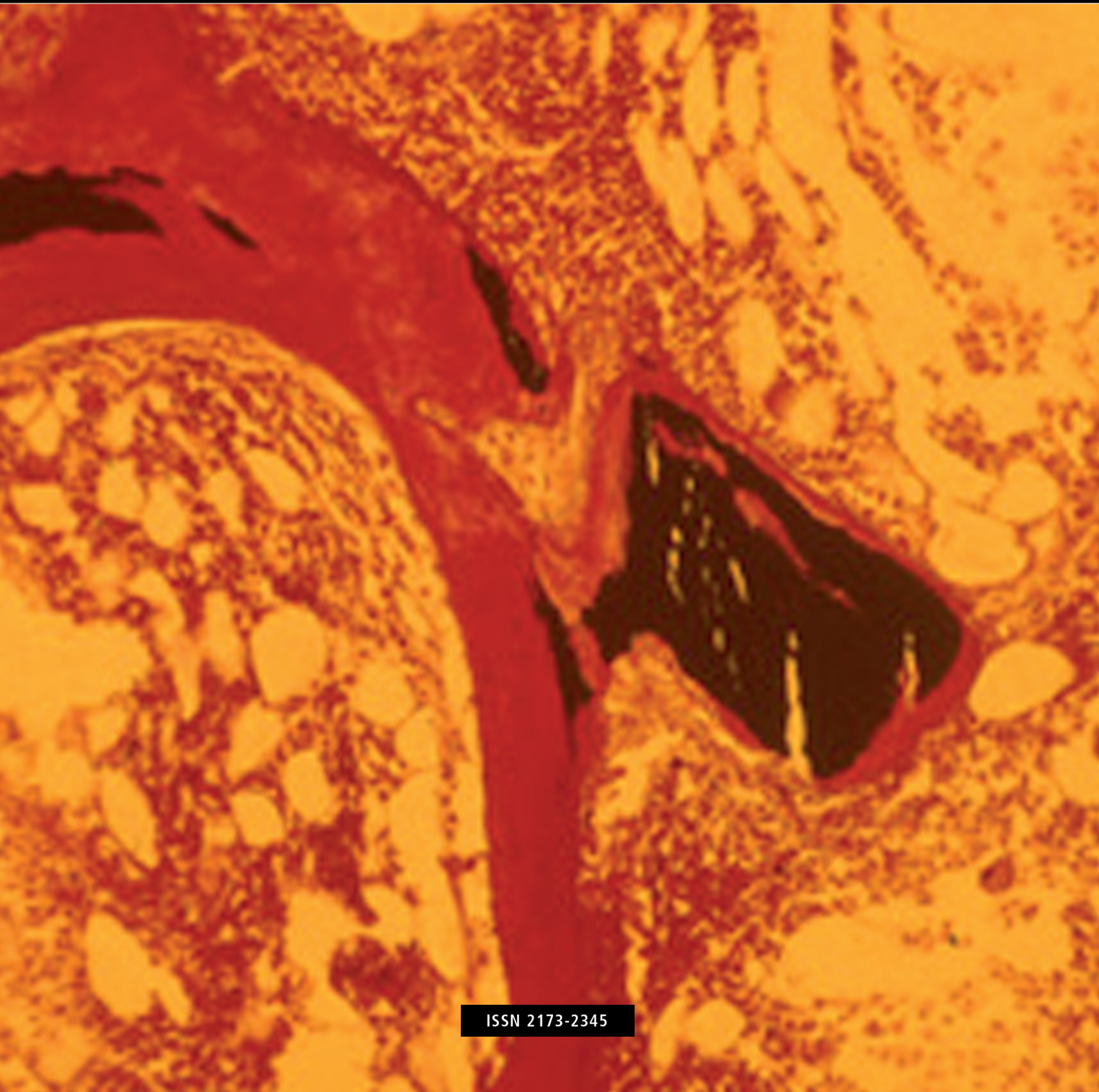


Volumen 12 · Número 1 · Enero-Marzo 2020

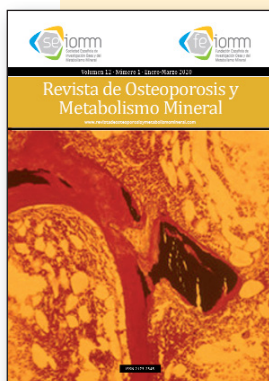
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com



Director
Manuel Sosa Henríquez

Redactora
M^a Jesús Gómez de Tejada Romero



Nuestra portada: Paciente con osteomalacia por deficiencia de vitamina D (tinción de Von Kossa).

Autor: Dr. José Manuel Olmos Martínez. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-Instituto de Investigación Sanitaria (IDIVAL), Universidad de Cantabria. Santander (España)



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

Presidente
Manuel Naves Díaz

Vicepresidenta
Pilar Peris Bernal

Secretaria
Minerva Rodríguez García

Tesorero
José Luis Pérez Castrillón

Vocales
Luis del Río Barquero
José Antonio Riancho Moral

Presidente Electo
Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Velázquez, 94 (1^a planta)
28006 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

Sumario

Vol. 12 - Nº 1 - Enero-Marzo 2020

EDITORIAL

Protección ósea durante el cáncer de mama

Neyro JL, Cristóbal I, Palacios S 3

ORIGINALES

Factores de riesgo de fractura incidente en pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa: cohorte B-ABLE

García-Giralt N, Pineda-Moncusí M, Ovejero D, Aymar I, Soldado-Folgado J, Campodarve I, Rodríguez-Morera J, Nogués X 7

Diferencias en el metabolismo mineral óseo hiperparatiroidismo primario normocalcémico respecto al hiperparatiroidismo primario clásico

Ramos Sosa C, Gómez V, Hernández Hernández D, Déniz García A, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M 14

Efectos del tratamiento con bazedoxifeno sobre la calidad ósea en ratas ovariectomizadas

Torrubia B, Martín Fernández M, Rubert M, Gómez-Chinchón M, Recio Visado P, De la Piedra C 20

Influencia del oxígeno a alta concentración en cámara hiperbárica sobre el metabolismo óseo

Salmón-González Z, Anchuelo J, Borregán JC, Del Real A, Sañudo C, García Ibarbia C, Pérez Nuñez MI, Riancho JA, Valero C 28

DOCUMENTO ESPECIAL

Valoración de la densidad de masa ósea en la indicación quirúrgica. Nueva herramienta

Roca Ruiz LJ, González López MC 32

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

Departamento de Anatomía y Biología Celular. Departamento de Medicina, División de Endocrinología. Universidad de Indiana. Facultad de Medicina. Richard Roudebush Centro Médico de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos. Indianápolis. Indiana (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. 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. 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. 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

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

Dr. Manuel Sosa Henríquez (Director)

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 (Redactora)

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: mjgr@us.es

Protección ósea durante el cáncer de mama

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000100001>

Neyro JL¹, Cristóbal I², Palacios S³

1 Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Cruces. Universidad del País Vasco. Baracaldo (España)

2 Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid (España)

3 Instituto Palacios de Salud de la Mujer. Madrid (España)

No muchas actuaciones en Medicina han cambiado tanto a través de las últimas décadas como el tratamiento del cáncer de mama (CM). Desde la teoría de Halsted sobre la progresión de una enfermedad inicialmente local, con extensión primero loco regional y luego metastásica, hasta los estudios más recientes de biología molecular que identifican la personalidad génica de cada tumor, los avances han sido muy numerosos. Hemos abandonado la antigua clasificación TNM diseñada en origen para tumores sólidos y ha ido creciendo en importancia todo lo relativo a la dependencia hormonal y la expresión génica de cada tumor. Todo ello para afrontar en mejores condiciones su abordaje terapéutico global.

Un magnífico laboratorio biológico de investigación nos proporcionó hace casi 20 años el estudio pormenorizado de los niveles de estradiol basal de las pacientes del grupo placebo del estudio MORE¹; se demostró un incremento del riesgo de cáncer de mama asociado con un aumento de los niveles séricos de estradiol que confirmaba los resultados previos sobre la dependencia hormonal de dicha neoplasia. Años atrás, con la introducción de los tratamientos quimioterápicos (QMT) en la década final del siglo pasado, la mortalidad general de la mujer por cáncer de mama se fue reduciendo en todos los países occidentales. Al tiempo, y apenas unos años más tarde, la puesta en marcha de los programas de detección precoz masivos de ámbito poblacional facilitó un incremento del diagnóstico de tumores en estadios iniciales.

En el escenario actual, las mujeres sobreviven muchos más años al CM que hace apenas veinte años, por lo que se incrementa el riesgo de diversas enfermedades crónicas, a las que antes se prestaba poca o ninguna atención por parte de los equipos oncológicos. A ello debemos añadir que

los tratamientos que pretenden eliminar la influencia hormonal como la ooforectomía quirúrgica, los agonistas de GnRH y la QMT con inducción consecutiva de fallo ovárico precoz de carácter iatrogénico, pueden incrementar el riesgo de pérdida de masa ósea y de aparición de osteoporosis (OP) en las mujeres supervivientes.

Y es que no es la influencia del cáncer de mama *per se* lo que influye sobre el incremento del riesgo de OP. De hecho, la prevalencia de fracturas entre las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama no tratadas y que no presentan metástasis óseas es similar a la de la población general². En estas mujeres, la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, en cadera y en radio es similar a la que presentan las mujeres sanas; estos resultados se observan tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas³. Tampoco se han descrito cambios significativos de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MBRO) en mujeres con CM, al menos antes de iniciar el tratamiento antitumoral⁴. No parece pues que la prevalencia de OP en mujeres con CM está aumentada al comienzo de la enfermedad. Al tiempo, empleando una vez más los grupos de placebo de los ensayos como laboratorios biológicos, se ha descrito que la proporción de pacientes con al menos un evento relacionado con el esqueleto es significativamente superior en el grupo de afectadas de CM que entre los pacientes oncológicos clásicamente relacionados con el daño óseo, como los afectados de mieloma múltiple o incluso cáncer de próstata⁵.

Así pues, definitivamente debe ser la terapia antineoplásica la que marca la diferencia en las pacientes supervivientes de CM, respecto a su riesgo óseo. Las mujeres premenopáusicas con CM que reciben irradiación ovárica también presentan una pérdida acele-



La constante reducción de la mortalidad por cáncer de mama, el diagnóstico cada vez más temprano y la agresividad cada día más selectiva pero de alta intensidad en el abordaje terapéutico, ponen encima de la mesa de los clínicos implicados un nuevo reto: evitar en estas pacientes su daño óseo como un tributo que demasiadas veces, demasiadas mujeres pagan al conseguir una supervivencia que, no lo olvidemos, estamos en disposición de mejorar con una adecuada calidad de vida.



Correspondencia: José Luis Neyro (doctor@neyro.com)

rada de hueso como consecuencia del cese de la actividad ovárica. En cuanto al tratamiento sistémico, tanto los fármacos citotóxicos como las terapias antihormonales, pueden facilitar el desarrollo de osteoporosis. Los primeros, los agentes citotóxicos, además de actuar sobre las células neoplásicas, pueden alterar la actividad osteoblástica y gonadal. El principal responsable de este trastorno es la ciclofosfamida, que junto con otros fármacos (metotrexato, doxorubicina y fluoracilo), se incluye en los regímenes terapéuticos clásicos, todos ellos capaces de lesionar las células de la capa granulosa del ovario. La disfunción gonadal, que está presente en la mayoría de las mujeres al finalizar el tratamiento con este fármaco, puede persistir indefinidamente dependiendo de la edad de la paciente y de la dosis y duración del tratamiento⁶. Es más, sin importar la duración ni la dosis de la terapia, cuando ocurre un fallo ovárico, las pacientes desarrollan un estado de deficiencia estrogénica y un incremento subsiguiente de resorción ósea⁶. Este incremento de resorción causa un descenso de DMO en los primeros años tras el cese de las menstruaciones, disminuyendo la densidad ósea vertebral un 21% respecto de las mujeres de su misma edad eumenorreicas. Precisamente los efectos de QMT sobre la función gonadal parecen ser los responsables de la pérdida de masa ósea que se observa en las mujeres premenopáusicas con CM que reciben QMT y que puede llegar a superar el 5% anual.

Si verificamos la influencia de la QMT sobre el riesgo de fracturas, se ha visto que es cuatro veces mayor para la fractura vertebral⁷. Los datos aportados por una de las ramas del estudio WHI (*Women's Health Initiative*), demostraron que el riesgo de presentar fractura clínica vertebral o de muñeca se incrementa en un 30% en las mujeres postmenopáusicas que han sobrevivido a CM, mientras que no parece que la incidencia de fractura de cadera aumente de forma significativa⁸. Otros autores también comprobaron resultados no concluyentes para la fractura de cadera⁹.

El verdadero caballo de batalla en las dos últimas décadas pasa por el empleo de las terapias antihormonales, universales en pacientes con CM con receptores hormonales (RH) positivos. Es conocido que la enzima aromatasa es la encargada de la conversión periférica de androstendiona y testosterona a estrona y estradiol. Está presente en el tejido tumoral mamario, grasa, músculo y cerebro. La acción biológica de los inhibidores de la aromatasa (IA) consiste en bloquear la aromatasa, inhibiendo la 19 isoenzima citocromo P450, responsable de la conversión periférica de andrógenos a estrógenos. Los estrógenos mantienen la masa ósea y el tratamiento con IA conlleva una rápida pérdida del hueso por deficiencia estrogénica. Dado que la principal fuente de estrógenos en la postmenopausia es la extraovárica, la supresión de estrógenos circulares es profunda en estas pacientes –aproximadamente del 95-98%– y de ello se deduce que su indicación se limite a pacientes postmenopáusicas. Los inhibidores de aromatasa de tercera generación se dividen en dos grupos: inactivadores esteroideos o tipo I e inhibidores no esteroideos o tipo II. El exemestano, inhibidor esteroideo y análogo de androstendiona, liga irreversiblemente la enzima aromatasa, mientras que letrozol y anastrozol, inhibidores tipo II, ligan de forma reversible dicha enzima. Diversos estudios en animales *in vivo* sugieren que exemestano (esteroideo) puede ser menos perjudicial para la salud ósea que los inhibidores no esteroideos, quizá por estar es-

tructuralmente relacionado con androstendiona y tener afinidad por el receptor androgénico. Su principal metabolito en humanos y ratas, el 17-hidroxiexemestano, es también androgénico y se une fuertemente al receptor. Por el contrario, los no esteroideos, no tienen efectos androgénicos demostrados¹⁰.

Pues bien, todos los ensayos clínicos han demostrado que su empleo siempre mejora el periodo de supervivencia libre de enfermedad, y que reduce al tiempo el riesgo de CM contralateral (recordemos que la existencia de un CM es el factor de riesgo fundamental para el desarrollo de un segundo CM en la misma mujer).

Sin embargo, los IA son capaces de reducir significativamente la DMO de las pacientes tratadas. En un subestudio del ensayo de cinco años Arimidex, tamoxifeno (TAM), solo o en combinación (ATAC), se observó que las mujeres postmenopáusicas con CM y terapia con anastrozol tuvieron una mayor pérdida ósea en columna lumbar (CL) y cadera total (CT), del 6 y 7,2%, respectivamente, en comparación con las asignadas a TAM (aumento de 2,8 y 0,74%, respectivamente)¹¹. En un subestudio (206 pacientes evaluables) del *Intergroup Exemestane Study* (IES), en el que las mujeres postmenopáusicas que habían tomado TAM durante dos o tres años fueron asignadas aleatoriamente para cambiar a exemestano o continuar con TAM, se comprobó que las que cambiaron a exemestano experimentaron una mayor disminución en DMO en CL (2,7%) y cadera (1,4%) después de seis meses, en comparación con aquellas que permanecieron con TAM (sin cambios en ninguno de los lugares)¹². La pérdida ósea se desaceleró en los 18 meses restantes del estudio, disminuyendo un 1 y 0,8% adicional en CL y CT, respectivamente, en sujetos asignados a exemestano.

En las mujeres premenopáusicas, en quienes la fuente principal de estrógenos son los ovarios, los IA por sí solos no son efectivos. Sin embargo, en combinación con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), goserelina, los IA causan más pérdida ósea que TAM. En el ensayo austriaco del Grupo Austríaco de Estudio de Cáncer de Mama y Colorrectal (*Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, ABCSG*)¹³, las mujeres premenopáusicas fueron asignadas aleatoriamente a TAM más goserelina *versus* anastrozol más goserelina. La mitad de cada grupo recibió ácido zoledrónico (ZOL). Se produjo una pérdida ósea significativa en el subconjunto de pacientes que no recibieron ZOL (reducciones de 17,3 y 11,6% en pacientes que recibieron anastrozol-goserelina y TAM-goserelina, respectivamente).

Sobre los MBRO, en varios de los ensayos descritos anteriormente, tanto los de resorción ósea (n-telopéptido urinario y telopéptido C sérico [CTX]) como los de formación (fosfatasa alcalina específica de hueso sérico [BALP], propéptido tipo N-terminal 1 procolágeno [PINP]) aumentaron significativamente con el tratamiento con IA¹¹⁻¹³.

Sea como fuere, el daño óseo más importante en pacientes con CM en tratamiento con IA es el incremento del riesgo relativo (RR) de fracturas; se ha demostrado que estas aparecen en pacientes de tramos de edad muy anteriores a lo observado en población general, ya desde los 50 años, involucrando fracturas de cadera incluso¹⁴. Comparativamente con TAM, todos los IA incrementaron significativamente el RR de fracturas: anastrozol un 43% por encima de TAM en un estudio¹⁵ y 100% en otro¹⁶; letrozol un 48% en un estudio¹⁷, 15% en otro¹⁸; exemestano un 45%¹⁹.

En este mismo número se publican los primeros resultados de una numerosa cohorte de nuestro país de pacientes con CM tratadas con IA y se verifican estos extremos de riesgo óseo²⁰. En esa cohorte de casi 1.000 pacientes seguidas consecutivamente hasta por cinco años –y uno tras la finalización de su terapia–, los autores observaron que el principal factor de riesgo detectado para fractura incidente en pacientes tratadas con IA es el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis. En sus manos el cálculo de la herramienta FRAX® y la determinación de los niveles de β -CTX resultaron herramientas útiles para identificar a pacientes de alto riesgo.

Efectivamente, una completa evaluación del metabolismo mineral (con medida de la DMO, RX de CL y de columna torácica, así como MBRO y cuantificación de 25 OH vitamina D, al menos) debe formar parte inequívocamente del estudio diagnóstico de cualquier CM en paciente pre o postmenopáusica. El riesgo óseo inherente a las terapias antineoplásicas que se emplearán como parte de la asistencia sanitaria tras la cirugía inicial, ya sea QMT o con diversas terapias antihormonales, parti-

cularmente con IA, se actualiza con frecuencia en pérdida muy notable de DMO en todas las localizaciones con incremento del RR de fracturas en edades a veces hasta diez o veinte años anteriores a lo que cabría esperar del desarrollo habitual de la osteoporosis.

La constante reducción de la mortalidad por CM, el diagnóstico cada vez más temprano y la agresividad cada día más selectiva pero de alta intensidad en el abordaje terapéutico, ponen encima de la mesa de los clínicos implicados un nuevo reto: evitar en estas pacientes su daño óseo como un tributo que demasiadas veces, demasiadas mujeres pagan al conseguir una supervivencia que, no lo olvidemos, estamos en disposición de mejorar con una adecuada calidad de vida. En ese empeño, la atención multidisciplinaria que englobe al ginecólogo con el oncólogo y a los especialistas en metabolismo óseo (endocrinólogos, reumatólogos, internistas...) de acuerdo con la idiosincrasia de cada lugar, es un objetivo que todos los centros que atienden CM deben plantearse más pronto que tarde. Es el reto que entre todos debemos enfrentar.



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

Bibliografía

- Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA, et al. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA*. 2002;287(2):216-20.
- Body JJ, editor. Tumor bone diseases and osteoporosis in cancer patients. Pathophysiology, diagnosis and therapy. New York: Marcel Dekker Inc.; 2000.
- Kritz-Silverstein D, Schneider DL, Sandwell J. Breast cancer and bone mass in older women: is bone density prescreening for mammography useful?. *Osteoporos Int*. 2006;17(8):1196-201.
- Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol*. 2000;18(7):1570-93.
- Lipton A, Brown GA, Mundy GR, Roodman GD, Smith MR. New opportunities for the management of cancer-related bone complications. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009;7(5 Suppl 11):1-31.
- Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. *Semin Oncol*. 2003;30(6):763-75.
- Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AH, Ashley S, Spector T. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 1999;79(7-8):1179-81.
- Chen Z, Maricic M, Bassford TL, Pettinger M, Ritenbaugh C, Lopez AM, et al. Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(5):552-8.
- Lamont EB, Lauderdale DS. Low risk of hip fracture among elderly breast cancer survivors. *Ann Epidemiol*. 2003;13(10):698-703.
- Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):619-29.
- Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(12):1135-41.
- Morden JP, Alvarez I, Bertelli G, Coates AS, Coleman R, Fallowfield L, et al. Long-term follow-up of the Intergroup Exemestane Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2507-14.
- Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):631-41.
- Edwards BJ, Raisch DW, Shankaran V, McKoy JM, Gradishar W, Bunta AD, et al. Cancer therapy associated bone loss: implications for hip fractures in mid-life women with breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(3):560-8.
- Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*. 2003;98(9):1802-10.
- Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005;366(9484):455-62.
- Crivellari D, Sun Z, Coates AS, Price KN, Thürlimann B, Mouridsen H, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1972-9.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(17):1262-71.
- Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2007;8(2):119-27.
- García-Giralt N, Pineda-Moncusí M, Ovejero D, Aymar I, Soldado-Folgado J, Campodarve I, et al. Factores de riesgo de fractura incidente en pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromataasa: cohorte B-ABLE. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2020;12(1):7-13.

Factores de riesgo de fractura incidente en pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa: cohorte B-ABLE

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000100002>

García-Giralt N, Pineda-Moncusí M, Ovejero D, Aymar I, Soldado-Folgado J, Campodarve I, Rodríguez-Morera J, Nogués X

Grupo de Investigación Musculoquelética. Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona (España)

Fecha de recepción: 10/12/2019 - Fecha de aceptación: 22/02/2020

Trabajo remitido como prestación de una beca FEIOMM de Investigación Traslacional 2017

Resumen

Objetivo: Los inhibidores de la aromatasa (IA) se han asociado con una pérdida de masa ósea acelerada y un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas. Con este trabajo se pretendió evaluar los factores de riesgo de fractura incidente en pacientes con cáncer de mama que reciben IA.

Material y métodos: Estudio prospectivo-observacional de cohorte de mujeres con cáncer de mama que inician tratamiento con IA (cohorte B-ABLE). Las pacientes realizaron tratamiento durante 5 años o bien 2 ó 3 años si habían recibido previamente tamoxifeno. Se les evaluó la salud ósea desde el inicio del tratamiento hasta un año después de finalizar dicho tratamiento mediante densitometría ósea, marcadores de remodelado óseo, niveles de vitamina D y una radiografía antero-posterior y otra lateral de columna. Se realizó el cálculo de riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX® antes de iniciar IA. Se utilizaron modelos de Cox para calcular los *ratios* de riesgo (HR [IC 95%]) de fractura.

Resultados: Un total de 943 pacientes fueron incluidas en el estudio. El 5,4% sufrieron una fractura incidente, la mayoría durante el tratamiento con IA, aunque un 21,5% ocurrieron durante el primer año después de finalizar la terapia. La mayoría de las fracturas incidentes fueron vertebrales clínicas (29,4%) y de Colles (31,4%). El 86,3% de las pacientes tenían un diagnóstico de osteopenia u osteoporosis en el momento de la fractura y el 33% tenían los niveles de β -CTX (isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I) por encima de la normalidad.

Las pacientes diagnosticadas de osteoporosis o con riesgo de fractura al inicio del estudio fueron tratadas con antirresortivos óseos. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de fractura entre pacientes con y sin tratamiento antirresortivo: HR=1,75 [IC 95%: 0,88 a 3,46]. Tampoco se encontraron diferencias entre las pacientes que habían hecho tratamiento previo con tamoxifeno respecto a las que no (HR=1,00 [IC 95%: 0,39 a 2,56]). La herramienta FRAX® dio valores de media dentro del rango de riesgo intermedio, con 13 pacientes con valores de alto riesgo de fractura principal.

Conclusiones: El principal factor de riesgo detectado para fractura incidente en pacientes tratadas con IA es el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis. El cálculo de la herramienta FRAX® y la determinación de los niveles de β -CTX son herramientas útiles para identificar a pacientes de alto riesgo.

Palabras clave: inhibidores de la aromatasa, fractura, cáncer de mama.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, los inhibidores de la aromatasa (IA) se utilizan como terapia adyuvante de primera línea para mujeres con diagnóstico de cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Aunque su efectividad para reducir el riesgo de recurrencia y mortalidad es bien conocida¹, los IA también se han asociado con efectos secundarios que pueden afectar negativamente la calidad de vida del paciente, la adherencia al tratamiento y la mortalidad asociada².

En el tratamiento con IA, se produce una marcada reducción de los estrógenos circulantes en la mujer postme-

nopáusica al bloquear la conversión por la enzima aromatasa de andrógenos a estrógenos. Esta acción deja a la mujer sin estrógenos residuales, que se producen tras la menopausia, como el estradiol y la estrona. Uno de los efectos secundarios más comunes es la pérdida ósea acelerada, que se asocia con un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas^{3,4}. En esta línea, existen diferentes meta-análisis que incluyen ensayos clínicos controlados aleatorizados que han demostrado una asociación entre el tratamiento prolongado con IA y un aumento del riesgo de fracturas óseas, con un incremento entre el 34% y el 59%^{5,6}.



Correspondencia: Natalia Garcia Giralt (ngarcia@imim.es)

Por otro lado, en un estudio de cohorte que incluyó a 1.775 pacientes que iniciaron la terapia con inhibidores de la aromatasa a largo plazo, el riesgo de fractura osteoporótica fue similar al de la población general. Cabe destacar que en este estudio las mujeres tratadas con IA presentaban un índice de masa corporal basal más alto, una mayor densidad mineral ósea y una menor prevalencia de fractura previa al inicio del estudio que la población general⁷.

La cohorte B-ABLE (Barcelona – *Aromatase induced Bone Loss in Early breast cancer*) incluye pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama receptor de estrógeno positivo (RE+), reclutadas en el momento de iniciar el tratamiento con IA. Esta cohorte se ha utilizado para realizar un estudio observacional prospectivo en que las pacientes son controladas durante todo el estudio con datos de salud ósea y factores asociados desde el inicio del tratamiento hasta un año después de finalizar dicho tratamiento³.

El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de fracturas clínicas y las características de las pacientes fracturadas en la cohorte B-ABLE durante el tratamiento con IA y hasta un año después de su finalización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Se ha realizado un estudio de cohorte prospectivo, no seleccionado, observacional y clínico en la cohorte B-ABLE que incluye pacientes postmenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama receptor de estrógenos positivo (RE+), tratadas en el Hospital del Mar de Barcelona. Las participantes se reclutaron al inicio del tratamiento con IA (letrozol, exemestano o anastrozol) y fueron tratadas durante 5 años, de acuerdo a las recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology*, empezando dentro de las 6 semanas después de la cirugía ó 1 mes después del último ciclo de quimioterapia⁸. Alternativamente, aquellas pacientes que eran premenopáusicas en el momento de iniciar el tratamiento adyuvante fueron tratadas con tamoxifeno durante 2 ó 3 años, y fueron incluidas en el estudio en el momento del cambio a IA debido al inicio de la menopausia. Estas pacientes fueron tratadas con IA (3 ó 2 años, respectivamente) hasta completar los 5 años de terapia adyuvante. Además, todas las participantes recibieron suplementos de calcio y de 25(OH) vitamina D3 (1.000 mg y 800 UI al día, respectivamente), y aquellas con deficiencia de vitamina D (<30 ng/ml) recibieron una dosis adicional de 16.000 UI de calcifediol oral ó 25.000 UI de colecalciferol oral cada 2 semanas. Las pacientes diagnosticadas de osteoporosis mediante densitometría ósea (absorciometría radiológica de energía dual, DXA), fracturas por fragilidad antes de iniciar IA, y/o una densidad mineral ósea (DMO) con una *T-score* <-2,0 más un factor de riesgo mayor para osteoporosis, iniciaron tratamiento con bisfosfonatos orales o denosumab en el caso de intolerancia digestiva o enfermedad gastroesofágica previa. Las pacientes mantuvieron dicho tratamiento durante todo el estudio.

Los criterios de exclusión fueron: alcoholismo, insuficiencia renal > grado 3b, artritis reumatoide, enfermedades metabólicas óseas diferentes a la osteoporosis, enfermedad de Paget, osteomalacia, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, diabetes *mellitus* insulino dependiente, tratamiento previo o en curso con antirresortivos, corticosteroides orales o cualquier otro fármaco que pudiera afectar el metabolismo óseo, excepto tamoxifeno.

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética del Parc de Salut Mar (2016/6803/I) y se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki. Se obtuvieron los consentimientos informados por es-

crito de todos los participantes después de haber leído la hoja de información del estudio y de haber respondido cualquier pregunta. En todo momento se respetaron los derechos de privacidad de los pacientes.

Datos y mediciones de las pacientes

Se recogió información de variables clínicas y demográficas en el momento del reclutamiento y durante el estudio, incluyendo la edad, la edad de menarquia y de menopausia, el índice masa corporal (IMC), dieta y hábitos de vida, quimioterapia y radioterapia previa, tamoxifeno previo, tratamientos antirresortivos, antecedentes familiares, caídas previas, niveles séricos de 25(OH) vitamina D (VitD) y paratohormona (PTH), así como los siguientes parámetros de remodelado óseo: propéptido aminoterminal del colágeno tipo I (P1NP), el isómero beta del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (β -CTX), osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea. Antes del inicio y anualmente hasta después de un año de la finalización del tratamiento con IA, se midió la densidad mineral ósea (DMO) a nivel lumbar (CL L1-L4), cuello femoral (CF) y cadera total (CT), utilizando el densitómetro DXA QDR 4500 SL[®] (Hologic, Waltham, Massachusetts, EE.UU.). El coeficiente de variación para esta técnica en nuestro centro es del 1% en CL y del 1,65% en CF. Se excluyeron en el seguimiento aquellas imágenes que presentaban artefactos, enfermedad degenerativa del disco con osteofitos, artrosis con hiperostosis de las articulaciones facetarias, fracturas vertebrales y/o calcificaciones aórticas y todas aquellas que pudieran causar un falso aumento de la DMO, de acuerdo a la descripción de Blake y cols.⁹ Las fracturas incidentes fueron diagnosticadas por una radiografía (Rx) lateral de columna dorsal y lumbar por un médico especializado o por informe médico de otro centro. Se evaluó el riesgo de fractura a 10 años mediante la herramienta FRAX[®] en la plataforma, con acceso en: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>. Los umbrales de valores FRAX que se utilizaron para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica principal en población femenina española fueron: riesgo bajo, <5; intermedio, entre 5 y <7,5; y alto, $\geq 7,5$ ¹⁰; y para fractura de cadera se consideró de alto riesgo $\geq 3\%$ ¹¹.

Análisis estadístico

Se estudió el riesgo de fractura mediante un análisis de supervivencia: se calculó el estimador de Kaplan-Meier, y se realizó un modelo de los riesgos proporcionales (regresión de Cox) entre usuarias y no usuarias de bifosfonatos, y entre pacientes con tamoxifeno previo o sin tamoxifeno, ajustando por covariables de riesgo. Se comprobó la proporcionalidad del riesgo en el tiempo. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la Prueba T de Student o Chi-Cuadrado. Los análisis se realizaron con SPSS versión 23 y con R 3.5.3 utilizando los paquetes *foreign*, *plyr*, *survminer*, *Hmisc*, *dplyr*, *ggplot2*.

RESULTADOS

Un total de 943 pacientes postmenopáusicas en tratamiento con IA fueron incluidas en el estudio. De ellas, 51 pacientes (5,4%) sufrieron una fractura incidente (Figura 1). La mayoría de las fracturas ocurrieron durante el tratamiento con IA aunque el 21,5% ocurrieron durante el primer año después de finalizar la terapia. El 82,4% de las pacientes con fractura tomaron letrozol, el 15,7% exemestano y 1 paciente tomó anastrozol. La mayoría de fracturas incidentes detectadas fueron vertebrales (29,4%) y de Colles (31,4%) (Figura 1).

Las características de las pacientes con fractura se muestran en la tabla 1. La mayoría de pacientes con fractura (78,5%) estaban en el rango de sobrepeso (IMC >25-29,9 kg/m²) (n=17) u obesidad (IMC >30 kg/m²) (n=24). Todas las fracturas de húmero se produjeron en pacientes con un IMC >28 kg/m². Solo 2 pacientes tenían bajo peso (IMC <18,5 kg/m²).

Un 86,3% de las pacientes tenían diagnóstico de osteopenia u osteoporosis en el momento de la fractura, siendo un factor de riesgo clave para la fractura asociada a los IA. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de fractura entre pacientes con y sin tratamiento antirresortivo: HR=1,75 [IC 95%: 0,88 a 3,46] (Figura 2). Cabe destacar que las pacientes con fracturas incidentes tratadas con bisfosfonatos tenían un IMC significativamente menor que

las pacientes con fractura y sin bisfosfonatos [media (DE): 26,4 (6,2) vs. 30,9 (5,2), respectivamente; p=0,01]. No se encontraron diferencias en los otros parámetros analizados: edad, quimioterapia previa y caídas previas.

El 29,4% (n=15) de las pacientes habían tenido caídas previas a la fractura. De éstas, 6 tuvieron fractura vertebral y 8 fractura de Colles.

Del total de pacientes de la cohorte B-ABLE, 293 tomaron previamente tamoxifeno y el 4,1% de éstas sufrieron una fractura. Por otro lado, 650 no recibieron tamoxifeno previo y se fracturaron un 6% (Figura 3). No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de fractura entre las pacientes que habían recibido tratamiento previo con tamoxifeno respecto las que no (HR=1,00 [IC 95%: 0,39 a 2,56]).

Figura 1. Diagrama de flujo de las pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa (cohorte B-ABLE) con fractura incidente

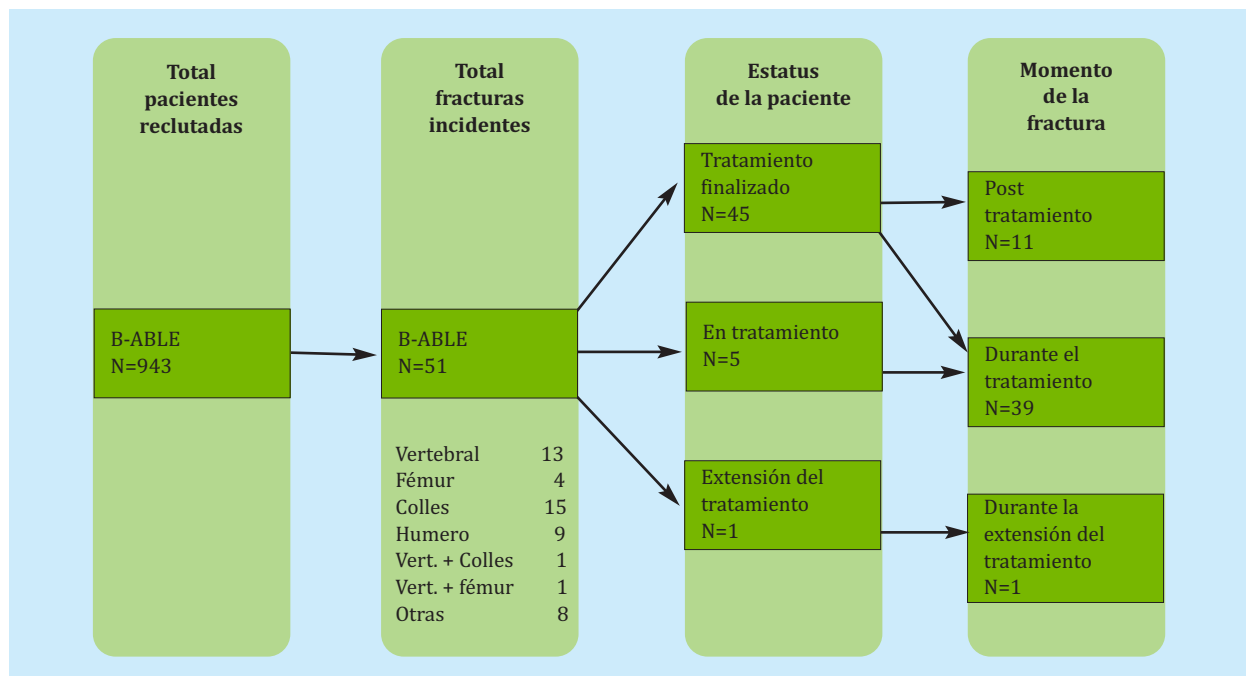


Tabla 1. Características de las pacientes en el momento de la fractura incidente

Características (N=51)	Media ± DE	n (%)
Media edad (años)	64,45 ± 8,7	
Media IMC (kg/m ²)	29,3 ± 5,8	
Antecedentes familiares de fractura		16 (31,4%)
Caídas previas		15 (29,4%)
Media niveles de 25(OH) vitamina D (ng/ml)	47,7 ± 27,18	
Media niveles de β-CTX (ng/ml)	0,479 ± 0,25	
Osteoporosis/osteopenia		Osteopenia: 34 (66,7%) Osteoporosis: 10 (19,6%)
Tamoxifeno previo		12 (23,5%)
Quimioterapia previa		34 (66,7%)
Tratamiento antirresortivo		BF: 17 (33,3%) Denosumab: 1 (2%)

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; BF: bifosfonatos.

Figura 2. Gráfico del riesgo acumulativo de eventos de fractura en grupos de estudio (con o sin tratamiento con antirresorptivos óseos) según el riesgo de fractura. Los gráficos muestran las curvas de Kaplan-Meier que representan los resultados del estudio en términos de riesgos acumulativos. (A) durante el tratamiento con inhibidores de la aromatasa, (B) en el post-tratamiento

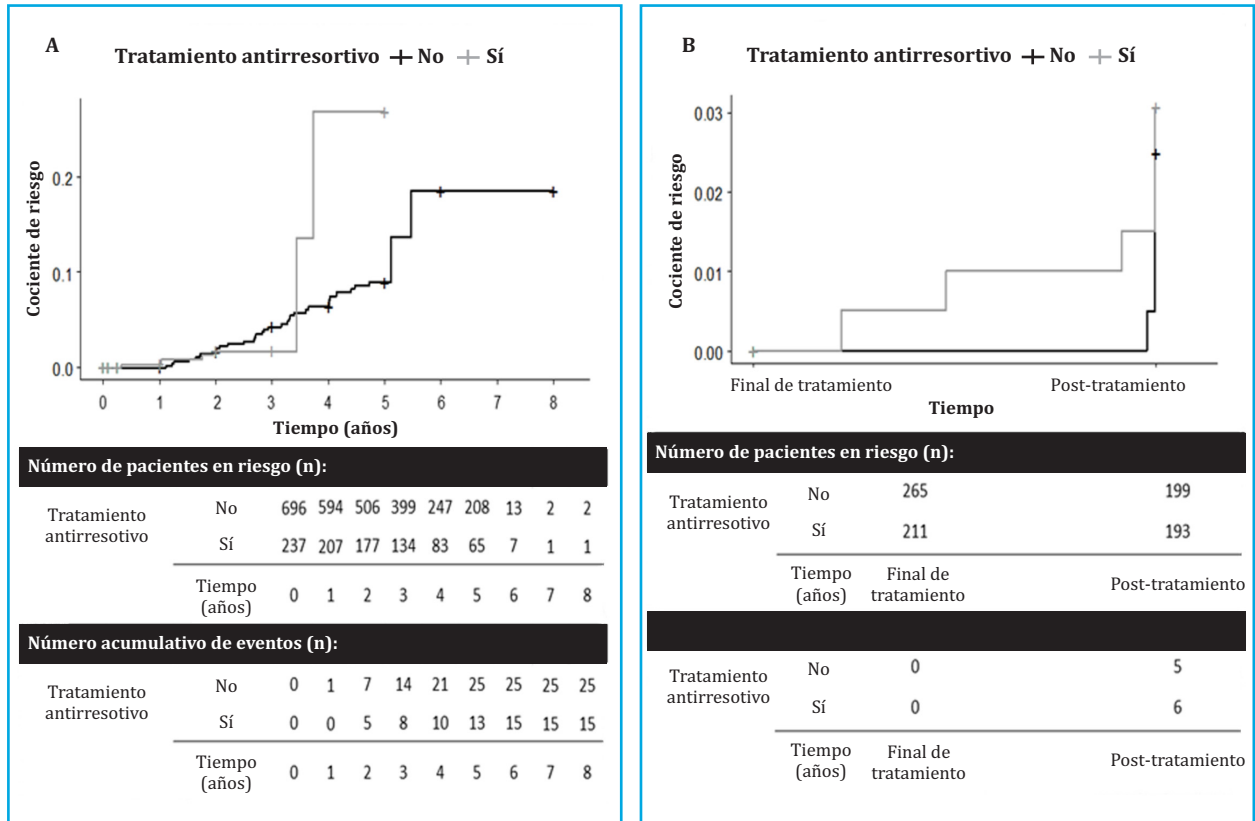
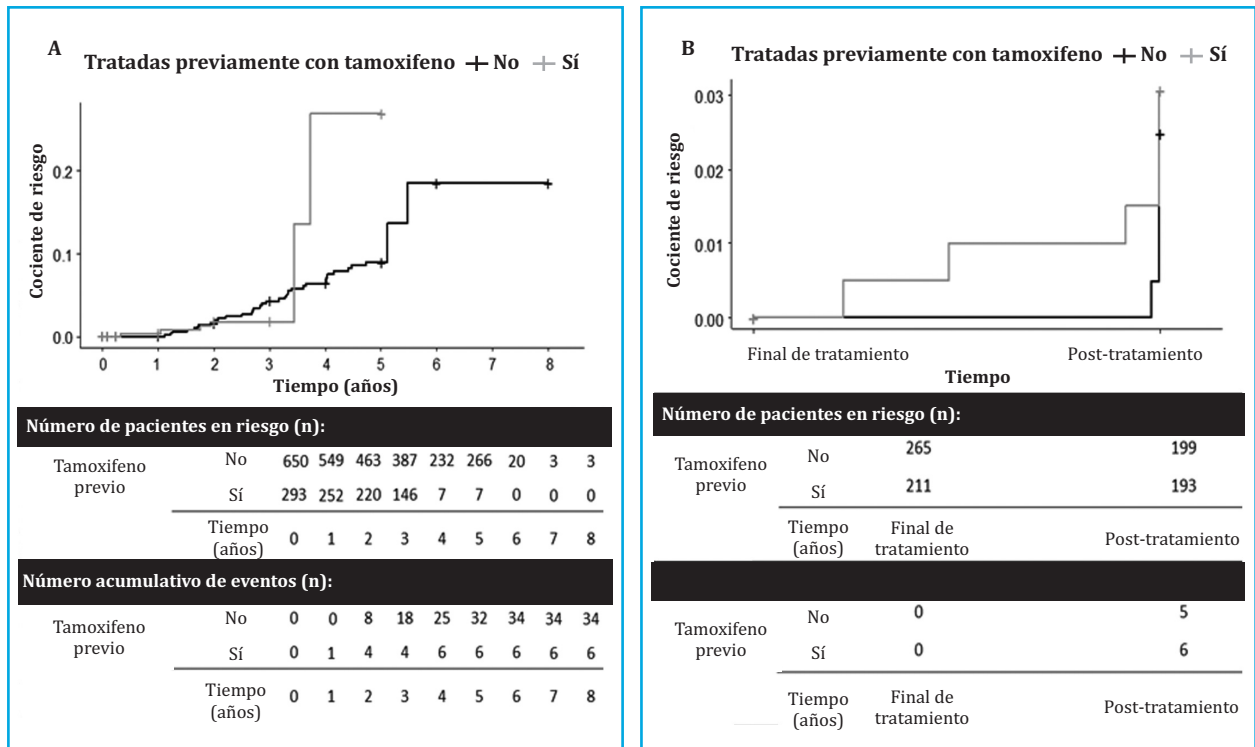


Figura 3. Gráfico del riesgo acumulativo de eventos de fractura en grupos de estudio (con o sin tratamiento previo con tamoxifeno) según el riesgo de fractura. Los gráficos muestran las curvas de Kaplan-Meier que representan los resultados del estudio en términos de riesgos acumulativos. (A) durante el tratamiento con inhibidores de la aromatasa, (B) en el post-tratamiento



Los niveles de VitD a tiempo basal tenían una media de 17,39±8,2 ng/ml. Todas las pacientes fueron tratadas con VitD al iniciar el tratamiento con IA, siendo la media de 48,69±42,11 ng/ml a los 3 meses de tratamiento. De esta manera, en el momento de la fractura incidente, todas las pacientes tenían niveles óptimos de VitD con una media de 47,7±27,18 ng/ml.

Según los valores de normalidad del isómero beta del telopéptido carboxiterminal del colágeno I (β-CTX) en el suero de mujeres sanas premenopáusicas en población española (0,064-0,548 ng/ml)¹², el 33% de las pacientes con fractura tenían los niveles de β-CTX por encima de la normalidad. Además, si del total de las 51 pacientes con

fracturas se excluyen aquellas en tratamiento con antirresortivos, la media de β-CTX se situaba en niveles por encima de la normalidad (0,585±0,228 ng/ml).

El cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica mayor y de cadera en los próximos 10 años, utilizando la herramienta FRAX® en las pacientes con fracturas incidentes, se muestra en la tabla 2. Se detectaron valores de FRAX de alto riesgo de fractura principal (≥7,5) y de fractura de cadera (≥3) en 13 y 8 pacientes, respectivamente (Figura 4). Además, al comparar las medias con las pacientes de la B-ABLE sin fractura incidente (Tabla 3), la media de FRAX en las pacientes con fractura era más elevada que las pacientes sin fractura.

Tabla 2. Valores de la herramienta FRAX® para el cálculo del riesgo de fractura a los 10 años en las pacientes con fractura de la cohorte B-ABLE

	FRAX basal para fractura principal	FRAX basal para fractura principal con DXA	FRAX cadera	FRAX cadera con DXA
Media ± DE	5,88 ± 4,34	5,9 ± 4,25	1,89 ± 2,75	1,64 ± 2,52
Mediana	4,4	4,5	0,8	0,6
Mínimo	1,4	1,2	0,1	0
Máximo	20	19	15	13

DE: desviación estándar; DXA: densitometría ósea.

Figura 4. Valores de FRAX de cada paciente del estudio de: A) fractura principal y B) fractura de cadera, teniendo en cuenta la DMO. Las líneas horizontales de cada figura muestran el umbral establecido para el riesgo de fractura a 10 años. Los umbrales de FRAX basal para fractura principal fueron: riesgo bajo, <5; intermedio, entre 5 y <7,5; y alto, ≥7,5. Los umbrales de alto riesgo para fractura de cadera fueron ≥3

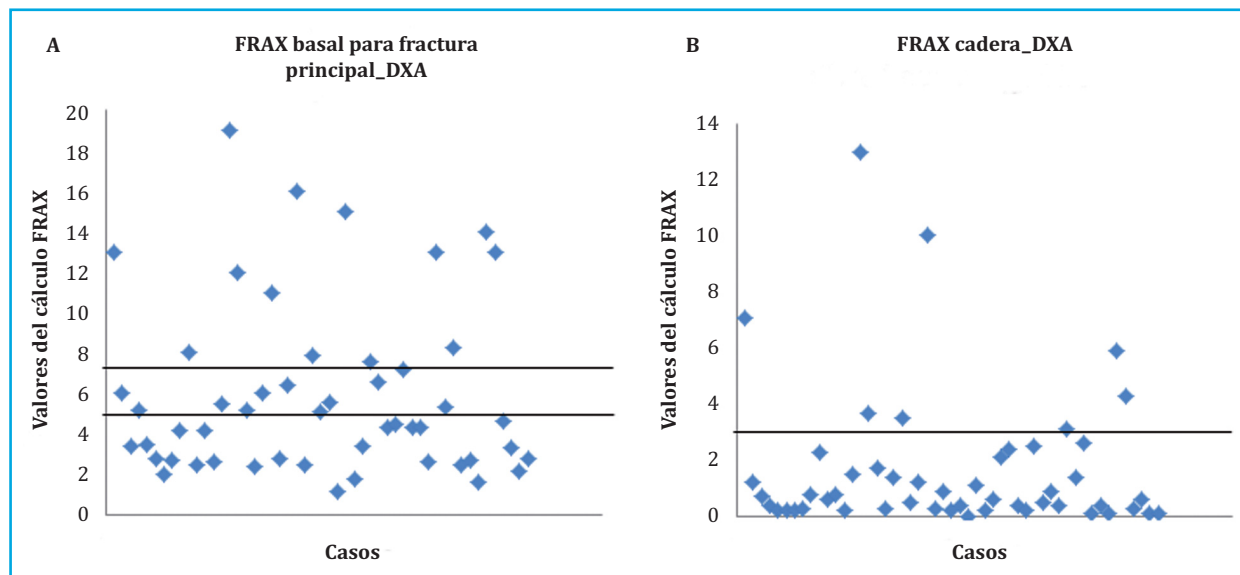


Tabla 3. Valores de la herramienta FRAX® para el cálculo del riesgo de fractura a los 10 años en las pacientes sin fractura incidente de la cohorte B-ABLE (N=583)

	FRAX basal para fractura principal	FRAX basal para fractura principal con DXA	FRAX cadera	FRAX cadera con DXA
Media ± DE	4,92 ± 4,6	4,73 ± 4,15	1,35 ± 2,68	1,04 ± 2,26
Mediana	3,4	3,3	0,5	0,4
Mínimo	0,9	0,9	0	0
Máximo	37	42	29	33

DE: desviación estándar; DXA: densitometría ósea.

DISCUSIÓN

Los IA producen un efecto deletéreo en el tejido óseo que ya ha sido demostrado en los ensayos clínicos de referencia⁵. Sin embargo existen pocos datos de estudios prospectivos clínicos no aleatorizados en la clínica habitual. Este estudio se ha centrado en la evaluación de los factores de riesgo de fractura incidente en la cohorte B-ABLE, que incluye mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE (+) tratadas con inhibidores de la aromatasas. El principal factor de riesgo detectado es el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis seguido de los valores de β -CTX elevados. El sobrepeso también surgió como factor de riesgo para la identificación de pacientes con fractura de húmero. Asimismo, el cálculo del FRAX resultó útil para identificar algunos pacientes con alto riesgo de fractura principal y de cadera.

Todas las pacientes de la cohorte B-ABLE iniciaron tratamiento con suplementos de vitamina D desde el momento de su inclusión en el estudio si tenían valores por debajo de 30 ng/ml y, por consiguiente, en la mayoría de los casos los niveles de vitamina D se situaron en valores óptimos durante el periodo de la terapia con IA. De esta manera, el 86,3% de las pacientes tenían valores de vitamina D superiores a 20 ng/ml en el momento de la fractura situando una media en 47,7 ng/ml. Esto descarta niveles subóptimos de vitamina D como factor de riesgo de fracturas en estas pacientes. Cabe destacar que la mayoría de las pacientes (66,6%) tenían niveles menores de 20 ng/ml en el momento de iniciar la terapia con IA por lo que no podemos saber si estos bajos niveles podrían incidir en futuras fracturas. Además, las pacientes de alto riesgo de fractura a nivel basal se trataron con antirresortivos óseos desde el primer momento en que iniciaron la terapia con IA por lo que debido al tratamiento antirresortivo disminuían el riesgo de fractura, que se equiparaba así a la incidencia de fractura de las pacientes sin tratamiento con antirresortivos. Este dato está en consonancia con un estudio reciente en la cohorte SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria), en el que las mujeres tratadas con bifosfonatos reducían significati-

vamente su riesgo a padecer una fractura osteoporótica⁴. De todas maneras, más de un 30% de las fracturas se detectaron en pacientes en tratamiento con antirresortivos. De manera interesante, estas mujeres tratadas con bifosfonatos tenían un IMC más bajo que las mujeres sin tratamiento antirresortivo.

Aunque es bien sabido que tener un historial de caídas previas es un predictor relevante del riesgo de la fractura osteoporótica¹³, la mayoría de las pacientes de nuestra cohorte (más de un 70%) no reportaron caídas previas a la fractura incidente. Cabe destacar que en las pacientes con fractura incidente durante el tratamiento con IA y que reportaron un historial de caídas, la fractura más frecuente fue la vertebral y/o fractura de Colles.

Tampoco se han detectado diferencias en el riesgo de fractura entre las pacientes con tratamiento previo con tamoxifeno y las que solo recibieron IA. Sin embargo, no se ha podido descartar un posible insuficiente tamaño muestral para detectar estas diferencias.

También se evaluó el riesgo de fractura con la herramienta FRAX a tiempo basal (previo tratamiento con IA) situando la mayoría de estas pacientes en niveles de riesgo intermedios/bajos en el momento que entran en el estudio. Una limitación de la herramienta es que no tiene en cuenta el tratamiento con inhibidores de la aromatasas, con lo que posiblemente el riesgo de fractura se encuentra infraestimado en nuestra cohorte. De todas maneras, el 25% de las pacientes con fractura tenían valores de alto riesgo con lo que este índice podría tenerse en cuenta a la hora de detectar pacientes de riesgo.

En conclusión, el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis, junto con niveles elevados de β -CTX podría detectar pacientes tratadas con IA con riesgo alto de padecer una fractura incidente. El tratamiento previo con tamoxifeno parece no afectar al riesgo de fractura.

Financiación: Este trabajo ha sido financiado por la beca de investigación traslacional FEIOMM de 2017, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES; CB16/10/00245), el FIS (PI16/00818) del ISCIII y los fondos FEDER.



Conflicto de intereses: Lo autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
2. Ryden L, Heibert Arnlind M, Vitols S, Hoistad M, Ahlgren J. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *Breast*. 2016;26:106-14.
3. Pineda-Moncusi M, Servitja S, Casamayor G, Cos ML, Rial A, Rodriguez-Morera J, et al. Bone health evaluation one year after aromatase inhibitors completion. *Bone*. 2018;117:54-9.
4. Pineda-Moncusi M, Garcia-Giralt N, Diez-Perez A, Servitja S, Tusquets I, Prieto-Alhambra D, et al. increased fracture risk in women treated with aromatase inhibitors versus tamoxifen: beneficial effect of bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2020;35(2):291-7
5. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, Cescon DW, Ocana A, Ribnikar D, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and metaanalysis. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(1).
6. Qian X, Li Z, Ruan G, Tu C, Ding W. Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;179(2):275-85.
7. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Niraula S, McCloskey EV, Johansson H, et al. Fracture risk in women with breast cancer initiating aromatase inhibitor therapy: A Registry-Based Cohort Study. *Oncologist*. 2019;24(11):1432-8.
8. Servitja S, Nogues X, Prieto-Alhambra D, Martinez-Garcia M, Garrigos L, Pena MJ, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Breast*. 2012;21(1):95-101.
9. Blake G, Adams JE, Bishop N. DXA in adults and children. In: Research. Clifford J. Rosen, Roger Bouillon, Juliet E. Compston, Vicki Rosen, editors. *Pri-*
10. Azagra R, Roca G, Martin-Sanchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. FRAX(R) thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(1):1-8.
11. Sanz VCyH. Valoración del riesgo de fractura osteoporótica. *Rev Clin Med Fam [online]*. 2015;8(1):48-58.
12. Rubert M, Martínez Calatrava MJ, de la Piedra C. Valores de normalidad del propéptido aminoterminal del colágeno tipo I (PINP) y del isómero beta del telopéptido carboxiterminal del colágeno I (β -CTX) en el suero de mujeres sanas premenopáusicas de la Comunidad de Madrid. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;6(1):20-2.
13. Bodmer NS, Hauselmann HJ, Frey D, Aeberli D, Bachmann LM. Expert consensus on relevant risk predictors for the occurrence of osteoporotic fractures in specific clinical subgroups - Delphi survey. *BMC Rheumatol*. 2019;3:50.

Diferencias en el metabolismo mineral óseo hiperparatiroidismo primario normocalcémico respecto al hiperparatiroidismo primario clásico

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000100003>

Ramos Sosa C¹, Gómez V¹, Hernández Hernández D³, Déniz García A¹, Gómez de Tejada Romero MJ^{1,2}, Sosa Henríquez M^{1,3}

1 Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBMS). Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla (España)

3 Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Fecha de recepción: 10/10/2019 - Fecha de aceptación: 16/02/2020

Resumen

Objetivo: El hiperparatiroidismo primario normocalcémico es una variedad menos conocida del hiperparatiroidismo primario clásico. Presentamos en este estudio sus manifestaciones clínicas y los datos relacionados con el metabolismo mineral óseo, tanto desde el punto de vista analítico como densitométrico, comparando los mismos con un grupo de pacientes afectados de hiperparatiroidismo primario clásico, con hipercalcemia.

Material y métodos: Estudio de casos y controles donde consideramos caso a pacientes afectados de hiperparatiroidismo primario normocalcémico (n=25) y control (n=25) a pacientes con hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia (hiperparatiroidismo primario clásico). Se les efectuó una evaluación clínica completa con recogida de datos clínicos y realizándose determinaciones analíticas en sangre y orina de 24h, así como la estimación de la densidad mineral ósea y el *trabecular bone score* por densitometría (absorciometría radiológica dual, DXA) y los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo.

Resultados: En el estudio clínico, los pacientes afectados de hiperparatiroidismo primario clásico solo muestran una mayor prevalencia de urolitiasis (OR: 9,333; IC 95%: 1,50-82,7) en comparación con los pacientes que sufren un hiperparatiroidismo primario normocalcémico. En todos los demás parámetros clínicos, analíticos, densitométricos y ultrasonográficos, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Conclusiones: Con la excepción de los niveles séricos de calcio y la prevalencia de urolitiasis, el hiperparatiroidismo normocalcémico cursa de manera indistinguible del hiperparatiroidismo clásico.

Palabras clave: hiperparatiroidismo, primario, normocalcémico, densitometría, cantidad, calidad, hueso.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPT) es una enfermedad del metabolismo mineral óseo muy frecuente consistente en la sobreproducción autónoma de la hormona paratiroidea (PTH), que conlleva a un aumento del calcio sérico¹, siendo la causa más frecuente de hipercalcemia.

Una variante clínica menos conocida del HPT lo constituye el denominado "hiperparatiroidismo primario normocalcémico" (HPTN), que cursa con cifras normales de calcio en sangre y valores elevados de la hormona paratiroidea (PTH), desconociéndose el mecanismo por el que se produce este hecho diferencial²⁻⁴. Estos pacientes no tienen causas claras que justifiquen elevaciones se-

cundarias de la PTH tales como daño renal crónico⁵, deficiencia de vitamina D (menor 30 ng/ml)⁶, hipercalcemia renal o fármacos⁷. Aunque el hiperparatiroidismo primario normocalcémico fue primero reconocido formalmente en el *Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* en 2008⁸, aún no se conocen todas características clínicas, en particular en lo referente a su epidemiología, historia natural, manejo y pronóstico^{9,10}, y se trata, por lo tanto, de una variedad clínica menos estudiada de la enfermedad¹¹, sobre la que se dispone de menos bibliografía, todo lo cual nos ha motivado para la realización de este estudio.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de casos y controles, en el que se consideran casos a los pacientes afectados de hiperparatiroidismo primario normocalcémico (HPTN), y controles a aquellos pacientes con un hiperparatiroidismo primario que ha cursado con hipercalcemia y al que denominaremos hiperparatiroidismo primario clásico (HPTC). El diagnóstico de uno u otro cuadro clínico se efectuó siguiendo los criterios establecidos por consenso¹². A todos los pacientes les realizamos un cuestionario para la recogida de los datos clínicos, diseñado al efecto.

Recogida de muestras y técnicas de laboratorio

Las muestras de sangre y de orina se recogieron por la mañana, entre las 8:00 y las 9:00 horas, después de una noche en ayunas. La sangre se recogió en los oportunos tubos específicos para cada determinación, con la menor compresión venosa posible, y fue centrifugada a 1.500 g durante 10 minutos; el suero fue separado en alícuotas y almacenado antes de una hora desde la extracción a -20° C hasta que los análisis bioquímicos fueran realizados, aunque la mayor parte de los mismos se efectuaron el mismo día de la extracción.

La glucosa, la urea, la creatinina, el calcio, el fósforo inorgánico, las proteínas totales, el colesterol total y sus fracciones y los triglicéridos fueron medidos utilizando técnicas colorimétricas estandarizadas y automatizadas en un autoanalizador (Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slides). El calcio sérico fue corregido de acuerdo a las proteínas totales por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{Calcio corregido} = \text{calcio previo (mg/dl)} / [0,55 + \text{proteínas totales (g/l)} / 16].$$

La fosfatasa ácida tartratoresistente (FATR) se determinó por espectrofotometría. La filtración glomerular (FG) se calculó a partir de la fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)¹³ y se consideró la existencia de insuficiencia renal con valores de FG inferiores a 60 ml/m/m² ¹⁴.

Los niveles séricos de 25(OH) vitamina D (25HCC) se midieron por inmunoquimioluminiscencia, según el método de Nichols (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, California, EE.UU.). Este método tiene un coeficiente de variación intraensayo del 3,0-4,5% e interensayo del 7,1-10,0%. Los valores dados por el laboratorio como normales oscilan entre 10 y 68 ng/ml. Las concentraciones de parathormona (PTH) sérica para la molécula intacta se determinaron por inmunoquimioluminiscencia, según el método de Nichols Advantage. El rango de normalidad en los adultos oscila entre los 6 y los 40 pg/ml, con un coeficiente de variación interensayo del 7,0-9,2%. Los propéptidos de la fracción amino-terminal del colágeno tipo I (P1NP) y los *beta-crosslaps* en sangre fueron medidos por técnicas previamente descritas¹⁵⁻¹⁸. Los restantes parámetros bioquímicos fueron determinados por técnicas colorimétricas. La orina se recogió de 24 horas y el calcio, el fósforo y la creatinina se midieron por métodos colorimétricos automatizados.

En los pacientes del grupo de casos (HPTN) con valores de 25HCC inferiores a 30 ng/ml se prescribió 25.000 UI de colecalciferol cada 15 días y se repitió la analítica de PTH, calcio y 25HCC a los 3 meses, con el fin de realizar el diagnóstico diferencial con un hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D. Una vez descartado el mismo, se consideró para el estudio la analítica basal.

El diagnóstico de depresión se obtuvo tras la revisión minuciosa de la historia clínica de todos los pacientes, tanto la hospitalaria como la de Atención Primaria.

Determinación de los ultrasonidos en el calcáneo

Se estimaron los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo del pie dominante, por medio de un ultrasonógrafo Sahara® Hologic® (Bedford, Massachusetts, EE.UU.). Este aparato mide tanto la atenuación ultrasónica de banda ancha, (*Broadband Ultrasound Attenuation*, BUA), como la velocidad del sonido (*Speed Of Sound*, SOS) en la región de interés del calcáneo. Los valores de BUA y SOS se combinan en un único parámetro denominado Índice Cuantitativo Ultrasonico (*Quantitative Ultrasound Index*, QUI), conocido también como índice de consistencia, que se obtiene por medio de la fórmula: $QUI = 0,41(SOS) + 0,41(BUA) - 571$. Los valores *T-score* se calcularon a partir de los valores publicados como normales para la población española¹⁹.

Densidad mineral ósea (DMO)

La DMO fue medida por absorciometría radiológica dual (DXA), tanto en la columna lumbar (L2-L4) como en la extremidad proximal del fémur, con un densitómetro Hologic Discovery®, (Hologic Inc. Waltham, EE.UU.). Su precisión es del 0,75-0,16%. Las mediciones fueron realizadas por el mismo operador, por lo que no existió variación interobservador.

Los valores de *T-score* se calcularon a partir de los valores publicados como normales para la población canaria²⁰.

Trabecular bone score (TBS)

Todas las mediciones de TBS se realizaron utilizando el programa TBS iNsight Software, versión 2.0.0.1 (Med-Imaps, Pessac, Francia). El programa informático utiliza la imagen obtenida previamente por DXA en la misma región de interés de la columna lumbar L2-L4. Los valores de *T-score* se calcularon a partir de los valores de referencia obtenidos para la población española²¹.

Ética

El estudio se realizó siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki²² y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Insular. A todos los pacientes se les informó de los objetivos del trabajo y se les solicitó su consentimiento informado.

Análisis estadístico

Para la realización del estudio estadístico, se utilizó el programa R. Inicialmente realizamos un análisis de las variables numéricas estudiando si las mismas seguían o no una distribución normal. Posteriormente efectuamos un estudio descriptivo. Las variables categóricas se resumieron mediante porcentajes, y las numéricas mediante medias y desviaciones típicas. Para estudiar las posibles asociaciones entre variables categóricas, se utilizó el test de independencia de la Ji-cuadrado, y como medida de asociación la *odds ratio* (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). En aquellos casos en los que hubiese celdas con menos de 5 casos se aplicó la prueba exacta de Fischer.

Para evaluar la asociación entre una variable cuantitativa y una variable categórica, se usó el test t de Student o ANOVA (en caso de que hubiera más de 2 categorías) para variables de distribución normal, o la prueba no pa-

ramétrica U de Mann-Whitney para las no normales. Para estudiar el grado de asociación o independencia de 2 variables cuantitativas, recurrimos a técnicas de correlación como forma de evaluar la fuerza de la asociación entre las variables.

En todos los casos se consideró el nivel de significación en el 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En la tabla 1 se recogen las características basales de los pacientes incluidos en el estudio. Inicialmente se incluyeron 30 pacientes en cada grupo, pero completaron el estudio y finalmente dieron su consentimiento informado 25 pacientes con HPTN y 25 pacientes con HPT. En esta tabla se muestran las variables continuas (numéricas). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables que agrupamos como "características basales" en la tabla 1, y que fueron: edad, talla, peso índice de masa corporal (IMC) y envergadura. Por ello, no fue preciso ajustar por ninguna de estas variables los restantes parámetros estudiados en nuestro trabajo.

En la tabla 2 se muestran las características clínicas y la prevalencia de algunas enfermedades en ambos grupos de pacientes estudiados. La mayor parte de los pacientes fueron mujeres, recogiendo tan solo 4 varones en los 25 pacientes afectados de HPT, lo que supone un 15,3%, y 2 varones en el grupo de pacientes con HPTN, que constituye un 8% de ese grupo. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,667$). Tampoco obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de insuficiencia

renal crónica, artralgias, síndrome depresivo, ni en la prevalencia de HTA entre ambos grupos. El único dato clínico que mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos fue la urolitiasis, que fue más frecuente en los pacientes afectados de la forma clásica del HPT.

En la tabla 3 se recogen algunos parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la función renal (urea, creatinina, ácido úrico) y tampoco en los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, tanto los de formación como los de resorción ósea (procolágeno tipo I, osteocalcina, fosfatasa ácida tartrato-resistente y *beta-crosslaps*), y tampoco en los niveles séricos de PTH y 25(OH) vitamina D.

En la tabla 4 se muestran los valores obtenidos por medio de la densitometría ósea, tanto en la columna lumbar (L2-L4) como en la extremidad proximal del fémur en sus diferentes localizaciones anatómicas. En todos los casos se calculó también el *T-score*, obtenido a partir de los valores de normalidad de la población española. En esta misma tabla se recogen los valores de la técnica TBS, calculándose también el correspondiente *T-score*, a partir de los valores de normalidad de la población española.

En la tabla 5 se recoge la prevalencia de osteoporosis, así como de fracturas por fragilidad. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ni en la prevalencia de osteoporosis densitométrica ni en la de fracturas por fragilidad, totales o de cadera, y tampoco en el número de caídas entre ambos grupos de pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Tabla 1. Características basales de ambos grupos estudiados, pacientes afectados de HPT normocalcémico (HPTN) y de hiperparatiroidismo primario clásico (HPTC)

Variable	HPTN	HPTC	Valor p
Número	25	25	
Edad (años)	67,3 ± 10,2	63,4 ± 11,3	0,205
Talla (cm)	160,2 ± 8,4	157,2 ± 9,7	0,244
Peso (kg)	75,7 ± 19,8	74,8 ± 12,5	0,850
IMC (kg/m ²)	30,2 ± 3,6	29,6 ± 8,2	0,758
Envergadura (cm)	158,5 ± 12,3	162,9 ± 8,1	0,143

Tabla 2. Distribución de sexos y comparación de la prevalencia de algunos datos clínicos entre ambos grupos estudiados, pacientes afectados de HPT normocalcémico (HPTN) y de hiperparatiroidismo primario clásico (HPTC)

Variable	HPTC N=25	HPTN N=25	OR (IC 95%)	Ji-cuadrado	Valor p
Sexo: Varones, n	4	2	2,190 (0,363-13,219)	0,758	0,667*
Presencia de IRC, n	5	1	6,000 (0,647-55,6)	3,030	0,189*
Artralgias, n	11	14	0,617 (0,202-1,886)	0,720	0,396
Síndrome depresivo, n	14	12	1,279 (0,453-4,197)	0,3121	0,571
Urolitiasis, n	7	1	9,333 (1,50-82,7)	5,357	0,049*
HTA, n	19	16	1,781 (0,521-6,085)	0,857	0,355

*: se aplicó el test exacto de Fischer al haber celdas con menos de 5 casos; IRC: insuficiencia renal crónica; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 3. Datos bioquímicos obtenidos en ambos grupos estudiados, pacientes afectados de HPT normocalcémico (HPTN) y de hiperparatiroidismo primario clásico (HPTC)

Variable	HPTN	HPTC	Valor p
Urea (mg/dl)	40,2 ± 18	40,2 ± 16,9	0,989
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,3	1 ± 0,3	0,483
Calcio (mg/dl)	9,9 ± 0,4	11 ± 0,5	0,001
Fósforo (mg/dl)	3,1 ± 0,4	2,7 ± 0,4	0,007
Proteínas totales (g/l)	7,1 ± 0,3	7,1 ± 0,4	0,728
Calcio corregido (mg/dl)	10 ± 0,5	11,1 ± 0,5	0,001
Ácido úrico (mg/dl)	5,1 ± 1,5	5,3 ± 1,5	0,662
Calciuria (mg/24h)	168,2 ± 114,2	235,3 ± 153,8	0,15
Fosfatúria /mg/24h)	635,7 ± 305,4	747,1 ± 279,1	0,13
Marcadores bioquímicos de remodelado óseo y hormonas			
P1NP* (mg/ml)	59,1 ± 33,8	77,2 ± 52,6	0,185
Osteocalcina (ng/ml)	33,5 ± 17,5	35,3 ± 15,6	0,711
Beta-crosslaps (ng/ml)	0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,6	0,144
FATR [§] (UI/l)	3,1 ± 0,9	3,1 ± 0,8	0,945
PTH [¶] (pg/ml)	119 ± 33	122 ± 20,7	0,701
Vitamina D (25HCC) [#] (ng/ml)	23,5 ± 9,7	21,9 ± 9	0,539

*: procolágeno tipo I aminoterminal; [§]: fosfatasa ácida tartrato-resistente; [¶]: hormona paratiroidea intacta; [#]: 25 hidroxicolecalciferol.

Tabla 4. Valores densitométricos en columna lumbar y extremidad proximal del fémur, de TBS y de ultrasonidos en el calcáneo en ambos grupos estudiados, pacientes afectados de HPT normocalcémico (HPTN) y de hiperparatiroidismo primario clásico (HPTC)

Variable	HPTN	HPTC	Valor p
L2L4 (g/cm ²)	0,922 ± 0,200	0,929 ± 0,168	0,897
T-score L2L4	-1,1 ± 1,5	-1,0 ± 1,3	
Cuello femoral (g/cm ²)	0,711 ± 0,114	0,728 ± 0,154	0,661
T-score cuello femoral	-1,1 ± 0,9	-1 ± 1,2	
Total de cadera (g/cm ²)	0,843 ± 0,144	0,860 ± 0,156	0,693
T-score total de cadera	0,0 ± 1,0	-0,1 ± 1,1	
Trocánter (g/cm ²)	0,630 ± 0,120	0,644 ± 0,120	0,701
T-score trocánter	-0,1 ± 0,9	0,0 ± 0,9	
Intertrocánter (g/cm ²)	0,980 ± 0,171	1,010 ± 0,185	0,643
T-score intertrocánter	0,0 ± 1,0	0,0 ± 1,1	
TBS columna lumbar (g/cm ²)	1,288 ± 0,087	1,276 ± 0,105	0,747
T-score TBS	-1,9 ± 1	-2,1 ± 1,3	
Ultrasonidos en el calcáneo			
BUA (dB/MgHz)	66,9 ± 16,2	58,4 ± 14	0,148
SOS (m/s)	1.530,8 ± 33,4	1.518,3 ± 21,9	0,263
QUI	84 ± 19,7	75,4 ± 13,4	0,196

TBS: trabecular bone score. Puntuación trabecular ósea; BUA: broadband ultrasound attenuation. Atenuación ultrasónica de banda ancha; SOS: speed of sound. Velocidad del sonido; QUI: quantitative ultrasound Index. Índice ultrasónico cuantitativo.

Tabla 5. Prevalencia de osteoporosis, caídas y fracturas por fragilidad en ambos grupos estudiados, pacientes afectados de HPT normocalcémico (HPTN) y de hiperparatiroidismo primario clásico (HPTC)

	HPTN	HPTC	OR (IC 95%)	Valor p
Osteoporosis densitométrica, n (%)	5 (20%)	5 (20%)	1,000 (0,250-3,998)	1,000
Fracturas por fragilidad, n (%)	8 (32%)	6 (24%)	1,490 (0,429-5,172)	0,529
Caídas en el último año, n (%)	6 (25%)	7 (28%)	0,857 (0,240-3,056)	0,812
Fractura de cadera, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	No aplicable	No aplicable

DISCUSIÓN

El HPTN es una entidad poco frecuente y por lo tanto menos estudiada, desconociéndose con exactitud cuales son las posibles diferencias con respecto a la otra forma clínica clásica del HPTC. De hecho, el primer reconocimiento como entidad diferenciada del HPT clásico se efectuó en el *Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* en 2008⁸.

Nuestro objetivo ha sido el de tratar de identificar posibles diferencias entre las dos formas de presentación clínica del HPT, especialmente en los aspectos relacionados con la afectación ósea: prevalencia de osteoporosis, afectación de la cantidad de masa ósea medida por densitometría ósea (DMO), de la calidad ósea, que estimaremos por el denominado *trabecular bone score* (TBS), que es una técnica relativamente reciente y que por medio de un *software* efectúa una valoración alternativa de la densitometría de columna lumbar, analizando la calidad de las conexiones trabeculares²³⁻²⁶, pretendiendo ser un método complementario a la densitometría ósea clásica, pues permite la evaluación de aspectos más relacionados con la arquitectura ósea, pudiendo ser un método indirecto de estimación de la calidad ósea^{23,24,27}; y, por otro lado, también por los ultrasonidos, un método debatido, pero que para algunos autores es válido para estimar la calidad ósea^{28,29}.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en las variables que hemos analizado entre ambos grupos de pacientes afectados de HPT, con la única excepción de los valores séricos de calcio que es la variable que marca la distinción entre uno y otro grupo. Es bien sabido que el HPT en su forma tradicional se presenta con más frecuencia en mujeres y este mismo hallazgo lo hemos constatado en nuestro estudio. Tampoco se observaron diferencias en la prevalencia de caídas, insuficiencia renal crónica, la presentación clínica de artralgias, de síndrome depresivo o de hipertensión arterial (HTA). Por el contrario, los pacientes que tenían HPTC tenían una mayor prevalencia de urolitiasis. Disponemos de pocos estudios que analizan estos datos clínicos en la literatura que hemos podido consultar. Así, en una serie de casos publicada por Cusano *et al.* se incluyeron 9 pacientes que mostraron unos datos clínicos y bioquímicos muy similares a los obtenidos en nuestro trabajo³, mientras que en otra serie se obtuvo precisamente las conclusiones opuestas a las nuestras. En la serie de Amaral *et al.*, publicada con 33 casos, obtuvieron una prevalencia de urolitiasis del 18%, la misma prevalencia que tuvo el grupo control formado por pacientes con HPTC³⁰.

Todas estas manifestaciones clínicas (artralgias, depresión) o la asociación de otras patologías como la HTA o la in-

suficiencia renal crónica pueden observarse en el HPT^{1,31-36}, aunque hoy en día, con el desarrollo de las técnicas de laboratorio y los programas de prevención de la salud que incluyen determinaciones analíticas, el HPT suele diagnosticarse en la mayor parte de las ocasiones como una hipercalcemia asintomática, sin ninguna otra sintomatología^{1,35,36}. Dado que precisamente la hipercalcemia es el signo guía en el diagnóstico del HPT, en el caso del HPTN el diagnóstico es más complicado y al mismo se llega por exclusión, después de un estudio más detenido^{2,4}.

Los resultados obtenidos sobre el metabolismo mineral óseo indican que el remodelado óseo no difiere en las dos formas de HPT. Resultados similares a los nuestros han sido descritos en otros estudios^{2,4,11,30}.

Tampoco apreciamos diferencias estadísticamente significativas en la PTH o la vitamina D. Debe destacarse que los valores medios de vitamina D, medidos por su metabolito de reserva, el 25HCC³⁷, fueron bajos, en el rango de insuficiencia de vitamina D, la cual se define como valores séricos de 25HCC inferiores a 30 ng/ml^{38,39}. Este hallazgo ha sido corroborado en otros estudios que coinciden con nuestros resultados^{4,36,40,41}.

Tampoco hemos observado un comportamiento diferente del hueso en ambos grupos de pacientes, pues los valores de DMO tanto en la columna lumbar (L2-L4) como en la extremidad proximal del fémur en todas sus localizaciones (cuello femoral, total de cadera, trocánter e intertrocánter) fueron similares en ambos grupos, pudiendo, pues, afirmar que en el HPT primario normocalcémico no existen diferencias en la densidad mineral ósea con respecto al HPTC. Hemos obtenido el mismo hallazgo al estudiar el TBS, que ha sido estudiado en pacientes afectados de HPT y ha mostrado valores inferiores a los controles²⁴, pudiendo indicar una afectación de la estructura trabecular y por ende de la calidad ósea^{23,25,26,41}. Con respecto a la existencia de osteoporosis por densitometría o a la aparición de fracturas por fragilidad, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes afectados de HPT. De hecho, la existencia de osteoporosis densitométrica se observó el mismo número de pacientes en cada grupo. No se observó ningún evento de fractura de cadera. No parece, por lo tanto, que existan diferencias clínicas en la afectación ósea en los pacientes con HPTN con respecto al HPTC.

La principal limitación del estudio es el pequeño tamaño muestral, debido a la dificultad habida para detectar los casos. Hay que decir que el HPTN es una entidad cuya incidencia y su prevalencia real es desconocida; sin embargo, al revisar la literatura, hemos comprobado que se trata de una entidad muy poco frecuente y que el número de casos en las distintas series es también bajo^{6,10-12,30,35}.



Conflicto de intereses: Lo autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wang A, Yuan L. Primary hyperparathyroidism. *Clin Case Reports*. 2019; 7(4):849-50.
- Sfeir JG, Drake MM. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. In *Hyperparathyroidism: A Clinical Casebook*. Springer International Publishing. 2016. p. 157-7.
- Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, Zhang C, Cremers SC, Haney EM, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(7):2734-41.
- Cusano NE, Cipriani C, Bilezikian JP. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018; 32(6):837-45.
- Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: Which comes first in CKD. *Kidney Int*. 2010; 78(10):947-9.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010; 54(2):106-9
- Al-Azem H, Khan A. Primary Hyperparathyroidism. *CAMJ*. 2011;183(10): 685-9.
- Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):335-9.
- Marques TF, Vasconcelos R, Diniz E, Rêgo D, Griz L, Bandeira F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(5):314-7.
- Chen G, Xue Y, Zhang Q, Xue T, Yao J, Huang H, et al. Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless? *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2420-4.
- Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(6):413-21.
- Bilezikian JP, Potts JT, El-Hajj Fuleihan G, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5353-61.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-54.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473-83.
- Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem*. 1998;44(11):2281-9.
- Dominguez Cabrera C, Sosa-Henríquez M, Traba M, Alvarez Villafaña E, De La Piedra C. Biochemical markers bone formation in the study of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1998;8:147-51.
- De La Piedra C, Traba M, Domínguez Cabrera C, Sosa-Henríquez M. Biochemical markers of bone resorption in the study of postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta*. 1997;265:225-34.
- Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem*. 2008;54(1):188-96.
- Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: Normative data and precision in the Spanish population. *Osteoporos Int*. 2002;13(6):487-92.
- Sosa M, Hernández D, Estévez S, Rodríguez M, Limiñana JM, Saavedra P, et al. The range of bone mineral density in healthy canarian women by dual X-ray absorptiometry radiography and quantitative computer tomography. *J Clin Densitom*. 1998;4:385-93.
- Cano A, del Pino del Montes J, Del Rio LM, Di Gregorio S, García-Vadillo J, Gómez C, et al. Valores referencia TBS en población sana española de ambos sexos. Proyecto SEIOMM-TBS. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(3):5-7.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2013-6.
- Pothuau L, Barthe N, Krieg MA, Mehse N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the Potential Use of Trabecular Bone Score to Complement Bone Mineral Density in the Diagnosis of Osteoporosis: A Preliminary Spine BMD-Matched, Case-Control Study. *J Clin Densitom*. 2009;12(2):170-6.
- Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Zhou B, Wang J, et al. Trabecular bone score (TBS)-A novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1963-70.
- Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014;29:518-30.
- Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey E V, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *J Clin Densitom*. 2013;98(2):1963-70.
- Leslie WD, Krieg MA, Hans D. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom*. 2013; 16(3):374-9.
- Raum K, Grimal Q, Varga P, Barkmann R, Glüer CC, Laugier P. Ultrasound to assess bone quality. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(2):154-62.
- Wallach S, Feinblatt JD, Carstens JH, Avioli L V. The bone "quality" problem. *Calcif Tissue Int*. 1992;51(3):169-72.
- Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, Mendes M, Bandeira F. Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: More stone than bone? *J Osteoporos*. 2012;2012.
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):1-19.
- Clarke BL. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res*. 2018;51:13-22.
- Costa-Guda J, Arnold A. Hyperparathyroidism. *Genet Bone Biol Skelet Dis*. 2017;391:599-615.
- Minisola S, Gianotti L, Bhadada S, Silverberg SJ. Classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(6):791-803.
- Clarke BL. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res*. 2018;51(1):13-22.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(9):494-503.
- Glendenning P, Inderjeeth CA, Holick M. Measuring vitamin D. *Clin Biochem*. 2012;38(12):901-6.
- McKenna MJ, Murray B. Vitamin D deficiency. *Endocrinol Diabetes A Probl Approach*. 2014;9781461486(3):293-304.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):713-6.
- Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):351-65.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001;22(4):477-501.

Efectos del tratamiento con bazedoxifeno sobre la calidad ósea en ratas ovariectomizadas

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000100004>

Torrubia B¹, Martín Fernández M¹, Rubert M², Gómez-Chinchón M¹, Recio Visado P³, De la Piedra C¹

1 Bioquímica Investigación. Instituto de Investigaciones Médicas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

2 Equipo de Soporte Hospitalario. Cuidados Paliativos. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid (España)

3 Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid (España)

Fecha de recepción: 02/12/2019 - Fecha de aceptación: 25/02/2020

Resumen

Objetivo: El bazedoxifeno es un SERM de 3ª generación con efectos agonistas sobre el hueso y sobre el útero y el tejido mamario. Nuestro objetivo ha sido estudiar los efectos del bazedoxifeno sobre la calidad ósea en un modelo experimental de ratas ovariectomizadas.

Material y métodos: Se utilizaron 3 grupos de 15 ratas Wistar hembras de 6 meses de edad: uno control; otro de ratas ovariectomizadas; y un tercer grupo de ratas ovariectomizadas tratadas con bazedoxifeno (0,33 mg/kg/día). Tras 8 meses se estudiaron la densitometría ósea lumbar y femoral, los parámetros microtomográficos, los marcadores bioquímicos de remodelado y los parámetros biomecánicos del hueso.

Resultados: La ovariectomía descendió la densidad ósea femoral y lumbar. La última se recuperó parcialmente con bazedoxifeno. El remodelado óseo aumentó, recuperando el bazedoxifeno los niveles de formación. El bazedoxifeno recuperó la fracción volumétrica ósea (BV/TV), la densidad de superficie ósea (BS/TV), el aumento en la separación trabecular (Tb.Sp), la disminución en el número de trabéculas (Tb.N), el aumento del factor de patrón trabecular (Tb.Pf) y el índice de modelo estructural (SMI). La superficie relativa cortical aumentó tras la ovariectomía, normalizándose con bazedoxifeno. También recuperó la deformación máxima antes de la rotura producida por la ovariectomía, y amortiguó parcialmente la ganancia de peso de las ratas ovariectomizadas.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra resultados positivos del bazedoxifeno sobre la calidad ósea. Este fármaco podría estar especialmente indicado para mujeres jóvenes postmenopáusicas con osteoporosis o en riesgo de padecerla.

Palabras clave: bazedoxifeno, densidad mineral ósea, remodelado óseo, microtomografía, biomecánica, seguridad endometrial.

INTRODUCCIÓN

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) son agentes sintéticos no esteroideos que tienen actividades como agonistas o antagonistas estrogénicos en diversos tejidos¹. El mecanismo de acción de los SERMs es a través de los dos tipos de receptores estrogénicos (α y β). Los SERMs poseen propiedades agonistas o antagonistas dependiendo del tipo de tejido^{2,3}. En general tienen actividad agonista en el hígado, tubo digestivo, esqueleto y corazón, y antagonista en la mama. En el útero, unos SERMs se comportan como agonistas y otros como antagonistas¹. Existen un gran número de proteínas co-reguladoras que modulan la acción de los SERMs sobre la expresión génica y contribuyen a la farmacología tejido-específica de los mismos¹.

El tamoxifeno es un SERM que se utiliza como antiestrogénico mamario para el tratamiento y prevención del cáncer de mama con actividad agonista estrogénica en el útero. El raloxifeno se ha utilizado en la prevención y tratamiento de la osteoporosis y previene el cáncer de mama, pero tiene una cierta actividad estrogénica⁴. El bazedoxifeno es un SERM de 3ª generación con efectos agonistas sobre el hueso y efectos favorables adicionales sobre los lípidos, el útero y el tejido mamario^{5,6}.

Debido a su acción agonista estrogénica sobre el hueso, el raloxifeno y el bazedoxifeno se han utilizado y se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis. El bazedoxifeno tiene la ventaja de una mayor seguridad endometrial, de tal modo que se utiliza también ampliamente junto con estrógenos equinos conjugados para el tratamiento de la endometriosis⁷⁻⁹.



En este trabajo nos hemos centrado en los efectos producidos por el bazedoxifeno sobre el hueso. Pero nos parece también interesante señalar que el bazedoxifeno se ha descubierto como efectivo agente terapéutico en el cáncer humano colono-rectal¹⁰. También en el tratamiento del cáncer de mama¹¹, del cáncer gastrointestinal¹² y del adenocarcinoma gástrico¹³.

Centrándonos en los efectos sobre el hueso, Keating y cols.¹⁴ observaron que el bazedoxifeno reducía la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con osteoporosis y también la incidencia de fracturas no vertebrales en pacientes de alto riesgo. Por otra parte, es un medicamento muy bien tolerado, sin efectos nocivos sobre el endometrio o el tejido mamario⁷.

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar en detalle los efectos del bazedoxifeno sobre la calidad ósea utilizando un modelo experimental de ratas ovariectomizadas y un tratamiento a largo plazo (8 meses). Se estudió la densitometría ósea lumbar y femoral, los parámetros microtomográficos trabeculares y corticales, los marcadores bioquímicos de remodelado de formación y resorción, y los parámetros biomecánicos del hueso.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron 45 ratas Wistar hembras de 6 meses de edad del animalario de la Fundación Jiménez Díaz que fueron mantenidas en condiciones estables de temperatura de 22°C, ciclos de 12 horas de luz y oscuridad y con acceso libre a comida y agua. La comida se administró mediante una dieta completa para ratas y ratones (Panlab®, Barcelona, España). El peso medio de las ratas al comienzo del estudio fue de 333,6±32 g (media ± desviación estándar).

Las ratas se dividieron al azar en 3 grupos:

1. Grupo SHAM (n=15): ratas en las que se simuló la ovariectomía; 2. Grupo OVX (n=15): ratas ovariectomizadas; 3. Grupo OVX + BZD (n=15): ratas ovariectomizadas a las que se les administró 0,33 mg/kg/día de bazedoxifeno mediante sonda oral durante 8 meses. El tratamiento comenzó el día posterior a la ovariectomía y se mantuvo durante 8 meses. Todos los tratamientos se realizaron de acuerdo con los estándares comunitarios europeos sobre el cuidado y uso de los animales de laboratorio y fueron aprobados por el Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz.

El fármaco que se administró como bazedoxifeno fue Conbriza® (Pfizer). Fue donado amablemente por Laboratorios Pfizer. La dosis se calculó en base al tratamiento indicado para la osteoporosis en humanos, 20 mg/día por vía oral. De este modo, la dosis de bazedoxifeno empleada en nuestras ratas fue 0,33 mg/kg/día mediante sonda oral. El vehículo utilizado fue 0,3 ml de agua en cada animal.

Las ratas fueron anestesiadas para la cirugía mediante inyección intramuscular de 0,7 ml de una mezcla 1:2 de 2 g/ml de hidrocloreuro de xilacina (Rompun®) y 50 mg/ml de ketamina (Ketolar®). Una vez anestesiadas, fueron inmovilizadas de las cuatro extremidades y se rasuró la zona a intervenir. La posición final del animal fue decúbito supino, apoyado sobre el dorso o espalda. La cirugía de ovariectomía bilateral se realizó a través de una incisión abdominal. Para la extirpación de los ovarios se identificaron los cuernos uterinos, fijados al ovario por un extremo y al útero por otro. Se establecieron las ligaduras a ambos lados del ovario, seccionando y extirpando los mismos. Una vez extirpados los ovarios se suturó la incisión realizada. Transcurridos los 8 meses de tratamiento,

se pesaron las ratas y se sacrificaron mediante exsanguinación por punción cardiaca bajo anestesia con isofluorano (Forane®). Mediante punción cardiaca se obtuvieron las muestras de sangre, que fueron centrifugadas a 3.000 r.p.m. durante 15 minutos para obtener el suero. Dicho suero se separó en alícuotas y se congeló a -80°C hasta la posterior determinación de los parámetros de remodelado óseo.

Las ratas fueron congeladas -20°C, tras la extracción de su sangre, hasta la medición de la densidad mineral ósea. El día previo a la realización de dicha medición las ratas se metieron en una nevera a 4°C para su descongelación. Una vez descongeladas, se amputaron los fémures derechos e izquierdos con la ayuda de pinzas y bisturí. Una vez extraídos y limpios, se realizó la densitometría mineral ósea de los fémures izquierdos y columnas vertebrales a nivel de L2, L3 y L4.

Densitometría ósea

Se procedió a la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) del fémur izquierdo y de la columna vertebral a nivel de L2, L3 y L4, por densitometría de doble energía de rayos X (DXA). Para ello se utilizó un aparato denominado Piximus (Hologic®, QDR-1000 TM), que es un densitómetro específico para animales y muestras pequeñas.

El escaneo de la DMO se realizó en todo el fémur y en las tres vertebrales completas (L2, L3, L4) y los resultados se expresaron como la media de los valores obtenidos. Los coeficientes de variación de esta técnica intra e interensayo fueron <0,53% y <1,2%, respectivamente.

Tras esta medición, los fémures se envolvieron en gasas empapadas con suero fisiológico y se mantuvieron congelados a -20°C hasta la realización de la microtomografía computarizada. Los fémures derechos se guardaron del mismo modo para la realización del test biomecánico. Se ha comprobado que en estas circunstancias el hueso no muestra variaciones significativas en sus propiedades mecánicas durante al menos 7 u 8 meses. De igual modo, no se han observado variaciones cuando las muestras se someten hasta en 5 ocasiones a periodos cortos de congelación-descongelación¹⁵.

Marcadores bioquímicos de remodelado óseo

Las muestras de sangre se descongelaron para determinar los marcadores bioquímicos de remodelado óseo.

Marcadores bioquímicos de formación ósea:

- Osteocalcina (BGP): se utilizó un inmunoensayo colorimétrico (ELISA) comercial específico para la determinación de los niveles de osteocalcina en ratas (Rat-MID™ Osteocalcin, IDS, Reino Unido). La sensibilidad del ensayo fue de 50 ng/ml, y los coeficientes de variación intra e interensayo <5,0% y <6,6%, respectivamente.

- Própeptido aminoterminal del procolágeno I (PINP): se utilizó un enzimoensayo (ELISA) comercial específico para determinar las concentraciones de PINP en ratas (Rat/Mouse PINP, IDS, Reino Unido). La sensibilidad del método fue de 0,7 ng/ml, y los coeficientes de variación intra e interensayo <5% y <8,2%, respectivamente.

Marcador bioquímico de resorción ósea:

- Telopeptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX): se utilizó un ELISA específico para ratas (RatLaps CTX-I ELISA, IDS, Reino Unido). La sensibilidad del ensayo fue de 2,0 ng/ml y los coeficientes de variación intra e interensayo del método fueron <5,6% y <10,5%, respectivamente.

Microtomografía

Los fémures izquierdos de las ratas se enviaron a la Universidad de Oviedo para el estudio de la microarquitectura ósea a partir de las imágenes de microtomografía computarizada (micro-CT) adquiridas en las muestras de hueso. Dicho análisis se realizó en la metáfisis distal del fémur y en un anillo de hueso cortical de la diáfisis del mismo.

Todas las muestras se escanearon en un microtomógrafo de rayos X de sobremesa modelo SkyScan 1174 (Bruker, Kontich, Bélgica). Las muestras se colocaron con el eje largo perpendicular al suelo del portamuestras y a la fuente de rayos X. Las imágenes se obtuvieron en las siguientes condiciones: voltaje de la fuente de rayos X: 50 KV; intensidad de la fuente de rayos X: 800 μ A; utilización de filtro de aluminio de 1 mm; resolución: 17,1 μ m; paso de rotación de la muestra: 0,4°; rotación total: 180°; *frame averaging*: 2; tiempo de exposición: 11.000 ms; tiempo aproximado de escaneado por muestra: 3 horas y 50 minutos. Se obtuvieron 930 tomogramas en formato TIFF de cada muestra.

La corrección de campo plano se llevó a cabo al principio de cada escaneo. Los tomogramas obtenidos del escaneado de las muestras se reconstruyeron mediante el algoritmo de Feldkamp modificado en la aplicación NRecon versión 1.6.9.16 (Bruker microCT, Kontich, Bélgica). Los parámetros óptimos seleccionados fueron: *ring artefact reduction*: 8; *beam hardening correction*: 30°; *smoothing*: 1.

Los parámetros de escaneo y de reconstrucción utilizados fueron los mismos para todas las muestras. Tras la reconstrucción, se seleccionaron mediante la aplicación CTAn versión 1.14.4.1 (Bruker, Kontich, Bélgica) dos volúmenes de interés (VOI) distintos en los que realizar la determinación de las propiedades microestructurales y de la densidad mineral ósea. En el caso del hueso trabecular, se seleccionó un VOI comenzando a 1 mm del cartílago de crecimiento de la metáfisis distal del fémur (tomado como sección de referencia) y ocupando 3,4 mm en dirección proximal (un total de 200 imágenes), excluyendo para el análisis el hueso cortical. Para el análisis de hueso cortical, se vuelve a tomar como referencia el cartílago de crecimiento de la metáfisis distal, comenzando el VOI a 14 mm del mismo y abarcando 2,5 mm (150 imágenes). El análisis estructural de los VOI se lleva a cabo con el software proporcionado con el equipo (CTAn versión 1.14.4.1). Una vez obtenidos los resultados de los parámetros microestructurales, se utilizó el programa CTVol 2.2.3.0 (Bruker, Kontich, Bélgica) para visualizar los modelos tridimensionales creados con CTAn mediante el algoritmo *Marching cubes* 33.

Para el hueso trabecular se determinaron los parámetros morfométricos estándares de hueso esponjoso mediante un análisis en 3D de las trabéculas.

A continuación, se detallan los parámetros estudiados para el hueso trabecular.

Relaciones de superficies y volumen:

La fracción volumétrica ósea (BV/TV) refleja a la perfección la pérdida o ganancia de hueso en los distintos grupos. Se obtiene a partir de los índices morfométricos básicos volumen de hueso (*bone volume*, BV) y volumen de interés total (*total volume of interest*, TV). Se expresa comúnmente en porcentaje. La superficie total del hueso trabecular (BS), se mide mediante triangulación de la superficie del objeto. Su relación con el volumen de interés analizado se conoce como densidad de la superfi-

cie ósea (BS/TV). Se expresa en mm^{-1} , al ser el cociente entre una unidad de superficie y una unidad de volumen. La superficie específica ósea (BS/BV) expresa la relación entre la superficie total del hueso trabecular con el volumen ocupado únicamente por hueso mineralizado. Al igual que la variable anterior se expresa en mm^{-1} .

Índices métricos directos:

El grosor trabecular (Tb.Th) se calcula a partir de un método que ocupa con esferas la estructura analizada por transformación de la distancia. Se expresa habitualmente en mm o μ m. La separación trabecular (Tb.Sp) se calcula del mismo modo, pero esta vez ocupando las cavidades medulares. Se expresa en mm o μ m. El número trabecular (Tb.N) implica el número de veces que se atraviesan las trabéculas por unidad de longitud por una vía arbitraria a través del volumen de interés. El método consiste en lanzar una línea que atraviese la región de interés y contar cuántas veces atraviesa trabéculas. Se expresa en mm^{-1} .

Índices no métricos directos:

El factor de patrón trabecular (Tb.Pf) describe cuantitativamente la conectividad trabecular. Es un índice de conectividad inverso (a mayor valor de Tb.Pf menos conectadas están las trabéculas) basado en el cálculo de un índice de convexidad o concavidad relativa de la superficie ósea total, en el cual la concavidad de las superficies trabeculares implica conectividad, mientras que la convexidad indica estructuras desconectadas y aisladas. A mayor valor del Tb.Pf la red trabecular muestra una peor conectividad, que lleva implícita una disminución de la resistencia mecánica. Se expresa en mm^{-1} ¹⁶. El índice de modelo estructural (SMI) indica la prevalencia relativa de trabéculas en forma de placa (*plate-like*) o en forma de tubo (*rod-like*), indicando mayor presencia de placas cuanto más se acerca el valor a cero¹⁷. Se define en un intervalo de valores de 0 a 3, donde 0 es una estructura en forma de placa ideal y 3 un cilindro. El grado de anisotropía (DA) es una medida de la simetría del objeto o de la presencia/ausencia de estructuras alineadas en una determinada dirección. Se trata de una variable adimensional. Cero es la isotropía total y 1 la anisotropía total. Las distintas variables se midieron directamente utilizando métodos descritos en la literatura^{18,19}.

En la región cortical se realizaron dos análisis distintos. El primero (separación endostio-periostio) nos permitió calcular el volumen total, el volumen de hueso y el volumen medular. En el segundo reportamos la porosidad del hueso cortical.

Separación endostio-periostio: El volumen total de la sección transversal dentro del periostio (VIP) es el valor medio del volumen ocupado por hueso y médula ósea en las secciones transversales analizadas. Se expresa en mm^3 . Un valor bajo de VIP nos indica que hay menos formación ósea y más reabsorción, y al contrario si nos encontramos con un valor alto. El volumen de hueso cortical (Ct.BV) es el valor medio del volumen ocupado por hueso en las secciones transversales analizadas. Se expresa en mm^3 . El volumen medular (Md.V) es el valor medio del volumen ocupado por la médula ósea en las secciones transversales analizadas. Se expresa en mm^3 . Este valor nos indica lo contrario que VIP.

Parámetros de porosidad estudiados: El volumen del hueso cortical excluyendo los poros (Ct.BV); el *ratio* entre la superficie cortical y el volumen del hueso cortical sin poros (Ct.BS/BV); y la porosidad del hueso cortical (Ct.B.Po).

Biomecánica

Los fémures derechos de las ratas permanecieron congelados a -80°C y se descongelaron con anterioridad al ensayo mecánico para una correcta preparación. El ensayo se realizó en una máquina universal de ensayos. Se configuró un ensayo de flexión a 3 puntos, con una distancia entre soportes de 17,6 mm y un diámetro de indentador de 5,6 mm. La fuerza se aplicó en la dirección perpendicular al eje del hueso, en la región de la diáfisis, con una velocidad de aplicación de 10 mm/min (0,17 mm/s). Se obtuvo una curva carga-desplazamiento para cada muestra y se calculó el diámetro de la diáfisis a partir del promedio de 6 medidas diferentes, para minimizar el efecto de la variabilidad.

Parámetros biomecánicos analizados:

A partir de la curva resultante de cada experimento se han determinado diferentes parámetros indicadores de las características mecánicas de las muestras²⁰: la fuerza máxima de flexión en el momento del fallo mecánico; el desplazamiento en el momento del fallo mecánico; la rigidez extrínseca; la energía de rotura; la tensión máxima; la deformación máxima; y el módulo de Young.

Análisis estadístico

Los resultados se han expresado como media \pm desviación estándar (DE) de los diferentes parámetros. Los grupos de tratamiento han sido comparados mediante el test de Mann-Whitney para muestras no emparejadas (Medcal, Bélgica). Las diferencias se han considerado significativas a partir de un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La figura 1 muestra los resultados obtenidos en la densidad mineral ósea femoral (DMOF) y lumbar (DMOL) de las ratas estudiadas. La ovariectomía produjo un descenso significativo de la densidad ósea en fémur y columna. El tratamiento con bazedoxifeno recuperó parcialmente la densidad lumbar, pero no la femoral.

La figura 2 muestra los niveles de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo en los grupos de ratas estudiadas. Como era de esperar, los marcadores de formación y resorción ósea (BGP, PINP y CTX) experimenta-

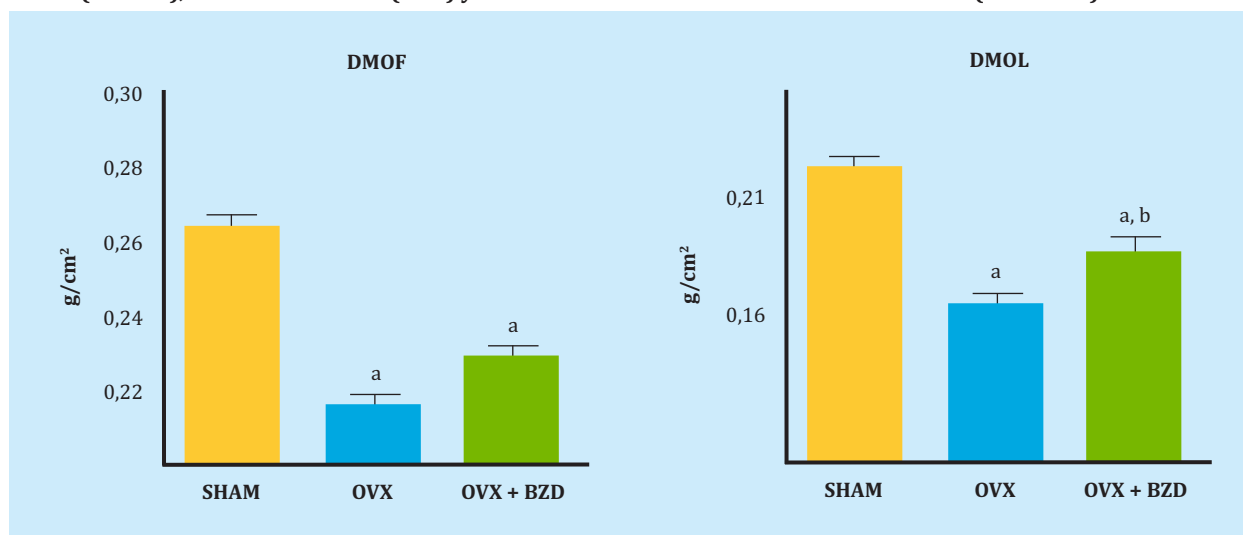
ron un aumento significativo tras la ovariectomía. El tratamiento con bazedoxifeno recuperó los niveles basales de BGP y de PINP, sin variaciones significativas en los niveles de CTX.

La figura 3 muestra una serie de parámetros microestructurales cuantitativos estudiados. La fracción volumétrica ósea (BV/TV) y la densidad de superficie ósea (BS/TV) disminuyeron tras la ovariectomía, recuperándose parcialmente tras el tratamiento con bazedoxifeno. El bazedoxifeno recuperó también parcialmente el aumento en la separación trabecular (Tb.Sp) producido por la ovariectomía, así como la disminución en el número de trabéculas (Tb.N), sin ejercer acciones sobre el espesor trabecular (Tb.Th).

La figura 4 muestra las variables no métricas Tb.Pf y SMI y las cuantitativas Conn.Dn y DA en los grupos de ratas estudiados. El factor de patrón trabecular Tb.Pf aumentó significativamente en las ratas ovariectomizadas, indicando una importante pérdida de conectividad trabecular tras la ovariectomía. El tratamiento con bazedoxifeno corrigió parcialmente esta pérdida. La ovariectomía aumentó también significativamente el índice de modelo estructural SMI, indicando una prevalencia de trabéculas en forma de tubo en comparación con las ratas control, con prevalencia de trabéculas en forma de placa. El tratamiento con bazedoxifeno corrigió también parcialmente esta variación. El grado de anisotropía disminuyó significativamente tras la ovariectomía, aumentando tras el tratamiento con bazedoxifeno a valores superiores a los de las ratas controles.

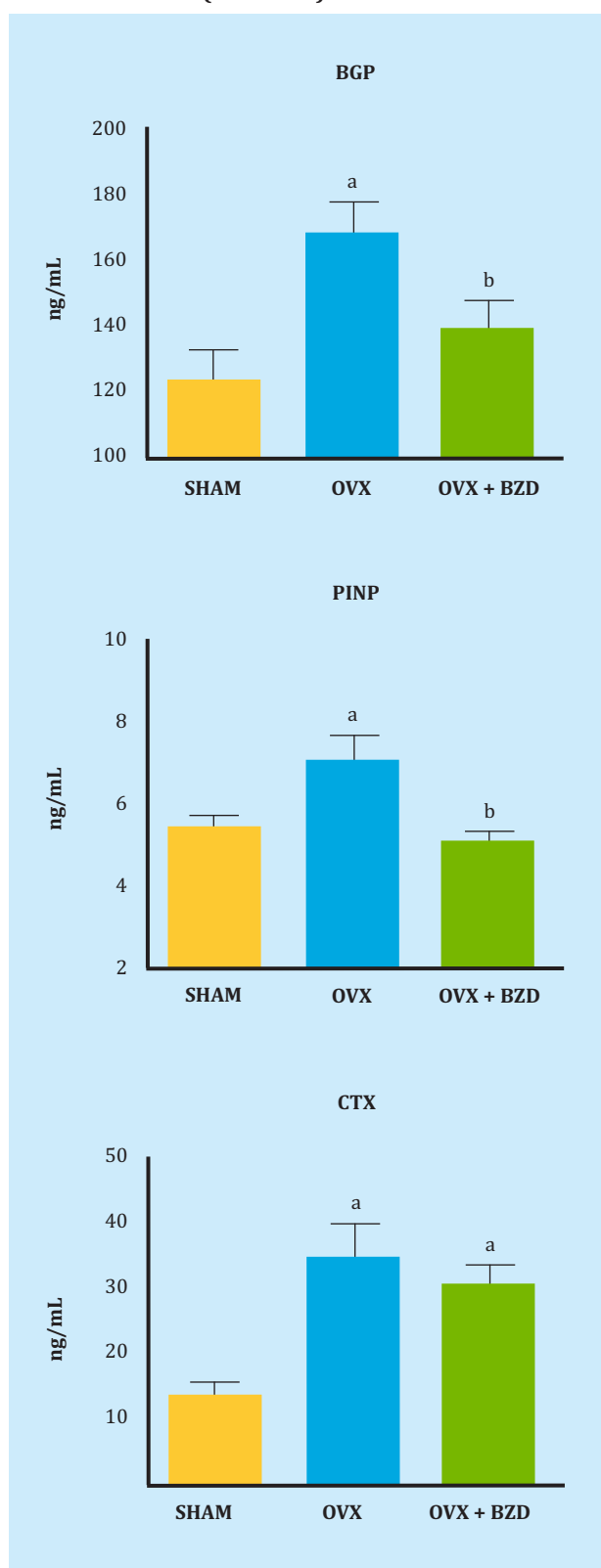
La figura 5 muestra los resultados del volumen de hueso + médula ósea (VIP), hueso cortical (Ct.BV) y volumen medular (Md.V) en la cortical. El volumen de hueso + médula no pareció variar significativamente tras la ovariectomía, pero fue menor en las ratas ovariectomizadas tratadas con bazedoxifeno, lo que parece indicar una influencia de la falta de ovarios no resuelta por este fármaco. El volumen de hueso cortical (Ct.BV) disminuyó significativamente tras la ovariectomía, no ejerciendo acción positiva el bazedoxifeno. El volumen de médula ósea (Md.V) aumentó tras la ovariectomía, permaneciendo constante tras el tratamiento con bazedoxifeno.

Figura 1. Densidad mineral ósea femoral (DMOF) y densidad mineral ósea lumbar (DMOL) en los 3 grupos de ratas SHAM (control), ovariectomizadas (OVX) y ovariectomizadas tratadas con bazedoxifeno (OVX+BZD)



DMOF. a: OVX vs. SHAM, $p < 0,01$; OVX+BZD vs. SHAM, $p < 0,01$; **DMOL.** a: OVX vs. SHAM, $p < 0,01$; OVX+BZD vs. SHAM, $p < 0,05$, b: OVX+BZD vs. OVX, $p < 0,05$.

Figura 2. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo: osteocalcina (BGP), propéptido aminoterminal del procólágeno I (PINP) y telopéptido carboxiterminal del colágeno I (CTX) en los 3 grupos de ratas SHAM (control), ovariectomizadas (OVX) y ovariectomizadas tratadas con bazedoxifeno (OVX+BZD)



BGP: a: OVX vs. SHAM, $p < 0,01$, b: OVX+BZD vs. OVX, $p < 0,01$; **PINP:** a: OVX vs. SHAM, $p < 0,01$, b: OVX+BZD vs. OVX: $p < 0,01$; **CTX:** a: OVX vs. SHAM $p < 0,01$; OVX+BZD vs. SHAM $p < 0,01$.

El volumen de hueso cortical disminuyó tras la ovariectomía ($p < 0,05$), no ejerciendo ninguna acción el bazedoxifeno. La superficie relativa cortical aumentó tras la ovariectomía ($p < 0,05$), normalizándose tras el tratamiento con bazedoxifeno. La porosidad (Ct.B.Po) disminuyó significativamente tras la ovariectomía ($p < 0,001$), no produciendo variaciones el tratamiento con bazedoxifeno.

El desplazamiento máximo, la rigidez, el trabajo de rotura, la tensión máxima y el módulo de Young no variaron con la ovariectomía ni con el trabajo de rotura. La fuerza máxima de flexión en el momento del fracaso mecánico disminuyó con la ovariectomía ($p < 0,05$), como era de esperar, sin ejercer efecto el bazedoxifeno. La deformación máxima antes de la rotura disminuyó con la ovariectomía ($p < 0,05$), recuperándose con el tratamiento con bazedoxifeno.

Con respecto a los pesos de las ratas, al final del experimento el grupo SHAM pesaba 380 ± 25 g, el grupo OVX 475 ± 30 g (OVX vs. SHAM, $p < 0,01$) y el grupo tratado con bazedoxifeno 425 ± 15 g (BZD vs. SHAM, $p < 0,05$; BZD vs. OVX, $p < 0,05$). La ovariectomía hizo ganar peso a las ratas y el tratamiento con bazedoxifeno amortiguó parcialmente dicha ganancia.

DISCUSIÓN

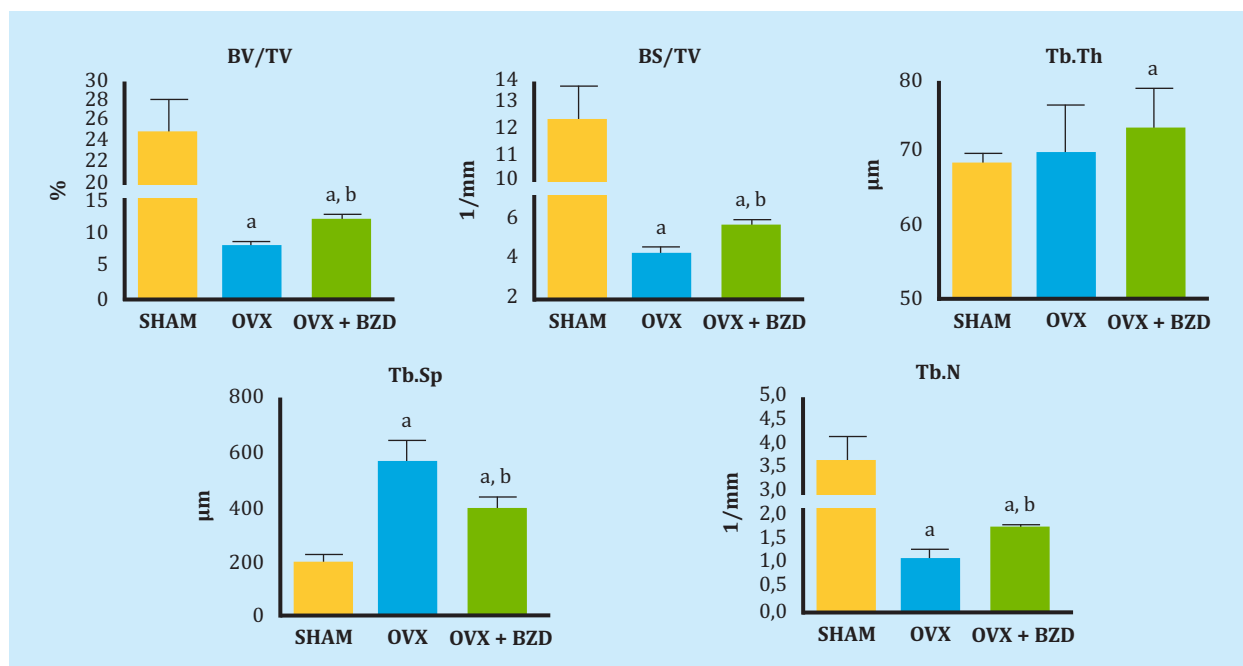
De acuerdo con nuestros resultados, el tratamiento con bazedoxifeno recuperó parcialmente la densidad ósea lumbar, pero no la femoral.

Coincidiendo con ello, Barrionuevo y cols.²¹ realizaron un estudio incluyendo 107 ensayos clínicos en que se podía concluir que existía una reducción significativa de las fracturas vertebrales con el bazedoxifeno. Del mismo modo, Jin y cols.²², estudiando 41 artículos de ensayos clínicos desde 2015 hasta 2019, concluyeron que el bazedoxifeno previene las fracturas vertebrales. Peng y cols.²³ realizando una revisión sistemática de estudios desarrollados durante 3 y 7 años, y Palacios y cols.²⁴, en un estudio realizado durante 7 años, observaron que la incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue menor en mujeres tratadas con bazedoxifeno que en el grupo placebo.

Con respecto a los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, nuestros resultados muestran un descenso del mismo en los niveles de BGP y PINP tras el tratamiento con bazedoxifeno, aunque sin cambios en el PINP. Coincidiendo con nuestros resultados, Bueno y cols.²⁵ observaron en un estudio realizado en 7.492 pacientes que el bazedoxifeno redujo el remodelado óseo en mujeres postmenopáusicas latinas afectadas de osteoporosis. A este respecto es importante señalar que, no solo la disminución de la densidad mineral ósea, sino también el aumento de remodelado óseo está asociado a un incremento en el riesgo de fractura²⁶, y que los cambios en los niveles de osteocalcina a los 6 meses de tratamiento predijeron los cambios observados a los 2 años en la densidad mineral ósea²⁷.

En cuanto a la calidad ósea, de acuerdo a los parámetros de la microtomografía, nuestros resultados mostraron efectos positivos del tratamiento con bazedoxifeno sobre los parámetros trabeculares BV/TV, BS/TV, Tb.Th, Tb.Sp.Tb.N. Tb.Pf, SMI, DA y Md.V y sobre el cortical Ct.BS/BV, aunque no en todos los casos se recuperaron los valores basales de las ratas control, pero sí mejoran con respecto a las ovariectomizadas.

Figura 3. Fracción volumétrica ósea (BV/TV), densidad de superficie ósea (BS/TV), espesor trabecular (Tb.Th), separación trabecular (Tb.Sp) y número de trabéculas (Tb.N) en los 3 grupos de ratas SHAM (control), ovariectomizadas (OVX) y ovariectomizadas tratadas con bazedoxifeno (OVX+BZD)



BV/TV. a: OVX vs. SHAM $p < 0,01$; OVX+BZD vs. SHAM, $p < 0,05$, **b:** OVX+BZD vs. OVX, $p < 0,05$; **BS/TV. a:** OVX vs. SHAM $p < 0,01$; OVX+BZD vs. SHAM, $p < 0,05$, **b:** OVX+BZD vs. OVX, $p < 0,05$; **Tb.Th. a:** OVX+BZD vs. SHAM, $p < 0,05$; **Tb.Sp. a:** OVX vs. SHAM $p < 0,01$; OVX+BZD vs. SHAM, $p < 0,05$, **b:** OVX+BZD vs. OVX, $p < 0,05$; **Tb.N. a:** OVX vs. SHAM $p < 0,01$; OVX+BZD vs. SHAM, $p < 0,05$, **b:** OVX+BZD vs. OVX, $p < 0,05$.

Saito y cols.²⁸ estudiaron monos adultos hembras ovariectomizadas a las que se suministró 0,2 o 0,5 mg/kg de bazedoxifeno durante 18 meses. Los niveles de *cross-links* inmaduros y maduros, BV/TV, y Tb.Th fueron mayores en el grupo tratado con bazedoxifeno que en el ovariectomizado. Sin embargo, el SMI fue menor en el grupo tratado con bazedoxifeno que en el grupo ovariectomizado. El tratamiento con bazedoxifeno previno el deterioro de los niveles de *cross-links* enzimáticos inmaduros, en los productos avanzados de glicosilación y en propiedades estructurales como el BV/TV, Tb.Th y Tb.Pf, que controlan significativamente la fuerza ósea del tejido trabecular.

Con respecto a los parámetros biomecánicos, en nuestro trabajo observamos que el bazedoxifeno ejerció también una acción positiva con respecto a las ratas ovariectomizadas sobre la deformación máxima a la que es sometido el fémur al realizar sobre el mismo una fuerza.

Por último, el bazedoxifeno produjo una acción positiva sobre el aumento de peso que experimentaron las ratas tras la ovariectomía, siendo menor que el experimentado por las ratas ovariectomizadas, aunque incrementado con respecto a las controles.

La mayoría de estudios sobre los efectos del bazedoxifeno lo hacen sobre las fracturas vertebrales, como los que hemos comentado anteriormente^{14,22-24}. Algunos autores como Reginster y cols.²⁹ confirman que el bazedoxifeno es también capaz de reducir el riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres con alto riesgo de padecer osteoporosis. Autores como Yavropoulou y cols.⁵ observaron tras el tratamiento con bazedoxifeno un aumento de la BMD lumbar pero no de la BMD de cadera, pero, al igual que Reginster²⁹, sí observaron una disminución del riesgo de fracturas no vertebrales en el caso de mujeres postmenopáusicas de alto riesgo.

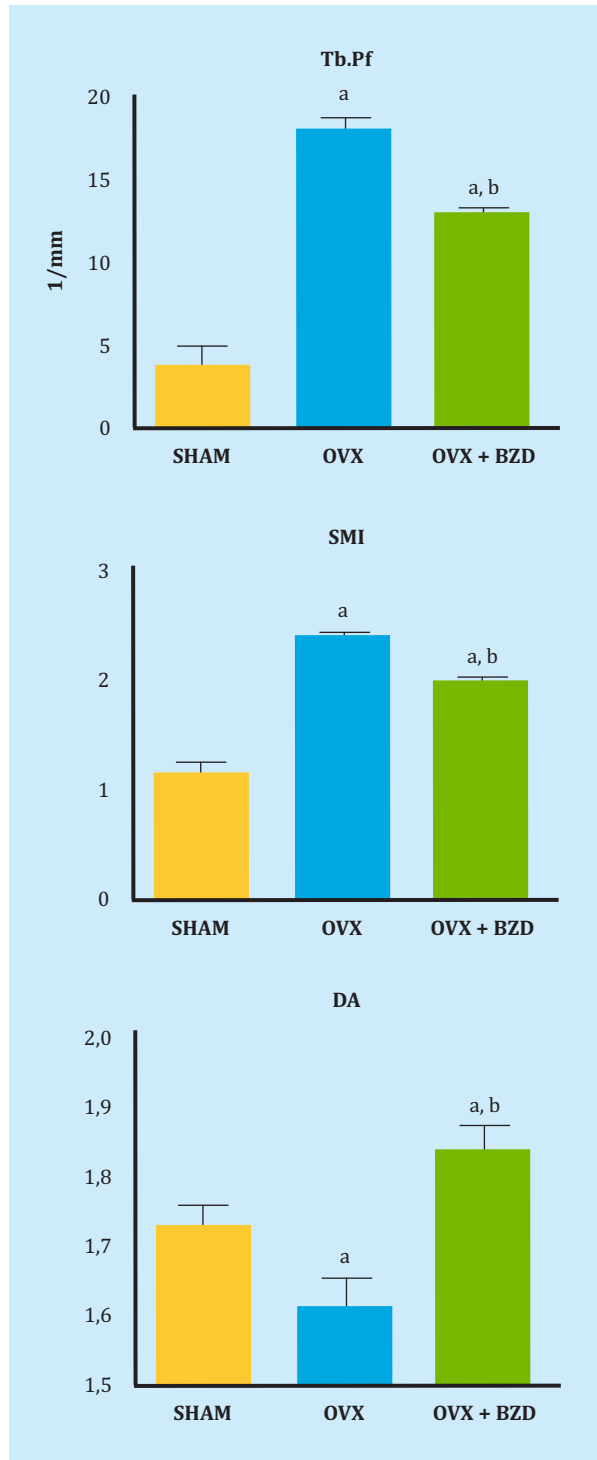
En relación al efecto comparativo ejercido por el bazedoxifeno y otros fármacos, en un meta-análisis realizado sobre

48.000 pacientes, Liu y cols.³⁰ observaron que el alendronato y el risendronato ejercían un efecto positivo mayor que el bazedoxifeno sobre la osteoporosis, pero con más efectos adversos. Gatti y cols.³¹ afirman que el bazedoxifeno es tan efectivo como el raloxifeno en prevenir la pérdida ósea en mujeres con osteoporosis y en reducir la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. Otros autores como Ellis y cols.³² consideran que el bazedoxifeno es comparable a los bifosfonatos para prevenir las fracturas vertebrales entre las mujeres con osteoporosis postmenopáusica de alto riesgo.

En un trabajo realizado por nuestro grupo³³ administramos ácido zoledrónico a ratas ovariectomizadas y conseguimos efectos muy superiores de aumento de la DMO lumbar y femoral sobre las ratas no tratadas que en el caso del bazedoxifeno. Las condiciones de edad de las ratas y tiempo de ovariectomía eran totalmente similares a las de este trabajo, por lo que los resultados pueden ser comparados. Autores como Yavropoulou y cols.⁵ afirman que el bazedoxifeno no parece ofrecer ventajas significativas sobre otros agentes antirresortivos, pero considerando la necesidad de tratamientos de larga duración para la osteoporosis, es un fármaco que tiene un puesto en el esquema terapéutico a largo plazo para combatir esta enfermedad. Autores como Gatti y cols.³¹ sugieren que, debido a su particular perfil, el bazedoxifeno se puede considerar como una terapia de segunda línea para mujeres entre 65 y 70 años donde los bifosfonatos estén contraindicados o sean mal tolerados. Estos autores piensan que el bazedoxifeno puede también tener su puesto como terapia en primer lugar en mujeres postmenopáusicas más jóvenes para el manejo de su menopausia y la prevención de la osteoporosis, y que se podría prescribir solo o con estrógenos conjugados.

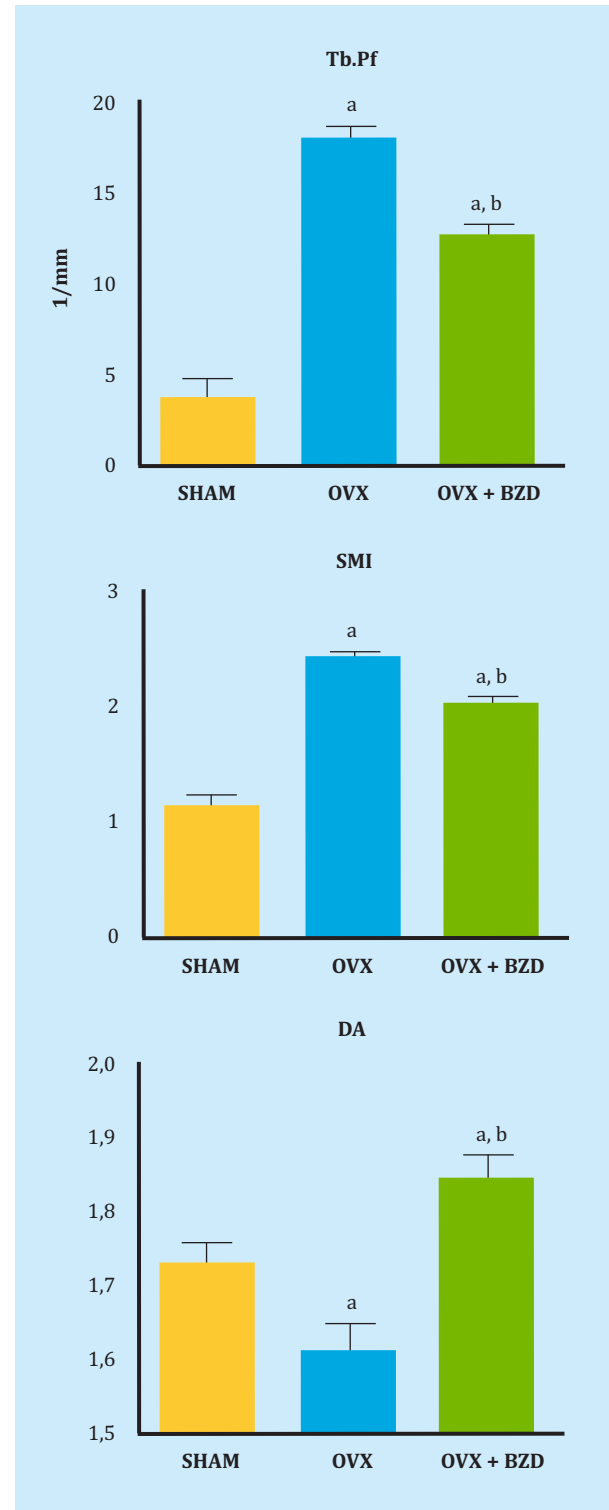
Agradecimientos: Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III, ayuda PI12/01472, FEDER.

Figura 4. Factor de patrón trabecular (Tb.Pf), índice de modelo estructural (SMI) y grado de anisotropía (DA). En los 3 grupos de ratas SHAM (control), ovariectomizadas (OVX) y ovariectomizadas tratadas con bazedoxifeno (OVX+BZD)



Tb.Pf. a: OVX vs. SHAM, $p < 0,01$; OVX+BZD vs. SHAM, $p < 0,05$; b: OVX+BZD vs. OVX, $p < 0,05$; **SMI.** a: OVX vs. SHAM, $p < 0,01$; OVX+BZD vs. SHAM, $p < 0,05$; b: OVX+BZD vs. OVX, $p < 0,0$; **DA.** a: OVX vs. SHAM, $p < 0,05$; OVX+BZD vs. SHAM, $p < 0,01$; b: OVX+BZD vs. OVX, $p < 0,01$.

Figura 5. Volumen de hueso + médula ósea (VIP), hueso cortical (Ct.BV) y volumen medular (Md.V) en la cortical. En los 3 grupos de ratas SHAM (control), ovariectomizadas (OVX) y ovariectomizadas tratadas con bazedoxifeno (OVX+BZD)



Ct.BV. a: OVX vs. SHAM, $p < 0,05$; OVX+BZD vs. SHAM, $p < 0,05$; **Md.V.** a: OVX vs. SHAM, $p < 0,01$.



Conflicto de intereses: Lo autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Riggs L, Hartmann LC. Selective estrogen receptor modulators. Mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med*. 2003;348: 618-29.
- Martín F, Barbancho MC. Clinical pharmacology of selective estrogen receptor modulators (SERMs). In: Cano A, Calaf J, Dueñas JL, eds. *Selective estrogen receptor modulators. A new brand of multi target drugs*. New York: Springer; 2006. p. 49-65.
- Stump AI, Kelley KW, Wensel TM. Bazedoxifene, a third generation selective estrogen modulator for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Pharmacother*. 2007;41:833-9.
- Pinkerton JV, Conner EA. Beyond estrogen: advances in tissue selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators. *Climateric*. 2019; 22:140-7.
- Yavropoulou MP, Makras P, Anastasilakis AD. Bazedoxifene for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:1201-10.
- McKeand W. Pharmacokinetics, dose proportionality and bioavailability of bazedoxifene in healthy postmenopausal women. *Clin Ther*. 2017;39:1769-79.
- Sanchez Borrego R, Lugo Salcedo F. Bazedoxifeno. Primer SERM de 3ª generación. Seguridad endometrial y en mama. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2 (Supl. 5):S13-8.
- Pinkerton JV. Tissue-selective estrogen complex for menopausal hormone therapy. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61:463-9.
- Flores VA, Stachenfeld NS, Taylor HS. Bazedoxifene-conjugated estrogens for treating endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018;132:475-7.
- Wei J, Ma L, Lai YH, Zhang R, Li H, Li C, et al. Bazedoxifene as a novel GP130 Inhibitor for colon cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):63.
- Tian J, Chen X, Fu S, Zhang R, Pan L, Cao Y, et al. Bazedoxifene is a novel IL6/GP130 inhibitor for treating triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175:553-66.
- Thilakasiri P, Huynh J, Poh AR, Tan CW, Nero TL, Tran K, et al. Repurposing the selective estrogen receptor modulator bazedoxifene to suppress gastrointestinal cancer growth. *EMBO Mol Med*. 2019;11:p11 e9539.
- Burkhardt C, Bühler L, Tihy M, Morel P, Forni M. Bazedoxifene as a novel strategy for treatment of pancreatic and gastric adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2019;10:3198-202.
- Keating GM, Lyseng-Williamson KA, Duggan ST, McKeage K. Bazedoxifene: a guide to its use in postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging*. 2012;29:329-34.
- Borchers RE, Gibson LJ, Burchardt H, Hayes WC. Effects of selected thermal variables on the mechanical properties of trabecular bone. *Biomaterials*. 1995;16:545-51.
- Hahn M, Vogel M, Pompesius-Kempa M, Delling G. Trabecular bone pattern factor: A new parameter for simple quantification of bone microarchitecture. *Bone*. 1992;13:327-30.
- Hildebrand T, Rüegsegger P. Quantification of bone microarchitecture with the structure model index. *Comput Methods Biomech Biomed Eng*. 1997; 1:15-23.
- Hildebrand T, Rüegsegger P. A new method for the model independent assessment of thickness in three-dimensional images. *J Microsc*. 1997;185:67-75.
- Ulrich D, van Rietbergen B, Laib A, Rüegsegger P. The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone*. 1999;25:55-60.
- Ritchie O, Koester KJ, Ionova S, Yao W, Lane NE, Ager JW 3rd. Measurement of the toughness of bone: a tutorial with special reference to small animal studies. *Bone*. 2008;43:798-812.
- Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohamed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104:1623-30.
- Jin YZ, Lee JH, Xu B, Cho M. Effects of medications on prevention of secondary osteoporotic vertebral compression fracture, non-vertebral fracture, and discontinuation due to adverse events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2019;20(1):399.
- Peng L, Luo Q, Lu H. Efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. (Baltimore). 2017;96(49):e8659.
- Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, Levine AB, Goemaere S, Brown JP, et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause*. 2015;22:806-13.
- Bueno JAH, Arias L, Yu CR, Williams R, Komm BS. Efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal Latino women with osteoporosis. *Menopause*. 2017;24:1033-9.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat BD, Theelmas PD. Bone markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1526-36.
- Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Daih M. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone*. 2000;26:553-60.
- Saito M, Kida Y, Nishizawa T, Arakawa S, Okabe H, Seki A, et al. Effects of 18-month treatment with bazedoxifene on enzymatic immature and mature cross-links and non-enzymatic advanced glycation end products, mineralization and trabecular microarchitecture of vertebra in ovariectomized monkeys. *Bone*. 2015;81:573-80.
- Reginster JY, Ferrari S, Hadji P. Current challenges in the treatment of osteoporosis: an opportunity for bazedoxifene. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1165-76.
- Liu GF, Wang ZQ, Liu L, Zhang BT, Miao YY, Yu SN. A network meta-analysis on the short-term efficacy and adverse events of different anti-osteoporosis drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Cell Biochem*. 2018;119:4469-81.
- Gatti D, Rossini M, Sblendorio I, Lello S. Pharmacokinetic evaluation of bazedoxifene for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9:883-92.
- Ellis AG, Reginster JY, Luo X, Cappelleri JC, Chines A, Sutradhar S, et al. Indirect comparison of bazedoxifene vs oral bisphosphonates for the prevention of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1617-26.
- Martín-Fernández M, Gómez-Chinchón M, Álvarez-Galovich L, Torrubia B, Díaz-Curiel M, Guede D, et al. Effects of long-term preventive treatment with strontium ranelate and zoledronic acid on bone quality in ovariectomized rats. *Am J Clin Exp Med*. 2016; 4:191-200.

Influencia del oxígeno a alta concentración en cámara hiperbárica sobre el metabolismo óseo

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000100005>

Salmón-González Z¹, Anchuelo J², Borregán JC³, Del Real A¹, Sañudo C¹, García Ibarbia C¹, Pérez Nuñez MI⁴, Riancho JA¹, Valero C¹

1 Servicio de Medicina Interna

2 Servicio de Oncología Radioterápica

3 Servicio de Medicina Intensiva

4 Servicio de Traumatología y Ortopedia

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Universidad de Cantabria. Santander (España)

Fecha de recepción: 08/01/2020 - Fecha de aceptación: 24/02/2020

Trabajo premiado con una beca FEIOMM de Investigación Clínica 2015

Resumen

Objetivos: Conocer las acciones del oxígeno a alta concentración en cámara hiperbárica (CH) sobre la expresión de genes relacionados con el metabolismo óseo en líneas celulares osteoblásticas y hueso trabecular humano.

Material y métodos: Se analizó la expresión diferencial de varios genes relacionados con el metabolismo óseo (SOST, RUNX2, MMP14, OPG, HIF-1 α y SIRT1) en dos líneas celulares osteoblásticas humanas (Saos y Super-Saos) y en fragmentos de hueso trabecular humano sometidos a una, tres o cinco sesiones de CH (90 minutos, oxígeno 100%; 2,3 atmósferas). En cada experimento se utilizó un control que no recibió CH.

Resultados: No encontramos diferencias significativas tras la CH en la expresión de los genes estudiados, ni en las células ni en hueso trabecular. Solo en la línea celular Super-Saos la expresión de OPG tras 5 sesiones de CH descendió 6 veces con respecto a la del grupo control ($2^{-\Delta Ct}$ de 72; $p=0,01$).

Conclusiones: El oxígeno a alta concentración en cámara hiperbárica no parece tener influencia en la expresión de genes relacionados con el metabolismo óseo.

Palabras clave: oxígeno, cámara hiperbárica, hueso, genes.

INTRODUCCIÓN

El oxígeno es necesario para la producción de energía celular y está implicado en numerosos procesos, como la activación enzimática, la señalización molecular y la regulación de la expresión de genes¹. También en la angiogénesis, el mantenimiento de las células madre hematopoyéticas y la formación ósea². De hecho, cambios en la presión parcial de oxígeno pueden influir en la función de los osteoblastos y osteoclastos³. En hipoxia desciende la formación y la mineralización del hueso, mientras que aumenta la resorción⁴⁻⁶. En sentido contrario, la hiperoxia podría tener un efecto beneficioso para el hueso. El tratamiento con oxígeno a alta concentración en cámara hiperbárica (CH) ha demostrado su utilidad en la osteomielitis y la osteonecrosis de mandíbula causada por radioterapia o por el uso de bisfosfonatos⁷⁻⁹. La CH acelera la diferenciación osteogénica de células mesenquimales y disminuye la activación de osteoclastos¹⁰⁻¹².

En este trabajo hemos querido analizar las acciones del oxígeno a alta concentración en CH sobre la expresión de genes relacionados con el metabolismo óseo en líneas celulares osteoblásticas y hueso humano^{5,6,13,14}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Líneas celulares

Se utilizaron dos líneas celulares osteoblásticas Saos-2 y Super-Saos. Saos-2, derivada de un osteosarcoma humano. Super-Saos es una línea generada en nuestro laboratorio, derivada de la anterior y con alta capacidad de expresar el gen de la esclerostina (SOST)¹⁵. Ambas líneas fueron cultivadas en frascos T25 con 5 ml de medio de cultivo DMEM (medio de cultivo Eagle modificado de Dulbecco) más 1% P/S (penicilina-estreptomycin) y 1% anfotericina B, y se guardaron en incubadora a 37°C durante una semana, cambiando el medio de cultivo cada 4 días hasta cubrir entre el 60-80% de la superficie del



Correspondencia: Carmen Valero Díaz de Lamadrid (mirvdc@humv.es)

frasco. Las placas se introdujeron en la CH (Galeazzi, Italia; 100% oxígeno; 2,4 atmósferas) durante 90 minutos por sesión recibiendo una, tres o cinco sesiones consecutivas (Figura 1). Se utilizó como grupo control la misma línea celular sometida a idénticas condiciones de cultivo, transporte y manipulación, pero sin someterse a la CH.

Fragmentos óseos

Se utilizaron fragmentos de hueso trabecular extraídos de la cabeza femoral de pacientes con cirugía de reemplazo de cadera por fractura osteoporótica. Tras la extracción, los fragmentos óseos recibieron una sola sesión de CH (Galeazzi, Italia; 100% oxígeno; 2,4 atmósferas) durante 90 minutos y posteriormente se congelaron a -70°C . Se utilizaron como controles fragmentos de hueso sometidos a las mismas condiciones de conservación, cultivo, transporte y manipulación pero sin recibir CH. Este experimento fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Cantabria. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Extracción y cuantificación de ARN

A las 24 horas de la última sesión de CH se procedió a la extracción del ARN, tanto en las líneas celulares como en el hueso. En el proceso de homogenización en líneas celulares se realizó lavado de las muestras con tampón fosfato salino (PBS) previo al uso del TRIzol[®]. En el caso de los fragmentos óseos también se empleó TRIzol[®], así como homogeneización durante 20-30 segundos hasta conseguir pulverizar la muestra, y posteriormente se centrifugó. En ambos casos se siguieron las recomendaciones del fabricante y se continuó con el proceso de separación, precipitación y resuspensión del ARN.

Se usó RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa) cuantitativa para detectar la expresión de los genes: SOST (gen de esclerostina), RUNX2 (proteína relacionada con el factor de transcripción 2), MMP14 (metaloproteína 14), HIF-1 α (factor inducible por hipoxia), SIRT1 (sirtuina1), OPG (osteoprotegerina) y RANKL (ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa-B) utilizando ensayos Taqman y siguiendo las instrucciones del fabricante. Se obtuvieron los valores del ciclo umbral (Ct) y los datos se normalizaron a la expresión de GAPDH (gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa) y TBP (proteína de unión a caja TATA) utilizando el método ΔCt . Para calcular el nivel relativo de ARNm se usó la fórmula $2^{-\Delta\text{Ct}}$, donde ΔCt es la diferencia entre la media de los Ct de los genes normalizadores y el Ct del gen de interés.

Análisis estadístico

Se utilizó test no paramétricos, el test de Wilcoxon para la comparación de medias de dos grupos emparejados. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Figura 1. Cámara hiperbárica



RESULTADOS

Efecto de CH en la expresión de ARN en la línea celular Saos-2

No hubo diferencias en la expresión de genes en la línea celular tras una, tres o cinco sesiones de CH. Las diferencias respecto al control en $2^{-\Delta\text{Ct}}$ tras 5 sesiones fueron de 0,71 para SOST ($p=0,50$), 0,89 para SIRT1 ($p=0,34$), 0,47 para MMP14 ($p=0,18$), 0,43 para HIF1 α ($p=0,18$), 0,79 para RUNX2 ($p=0,65$) y 7,91 para OPG ($p=0,40$) (Figura 2). No se detectó expresión de RANKL.

Efecto de CH en la expresión de ARN en la línea celular Super-Saos

Encontramos con respecto al control que la expresión de OPG disminuye 6 veces tras 5 sesiones de CH ($2^{-\Delta\text{Ct}}$, 72 $p=0,01$). En el resto de genes no hubo diferencias: $2^{-\Delta\text{Ct}}$, de 1,03 para SOST ($p=0,34$), 1,46 para SIRT1 ($p=0,34$), 1,77 para MMP14 ($p=0,18$), 1,08 para HIF1 α ($p=0,18$), 1,14 para RUNX2 ($p=0,18$) y 1,24 para RANKL ($p=0,31$) (Figura 3).

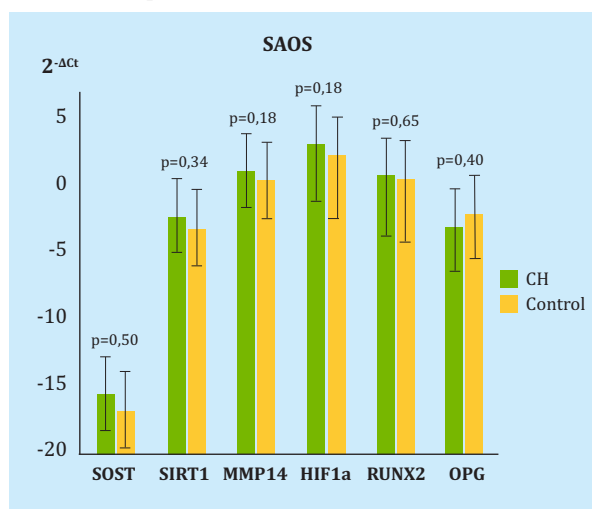
Efecto de CH en la expresión ARN en hueso trabecular

Tampoco hubo diferencias en la expresión de los genes tras CH en el hueso, solo un modesto incremento, no significativo, en la expresión de SOST con un cambio de $2^{-\Delta\text{Ct}}$ de 5,39 ($p=0,48$). En el resto de los genes las diferencias fueron de 0,92 para MMP14 ($p=0,58$), 1,28 para HIF1 α ($p=0,81$), 0,72 para RUNX2 ($p=0,24$), 1,18 para SIRT1 ($p=0,42$), 1,97 para RANKL ($p=0,91$) y 3,9 para OPG ($p=0,55$) (Figura 4).

CONCLUSIONES

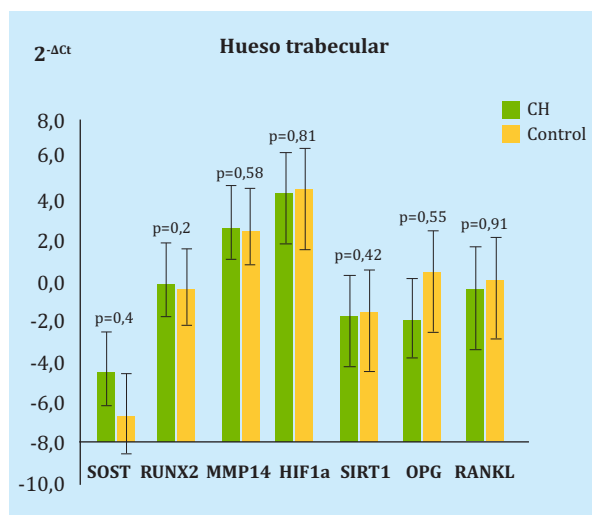
Se cree que la hiperoxia podría ser beneficiosa para el hueso aumentando la proliferación y diferenciación de los osteoblastos¹⁶. Al Hadi y cols.⁶ describieron un aumento en la expresión de colágeno tipo I y ARNm de Runx-2 en líneas celulares de osteoblastos (Saos-2) sometidas a CH durante 14 días (2,4 ATA, 97% O₂, 90 min/día). La CH aumentó también la proliferación y diferenciación de osteoblastos en hueso alveolar humano¹⁷. La hiperoxia además parece disminuir la resorción ósea. El tratamiento en CH (100% O₂,

Figura 2. Diferencia en la expresión de genes a estudio y los housekeeping en la línea celular SAOS tras 5 sesiones de cámara hiperbárica



CH: grupo celular sometido a cámara hiperbárica; SOST: esclerostina; SIRT1: sirtuina1; MMP14: metaloproteínasa 14; HIF-1α: factor inducible por hipoxia 1α; RUNX2: proteína relacionada con el factor de transcripción 2; OPG: osteoprotegerina.

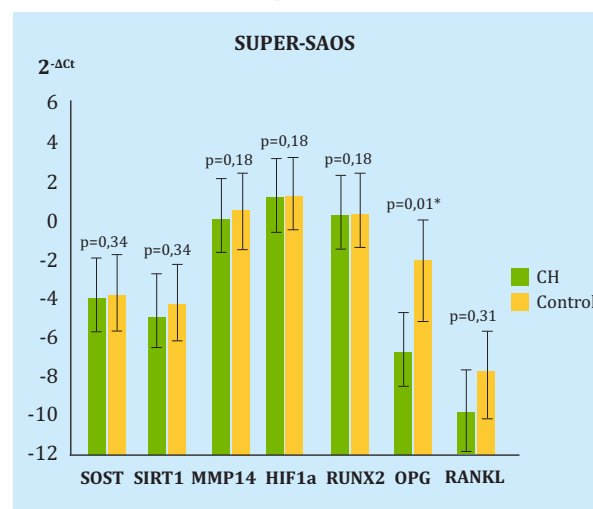
Figura 4. Diferencia en la expresión de genes a estudio y los housekeeping en hueso tras una única sesión de cámara hiperbárica



CH: grupo celular sometido a cámara hiperbárica; SOST: esclerostina; SIRT1: sirtuina1; MMP14: metaloproteínasa 14; HIF-1α: factor inducible por hipoxia 1α; RUNX2: proteína relacionada con el factor de transcripción 2; OPG: osteoprotegerina.

2,4 ATA) redujo la expresión de RANK, NFATc1 y Dc-STAMP en el suero de pacientes y reguló también la expresión del factor inducible en hipoxia (HIF-1α)¹⁸. Otras acciones descritas del oxígeno a alta concentración (O₂ 100%, 2,4 ATA) son la mejora en la angiogénesis, el aumento de la vascularización en aspirado de cresta ilíaca de ratones¹⁹, mayor proliferación celular²⁰ o aceleración en la curación de fracturas abiertas de fémur en animales de experimentación²¹. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos se han realizado en modelos animales, siendo escasos los estudios en humanos. En pacientes con necrosis avascular de

Figura 3. Diferencia en la expresión de genes a estudio y los housekeeping en la línea celular Super-SAOS tras 5 sesiones de cámara hiperbárica



CH: grupo celular sometido a cámara hiperbárica; SOST: esclerostina; SIRT1: sirtuina1; MMP14: metaloproteínasa 14; HIF-1α: factor inducible por hipoxia 1α; RUNX2: proteína relacionada con el factor de transcripción 2; OPG: osteoprotegerina.

la cabeza femoral aumentaron los niveles séricos de OPG tras la CH (5,61±1,99 pmol/L basal, 7,90±1,9 pmol/L tras 15 sesiones, 8,97±2,07 pmol/L tras 30 sesiones; p<0,05), sin producirse cambios en los niveles de RANKL²². Tras la CH (2,5 ATA, 100% O₂ durante 90 min/día) mejoró también la diferenciación osteogénica de células mesenquimales de la médula ósea en los pacientes tratados, con una regulación ascendente en Wnt3a, b-catenina y Runx2 y descendente de GSK-3b, en comparación con los aquellos que no la recibieron¹². Estos mismos autores describieron también un aumento de la proteína morfogenética ósea (BMP2) y de Osterix en los enfermos tratados¹².

En nuestro estudio no encontramos que el oxígeno a alta concentración en CH influya en la expresión de diferentes genes relacionados con el metabolismo óseo (SOST, SIRT1, MMP14, HIF1α, RUNX2, OPG y RANKL). Sin embargo, queremos destacar que encontramos una ligera tendencia, no significativa, al incremento en la expresión de SOST en el hueso sometido al tratamiento. Sabemos que la tensión de oxígeno influye en la regulación de SOST y que en hipoxia (tensión de oxígeno al 1%) osteoblastos y osteocitos expresan niveles bajos de SOST y esclerostina²³, quizás esto es debido a una menor expresión de prolil-hidroxilasa (PHD2) ya que se ha visto que la delección de PHD2 en osteocitos origina una menor producción de esclerostina dependiente de SIRT1¹⁴. Esta vía podría ayudar a comprender mejor el mecanismo fisiopatológico a través del cual, y en sentido contrario, un entorno rico en oxígeno podría aumentar la expresión de SOST y esclerostina. De hecho, nuestro grupo ha encontrado un aumento del 25% en los niveles de esclerostina en el suero de 12 pacientes sometidos al tratamiento en CH. Sin embargo, otros trabajos son contradictorios¹³.

En conclusión, no parece que la hiperoxia en CH influya en la expresión de genes relacionados con el metabolismo óseo, aunque consideramos que se necesitan más estudios que profundicen en el conocimiento de las acciones del oxígeno en el hueso.



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

Bibliografía

1. Johnson RW, Sowder ME, Giaccia AJ. Hypoxia and bone metastatic disease. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2017;15(4):231-8.
2. Parmar K, Mauch P, Vergilio J-A, Sackstein R, Down JD. Distribution of hematopoietic stem cells in the bone marrow according to regional hypoxia. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(13):5431-6.
3. Kusumbe AP, Ramasamy SK, Adams RH. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone. *Nature*. 2014;507(7492):323-8.
4. Arnett TR. Acidosis, hypoxia and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503(1):103-9.
5. Utting JC, Flanagan AM, Brandao-Burch A, Orriss IR, Arnett TR. Hypoxia stimulates osteoclast formation from human peripheral blood. *Cell Biochem Funct*. 2010;28(5):374-80.
6. Al Hadi H, Smerdon GR, Fox SW. Hyperbaric oxygen therapy accelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation. *J Dent*. 2015;43(3):382-8.
7. Ceponis P, Keilman C, Guerry C, Freiburger JJ. Hyperbaric oxygen therapy and osteonecrosis. *Oral Diseases*. 2017;23(2):141-51.
8. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD012432.
9. Eltorai I, Hart GB, Strauss MB. Osteomyelitis in the spinal cord injured: A review and a preliminary report on the use of hyperbaric oxygen therapy. *Paraplegia*. 1984;22(1):17-24.
10. Al Hadi H, Smerdon GR, Fox SW. Hyperbaric oxygen therapy suppresses osteoclast formation and bone resorption. *J Orthop Res*. 2013;31(11):1839-44.
11. Lin S-S, Ueng SW, Niu C-C, Yuan L-J, Yang C-Y, Chen W-J, et al. Effects of hyperbaric oxygen on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):56.
12. Lin S-S, Ueng SWN, Niu C-C, Yuan L-J, Yang C-Y, Chen W-J, et al. Hyperbaric oxygen promotes osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells by regulating Wnt3a/ β -catenin signaling--an in vitro and in vivo study. *Stem Cell Res*. 2014;12(1):260-74.
13. Fujiwara M, Kubota T, Wang W, Ohata Y, Miura K, Kitaoka T, et al. Successful induction of sclerostin in human-derived fibroblasts by 4 transcription factors and its regulation by parathyroid hormone, hypoxia, and prostaglandin E2. *Bone*. 2016;85:91-8.
14. Stegen S, Stockmans I, Moermans K, Thienpont B, Maxwell PH, Carmeliet P, et al. Osteocytic oxygen sensing controls bone mass through epigenetic regulation of sclerostin. *Nat Commun*. 2018;9(1):2557.
15. Pérez-Campo FM, Sañudo C, Delgado-Calle J, Arozamena J, Zarrabeitia MT, Riancho JA. A sclerostin super-producer cell line derived from the human cell line SaOS-2: a new tool for the study of the molecular mechanisms driving sclerostin expression. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(2):194-9.
16. Chang H, Oh S-E, Oh S, Hu K-S, Kim S. Four-week histologic evaluation of grafted calvarial defects with adjunctive hyperbaric oxygen therapy in rats. *J Periodontal Implant Sci*. 2016;46(4):244-53.
17. Wu D, Malda J, Crawford R, Xiao Y. Effects of hyperbaric oxygen on proliferation and differentiation of osteoblasts from human alveolar bone. *Connect Tissue Res*. 2007;48(4):206-13.
18. Hadi H Al, Smerdon G, Fox SW. Osteoclastic resorptive capacity is suppressed in patients receiving hyperbaric oxygen therapy. *Acta Orthop*. 2015;86(2):264-9.
19. Grassmann JP, Schnependahl J, Sager M, Hakimi AR, Herten M, Loegters TT, et al. The effect of bone marrow concentrate and hyperbaric oxygen therapy on bone repair. *J Mater Sci Mater Med*. 2015;26(1):5331.
20. Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, Kashif A, Liu Z-J, Ylä-Herttua S, et al. Hyperbaric oxygen therapy activates hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which contributes to improved wound healing in diabetic mice. *Wound Repair Regen*. 2015;23(1):98-103.
21. Kawada S, Wada E, Matsuda R, Ishii N. Hyperbaric hyperoxia accelerates fracture healing in mice. *PLoS One*. 2013;8(8):e72603.
22. Vezzani G, Quartesan S, Cancellara P, Camporesi E, Mangar D, Bernasek T, et al. Hyperbaric oxygen therapy modulates serum OPG/RANKL in femoral head necrosis patients. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017;32(1):707-11.
23. Genetos DC, Toupadakis CA, Raheja LF, Wong A, Papanicolaou SE, Fyhrie DP, et al. Hypoxia decreases sclerostin expression and increases Wnt signaling in osteoblasts. *J Cell Biochem*. 2010;110(2):457-67.

Valoración de la densidad de masa ósea en la indicación quirúrgica. Nueva herramienta

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000100006>

Roca Ruiz LJ¹, González López MC²

¹ Unidad de Hombro

² Unidad de Traumatología adscrita a la Unidad de Hombro

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

La fractura de húmero proximal representa del 5 al 8% de todas las fracturas, siendo el doble de frecuente en mujeres que en hombres. Estas fracturas se producen mayoritariamente en pacientes con fragilidad ósea, estando entre las más frecuentes junto con la fractura de cadera y de radio distal en pacientes mayores de 65 años¹⁻⁴; esto supone un reto multidisciplinar. Desde que las fracturas de húmero proximal se han considerado fracturas por fragilidad, el papel de la densidad mineral ósea general y local está ganando cada vez más interés en la literatura⁵⁻⁸.

La influencia de la densidad mineral ósea local en el resultado funcional del tratamiento de las fracturas de húmero proximal es controvertida, y clásicamente no se ha abordado lo suficiente en la literatura. Sin embargo, los estudios más recientes demuestran que la osteoporosis puede afectar negativamente al tratamiento quirúrgico y la consolidación posterior de las fracturas del húmero proximal. Es por ello que la calidad ósea debe ser parte de la evaluación preoperatoria^{6,9}.

La determinación del grosor cortical como predictor de mineralización del esqueleto se informó por primera vez en 1960 por Barnett y Nordin¹⁰. Desde entonces, las mediciones del grosor cortical de la diáfisis femoral y los metacarpianos se han utilizado ampliamente para estimar los cambios osteoporóticos en el hueso. Sin embargo, se ha demostrado que el grosor cortical del húmero distal es un predictor aún más confiable para detectar osteoporosis generalizada que el de la cortical femoral o la de los metacarpianos¹¹.

El uso de una medición simple que permita determinar la calidad ósea del húmero proximal podría ayudar en la toma de decisiones quirúrgicas, permitiendo realizar la indicación de la técnica más adecuada. Por ejemplo, puede ser posible predecir la seguridad de la fijación del tornillo en el hueso¹¹.

La medición propuesta por Tingart¹¹ es el método más frecuentemente utilizado para medir la calidad ósea en las radiografías AP del hombro. Sin embargo, en los pacientes que presentan fractura proximal de húmero, los puntos de referencia requeridos para la medición de Tingart a menudo están involucrados en la fractura. Además, se precisa corregir los errores de medición por la magnificación de las radiografías, y no siempre existe una referencia para realizarla.

Recientemente, está ganando relevancia en la literatura otro índice que relaciona el grosor de las corticales con la calidad ósea: el índice de la tuberosidad deltoidea (*deltoid tuberosity index*, DTI). Las mediciones necesarias para el mismo se realizan inmediatamente por encima del extremo superior de la tuberosidad deltoidea. A dicho nivel, los bordes corticales exteriores se vuelven paralelos; el DTI es igual a la relación entre el diámetro cortical externo y el diámetro endostal interno. Cuando esta relación tiene un valor inferior a 1,4, existirá una baja densidad mineral ósea en el húmero proximal⁹.

A diferencia de lo que ocurre con el índice de Tingart, la localización de las mediciones precisas para el cálculo del DTI están alejadas de las líneas de fractura. Además, la tuberosidad deltoidea generalmente aparece bien definida en las radiografías AP, posiblemente debido a la posición antiálgica que normalmente se adopta, con el brazo en rotación interna⁹.

En su estudio, Spross y cols.⁹ encuentran que la correlación existente entre las mediciones radiográficas y la densidad mineral ósea local fueron fuertes para el DTI y moderadas para la medición de Tingart. Igualmente, la reproducibilidad interobservador fue mayor en el DTI.

Por todo lo expuesto anteriormente, consideramos que el DTI es una herramienta fiable, simple y aplicable para evaluar la calidad ósea local en el húmero proximal. Además, su uso presenta una mejor aplicabilidad clínica en pacientes con fracturas de húmero proximal que el índice de Tingart, ya que, en ocasiones, las líneas de fractura alcanzan los puntos de referencia de dicha medición.

De esta manera, Spross y cols.¹² han generado un algoritmo integral como guía de tratamiento para la FHP, donde se priorizan las demandas y la biología del paciente, siendo una herramienta útil para la toma de decisiones, consiguiendo poca tasa de complicaciones y revisiones.

En virtud de todo ello, creemos que una valoración integral del paciente, con sus distintas facetas, ponderando en su justa medida cada una de ellas, nos aproximará a la realidad; de ahí que la consideración de esta visión global del paciente, no limitándonos única y exclusivamente a la fractura, marcará la diferencia entre ser buenos o llegar a ser excelentes.



Bibliografía

1. Fjalestad T, Iversen P, Hole MØ, Smedsrud M, Madsen JE. Clinical investigation for displaced proximal humeral fractures in the elderly: a randomized study of two surgical treatments: reverse total prosthetic replacement versus angular stable plate Philos (The DELPHI-trial). *BMC Musculoskeletal Disord.* 2014;15:323.
2. Court Brown CM, McQueen MM. The relationship between fractures and increasing age with reference to the proximal humerus. *Curr Orthop.* 2002;16:213-22.
3. Bengner U, Johnell O, Redlund-Johnell I. Changes in the incidence of fracture of the upper end of the humerus during a 30 year period: a study of 2125 fractures. *Clin Orthop.* 1988;231:179-82.
4. Mather J, MacDermid JC, Faber KJ, Athwal GS. Proximal humerus cortical bone thickness correlates with bone mineral density and can clinically rule out osteoporosis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013;22(6):732-8.
5. Jung SW, Shim SB, Kim HM, Lee JH, Lim HS. Factors that influence reduction loss in proximal humerus fracture surgery. *J Orthop Trauma.* 2015;29:276-82.
6. Hertel RW. Fractures of the proximal humerus in osteoporotic bone. *Osteoporos Int.* 2005;16(Suppl. 2):S65-72.
7. Nho SJ, Brophy RH, Barker JU, Cornell CN, MacGillivray JD. Management of proximal humeral fractures based on current literature. *J Bone Joint Surg.* 2007;89:44-58.
8. Mazzucchelli RA, Enny K, Zdravkovic V, Erhardt JB, Jost B, Spross C. The influence of local bone quality on fracture pattern in proximal humerus fractures. *Injury.* 2018;49:2:359-63.
9. Spross C, Kaestle N, Benninger E, Fornaro J, Erhardt J, Zdravkovic V, et al. Deltoid Tuberosity Index: a simple radiographic tool to assess local bone quality in proximal humerus fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473:3038-45.
10. Barnett E, Nordin BEC. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol.* 1960;11:166-9.
11. Tingart MJ, Apreleva M, von Stechow D, Zurakowski D, Warner JJ. The cortical thickness of the proximal humeral diaphysis predicts bone mineral density of the proximal humerus. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(4):611-7.
12. Spross C, Meester J, Mazzucchelli RA, Puskás GJ, Zdravkovic V, Jost B. Evidence-based algorithm to treat patients with proximal humerus fractures-a prospective study with early clinical and overall performance results. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019;28(6):1022-32.

