

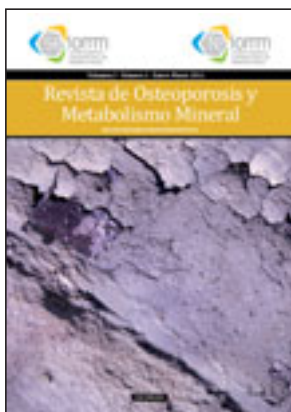
Volumen 3 · Número 1 · Enero-Marzo 2011

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.org



ISSN 1889-836X



Director
Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe
M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Presidente
Javier del Pino Montes

Vicepresidente
Josep Blanch Rubio

Secretaria
M^a Jesús Moro Álvarez

Tesorera
Carmen Valero Díaz de Lamadrid

Avda. Capitán Haya, 60 (1^a planta)
28020 Madrid

Tel: +34-917499512

Fax: +34-915708911

e-mail: seiommm@seiommm.org

<http://www.seiommm.org>

Edición



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

Tel./Fax 915 537 462

e-mail: ediciones@ibanezyplaza.com

<http://www.ibanezyplaza.com>

Maquetación

Concha García García

Traducción inglés

Andrew Stephens

Impresión

Imprenta Narcea

Soporte Válido

32/09-R-CM

Depósito Legal

AS-4777-09

ISSN 1889-836X

© Copyright SEIOMM

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

SUMARIO

Vol. 3 N^o 1 Enero-Marzo 2011

5 EDITORIAL

Osteonecrosis de los maxilares: nuevas evidencias sobre su etiopatogenia

Sosa Henríquez M, Vicente Barrero M, Bocanegra Pérez S

9 ORIGINALES

Cambios en la microarquitectura ósea en la artritis reumatoide. Estudio mediante microCT

García Miguel J, Wright A, Pérez-Edo L, Blanch J, Carbonell J, Wehrli F

21 Evaluación de la eficiencia de risedronato 75 mg frente a alendronato genérico 70 mg, en mujeres con osteoporosis postmenopáutica y fractura vertebral previa en España

Oyágüez Martín I, Gómez Alonso C, Marqués de Torres M, García Coscolín T, Betegón Nicolás L, Casado Gómez MA

31 NOTA CLÍNICA

Estudio preliminar sobre osteoblastos en sangre periférica en la población infantil y adolescente

Giner M, Montoya MJ, Vázquez MA, Miranda M, Pérez-Cano R

35 REVISIONES

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

García Arias M, Torrijos Eslava A

41 Dislipemia y metabolismo óseo. ¿Un vínculo común de la osteoporosis y la aterosclerosis?

Yezerka I, Hernández Hernández JL, Olmos Martínez JM, González Macías J

53 DOCUMENTO ESPECIAL

Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D

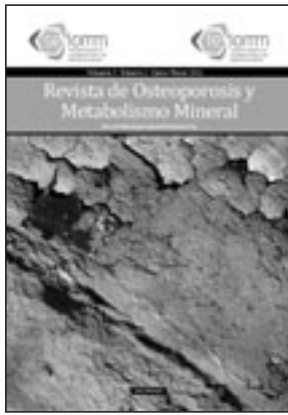
Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines

Envío de originales:

revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com

Versión on-line:

<http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>



Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín
 Javier Alegre López
 María José Américo García
 Abdón Arbelo Rodríguez
 Miguel Arias Paciencia
 Emilia Aznar Villacampa
 Chesús Beltrán Audera
 Pere Benito Ruiz
 Santiago Benito Urbina
 Miguel Bernard Pineda
 Pedro Betancor León
 Josep Blanch i Rubió
 José Antonio Blázquez Cabrera
 José Ramón Caeiro Rey
 Javier Calvo Catalá
 M^a Jesús Cancelo Hidalgo
 Jorge Cannata Andía
 Antonio Cano Sánchez
 Cristina Carbonell Abella
 Jordi Carbonell Abelló
 Pedro Carpintero Benítez
 Enrique Casado Burgos
 Santos Castañeda Sanz
 Fidencio Cons Molina
 Sonia Dapia Robleda
 Manuel Díaz Curiel
 Bernardino Díaz López
 Adolfo Díez Pérez
 Casimira Domínguez Cabrera
 Anna Enjuanes Guardiola
 Pedro Esbrit Argüelles
 Fernando Escobar Jiménez
 Jordi Farrerons Minguella
 José Filgueira Rubio
 Jordi Fiter Areste
 Juan José García Borrás
 Sergio García Pérez
 Juan Alberto García Vadillo
 Eduardo Girona Quesada
 Carlos Gómez Alonso
 M^a Jesús Gómez de Tejada Romero
 Jesús González Macías
 Emilio González Reimers
 Jenaro Graña Gil
 Silvana di Gregorio
 Daniel Grinberg Vaisman

Nuria Guañabens Gay
 Roberto Güerri Fernández
 Federico Hawkins Carranza
 Diego Hernández Hernández
 José Luis Hernández Hernández
 Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca
 Esteban Jódar Gimeno
 Fernando Lecanda Cordero
 Pau Lluch Mezquida
 José Andrés López-Herce Cid
 Carlos Lozano Tonkin
 M^a Luisa Mariñoso Barba
 Guillermo Martínez Díaz-Guerra
 María Elena Martínez Rodríguez
 Julio Medina Luezas
 Leonardo Mellivobsky Saldier
 Manuel Mesa Ramos
 Pedro Mezquita Raya
 Ana Monegal Brancos
 Josefa Montoya García
 María Jesús Moro Álvarez
 Manuel Muñoz Torres
 Laura Navarro Casado
 Manuel Naves García
 José Luis Neyro Bilbao
 Xavier Nogués i Solán
 Joan Miquel Nolla Solé
 José Antonio Olmos Martínez
 Norberto Ortego Centeno
 Santiago Palacios Gil-Antuñano
 Esteban Pérez Alonso
 Ramón Pérez Cano
 José Luis Pérez Castrillón
 Luis Pérez Edo
 Pilar Peris Bernal
 Concepción de la Piedra Gordo
 Javier del Pino Montes
 José Manuel Quesada Gómez
 Enrique Raya Álvarez
 Rebeca Reyes García
 José Antonio Riancho Moral
 Luis de Rio Barquero
 Luis Rodríguez Arboleya
 Minerva Rodríguez García
 Antonia Rodríguez Hernández
 Manuel Rodríguez Pérez
 Montaña Román García
 Inmaculada Ros Villamajó
 Rafael Sánchez Borrego
 Armando Torres Ramírez
 Antonio Torrijos Eslava
 Carmen Valdés y Llorca
 Carmen Valero Díaz de Lamadrid
 Ana Weruaga Rey
 Jaime Zubieta Tabernero

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saavedra Santana
 José María Limiñana Cañal

Fe de erratas

Vol. 2 N^o 2, Originales: "Vertebroplastia y cifoplastia como tratamiento de las fracturas vertebrales osteoporóticas". El apellido correcto es **Riancho Moral JA**, no Riancho del Corral JA como se publicó por error.

5 EDITORIAL

Maxillary osteonecrosis: new evidence regarding its etiopathogeny
 Sosa Henríquez M, Vicente Barrero M, Bocanegra Pérez S

9 ORIGINAL ARTICLES

Changes in bone microarchitecture in rheumatoid arthritis. Study using microCT

García Miguel J, Wright A, Pérez-Edo L, Blanch J, Carbonell J, Wehrli F

21 Evaluation of the risedronate efficiency 75 mgs versus generic alendronate 70 mgs, in women with post-menopausal osteoporosis and previous vertebral fractures in Spain

Oyágüez Martín I, Gómez Alonso C, Marqués de Torres M, García Coscolín T, Betegón Nicolás L, Casado Gómez MA

31 CLINICAL NOTE

Preliminary study of osteoblasts in peripheral blood in the population of infants and adolescents

Giner M, Montoya MJ, Vázquez MA, Miranda M, Pérez-Cano R

35 REVIEWS

Treatment of Paget's disease of bone

García Arias M, Torrijos Eslava A

41 Dyslipidemia and bone metabolism. A common bond of the osteoporosis and the atherosclerosis?

Yezerka I, Hernández Hernández JL, Olmos Martínez JM, González Macías J

53 SPECIAL DOCUMENT

Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D

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

Osteonecrosis de los maxilares: nuevas evidencias sobre su etiopatogenia

Sosa Henríquez M¹, Vicente Barrero M², Bocanegra Pérez S²

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria- Grupo de investigación en osteoporosis y metabolismo mineral

2 Hospital Universitario Insular - Servicio de Cirugía Maxilofacial - Las Palmas de Gran Canaria

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria
Correo electrónico: msosa@ono.com

Fecha de recepción: 28/10/2010

Fecha de aceptación: 31/10/2010

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) es una enfermedad que ha aparecido recientemente como una complicación grave del tratamiento de los pacientes que sufren neoplasias y otra enfermedades crónicas. La ONM se ha asociado al uso de bifosfonatos potentes, por lo que muchos autores la han denominado osteonecrosis de mandíbula secundaria a bifosfonatos¹⁻⁵.

Se trata de una enfermedad relativamente nueva, por lo que aún no existe acuerdo unánime sobre muchos de sus aspectos. Para empezar, no existe una definición clara y universalmente aceptada de la ONM. Un panel de expertos de la Sociedad Americana para la Investigación del Hueso y Mineral (ASBMR)², recomendó recientemente utilizar la definición de “un área de hueso expuesta que persiste durante más de 8 semanas en ausencia de irradiación previa y/o metástasis en la mandíbula”. La Academia Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales publicó una definición similar: un paciente puede tener ONM si cumple estos 3 requisitos: 1) uso actual o previo de bifosfonatos, 2) presencia de hueso expuesto o necrótico en la región maxilofacial que persiste durante un mínimo de 8 semanas, y 3) ausencia de radioterapia maxilar. Llegados a este punto, debemos insistir en que el nombre correcto de la enfermedad es osteonecrosis de maxilares y no osteonecrosis de mandíbula, dado que con frecuencia también puede existir afectación del maxilar superior⁶.

Existía el pensamiento generalizado de que la ONM estaba directamente relacionada con el uso

de bifosfonatos, sobre todo con los más potentes o con aquéllos utilizados por vía intravenosa, como el ácido zoledrónico o el pamidronato. Por ello, algunos autores de prestigio como Reid han descrito a la ONM como “una complicación del uso a dosis elevadas de bifosfonatos, que se caracteriza por la aparición de hueso expuesto en la cavidad oral”⁷.

La patogenia de la ONM es desconocida hasta el momento por lo que se han desarrollado diversas teorías al respecto^{1,6,8,9}. Dado que no se ha podido identificar una única causa, muchos autores implican a varios factores etiopatogénicos, algunos de los cuales podrían actuar conjuntamente. De una manera u otra, los bifosfonatos han estado siempre presentes en todas las teorías etiopatogénicas. Por ejemplo, una de ellas se basa en la toxicidad ósea del bifosfonato, según la cual dicho fármaco se acumularía en el hueso en concentraciones suficientes para ser directamente tóxico para el epitelio oral¹. Esto produciría una insuficiente cicatrización de las lesiones de los tejidos blandos, como las que se observan en los procedimientos dentales invasivos o por traumas producidos por prótesis mal adaptadas, que conducirían a una infección secundaria del hueso subyacente¹⁰. Sin embargo, en contra de esta teoría tenemos el hecho de que sólo se afectan los maxilares, y no otros huesos, donde los bifosfonatos actúan igualmente. Otra teoría, ligeramente diferente, es la de que los bifosfonatos se acumulan en el hueso alveolar, tanto en el maxilar superior como en la mandíbula, produciendo toxicidad alrededor de los tejidos blandos en lugar del hueso⁷.

Sin embargo, en contra de la teoría de que los bifosfonatos son la causa de la ONM tenemos, en primer lugar, el hecho de que hasta el 25% de los casos de ONM se han descrito en pacientes que no recibían este fármaco^{6,8,10-14}. En segundo lugar, que se han descrito muchos otros factores de riesgo para esta enfermedad, como la diabetes mellitus, la toma de corticoides, el tratamiento inmunosupresor y la artritis reumatoide, por solo nombrar a algunos^{6,11,15,16}. Estos factores etiopatogénicos no son mutuamente excluyentes. De hecho, es posible que la ONM pueda ser una enfermedad de etiopatogenia multifactorial. Por otra parte, debe también tenerse en cuenta que hasta en el 70% de los casos, ha habido una intervención dental, como extracción de dientes, implantes, etc.^{3-6,8,10,14,16}.

Y por último, la ONM se ha descrito en pacientes que reciben denosumab, un anticuerpo monoclonal contra la proteína RANKL, en 2 estudios realizados en pacientes afectados de cáncer y que recibieron éste fármaco o ácido zoledrónico de forma aleatorizada. En el primer informe, la prevalencia de ONM fue del 1,1% en los pacientes que recibían denosumab y del 1,3% en los que recibieron ácido zoledrónico¹⁷. En otro estudio, la prevalencia de ONM fue del 2% en los que recibieron denosumab y del 1,4% en los que recibieron ácido zoledrónico¹⁸.

En conclusión, las nuevas descripciones de ONM en pacientes que reciben denosumab nos deben conducir a replantearnos la etiopatogenia de la ONM. Quizá esta enfermedad esté causada por un exceso de supresión del remodelado óseo en pacientes con neoplasias, en los que la dosis utilizada de estos fármacos antirresortivos excede en mucho la recomendada para la osteoporosis.

Bibliografía

- Bartl R MG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a pathophysiologic approach. *Bone* 2008;42(Suppl 1):76.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
- V Broumand RM. Risk factors, recognition, prevention, treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:96.
- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, E JG, et al. Osteonecrosis de los maxilares. Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;1:41-52.
- Reid IR BM, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
- Reid I. Pathogenesis of osteonecrosis of the Jaw. *IBMS Bonekey* 2008;2:69-77.
- Bagán J, Blade J, Cozar J, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:279-83.
- Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009;44:4-10.
- Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:97-101.
- Marx RE, Cillo JE, Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-410.
- Cartos VM ZS, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008;139:23-30.
- Woo S-B, Hellstein JW, JR K. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
- Kamaishi M RE, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1172-75.
- Reid IR, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009;38:107.
- Henry D, von Moos R, Vadhan-Raj. A double-blind, randomized study of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. (Abstract). *Europ J Cancer Suppl.* 2009;7(3):15th Congress of the European CanCer Organization (ECCO) and the 34th European Society for Medical Oncology (th ESMO) Multidisciplinary Congress: Abstract 20LBA. Presented September 1, 2009. Disponible en: http://ex2.excerptamedica.com/CIW-09ecco/index.cfm?fuseaction=CIS2&hoofdnav=Abstracts&content=abs.details&what=FREE%20TEXT&searchtext=denosumab&topicselected=*&selection=ABSTRACT&qryStartRowDetail=1. pag 11.
- Stopeck A, Body J, Fujiwara Yea. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study. *Europ J Cancer Suppl.* 2009;7(3): (Abstract) 15th Congress of the European CanCer Organization (ECCO) and the 34th European Society for Medical Oncology (th ESMO) Multidisciplinary Congress: Abstract 20LBA. Presented September 1, 2009. Disponible en: http://ex2.excerptamedica.com/CIW-09ecco/index.cfm?fuseaction=CIS2&hoofdnav=Abstracts&content=abs.details&what=FREE%20TEXT&searchtext=denosumab&topicselected=*&selection=ABSTRACT&qryStartRowDetail=2. pag 7.

García Miguel J¹, Wright A³, Pérez-Edo L², Blanch J², Carbonell J², Wehrli F³

1 Servicio de Reumatología - Hospital Universitari Sagrat Cor de Barcelona

2 Servicio de Reumatología - Hospital del Mar de Barcelona - IMAS

3 Laboratory for Structural NMR Imaging - University Hospital of Pennsylvania - Philadelphia

Cambios en la microarquitectura ósea en la artritis reumatoide. Estudio mediante microCT

Correspondencia: Javier García-Miguel - Unidad de Reumatología - Hospital Universitari Sagrat Cor - Londres, 28 - 08029 Barcelona

Correo electrónico: jgarcia_md@hotmail.com

Fecha de recepción: 15/02/2010

Fecha de aceptación: 16/06/2010

Resumen

Introducción: El objetivo de este estudio es analizar la microarquitectura ósea en la artritis reumatoide (AR) en una serie de biopsias de cresta ilíaca ósea previamente realizadas en pacientes sin tratamiento previo con glucocorticoides, utilizando análisis mediante microCT.

Material y método: Se obtuvieron 14 especímenes óseos extraídos de la cresta ilíaca de pacientes con AR sin tratamiento previo con glucocorticoides. Ninguno de ellos estaba diagnosticado de enfermedades o tomaba medicaciones que pudieran comprometer al metabolismo mineral óseo. Se les realizó una historia clínica completa y análisis sanguíneo, incluyendo el factor reumatoide. Los especímenes fueron incluidos en metil-metacrilato y estudiados con un scanner microCT *eXplorer Locus* SP. Los parámetros de adquisición fueron: 80 kVp/80 μ A, grosor del filtro de aluminio: 10⁻³ pulgadas, FOV \approx 2x2 cm, modo de adquisición de 360°, 720 *views*, 4 *frame averages/view*, tiempo de exposición 1.700 ms, *voxel resolution*: 28 μ m. Se seleccionó una Región de Interés (ROI) mediante interpolación, evitando el hueso cortical. Se utilizó un proceso automático de segmentación (*thresholding*) para diferenciar y segmentar el tejido óseo del hematopoyético. Los parámetros microarquitecturales se generaron automáticamente por ordenador utilizando algoritmos *parallel-plate*. Los resultados fueron comparados con 14 especímenes procedentes de controles sanos de similar edad y sexo utilizando *t* de *Student* para muestras no pareadas. La significancia estadística se fijó en $p < 0,05$.

Resultados: La fracción de volumen óseo (BV/TV) fue significativamente menor en los pacientes con AR que en los controles sanos ($p < 0,05$). El grosor trabecular (Tb.Th) fue mayor en los controles. La separación trabecular (Tb.Sp) fue mayor en los especímenes con AR ($p < 0,05$). La conectividad trabecular (Tb.N) fue significativamente mayor en los especímenes control ($p < 0,05$).

Conclusiones: Los pacientes con AR tienen una peor calidad ósea trabecular y una baja conectividad trabecular. El escáner microCT es una herramienta rápida y potente para el estudio de la microestructura trabecular.

Palabras clave: Artritis reumatoide, Microarquitectura, Hueso, Tomografía computadorizada.

Changes in bone microarchitecture in rheumatoid arthritis. Study using microCT

Summary

Introduction: The objective of this study is to analyse the bone microarchitecture in rheumatoid arthritis (RA) in a series of biopsies of the iliac crest carried out previously in patients not having had earlier treatment with glucocorticoids, using microCT analysis.

Material and method: 14 bone specimens were obtained, taken from the iliac crest of patients with RA with no previous treatment with glucocorticoids. None of these patients was diagnosed with a disease or was taking medicines which could compromise bone mineral metabolism. A complete clinical history was taken, and a blood analysis carried out, including the rheumatoid factor. The specimens were embedded in methyl-methacrylate and studied with a microCT eXplorer Locus SP scanner. The acquisition parameters were: 80 kVp/80 μ A, thickness of aluminium filter: 10^{-3} inches, FOV \approx 2x2 cm, mode of acquisition of 360°, 720 views, 4 frame averages/view, exposure time 1.700 ms, voxel resolution: 28 μ m. A region of interest (ROI) was selected by means of interpolation, avoiding cortical bone. An automatic segmentation process (thresholding) was used to differentiate and segment the hematopoietic bone tissue. The microarchitectural parameters were generated automatically by computer using parallel-plate algorithms. The results were compared with 14 specimens from healthy controls of similar age and sex using Student's test for unpaired samples. The statistical significance was $p < 0.05$.

Results: The fraction of bone volume (BV/TV) was significantly lower in those patients with RA than in the healthy controls ($p < 0.05$). The trabecular thickness (Tb.Th) was higher in the controls. The trabecular separation (Tb.Sp) was higher in those specimens with RA ($p < 0.05$). The trabecular connectivity (Tb.N) was significantly greater in the control specimens ($p < 0.05$).

Conclusions: The patients with RA have worse trabecular bone quality and low trabecular connectivity. The microCT scanner is a quick and powerful tool for the study of trabecular microstructure.

Key words: *Rheumatoid arthritis, Microarquitecture, Bone, Computed Tomography.*

Introducción

La osteoporosis es un problema de salud a nivel mundial¹. Ha sido definida por el *National Institutes of Health* como una "enfermedad caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que conduce a un aumento de la fragilidad del hueso y a un consiguiente aumento del riesgo de fractura"². Es por ello que alteraciones en el hueso trabecular no sólo se caracterizan por reducciones de la densidad mineral ósea (DMO), sino también por cambios en la calidad ósea, término que engloba a la microarquitectura, el recambio óseo, las microfracturas y la mineralización ósea³.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria de origen autoinmune y etiología desconocida que ataca principalmente la sinovial articular produciendo artritis. En los pacientes con AR se han descrito disminuciones de la DMO en dos formas: osteoporosis yuxta-articular (uno de los hallazgos más tempranos) y osteoporosis generalizada, en localizaciones a distancia de las articulaciones inflamadas. Hasta la fecha se han descrito diferentes series de pacientes con AR con una gran prevalencia de osteoporosis generalizada^{4-13,34}, así como un incremento en el riesgo de fractura¹⁴⁻¹⁶. Los factores más determinantes en la pérdida de hueso en estos pacientes

parecen ser la reducción de la actividad física en los estadios más avanzados de la enfermedad^{10,11,17}, así como el tratamiento con glucocorticoides de forma crónica^{7-9,18,19}. Además, niveles bajos de vitamina D han sido asociados con el encamamiento prolongado, clases funcionales muy limitadas y con dietas pobres en calcio^{20,21,39,40}. Por otra parte, en los últimos años cada vez se habla más del papel que juegan citocinas pro-inflamatorias como TNF- α e IL-1, que han demostrado incrementar la resorción osteoclástica por diferenciación de los macrófagos de la sinovial hacia osteoclastos²²⁻²⁶.

Hasta la fecha, se han llevado a cabo pocos estudios histomorfométricos en pacientes con AR. Mellish *et al.* estudiaron 48 especímenes óseos procedentes de pacientes con AR no tratados con corticoides, hallando una menor fracción de volumen óseo y un menor grosor trabecular que en los controles, hallazgos que sugieren que la AR no tratada con esteroides se asocia a pérdida de hueso prematura. Estos resultados sólo fueron significativos en mujeres³⁵. Pérez-Edo *et al.* describieron una asociación entre la hipovitaminosis D y una disminución del recambio óseo en biopsias óseas transilíacas de pacientes con AR, confirmando los hallazgos publicados por Compston *et al.* en 1994^{21,44}. Hanyu *et al.* encontraron una disminución en el grosor trabecular y en la conectividad ósea en pacientes postme-

nopáusicas con AR al compararlas con controles de similar edad con osteopenia⁴⁵. Laan *et al.* por su parte, estudió diferentes cohortes de pacientes con AR tratadas con esteroides, describiendo un descenso de DMO cortical y trabecular en columna lumbar parcialmente reversible al interrumpirse el tratamiento corticoideo²⁹⁻³¹. Resumiendo, parece ser que el descenso de masa ósea en los pacientes con AR es de etiología multifactorial, destacando el efecto de las citocinas proinflamatorias y el tratamiento glucocorticoideo prolongado.

A pesar de que la histomorfometría convencional nos permite caracterizar este tipo de osteoporosis, se trata de una exploración invasiva, por lo que buscar otras alternativas no cruentas constituye un objetivo fundamental. Excepto los estudios con histomorfometría convencional, hasta la fecha no se han publicado estudios que hayan estudiado específicamente la microestructura trabecular en la osteoporosis mediante técnicas multiplanares tridimensionales tales como microCT o p-QCT (*Peripheral Quantitative Computerized Tomography*), técnica que permite la medida de los parámetros microarquitecturales trabeculares (y también corticales) a nivel de radio y tibia distal de manera no invasiva²⁸.

El objetivo principal de este estudio es valorar la capacidad discriminativa del microCT a la hora de diferenciar entre pacientes con AR sin tratamiento corticoideo y controles sanos a partir de biopsias de cresta ilíaca previamente realizadas. Dichos especímenes óseos pertenecen al fondo documental de biopsias del servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Mar. Nuestra hipótesis sostiene que las muestras óseas de los pacientes con AR reflejarán un deterioro de su calidad ósea.

Material y método

Un total de 66 pacientes que cumplieran los criterios de la *American Rheumatism Association* de 1987 para el diagnóstico de AR³⁶ fueron escogidos aleatoriamente desde el total de pacientes del Servicio de Reumatología de los Hospitales del Mar y de la Esperanza de Barcelona. Ninguno de ellos tenía otras enfermedades o tomaba medicación alguna que pudiera afectar el metabolismo óseo, a excepción de 22 pacientes que recibían tratamiento corticoideo oral a dosis bajas (< 8 mg/d prednisona) por un periodo de $47 \pm 61,8$ meses (rango 6-240 meses), con una dosis acumulada de $6,34 \pm 8,76$. En el resto de pacientes (44) jamás se inició tratamiento corticoideo. Todos los pacientes estaban en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y un 67% estaba bajo tratamiento con fármacos antirreumáticos tipo DMARD (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*). A todos los pacientes se les realizó un mismo protocolo diagnóstico que incluyó una historia clínica completa, haciendo especial hincapié en la existencia de enfermedades que pudieran afectar el metabolismo óseo y el uso de fármacos tóxicos para el tejido óseo.

Se realizó un perfil bioquímico completo, incluyendo parámetros de actividad inflamatoria. El grado de funcionalidad se midió mediante el índice de funcionalidad de *Steinbrocker*³⁷. Se midió la

DMO a nivel de columna lumbar mediante densitometría (DXA)³⁸ en 41 pacientes (34 mujeres y 7 hombres) utilizando un densitómetro *Hologic QDR-1000* (Hologic Inc. Waltham, MA, USA). La precisión del aparato es de 0,45% con un coeficiente de variación *in vivo* de 1,2% en espina lumbar.

Los datos clínicos y epidemiológicos más relevantes del global de pacientes con AR inicialmente seleccionados para el estudio se muestran de manera retrospectiva en la Tabla 1.

Realización de biopsia ósea: Se obtuvieron catorce biopsias óseas de pacientes (4 hombres, 10 mujeres) diagnosticados de AR sin tratamiento glucocorticoideo procedentes del fondo documental de biopsias del servicio de Anatomía Patológica. Dichos especímenes óseos son los mismos que utilizaron Pérez-Edo *et al.*²¹ en su estudio. No hubo diferencias significativas entre estos pacientes y el resto de pacientes que sí habían seguido tratamiento esteroideo en cuanto a la edad ($59,1 \pm 10,7$ vs. $59,9 \pm 12,6$ años; $p < 0,05$) e índice de *Steinbrocker* ($2,2 \pm 0,6$ vs. $2,4 \pm 0,6$; $p < 0,05$). Cada biopsia ósea transilíaca se obtuvo mediante anestesia local con un trepano *Bordier-Meunier* de 8 mm de diámetro interior (Lepine, Lyon-Cedex, Francia)³². Cada espécimen fue fijado en etanol al 70%, deshidratado en concentraciones decrecientes de alcohol etílico e incluido en un cilindro de metil-metacrilato de 2 cm de diámetro. Se obtuvieron secciones de 5 μ m de grosor mediante microtomía (*Supercut2050*, Reichert Jung, Alemania), posteriormente teñidas con *Von Kossa* y tricómico de *Goldner*.

Finalmente se calcularon los siguientes parámetros estáticos histomorfométricos: volumen óseo trabecular (BV/TV_H ; %) y grosor trabecular medio ($Tb.Th_H$; μ m) mediante medida microscópica directa. Parámetros derivados tales como la densidad trabecular media ($Tb.N_H$; μ m⁻¹) y la separación trabecular media ($Tb.Sp_H$; μ m) se calcularon de acuerdo a las siguientes fórmulas²²:

$$Tb.N = (BV/TV)/Tb.Th$$

$$Tb.Sp = (1/Tb.N) - Tb.Th$$

Describimos de manera retrospectiva los valores histomorfométricos obtenidos de los 14 especímenes con AR: BV/TV_H (%): $13,52 \pm 5,39$; $Tb.Th_H$ (μ m): $152,44 \pm 37,87$; $Tb.Sp_H$ (μ m): $1157,3 \pm 639,84$ y $Tb.N_H$ (μ m⁻¹): $0,8650 \pm 0,2617$.

Adquisición de imágenes mediante microCT:

Los especímenes óseos incluidos en metal-metacrilato fueron introducidos en el cilindro de muestras, fijándolos con una tira de espuma de polietileno para asegurar su inmovilización. La captación de imágenes se realizó con el microCT para especímenes *eXplore Locus SP* (GE Healthcare). La adquisición de datos se utilizó los siguientes parámetros: voltaje del tubo: 80 kVp, corriente del tubo: 80 μ A, grosor del filtro de aluminio: 0,010 pulgadas, FOV $\approx 2 \times 2$ cm² –dependiendo del tamaño del espécimen–, modo de adquisición en 360°, 720 *views* (proyecciones), incremento de 0,5° entre cada proyección, 4 imágenes/proyección, tiempo de exposición: 1.700

Tabla 1. Datos clínicos y epidemiológicos de la totalidad de pacientes con AR (n=66)

	Hombres (n=16) Media ± SD (rango)	Mujeres (n=50) Media ± SD (rango)
Edad, años	57,6 ± 12,2 (34-74)	60,5 ± 11,9 (33-85)
Años desde menopausia; n=43	---	16 ± 9,6 (0-45)
Índice de masa corporal	24,9 ± 3,1 (18,1-32,5)	25,5 ± 4 (16,8-38)
Duración de la enfermedad, meses	68,1 ± 78,05 (6-240)	84 ± 87,6 (6-360)
Prednisolona, dosis acumulada (g)	12,0 ± 14,2 (1,1-34,5)	5,3 ± 7,3 (0,7-28)
Índice de <i>Steinbrocker</i>	2,1 ± 0,5 (1-3)	2,4 ± 0,5 (1-3)
Factor reumatoide (IU/mL)	521 ± 640 (69-2015)	353 ± 514,2 (65-2150)
VSG (mm/1ªhora)	31,3 ± 16,6 (4-60)	41,7 ± 23,2 (7-85)
PCR (mg/dL)	1,2 ± 0,9 (0,5-3,6)	2,9 ± 2,8 (0,5-10,2)
25-OH-vitamina D, ng/mL	12,57 ± 14,9 (2,2-48,9)	7,45 ± 5,62 (1,5-33,6)
DXA lumbar (g/cm ²)	0,764 ± 0,118 (0,491-0,935)	0,592 ± 0,129 (0,091-0,792)

ms. El tiempo de escaneado para cada espécimen fue de aproximadamente 2 horas, más un tiempo de reconstrucción de 1 hora.

Los datos volumétricos se reconstruyeron a una resolución de 28- μm *voxels* isotrópicos (2,2 x 10⁵ mm³ por *voxel*) mediante el algoritmo cónico de *Feldkamp*. Se eligió 28 μm con el objetivo de mejorar el cociente señal-ruido de las imágenes obtenidas, reducir el tiempo de escaneado y aligerar el volumen de datos obtenido. El análisis de imágenes y la generación de los parámetros microarquitecturales se realizó mediante *software MicroView*[®] (GE Healthcare).

Debido a que la cantidad de volumen óseo trabecular tiende a variar espacialmente, decreciendo en profundidad desde la superficie endosteal, la región de interés (*region of interest*) (ROI) a cuantificar se seleccionó en hueso trabecular usando dos métodos diferentes: uno restringiendo el análisis a sólo las trabéculas centrales de la muestra biopsiada, y otro incluyendo todas las trabéculas desde la superficie endosteal. El primer método empleó un ROI cilíndrico alineado paralelamente a las superficies corticales externas de un diámetro exactamente el 50% entre ambas superficies endosteales. En el segundo método se utilizó un trazado curvo (*spline fitting draw*) que englobaba el conjunto de trabécu-

las en cada uno de los cortes, creando posteriormente el ROI mediante interpolación. El hueso cortical fue excluido del análisis en ambos métodos. Para evitar artefactos se omitieron del estudio las secciones o *slices* cercanas a los bordes de corte.

Para cada ROI, el tejido óseo se segmentó de la médula ósea mediante una aplicación informática que diferencia la intensidad de cada uno de los *voxels* (*bimodal histogram thresholding*). Los parámetros microarquitecturales BV/TV_{CIL}, Tb.Th_{CIL}, Tb.Sp_{CIL} y Tb.N_{CIL} (para ROI cilíndrico) y BV/TV_{SPL}, Tb.Th_{SPL}, Tb.Sp_{SPL} y Tb.N_{SPL} (para ROI curvo) se calcularon automáticamente usando los mismos algoritmos *parallel-plate* descritos anteriormente para histomorfometría convencional, recalando que Tb.Th fue determinado mediante un algoritmo procesador de imágenes incluido en *MicroView*[®]. Los pasos en la adquisición y procesamiento de las imágenes se resumen en la Figura 1.

El número de *Euler-Poincaré* y el volumen de *Euler* (EulerV_{CIL} and EulerV_{SPL}) también fueron calculados. Todos los resultados histomorfométricos y de microCT de los pacientes con AR fueron comparados con un grupo control de similar sexo y edad formado por biopsias óseas procedentes de 14 donantes sanos procedentes del fondo documental de biopsias del servicio de Anatomía Patológica.

Tabla 2. Parámetros estructurales de los pacientes con AR y sus controles medidos mediante microCT

	Parámetro		AR (n=14)	Controles (n=14)	p*
ROI cilíndrico (ROI _{CIL})	Volumen de ROI (mm ³)	Total	23,55 ± 11,5	52,47 ± 53,47	
		Sólo óseo	4,33 ± 2,51	13,29 ± 12,68	
	BV/TV _{CIL} (%)		18,92 ± 6,29	25,15 ± 7,46	0,024
	Tb.Th _{CIL} (µm)		123,33 ± 16,91	136,46 ± 21,41	0,083
	Th.Sp _{CIL} (µm)		593,84 ± 249,91	426,73 ± 99,72	0,028
	Tb.N _{CIL} (µm ⁻¹)		1,52 ± 0,43	1,82 ± 0,31	0,051
	EV _{CIL}		3,15 ± 2,24	5,94 ± 2,42	0,004
ROI curvo (ROI _{SPL})	Volumen de ROI (mm ³)	Total	154,52 ± 108	154,52 ± 108	
		Sólo óseo	20,90 ± 8,13	40,26 ± 26,4	
	BV/TV _{SPL} (%)		20,44 ± 6,22	27,45 ± 7,27	0,011
	Tb.Th _{SPL} (µm)		130,04 ± 13,68	140,29 ± 13,97	0,060
	Th.Sp _{SPL} (µm)		554,95 ± 203,51	393,03 ± 101,86	0,013
	Tb.N _{SPL} (µm ⁻¹)		1,56 ± 0,40	1,95 ± 0,47	0,027
	EV _{SPL}		83,33 ± 2,66	6,92 ± 5,28	0,031

*Significativo si p < 0,05

Análisis estadístico: Los datos se compilaron en una hoja de cálculo (Microsoft Excel 2002) y se analizaron estadísticamente mediante JMP software (versión 5.1.2, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA). Se realizó un estudio estadístico descriptivo básico, aplicando el test de normalidad de *Shapiro-Wilk* para variables continuas (tamaño muestral ≤ 2000). La significación estadística se fijó en p < 0,05, y los resultados se expresaron como media ± DE. La comparación de datos microarquitecturales obtenidos en pacientes con AR y en donantes sanos se realizó mediante el test t de *Student* no pareado para múltiples comparaciones.

Resultados

Finalmente se incluyeron un total de 14 muestras óseas procedentes de 10 mujeres y 4 hombres. No se hallaron diferencias significativas en edad entre los pacientes y los donantes sanos (p < 0,05). Si bien el volumen de las ROI generadas fue entre 5-5,4 veces más grande en el trazado curvo que en el cilíndrico, se halló una concordancia excelente ambos métodos (ROI_{CIL} and ROI_{SPL}) para todos los parámetros microarquitecturales (r²= 0,83-0,91), especialmente para Tb.Sp y Tb.N (r²= 0,91). Todos los resultados obtenidos mediante microCT en pacientes y controles para cada modelo de ROI se describen a continuación en la Tabla 2.

La masa ósea trabecular medida mediante los dos métodos (BV/TV_{CIL} y BV/TV_{SPL}) en los pacientes con AR fue significativamente más baja que en el grupo control (p < 0,05). Tb.Th_{CIL} en los especímenes con AR fue menor que el grupo control, pero esta diferencia no fue significativa (p= 0,083). De todas maneras, al calcular Tb.Th_{SPL} el resultado estuvo al borde de la significación estadística (p= 0,06), probablemente debido a la inclusión de trabéculas periféricas más gruesas en el momento de la selección de la ROI. Es probable que ello justifique unos valores ligeramente superiores (aunque no significativos) para BV/TV y Tb.Th cuando se analiza un mismo espécimen utilizando ambos modelos de selección de ROI.

Como era de esperar, los especímenes con AR obtuvieron mayores valores para Tb.Sp_{CIL} y Tb.Sp_{SPL} que los controles sanos (p= 0,028 y p= 0,013, respectivamente). Tb.N, o número trabecular, es un parámetro que representa el número medio de trabéculas por µm. Como se esperaba, los controles obtuvieron valores mayores para este parámetro, pero esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa cuando se utilizó el modelo con ROI curvo (p= 0,027). Las reconstrucciones volumétricas de tres *cores* cilíndricos óseos procedentes de dos paciente con AR y de un sujeto con-

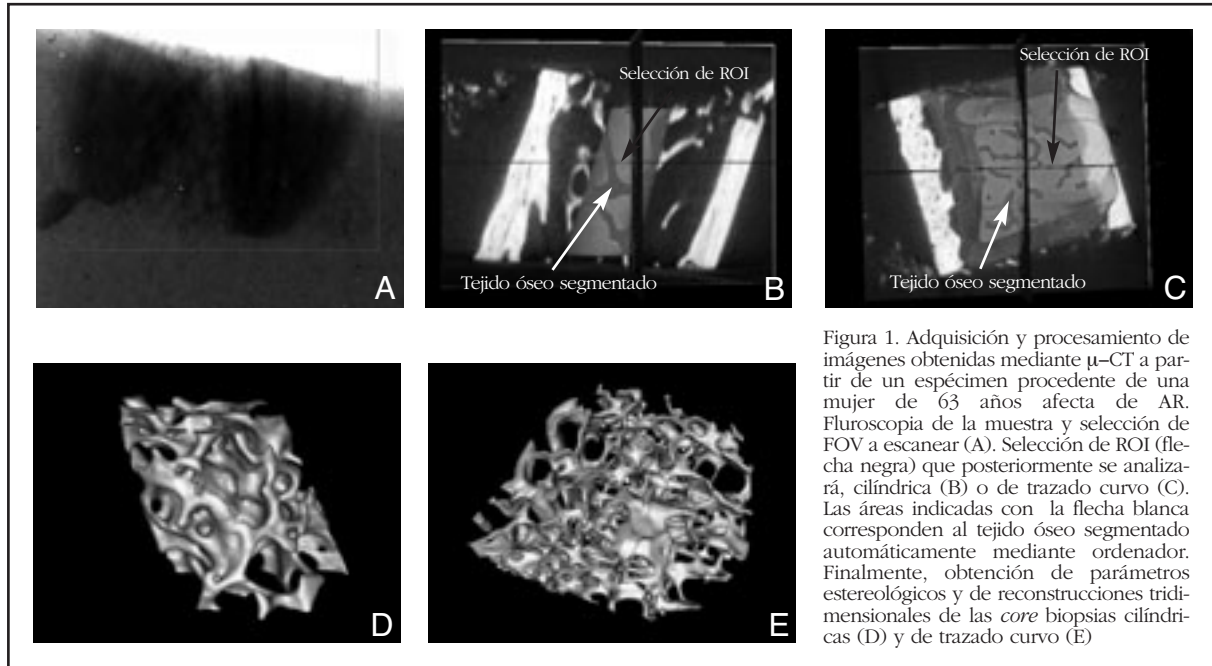


Figura 1. Adquisición y procesamiento de imágenes obtenidas mediante μ -CT a partir de un espécimen procedente de una mujer de 63 años afecta de AR. Fluoroscopia de la muestra y selección de FOV a escanear (A). Selección de ROI (flecha negra) que posteriormente se analizará, cilíndrica (B) o de trazado curvo (C). Las áreas indicadas con la flecha blanca corresponden al tejido óseo segmentado automáticamente mediante ordenador. Finalmente, obtención de parámetros estereológicos y de reconstrucciones tridimensionales de las *core* biopsias cilíndricas (D) y de trazado curvo (E)

trol ejemplifican visualmente el predominio de la estructura trabecular en cada grupo (Figura 2).

Como se ha mencionado anteriormente, el Volumen de *Euler* mide la conectividad por unidad de volumen. Tal y como se esperaba, los controles sanos tuvieron volúmenes de *Euler* mayores que los pacientes con AR en ambos modelos (EV_{CIL} $p < 0,01$; EV_{SPL} $p = 0,031$). En los especímenes con AR, se halló una relación moderada-alta entre EV_{SPL} y $Tb.N_{SPL}$ ($r^2 = 0,69$; $p < 0,01$).

Discusión

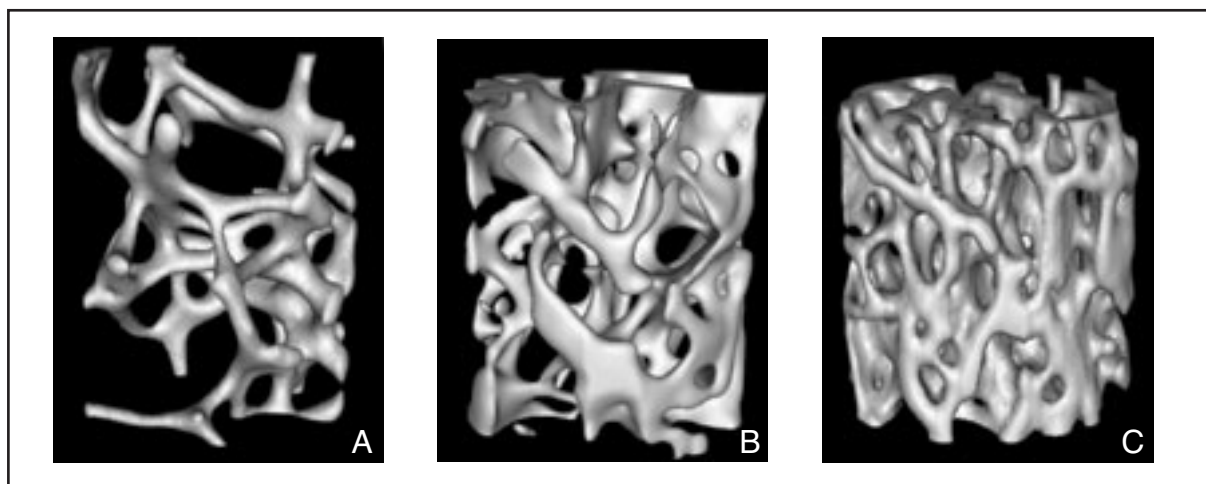
Hasta la fecha, estudios previos habían demostrado claramente la asociación entre la AR y una densidad mineral ósea disminuida, pero ninguno de ellos había examinado directamente los cambios microarquitecturales en humanos mediante una técnica como el microCT. En este estudio hemos utilizado esta técnica tridimensional para determinar si la microestructura trabecular de biopsias transilíacas de pacientes con AR difiere de aquellas procedentes de donantes sanos. Los resultados muestran una menor fracción de volumen óseo trabecular (BV/TV) y un menor grosor trabecular medio ($Tb.Th$) en los especímenes con AR en comparación con los controles, así como una mayor separación trabecular media ($Tb.Sp$) para ambos modelos de selección de ROI. Respecto a los parámetros de conectividad, los especímenes de control mostraron mayores valores de densidad trabecular y de volúmenes de *Euler*. Dichos hallazgos son consistentes con la existencia de una osteoporosis trabecular avanzada en estos pacientes libres de tratamiento con esteroides, y reflejan una calidad ósea alterada y una pobre conectividad trabecular relacionada con el estímulo

inflamatorio continuo que ocurre en la AR.

Se decidió seleccionar dos ROI diferentes (cilíndrica y de trazado curvo) para cada espécimen ya que en publicaciones previas no existía ninguna preferencia por ninguno de los dos tipos. Los dos ROI modelos fueron útiles, pero el de trazado curvo alcanzó mejores niveles de significación estadística debido a la inclusión del volumen trabecular entero (es decir, no se restringió el análisis a sólo el *core* de la biopsia). Este hecho sugiere que la región central trabecular del ROI cilíndrico no refleja los cambios microestructurales de la osteoporosis adecuadamente, y que se deben considerar las regiones trabeculares periféricas en este tipo de estudios ya que también son importantes a la hora de estudiar la microarquitectura.

No obstante, nuestra mayor limitación en este estudio fue el pequeño número de pacientes y controles, debido a la dificultad inherente de obtener biopsias óseas. Por ello, probablemente las diferencias entre los valores de algunos parámetros microarquitecturales entre muestras de pacientes y control sanos sólo muestran una tendencia estadística, y no una significación estadística clara. Ésta es una limitación ya conocida en este tipo de estudios, debido a que este tipo de biopsias son difíciles de obtener ya que los pacientes no tienden a aceptar de buen grado procedimientos invasivos como una biopsia. Otra limitación importante fue la generación del ROI de trazado curvo basado en un método de interpolación a partir de una selección de mano alzada en cada uno de los cortes realizados. Sin embargo, creemos que éste es un problema relativo considerando que se trata de una metodología necesaria a la hora de evitar la inclusión de hueso cortical.

Figura 2. Microestructura trabecular de biopsias transilíacas obtenidas mediante microCT con una resolución isotrópica de 28 μm . A: *Cores* cilíndricos de pacientes con AR C: *Core* cilíndrico de un control sano. El volumen ROI seleccionado fue el mismo en los 3 casos. (A) Edad: 68 a. $\text{BV}/\text{TV}_{\text{CIL}}$: 8,8%; $\text{Tb.Th}_{\text{CIL}}$: 118,43 μm ; (B) Edad: 54 a. $\text{BV}/\text{TV}_{\text{CIL}}$: 17,98%; $\text{Tb.Th}_{\text{CIL}}$: 124,59 μm ; (C) Edad: 38 a. $\text{BV}/\text{TV}_{\text{CIL}}$: 26,3%; $\text{Tb.Th}_{\text{CIL}}$: 137,56 μm



En conclusión, creemos que el microCT es una técnica de imagen relativamente nueva que permite una cuantificación plena de la microestructura trabecular, siendo más rápida que la histología convencional y permitiendo un examen no destructivo del espécimen óseo previo al análisis patológico. No obstante, quizá la más importante de sus limitaciones es que, si bien permite el examen no destructivo del espécimen óseo, aún sigue siendo una técnica invasiva para el paciente pues no permite realizar diagnósticos ni seguimientos post-tratamiento de manera rutinaria en la vida real. Por ello, creemos importante el papel jugado por una técnica no invasiva como la p-QCT, al haber demostrado discriminar *in vivo* entre pacientes osteoporóticos y controles sanos, predecir el riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis y haber demostrado excelentes correlaciones con resultados obtenidos mediante microCT⁴⁷⁻⁴⁹. Cabe mencionar, por otra parte, la ausencia de estudios específicos acerca de la microarquitectura ósea mediante p-QCT en pacientes adultos con AR.

Por ello, hacemos hincapié en el deterioro de la microestructura ósea en los pacientes con AR, ya que: 1) son pacientes que acostumbran a tratarse con glucocorticoides, hecho que agrava más en deterioro óseo; y 2) se ha de tener en cuenta el incremento de riesgo de fractura de cadera y/o vertebral, ya que cuando ocurren son un agravante más para un paciente ya limitado funcionalmente debido a su enfermedad de base. Asimismo, creemos que son necesarios más estudios en el futuro debido a la incidencia en la población de las fracturas óseas y las implicaciones económicas que ello conlleva, y que dichos estudios deberían ser llevados a cabo utilizando técnicas tridimensionales multiplanares como microCT o p-QCT, pues ambas han demostrado caracterizar la microarquitectura ósea adecuadamente.

Bibliografía

1. Amarshi N, Scoggin JA, Ensworth S. Osteoporosis: review of guidelines and consensus statements. *Am J Manag Care* 1997;3:1077-84.
2. Consensus Development Conference on Osteoporosis. Hong Kong, 1-2 April 1993. *Am J Med* 1993;95:1-78.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001 14;285:785-95.
4. Saario R, Sonninen P, Mottonen T, Viikari J, Toivanen A. Bone mineral density of the lumbar spine in patients with advanced rheumatoid arthritis. Influence of functional capacity and corticosteroid use. *Scand J Rheumatol* 1999;28:363-7.
5. Keller C, Hafstrom I, Svensson B. BARFOT study group. Bone mineral density in women and men with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:213-20.
6. Lodder MC, Bakker SM, Dijkmans BA, Kvien TK, Woolf AD, Lems WF. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: tip of the iceberg? *Scand J Rheumatol* 2000;29:203.
7. Butler RC, Davie MW, Worsfold M, Sharp CA. Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relations hip to low dose steroid therapy. *Br J Rheumatol* 1991;30:86-90.
8. Laan RFJM, van Riel PLCM, van Erning LJ, Lemmens JA, Ruijs SHJ, van de Putte LBA. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis effect of low dose prednisone therapy. *Br J Rheumatol* 1992;31:91-6.
9. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad ASM, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510-6.
10. Laan RF, Buijs WC, Verbeek AL, Draad MP, Corstens FH, van de Putte LB, et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:21-6.
11. Sambrook PN, Spector TD, Seeman E, Bellamy M, Buchanan RR, Duffy DL, et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. A monozygotic co-twin control study. *Arthritis Rheum* 1995;28:806-9.
12. Hansen M, Florescu A, Stolzenberg M, Podenphant J, Pedersen-Zbinden B, Horslev-Petersen K, et al. Bone

- loss in rheumatoid arthritis. Influence of disease activity, duration of the disease, functional capacity and corticosteroid treatment. *Scand J Rheumatol* 1996;25:367-76.
13. Gough AKS, Lelley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalized bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23-7.
 14. Hooyman JR, Melton LJ III, Nelson AM, O'Fallon WM, Riggs BL. Fractures after rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 1984;27:1353-61.
 15. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54:49-52.
 16. Peel Nf, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fractures and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:801-6.
 17. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:721-8.
 18. Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR, Nevitt MC. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1995;10:257-63.
 19. Laan R, van Riel P, Van Erning L, Lemmens A, Ruijs S, van de Putte L. Short-term effect of low dose prednisone therapy on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:90.
 20. Oelzner P, Muller A, Deschner F, Huller M, Abendroth K, Hein G, Stein G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193-8.
 21. Pérez-Edo L, Díez-Pérez A, Marinoso L, Valles A, Serrano S, Carbonell J. Bone metabolism and histomorphometric changes in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31:285-90.
 22. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1995;35:309-22.
 23. Udagawa N, Kotake S, Kamatani N, Takahashi N, Suda T. The molecular mechanism of osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4:281-9.
 24. Gradaigh DO, Ireland D, Bord S, Compston JE. Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumor necrosis factor α , interleukin 1 and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclasts. *Ann Rheum Dis* 2004;63:354-9.
 25. Haynes DR, Crotti TN, Loric M, Bain GI, Atkins GJ, Findlay DM. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. *Rheumatology* 2001;40:623-30.
 26. Goldring SR, Gravallesse EM. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:226-31.
 27. Muller R, Van Campenhout H, Van Damme B, Van del Perre G, Dequeker J, Hildebrandt T, Ruegsegger P. Morphometric analysis of human bone biopsies: A quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography. *Bone* 1998;1:59-66.
 28. Engelke K, Adams JE, Armbrrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, Felsenberg D, Ito M, Prevrhal S, Hans DB, Lewiecki EM. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:123-62.
 29. Laan RF, Buijs WC, van Erning LJ, Lemmens JA, Corstens FH, Ruijs SH, van de Putte LB, van Riel PL. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1993;52:5-9.
 30. Laan RF, van Riel PL, van Erning LJ, Lemmens JA, Ruijs SH, van de Putte LB. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy. *Br J Rheumatol* 1992;31:91-6.
 31. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, Van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963-8.
 32. Vigorita VJ. The bone biopsy protocol for evaluation of osteoporosis and osteomalacia. *Am J Surg Pathol* 1984;8:925-30.
 33. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Report of the ASBMR, Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 1987;2:595-610.
 34. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000;43:522-30.
 35. Mellish RW, O'Sullivan MM, Garrahan NJ, Compston JE. Iliac crest trabecular bone mass and structure in patients with non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:830-6.
 36. Arnet FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:5-24.
 37. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1994;271:659-62.
 38. Wahner HW, Dunn WL, Brown ML, Morin RL, Riggs BL. Comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1075-84.
 39. O'Driscoll S, O'Driscoll M. Osteomalacia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1980;39:1-6.
 40. Ralston SH, Willocks L, Pitkeathly DA, Morton R, Smith GD. High prevalence of unrecognized osteomalacia in hospital patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:202-5.
 41. Ulrich D, van Rietbergen B, Laib A, Ruegsegger P. The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone* 1999;25:55-60.
 42. Hildebrand T, Laib A, Muller R, Dequeker J, Ruegsegger P. Direct three-dimensional morphometric analysis of human cancellous bone: microstructural data from spine, femur, iliac crest, and calcaneus. *J Bone Miner Res* 1999;14:1167-74.
 43. Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the micro-anatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J Clin Invest* 1983;72:1396-409.
 44. Compston JE, Vedi S, Croucher PI, Garrahan NJ, O'sullivan MM. Bone turnover in non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:163-6.
 45. Hanyu T, Arai K, Takahashi HE. Structural mechanisms of bone loss in iliac biopsies: comparison between rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int* 1999;18:193-200.
 46. Greenspan S, Luckey M. Evaluación de la osteoporosis posmenopáusica. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th Edition (Spanish Edition). Ed Medical Trends 2007 p.324-9.
 47. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6508-15.
 48. Niedhart C, Braun K, Graf Stenbock-Fermor N, Bours F, Schneider P, Zilkens KW, Niethard FU. The value of peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in the diagnosis of osteoporosis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2003;141:135-42.
 49. van Rietbergen B, Majumdar S, Pistoia W, Newitt DC, Kothari M, Laib A, Ruegsegger P. Assessment of cancellous bone mechanical properties from micro-FE models based on micro-CT, pQCT and MR images. *Technol Health Care* 1998;6:413-20.

Oyágüez Martín I¹, Gómez Alonso C², Marqués de Torres M³, García Coscolín T⁴, Betegón Nicolás L⁴, Casado Gómez MA¹

1 Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia - Madrid

2 Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral - HUCA - Oviedo

3 Farmacéutico de Atención Primaria - Area Sanitaria Este de Málaga-Axarquía

4 Departamento Economía de la Salud - Sanofi-Aventis - Madrid

Evaluación de la eficiencia de risedronato 75 mg frente a alendronato genérico 70 mg, en mujeres con osteoporosis postmenopáusica y fractura vertebral previa en España

Correspondencia: Itziar Oyágüez - Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia - Segundo Mata, 1 - 28224 Pozuelo de Alarcón (Madrid)

Correo electrónico: ioyaguez@porib.com

Fecha de recepción: 22/06/2010

Fecha de aceptación: 02/08/2010

Resumen

Introducción: Las fracturas de cadera en mujeres con osteoporosis tienen gran impacto clínico y económico. El objetivo es estimar la relación coste-utilidad incremental (RCUI) de risedronato 75 mg 2 días consecutivos/mes *vs.* alendronato genérico 70 mg semanal, durante un año en mujeres mayores de 75 años con osteoporosis postmenopáusica (OPM) y fractura vertebral previa (FVP).

Material y método: Se han evaluado las consecuencias clínicas (prevención de fracturas de cadera y años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) y económicas (€ 2010) con ambos medicamentos, durante 5 años, mediante una evaluación económica. Se ha considerado que los fármacos sólo tienen efecto durante el año de administración. La perspectiva del análisis es la del Sistema Nacional de Salud Español, incluyéndose costes de medicamentos y fracturas. Los datos epidemiológicos, de efectividad y costes, se han obtenido de la literatura y de bases de datos españolas.

Resultados: En una cohorte de 1.000 mujeres de 75 años con OPM y FVP, con risedronato 75 mg *vs.* alendronato se evitan 10 fracturas de cadera, con un coste por fractura de cadera evitada de 9.983€. Además con risedronato se obtienen 4 AVACs adicionales, con un coste incremental de 99,83€, lo que representa una RCUI de 24.957€ por cada AVAC ganado con risedronato 75 mg frente a alendronato.

Conclusiones: En mujeres con OPM y FVP, el tratamiento con risedronato 75 mg 2 días consecutivos/mes, en comparación con alendronato genérico 70 mg semanal, es una alternativa eficiente ya que se encuentra por debajo del umbral aceptado para los medicamentos eficientes en España.

Palabras clave: Osteoporosis, Risedronato, Alendronato, Costes.

Evaluation of the risedronate efficiency 75 mgs versus generic alendronate 70 mgs, in women with post-menopausal osteoporosis and previous vertebral fractures in Spain

Summary

Introduction: The objective is to assess the cost-effectiveness of risedronate 75 mg 2 consecutive days/month vs generic alendronate 70 mg weekly, during one year in 75 years old females with post-menopausal osteoporosis and previous vertebral fracture.

Methods: A cost-effectiveness analysis under Health National System perspective has been developed to assess clinical (hip fracture prevention and quality adjusted life years gained) and economic consequences (€ 2010) during 5 years following one year treatment with both alternatives. Drug effect has been considered during the one year of drug administration. Epidemiology data and unitary costs were derived from Spanish literature.

Results: In a cohort of 1.000 females, (75 years old) with post-menopausal osteoporosis and vertebral fractures, risedronate 75 mg vs alendronate avoid 10 hip fractures, with 9.983€/hip fracture avoided cost. Additional QALY gained are 4 with an incremental cost of 99,83€. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is 24.957€ per QALY gained with risedronate 75 mg vs generic alendronate 70 mg.

Conclusion: In the treatment of females with post-menopausal osteoporosis and previous vertebral fracture, risedronate 75 mg 2 consecutive days/month compared to generic alendronate 70 mg weekly is an efficient strategy in Spain.

Key words: *Osteoporosis, Risedronate, Alendronate, Costs.*

Introducción

La osteoporosis constituye un importante problema de salud pública, con un alto impacto clínico y económico¹. En España, el 25% de las mujeres de edad comprendida entre 60-69 años y el 40% de entre 70-79 años presenta osteoporosis².

En un estudio español realizado a nivel local, se ha encontrado que la prevalencia de la fractura vertebral en personas mayores de 50 años varía entre el 17,4 y el 24,6%, según el criterio radiológico empleado, incrementándose la prevalencia con la edad. De hecho, prácticamente se duplica el número de fracturados por cada 10 años de edad³.

Dentro de las fracturas osteoporóticas, las fracturas de cadera son las de mayor vinculación directa con la osteoporosis, debido a las graves consecuencias clínicas, los mayores requerimientos en días de rehabilitación y los costes de hospitalización^{4,5}. Se estima que se producen 1,6 millones de fracturas de cadera anuales en todo el mundo, que podrían alcanzar los 4,5 millones en el año 2050^{5,6}.

Los bifosfonatos son considerados los medicamentos de primera elección en el tratamiento y prevención de las fracturas osteoporóticas⁷, pero un porcentaje importante de mujeres con osteoporosis discontinúan el tratamiento o no son adherentes al mismo⁸ debido a la dosificación, frecuencia de administración y a la aparición de aconteci-

mientos adversos. La discontinuación y la falta de adherencia están asociadas con un incremento del riesgo de fracturas⁹⁻¹¹ y del gasto sanitario¹². La relación entre el coste de los tratamientos para la osteoporosis y los resultados en salud conseguidos con su utilización (número de fracturas evitadas y supervivencia ajustada por calidad de vida) es un factor relevante en la toma de decisiones en la práctica clínica¹³.

El objetivo de esta evaluación ha sido estimar, desde la perspectiva sanitaria, la relación RCUI entre dos bifosfonatos, risedronato 75 mg 2 días consecutivos/mes *vs.* alendronato genérico 70 mg semana, administrados durante un año en mujeres mayores de 75 años con OPM y FVP.

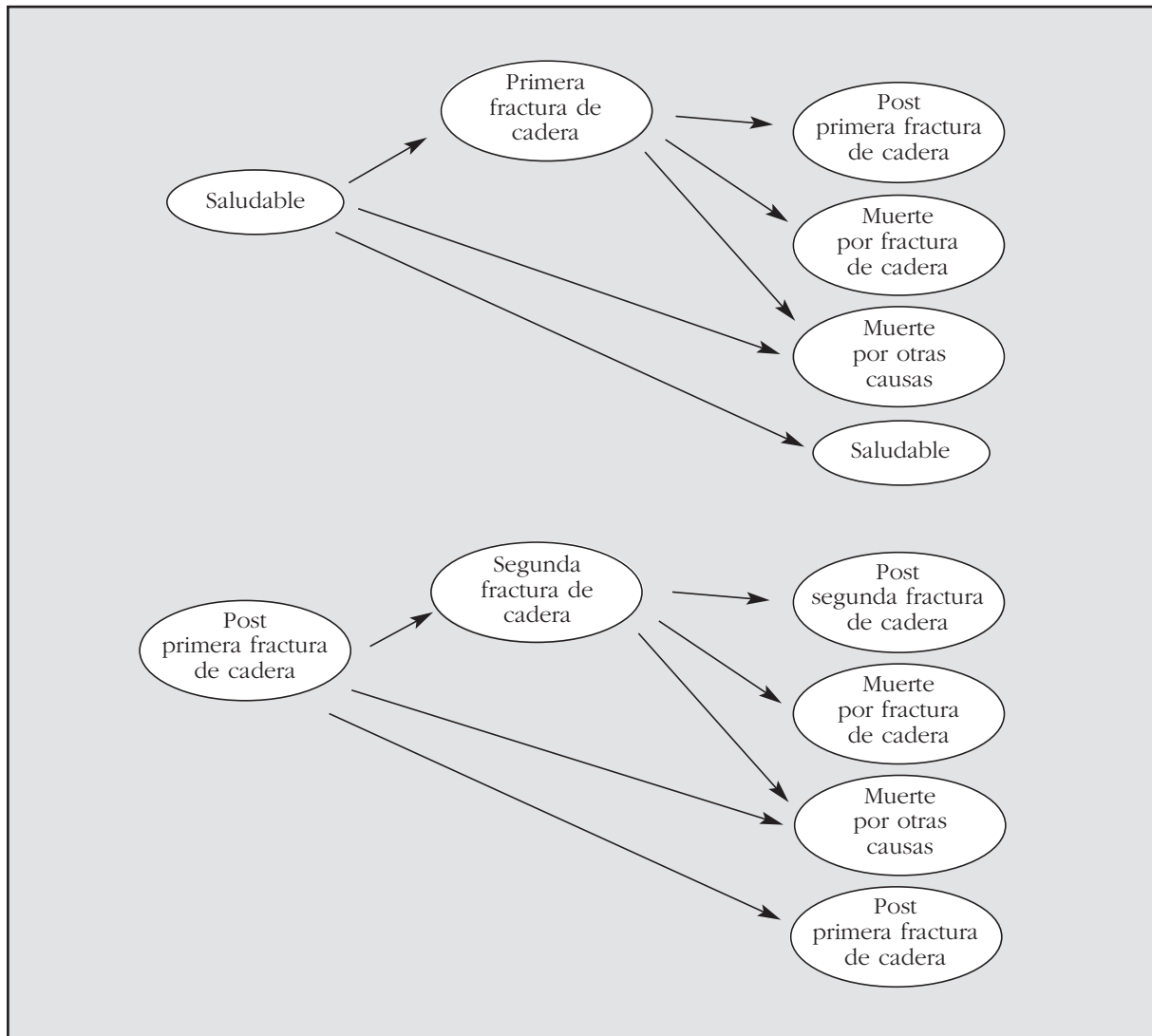
Métodos

Pacientes

El perfil de la población analizada en la presente evaluación económica es: mujeres de 75 años, con una densidad mineral ósea de $\leq -2,5$ DE (*T-score* $< -2,5$) y con FVP.

El caso base del análisis se centra en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes, aunque también se realizó un análisis de sensibilidad donde se muestran los resultados aplicados a la población femenina española de 65 a 80¹⁴ sobre la que se ha aplicado la tasa de osteoporosis¹⁵ y ponderada sobre 8 estratos diferentes por la presencia o no de FVP¹⁶.

Figura 1. Descripción del modelo de Markov



Tratamientos comparados

Las alternativas terapéuticas comparadas han sido: risedronato 75 mg 2 días consecutivos/mes durante un año, frente a alendronato genérico 70 mg semanal durante un año.

Efectividad de los medicamentos

La evaluación de la eficiencia de los medicamentos necesita estimaciones de la efectividad de los mismos. En este caso, los datos de efectividad se obtuvieron a partir de un subanálisis del estudio REAL¹⁷ (*the RisedronatE and ALendronate study*). El estudio REAL¹⁸, es un estudio de cohortes observacional retrospectivo donde se comparaba la efectividad de administraciones semanales de alendronato frente a risedronato en la reducción de fracturas vertebrales y de cadera. La efectividad del alendronato genérico incluido en la evaluación económica se ha considerado equivalente al alendronato original que se administraba en el estudio REAL¹⁸.

Análisis económico

El cálculo de la eficiencia entre risedronato y alendronato se ha realizado mediante la relación RCUI¹⁹ entre las dos alternativas a partir de la siguiente fórmula:

$$RCUI = \frac{COSTE RISEDRONATO - COSTE ALENDRONATO}{EFECTIVIDAD RISEDRONATO - EFECTIVIDAD ALENDRONATO}$$

Los costes de cada una de las terapias incluyen costes totales de tratamientos y de fracturas.

Como medida de efectividad se ha utilizado el número de fracturas de cadera evitadas (a partir de la incidencia de fracturas según la edad y la eficacia de cada medicamento), y los años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) ganados con cada alternativa.

Para determinar si la adopción de una alternativa tiene un coste incremental razonable para el incremento de efectividad ganado, en el análisis coste-uti-

lidad se ha definido un umbral de eficiencia o coste máximo que se está dispuesto a pagar por cada unidad de efectividad adicional lograda con una opción terapéutica frente a las otras. En el presente estudio se ha considerado un umbral de eficiencia de 38.000€ por año de vida ajustado por calidad. Este valor se ha obtenido actualizando al año 2010, utilizando el índice de precios al consumo general²⁰, el valor umbral normalmente aceptado en evaluación económica en España, (30.000€ por año de vida ganado en el año 2000)²¹, y que resulta concordante con las recomendaciones para España de otros autores que sitúan el umbral en un rango entre 30.000 a 45.000€ por cada año de vida ajustado por calidad ganado²². Además, recientemente se ha establecido un umbral en una serie de países, entre los que se encuentra España, para las intervenciones sanitarias con indicación en el tratamiento de la osteoporosis²³. Este valor umbral específico para la interpretación de resultados en osteoporosis en España se ha situado en 47.000 US\$, equivalentes a 34.768€, (considerando un cambio de 1 euro = 1,3518 US\$, 15 de mayo de 2009; ECB)²⁴.

Modelo

El análisis económico de risedronato frente a alendronato se ha realizado a través de un modelo de Markov que ha permitido estimar las consecuencias clínicas y económicas a largo plazo (5 años), de la administración de los dos tratamientos comparados en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes.

Los modelos de Markov se caracterizan por requerir la definición de diferentes estados de salud entre los que los pacientes pueden evolucionar. El modelo utilizado en este estudio incluye 4 estados de salud diferentes:

- Saludable (no haber sufrido ninguna fractura de cadera).
- Fractura de cadera (primera o segunda).
- Postfractura de cadera (primera o segunda).
- Muerte (bien debido a fractura de cadera, bien por otras razones).

En la Figura 1 se muestra una representación esquemática del modelo empleado.

Entre las premisas consideradas por el modelo hay que destacar que no se han tenido en cuenta discontinuaciones del tratamiento, por lo que el coste farmacológico de las terapias evaluadas se refiere al coste farmacológico de un año completo de tratamiento en cada paciente. Además, no se han considerado efectos residuales de los fármacos, sino que se ha asumido que los medicamentos sólo tienen efecto durante el año de administración.

Estimación de costes

Todos los costes incluidos en el análisis se refieren a euros (€, valor 2010). La evaluación se ha realizado con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud en España, por lo que únicamente se han considerado los costes directos sanitarios asociados a las terapias comparadas.

El coste farmacológico se ha calculado a partir del PVP-IVA de los medicamentos, considerando para alendronato genérico las consideraciones estipuladas

en el Real Decreto Ley 4/2010²⁵. El coste de las fracturas de cadera se ha obtenido de la literatura²⁶.

En la Tabla 1 se incluyen los valores de los parámetros relevantes y de los costes unitarios empleados en el análisis.

En concordancia con las recomendaciones actuales²⁷ se ha aplicado una tasa de descuento del 3% anual sobre costes y beneficios.

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad realizados para comprobar la estabilidad del modelo han sido:

-Obtención de resultados sobre población femenina española de 65-80 años (a partir de 8 estratos diferentes), con OPM ponderada con/sin FVP, y teniendo en cuenta la mortalidad por fractura de cadera²⁸.

-Consideración de eficacia residual durante 1 año posterior a la finalización del año de tratamiento.

Resultados

La administración de risedronato 75 mg 2 días consecutivos/mes durante un año en una cohorte de 1.000 mujeres de 75 años con OPM y FVP, evita 10 fracturas de cadera adicionales que la administración de alendronato genérico 70 mg semanales durante un año.

El coste por cada fractura de cadera adicional evitada con risedronato 75 mg *vs.* alendronato es de 9.983€.

Con risedronato 75 mg en la cohorte de 1.000 mujeres se consiguen 2.919 AVAC, frente a 2.915 con alendronato, lo que supone una ganancia adicional de 4 AVACs con la terapia con risedronato, con un coste incremental total de 99,83€. El coste por cada AVAC ganado con risedronato frente a alendronato es de 24.957,50€ (Tabla 2).

Los resultados sobre población femenina española de 65 a 80 años con OPM, agregada y ponderada en función de 8 estratos diferentes, con y sin FVP, muestran que el coste incremental por AVAC ganado con risedronato 75 mg, 2 días consecutivos/mes es coste-efectivo en comparación con alendronato genérico 70 mg semanal, se sitúa en 32.827€ por AVAC.

El coste/AVAC adicional de risedronato frente a alendronato se sitúa en 13.374€/AVAC en la población con FVP, y en 41.481€/AVAC en la población sin FVP.

Cuando se considera eficacia residual de las terapias al finalizar el año de tratamiento, el coste por fractura de cadera evitada con risedronato 75 mg, 2 días consecutivos/mes frente a alendronato genérico 70 mg semanal es de 3.226€, y el coste por AVAC ganado es de 8.065€/AVAC con risedronato *vs.* alendronato.

Los resultados sobre población española de 65-80 años ponderada en función de 8 estratos diferentes, con y sin FVP, al considerar existencia de eficacia residual estiman que el coste/fractura de cadera evitada adicional es 12.241€ y el coste/AVAC de 25.488€/AVAC adicional con risedronato 75 mg *vs.* alendronato genérico.

Tabla 1. Variables principales del caso base del modelo

Parámetro	Valor	Referencia
Datos epidemiológicos		
Tasa de osteoporosis en España		(2)
60-69 años	24,29%	
70-80 años	40,00%	
Incidencia de fracturas de cadera (expresado por 10.000 habitantes)		(15)
50-69 años	13,8	
70-74 años	30,5	
75-79 años	65,1	
80-84 años	124,4	
85-89 años	213,2	
90-94 años	302,2	
95-100 años	432,8	
Prevalencia de fractura vertebral		(16)
50-54 años	11,50%	
55-59 años	14,60%	
60-64 años	16,80%	
65-69 años	23,50%	
70-74 años	27,20%	
>75 años	34,80%	
Mortalidad en el año siguiente a una fractura de cadera	Riesgo relativo	(28)
50-54 años	8,26	
55-59 años	6,69	
60-64 años	5,44	
65-69 años	4,41	
70-74 años	3,58	
75-79 años	2,74	
80-84 años	2,09	
85-89 años	1,74	
>90 años	1,46	
Efectividad (reducción de fracturas de cadera)		
Risedronato	50%	(18)
Alendronato	10%	(18)
Datos de costes		
Fractura de cadera (primer año)	7.438€	(26)
Fractura de cadera (años sucesivos)	1.487,66€	(26)
Risedronato 75 mg-coste (PVP-IVA)/día	1,1553€	
Alendronato genérico 70 mg-coste (PVP-IVA)/día	0,5507€	(25)

Tabla 2. Resultados del análisis coste-utilidad en el caso base (mujeres mayores de 75 años con osteoporosis postmenopáusia y fractura vertebral previa)

	Risedronato	Alendronato	Risedronato <i>vs.</i> Alendronato
Fracturas de cadera (por 1.000 mujeres)	99	109	10
AVAC (por 1.000 mujeres)	2.919	2.915	4
Costes totales (€/1.000 mujeres)	1.354.200	1.254.370	99,83
Coste por fractura de cadera evitada (€)			9.983
Coste por AVAC ganado (€)			24.957,50

AVAC: años de vida ajustados por calidad

En la Tabla 3 se muestran los resultados detallados de todos los análisis de sensibilidad realizados.

Discusión

La osteoporosis en los últimos años se ha consolidado como uno de los mayores problemas socio-sanitarios en España, tanto por su alta prevalencia como por los costes económicos que genera.

Diversos estudios han evidenciado que la terapia con risedronato reduce el riesgo de fractura en mujeres con osteoporosis²⁹⁻³², incluso en los primeros 6 meses de tratamiento suponiendo una ventaja añadida frente a otros bifosfonatos¹⁸.

En mujeres mayores de 75 años con OPM y FVP la terapia con risedronato 75 mg, 2 días consecutivos/mes es más efectiva que la terapia con alendronato genérico 70 mg semanal, ya que evita más fracturas de cadera y aporta al paciente mayor número de años de vida ajustados por calidad.

La eficiencia de los tratamientos para la osteoporosis, es decir, la relación entre el coste de los mismos y los resultados en salud conseguidos con su utilización (reducción del riesgo y número de fracturas evitadas y supervivencia ajustada por calidad de vida), debe ser un factor clave en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

En comparación con alendronato genérico 70 mg semanal, risedronato 75 mg, 2 días consecutivos/mes, es una terapia eficiente (alternativa coste-efectiva). El estudio se ha basado en un umbral de eficiencia de 38.000 euros por año de vida ganado ajustado por calidad, a partir de la actualización del umbral de Sacristán y cols. en valores del año 2009, 38.220 euros²¹, y del promedio del rango del umbral establecido por De Cock y cols., 37.500 euros²². Estos valores son cercanos al umbral determinado para España en el tratamiento de la osteoporosis, 34.768 euros²². Los autores de este estudio internacional recomiendan la utilización de este umbral en las guías farmacoterapéuticas, en combinación con algoritmos de predicción de riesgo de fracturas, para su uso en

la toma de decisiones con el objetivo de realizar una selección eficiente de los pacientes susceptibles de tratamiento. El umbral de eficiencia varía entre los diversos países en función de la disponibilidad a pagar por cada año de vida ajustado por calidad ganado, los costes asociados a las fracturas y los costes de las intervenciones sanitarias utilizadas para la reducción del riesgo de fractura²³.

Los resultados agregados y ponderados de 8 estratos representativos de mujeres de 65 a 80 años, según la tasa de osteoporosis y la tasa de incidencia de FVP en España, confirman la robustez y consistencia de los resultados.

Cuando se considera efecto residual de las terapias al finalizar el año de tratamiento el ratio coste-utilidad de risedronato 75 mg *vs.* alendronato es sólo de 8.065€/AVAC y continúa por debajo del umbral de eficiencia aceptado.

El presente análisis considera tratamientos de un año completo para cada una de las terapias. La adherencia, con sus dos facetas; el cumplimiento y la persistencia, es un factor clave para poder extrapolar que la eficacia de los bifosfonatos demostrada en los ensayos clínicos se mantiene en la práctica clínica^{33,34}, ya que la inadecuada adherencia al tratamiento se ha asociado con incrementos del 17% del riesgo de fractura¹⁰ e incluso del 37% del riesgo de hospitalización por cualquier causa³⁵.

Además de con deterioros del estado de salud, el escaso cumplimiento y la baja persistencia se asocian también con disminuciones de la eficiencia de las terapias³⁶. Un cumplimiento adecuado, con tasas a partir del 50% y principalmente del 75%³⁷ se relaciona directamente con cambios en la densidad mineral ósea de las pacientes, que como importante marcador de recambio óseo se considera un buen predictor de la reducción del riesgo de fracturas. La adherencia es por tanto un reto para los clínicos involucrados en el tratamiento de la osteoporosis³². Los medicamentos con regímenes posológicos más simples y más espaciados en el tiempo son mejor aceptados por los pacientes, asegurando un mayor cumplimiento de las terapias^{38,39}.

Tabla 3. Resultados de los análisis de sensibilidad realizados

Sin eficacia residual		Coste/AVAC
Población española (a) (b)		
Resultados (población con FVP) (c)		
	Coste/fractura de cadera evitada (con FVP)	6.322€
	Coste/AVAC (con FVP)	13.374€
Resultados (población sin FVP)		
	Coste/fractura de cadera evitada (sin FVP)	29.997€
	Coste/AVAC (sin FVP)	41.481€
Resultados ponderados con/sin FVP		
	Coste/fractura de cadera evitada	22.707€
	Coste/AVAC	32.827€
Con eficacia residual		
Cohorte hipotética (1.000 mujeres >75 años con FVP)		
	Coste/fractura de cadera evitada	3.226€
	Coste/AVAC	8.065€
Población española (a) (b)		
Resultados (población con FVP) (c)		
	Coste/fractura de cadera evitada (con FVP)	3.089€
	Coste/AVAC (con FVP)	6.503€
Resultados (población sin FVP)		
	Coste/fractura de cadera evitada (sin FVP)	16.313€
	Coste/AVAC (sin FVP)	33.935€
Resultados ponderados con/sin FVP		
	Coste/fractura de cadera evitada	12.241€
	Coste/AVAC	25.488€

(a): población femenina 2009¹⁴

(b): tasa de osteoporosis²

(c): tasa de incidencia de fractura vertebral previa en mujeres¹⁶

AVAC: años de vida ajustados por calidad

FVP: fractura vertebral previa

La premisa de total adherencia al tratamiento adoptada en el presente análisis supone una asunción conservadora para risedronato, ya que la administración mensual de risedronato ha demostrado mejoras significativas respecto a la administración de alendronato semanal en la adherencia al tratamiento con bifosfonatos de las mujeres con

OPM, con cumplimientos del 74% con terapia de risedronato mensual frente al 66% con terapias de alendronato semanal⁴⁰.

La consideración de una mayor adherencia a la terapia con risedronato, no hubiera permitido extrapolar los datos de efectividad del estudio REAL¹⁸, que censuraron una proporción equivalen-

te (41%) de pacientes en ambas ramas de tratamiento por no cumplir con el periodo mínimo de adherencia establecido en el protocolo del ensayo (3 meses).

La eficiencia de risedronato 35 mg frente a alendronato genérico 70 mg ambos en administraciones semanales ha sido previamente establecida para el entorno español⁴¹. Las posibles diferencias metodológicas, así como los años de referencia de los costes y las diferencias en la práctica médica suponen una barrera para comparaciones directas con estimadores de eficiencia obtenidos en otros países. Aún así, a modo ilustrativo, se ha constatado que la terapia con risedronato mensual ha sido considerada como coste-efectiva en su comparación frente a alendronato semanal por otros autores, con estimadores de 9.476\$/AVAC (EEUU)⁴².

El modelo utilizado en el presente trabajo, fundamentado en el estudio REAL, ha sido empleado en evaluaciones económicas de risedronato vs. alendronato en otros entornos en mujeres de más de 65 años, arrojando similares conclusiones en cuanto a la eficiencia que las obtenidas en nuestro análisis, con valores de 3.877\$/AVAC adicional obtenido con risedronato comparado con alendronato en Canadá (valores del año 2006)⁴³ y resultando dominante en estudios realizado en Italia (valores del año 2006)⁴⁴, y Alemania (valores del año 2008)⁴⁵.

Como limitaciones y posibles sesgos de la presente evaluación económica, cabría comentar el carácter teórico inherente a cualquier modelización que en ocasiones no logran resultar un reflejo de la práctica clínica.

La validez de los modelos económicos está condicionada por la calidad de los datos en los que se basa. En nuestro caso la fuente principal de información fue el estudio REAL, un estudio observacional retrospectivo con un nivel de evidencia menor que el de un ensayo clínico debido a la posible existencia de diferencias en las características de las cohortes que se comparan. Sin embargo, la utilización de datos procedentes de ensayos clínicos, randomizados y aleatorizados también es discutible, debido a que la rigidez de los criterios de inclusión no les hace representativos de la práctica clínica habitual, principalmente cuando se emplean datos de estudios multinacionales, en evaluaciones económicas a nivel local⁴⁶.

En conclusión, nuestros resultados demuestran la eficiencia de la terapia con risedronato 75 mg, 2 días consecutivos/mes frente a alendronato genérico 70 mg semanal, en el tratamiento de mujeres mayores de 75 años con OPM en España.

Bibliografía

- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465-75.
- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
- Díaz López JB, Naves Díaz M, Gómez Alonso C, Fernández Martín JL, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Prevalencia de fractura vertebral en población asturiana mayor de 50 años de acuerdo con diferentes criterios radiológicos. *Med Clin (Barc)* 2000;115:326-31.
- Sculpher M, Torgerson D, Goeree R, O'Brien B. A critical structured review of economic evaluations of interventions for the prevention and treatment of osteoporosis. University of York: Centre for Health Economics; 1999. Discussion Paper No. 169. Disponible en: <http://www.york.ac.uk/inst/che/pdf/DP169.pdf>.
- International Osteoporosis Foundation (IOF). Key Statistics for Europe. Disponible en: <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html>.
- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407-13.
- (SEIOMM) Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de Práctica Clínica. Disponible en: http://www.seiommm.org/documentos/osteoporosis_es_en.pdf.
- Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1493-501.
- Claus V, Steinle T, Kostev K, Intorcchia M. GRAND: The German retrospective cohort analysis on non-adherence and associated risk of fractures in osteoporosis patients treated with oral bisphosphonates. 12th Annual European Congress International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research (ISPOR). Paris, France. 24-27 October 2009.
- Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. Published online: 05 December 2009.
- Steinle T, Dieudonné G. Adherence in patients with postmenopausal osteoporosis (PMO) treated with oral bisphosphonates in Germany: a systematic review. 12th Annual European Congress International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research (ISPOR). Paris, France. 24-27 October 2009.
- Mickaël H, Véronique R, Olivier B, Jean-Yves R. The clinical and economic burden of non-adherence with oral bisphosphonates in osteoporotic patients. 12th Annual European Congress International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research (ISPOR). Paris, France. 24-27 October 2009.
- Boonen S. Impact of treatment efficacy and dosing frequency on cost-effectiveness of bisphosphonate treatment for osteoporosis: a perspective. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2335-41.
- INE. Instituto Nacional de Estadística. Demografía y población. Cifras de población y censos demográficos 2009. Disponible en: www.ine.es.
- Serra JA, Garrido G, Vidan M, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna (Madrid)* 2002;19:389-95.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
- Delmas PD, Silverman SL, Watts NB, Lange JL, Lindsay R. Bisphosphonate therapy and hip fractures within the risedronate and alendronate (REAL) cohort study: a comparison to patients with minimal bisphosphonate exposure. [Abstract]. *J Bone Miner Res*. 2007; Abs. T384. 29th Annual Meeting American Society Bone Mineral Research (ASBMR). 2007 Sep; Honolulu. Disponible en: <http://www.asbmr.org/meeting/abstracts.cfm>.
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the rise-

- dronate and alendronate (REAL) cohorte study. *Osteoporos Int* 2007;18:25-34.
19. Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc)* 1994;103:143-9.
 20. INE. Instituto Nacional de Estadística. Sociedad. Nivel, calidad y condiciones de vida. Índice de Precios de Consumo. Disponible en: www.ine.es.
 21. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?. *Gac Sanit* 2002;16:334-43.
 22. De Cock E, Miratvilles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Sp Res Art* 2007;4:97-107.
 23. Borgström F, Johnell O, Kanis JA, Jönsson B, Rehnberg C. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1459-71.
 24. European Central Bank. Disponible en: <http://www.ecb.int/stats/exchange/eurofxref/html/eurofxref-graph-usd.en.html>.
 25. Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud. *BOE* nº 75, 27 marzo 2010.
 26. Dilla T, Sacristán JA, Rentero ML. Evaluación económica de teriparatida (Forsteo) en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. *Rev Esp Econ Salud* 2007;6:57-64.
 27. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit* 2010;24:154-70.
 28. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003;32:468-73.
 29. Masud T, McClung M, Geusens P. Reducing hip fracture risk with risedronate in elderly women with established osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2009;4:445-9.
 30. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med* 2001;344:333-40.
 31. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999;282:1344-52.
 32. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
 33. Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:965-8.
 34. Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herings RM, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med* 2009;122(Suppl.2):3-13.
 35. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922-8.
 36. Hilgsmann M, Rabenda V, Gathon HJ, Ethgen O, Reginster JY. Potential clinical and economic impact of nonadherence with osteoporosis medications. *Calcif Tissue Int* 2010;86:202-10.
 37. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.
 38. Emkey RD, Ettinger M. Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Am J Med* 2006;119(4Suppl.1):18-24.
 39. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-60.
 40. Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21:145-55.
 41. Betegon L, Gómez C, Marqués de Torres M. Análisis farmacoeconómico de risedronato semanal frente a alendronato semanal en España. *Rev Esp Enf Metab* 2009;18:9-14.
 42. Earnshaw SR, Graham CN, Ettinger B, Amonkar MM, Lynch NO, Middelhoven H. Cost-effectiveness of bisphosphonate therapies for women with postmenopausal osteoporosis: implications of improved persistence with less frequently administered oral bisphosphonates. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2517-29.
 43. Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi JD. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporos Int* 2008;19:687-97.
 44. Berto P, Maggi S, Noale M, Lopatriello S. Risedronate versus alendronate in older patients with osteoporosis at high risk of fracture: an Italian cost-effectiveness analysis. *Aging Clin Exp Res* 2010;22:179-88.
 45. Thompson M, Pasquale M, Grima D, Moehrke W, Kruse HP. The Impact of Fewer Hip Fractures with Risedronate Versus Alendronate in the First Year of Treatment: Modeled German Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health* 2010;13:46-54.
 46. Willke RJ, Glick HA, Polsky D, Schulman K. Estimating country-specific cost-effectiveness from multinational clinical trials. *Health Econ* 1998;7:481-93.

Giner M¹, Montoya MJ², Vázquez MA², Miranda M¹, Pérez-Cano R^{1,2}

1 Unidad de Osteoporosis - Servicio Medicina Interna - Hospital Universitario Virgen Macarena - Sevilla

2 Departamento de Medicina - Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla

Estudio preliminar sobre osteoblastos en sangre periférica en la población infantil y adolescente*

Correspondencia: Mercedes Giner - Unidad de Osteoporosis - Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Virgen Macarena - Avda. Dr. Fedriani, s/n - 41009 Sevilla
Correo electrónico: merce_giner@yahoo.es

Fecha de recepción: 22/02/2010

Fecha de aceptación: 07/10/2010

* Póster becado por la SEIOMM para el congreso ASBMR, Denver 2009

Resumen

La presencia de la osteoporosis en la vida adulta está condicionada al desarrollo y formación adecuada del hueso durante el crecimiento en la infancia y adolescencia y a la pérdida sucesiva que ocurre a lo largo de la vida. Los conocimientos sobre las células del tejido óseo y sus precursores en las etapas de crecimiento son escasos dado la dificultad para la obtención de muestras de este tejido. Recientes estudios señalan un método para obtener células de estirpe osteoblástica a partir de sangre periférica.

El objetivo principal de este trabajo ha sido cuantificar las células de estirpe osteoblástica en sangre periférica en niños y adolescentes, así como conocer posibles diferencias según las etapas de crecimiento. Se estudian 38 sujetos, 16 niños (edad entre 4-12 años) y 12 adolescentes (edad entre 12-18 años). Se analizan células precursoras de osteoblastos en sangre periférica, mediante técnica de citometría de flujo. Los resultados preliminares demuestran mayores niveles de células preosteoblásticas en el grupo de edad más joven: $4,17\% \pm 0,92$ vs. $2,03\% \pm 0,48$, $p= 0,021$. Existe una correlación negativa entre el porcentaje de células preosteoblásticas y la edad $r= -0,488$ y el peso $r= -0,530$, $p< 0,05$. En resumen, esta técnica nos permite cuantificar preosteoblastos en sangre periférica y demostramos la existencia de un porcentaje mayor de las mismas cuanto menor sea la edad, durante el periodo de la infancia y adolescencia.

Palabras clave: Osteoblastos, Sangre periférica, Niños, Adolescentes.

Preliminary study of osteoblasts in peripheral blood in the population of infants and adolescents

Summary

The presence of osteoporosis in adult life is conditional on the adequate development and formation of bone during growth in infancy and adolescence and the successive loss which occurs throughout life. Knowledge regarding bone tissue cells and their precursors in stages of growth is scarce, given the difficulties in obtaining samples of this tissue. Recent studies suggest a method of obtaining osteoblast line cells from peripheral blood. The main objective of this work has been to quantify the osteoblast line cells in the peripheral blood of infants and adolescents, as well as noting any possible differences according to the stage of growth.

38 subjects were studied, 16 children (between 4 and 12 years of age) and 12 adolescents (aged between 12 and 18 years). Osteoblast precursor cells in peripheral blood were analysed using the flow cytometry technique. The preliminary results show higher levels of preosteoblastic cells in the youngest age group: $4.17\% \pm 0.92$ vs. $2.03\% \pm 0.48$, $p = 0.021$. There is a negative correlation between the percentage of preosteoblastic cells and age $r = -0.488$ and weight $r = -0.530$, $p < 0.05$. In summary, this technique allows us to quantify preosteoblasts in peripheral blood, and we show that they have a higher percentage, the lower the age, during the period of infancy and adolescence.

Key words: *Osteoblasts, Peripheral blood, Infants, Adolescents.*

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad de la vida adulta caracterizada por la presencia de fracturas no traumáticas y entre los factores determinantes de esta menor resistencia del hueso, uno de los más importantes es la menor densidad mineral ósea del esqueleto. La masa ósea evoluciona a lo largo de la vida. Durante la época de crecimiento el hueso se forma hasta alcanzar el pico en la edad adulta joven, posteriormente a partir de los 35-40 años es fisiológico que se produzca un descenso de masa ósea. Por tanto, se puede llegar a una disminución de la densidad mineral ósea importante por dos motivos fundamentales, por una menor formación de hueso durante la época de crecimiento o por que exista una pérdida excesiva a partir de la edad adulta¹.

Hasta el momento actual la mayoría de los estudios de investigación se centran en la etapa adulta de pérdida ósea, muy poco es conocido sobre el desarrollo y formación del esqueleto a nivel íntimo, durante la etapa de crecimiento de la infancia y la adolescencia, dado que para ello sería necesario realizar biopsias óseas y ello supone llevar a cabo una técnica cruenta y poco admitida en esta fase de la vida. Sin embargo, el conocimiento fisiológico del metabolismo óseo a lo largo del crecimiento es de gran importancia dado que de ello depende el capital de hueso que un individuo llega a adquirir.

Actualmente conocemos que los precursores de células osteoblásticas y osteoclasticas, además de residir en la médula ósea, son capaces de movilizarse a través de sangre periférica para dirigirse a las zonas que presenten un remodelado óseo activo². El problema es que con las técnicas que se venían utilizando, el número de precursores osteoblásticos circulantes en sangre, descritos hasta el momento, siempre ha sido muy bajo y difícil de

detectar^{3,4}. Koshla y cols.² se plantearon la posibilidad de utilizar la técnica de citometría de flujo, con anticuerpos contra proteínas específicas del hueso (osteocalcina y fosfatasa alcalina) para identificar mejor las células pre-osteoblásticas circulantes en sangre periféricas, y además, si estas células osteoblásticas tienen un papel fisiológico en la formación de hueso, es de esperar que su concentración aumente en las condiciones de formación de hueso^{5,6}.

Nuestro objetivo principal ha sido cuantificar las células de estirpe osteoblástica en sangre periférica en niños y adolescentes sanos, así como conocer posibles diferencias, según las etapas de crecimiento y el género.

Material y método

Grupo de estudio

Hemos estudiado a 38 sujetos (cuyos padres/tutores previamente habían dado consentimiento, una vez informados del estudio) divididos en dos grupos según la edad: Grupo A (4-12 años), 16 niños (7 mujeres, 9 hombres); grupo B (13-18 años), 12 adolescentes (2 mujeres, 10 hombres). El periodo de estudio ha sido a lo largo del año 2008 y los sujetos procedían de la consulta del seguimiento del niño sano o del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen Macarena. A todos ellos, tras realizar un interrogatorio sobre estado de salud actual y anterior, se les realizó: determinación de talla, peso e índice de masa corporal (IMC), así como, se les tomó una muestra sanguínea a nivel periférico para las determinaciones de calcio y fosfatasa alcalina ósea (FAO) y para determinar las células preosteoblásticas circulantes en sangre.

Ninguno de los sujetos seleccionados presentaba enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo ni estaban tomando medicación.

Extracción de células mononucleares

Para la obtención de células mononucleares diluimos la sangre total con PBS (1:1). La sangre diluida se añade sobre una solución de Ficoll-Hypaque 1:2 y se centrifuga (1250 xg, 20 min 4° C). El anillo formado en la interfase contiene las células mononucleares, se recogen y se lavan con PBS. Posteriormente realizamos un choque hipoosmótico con H₂O destilada y desionizada para lisar los glóbulos rojos contaminantes y le añadimos NaCl al 1,8% para reestablecer la isoomolaridad, lavamos con PBS y contamos las células con un hematocitómetro, determinamos su viabilidad por exclusión al Tripán Blue.

Citometría de flujo

Para el análisis citométrico incubamos las células con el anticuerpo anti-osteocalcina-ficoeritrina y seleccionamos el canal de lectura correspondiente a la luz emitida. La población positiva será identificada como células que expresen niveles específicos de la actividad fluorescente frente a la autofluorescencia no específica de los isotipos controles. Las células identificadas serán expresadas como porcentaje del "gate" seleccionado inicialmente correspondiente al área de los linfocitos- monocitos.

Recogida y análisis de datos

Todos los experimentos han sido reproducidos tres veces, aceptando el valor de la media aritmética de las determinaciones repetidas. Los valores cuantitativos se expresan como media \pm DS.

Para el manejo estadístico de resultados se ha utilizado el paquete SPSS versión 17.0. Utilizando el test de ANOVA para comparar las variables cuantitativas y el cociente de correlación de Pearson de correlaciones entre variables.

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

Resultados

Queremos señalar que presentamos resultados preliminares dado que en la actualidad continuamos aumentando el tamaño muestral de todos los grupos.

La edad media del grupo de niños ha sido de $9,05 \pm 3$ años, de ellos 7 han sido niñas y 9 niños, de edades comparables. En el grupo de adolescentes, la edad media ha sido $14,16 \pm 1,2$ años, 2 niñas y 10 niños. Las características de ambos grupos se expresan en la Tabla 1. No observamos diferencias significativas en los valores de IMC, calcio y fosfatasa alcalina entre los dos grupos estudiados, ni dentro de un mismo grupo entre género.

Las células de estirpe osteoblástica han sido cuantificadas según el porcentaje de células positivas a osteocalcina circulantes en sangre periférica, por citometría de flujo.

El grupo de niños entre 4-12 años presenta un porcentaje de células preosteoblásticas (pre-OB) en sangre periférica significativamente superior

Tabla 1. Características antropométricas y parámetros bioquímicos séricos relacionados con el metabolismo cálcico de los grupos estudiados. Los resultados son expresados en media \pm desviación estándar

Variables	Grupo A (4-12 años) n = 16	Grupo B (13-16 años) n = 12
Edad (años)	9,05 \pm 3	14,16 \pm 1,2
Talla (cm)	136,5 \pm 20,5	158,5 \pm 9,1
Peso (Kg)	39,26 \pm 18	53,5 \pm 10,7
IMC (Kg/m ²)	19,69 \pm 4,5	21,1 \pm 2,55
FAO (U/L)	550 \pm 181	576 \pm 79,7
Calcio (mg/dl)	9,7 \pm 0,38	9,8 \pm 0,37

IMC: índice de masa corporal

FAO: fosfatasa alcalina ósea

(4,17% \pm 0,92) al obtenido en adolescentes mayores de 12 años (2,03% \pm 0,48 $p = 0,021$) (Figura 1).

Al analizar los datos por sexo no encontramos diferencias dentro de un mismo grupo. Concretamente, en el grupo A los niveles de pre-OB fueron ligeramente superiores en el sexo masculino (4,5% \pm 0,9) que en el femenino (3,34% \pm 0,9), si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística. Y para el grupo B la cuantía de células pre-OB también fue muy semejante (1,95% \pm 1,96 niños; 1,06% \pm 1,03 niñas) (Figura 2).

Hemos comprobado que existe una correlación negativa entre el porcentaje de células preosteoblásticas osteocalcina positivas circulantes en sangre periférica y la edad ($r = -0,488$ y $p = 0,005$). Y así como entre el número y el peso ($r = -0,530$ $p = 0,035$).

Discusión

En este trabajo demostramos que, mediante técnicas de citometría de flujo, es posible cuantificar células de estirpe osteoblástica en población joven. En adultos se había señalado que la cantidad de estas células era prácticamente indetectable, mientras que se vieron incrementadas en pacientes con fractura ósea^{3,4}. Consideramos que el poder disponer de esta técnica nos permite valorar en niños y adolescentes aspectos muy importantes relacionados con el metabolismo óseo que de otra forma sería difícil llevar a cabo, por la necesidad de analizar muestras obtenidas por biopsias óseas.

Hemos observado que el número de pre-osteoblastos en sangre periférica es dependiente de la edad, alcanzando valores superiores en niños más jóvenes, ≤ 12 años, respecto a niños adolescentes entre 12-16 años. Estos resultados nos podrían indicar que las células pre-osteoblásticas en sangre periférica

Figura 1. Valor medio de células osteocalcina positivas para el grupo A (4-12 años) y para el grupo B (13-18 años)

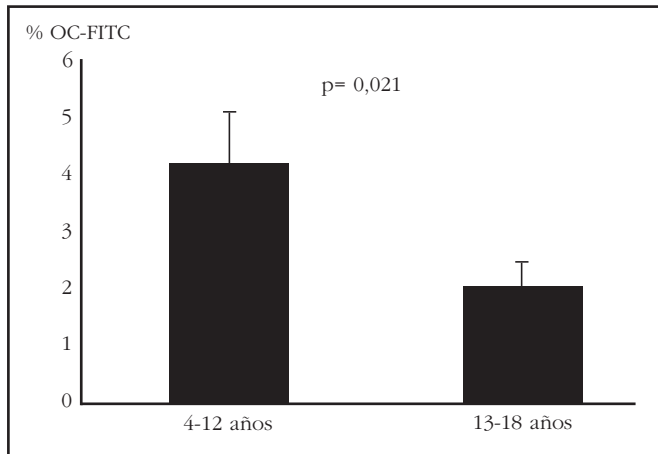
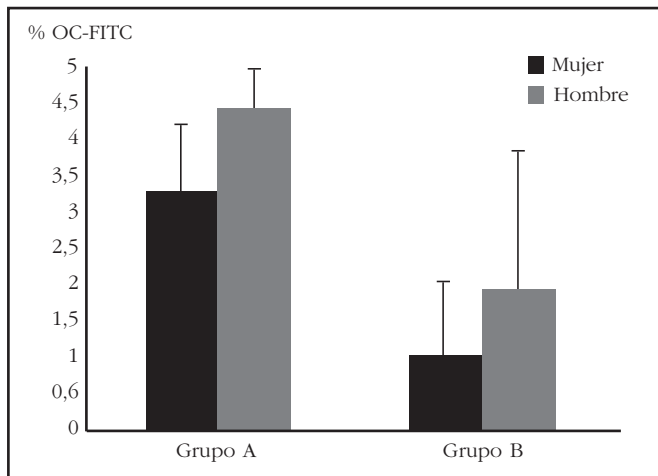


Figura 2. Valor medio de los grupos A (4-12 años) y B (13-18 años) separados por sexo



aumentan tanto más cuanto más activo sea el remodelado óseo. Los niños en fase de crecimiento más rápido les corresponde un modelado óseo, también, más activo y, por tanto, mayor la cantidad de células de estirpe osteoblástica circulante. Por este mismo mecanismo, los pacientes con fractura ósea, en los que existe una mayor formación de hueso en la zona esquelética donde se genera el cayo de fractura, también se describe mayor porcentaje de pre-osteoblastos circulantes a nivel periférico, cuando se comparan con los valores obtenidos en sujetos sanos⁵.

El número de células pre-osteoblásticas en sangre periférica, no solo correlaciona con la edad, sino que también hemos observado una correlación negativa con el peso ($r = -0,530$ $p = 0,035$). Estos resultados pueden estar en consonancia de que ambas tanto los osteoblastos como los adipocitos derivan de la misma célula madre pluripotente y, por tanto, la mayor diferenciación en un sentido puede acompañarse de una menor proporción del resto de las células.

En momentos del desarrollo del individuo en que la actividad de formación ósea es superior a la formación de tejido adiposo, como suele ser habitual en

edades de crecimiento infantil, deben estar activados predominantemente las señales celulares hacia la formación y maduración osteoblástica (aumento de vía Wnt canónica con sobreexpresión de Runx2...) a expensas de la génesis de adipocitos (disminución de PPAR γ 2). Estos datos necesitan ser comprobados, pero estarían en relación con la mayor formación de adipocitos a nivel de la médula ósea a expensas de la menor cuantía de osteoblastos que se ha comprobado en la población adulta⁷.

No hemos encontrado diferencias en la cuantía de pre-osteoblastos en sangre periférica por el género. En la etapa infantil se sabe que niños y niñas incrementan la masa ósea a medida que crecen en altura de una forma semejante. A partir de la adolescencia e influido por las hormonas sexuales, es cuando se observa que ambas curvas de incremento de DMO se separan, adquiriendo valores más elevados en el sexo masculino⁸. En nuestro estudio son escasos el número de sujetos valorados en este periodo y sobre todo en el sexo femenino. Se requiere estudiar una población mayor de mujeres adolescentes para llegar a conclusiones definitivas en este sentido.

En definitiva podemos concluir, a pesar del pequeño tamaño muestral, que mediante técnica de citometría de flujo y el empleo de marcadores celulares de osteoblastos, como la osteocalcina, es posible cuantificar un porcentaje valorable de células de estirpe osteoblástica en sangre periférica en niños y adolescentes sanos. Además, demostramos un porcentaje mayor de estas células en niños más pequeños, en los que la formación ósea es más intensa, y en relación inversa con el peso corporal.

Bibliografía

1. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodelling. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:385-96.
2. Khosla S, Eghbali-Fatourehchi GZ. Circulating Cells with osteogenic potential. *Ann NY Acad Sci* 2006;1068:489-97.
3. Zvaifler NJ, Marinova-Mutafchieva L, Adams G, Edwards CJ, Moss J, Burger JA, Maini RN. Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. *Arthritis Res* 2000;2:477-88.
4. Kuznetsov SA, Mankani MH, Gronthos S, Satomura K, Bianco P, Robey PG. Circulating skeletal stem cells. *J Cell Biol* 2001;153:1133-40.
5. Eghbali-Fatourehchi GZ, Lamsam J, Fraser D, Nagel D, Riggs BL, Khosla S. Circulating osteoblast-lineage cells in humans. *N Engl J Med* 2005;352:1959-66.
6. Eghbali-Fatourehchi GZ, Mödder U and Khosla S. Characterization of circulating osteoblast lineage cells in humans. *Bone* 2007;40:1370-7.
7. Takada I, Kouzmenko AP, Kato S. Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies. *Expert Opin Ther Targets* 2009;13:593-603.
8. Monson JP, Drake WM, Carroll PV, Weaver JU, Rodriguez-Arnao J, Savage MO. Influence of growth hormone on accretion of bone mass. *Horm Res* 2002;58:52-6.

García Arias M¹, Torrijos Eslava A²

1 Médico Residente de 4º año - Servicio Reumatología - H. U. La Paz - Madrid

2 Reumatólogo - Responsable de la Unidad Metabólica Ósea - Servicio de Reumatología - H. U. La Paz - Madrid

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

Correspondencia: Antonio Torrijos Eslava - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario La Paz - Paseo de la Castellana, 261 - 28046 Madrid

Correo electrónico: atenino@aten.jazztel.es

Fecha de recepción: 03/02/2010

Fecha de aceptación: 10/07/2010

Introducción

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno esquelético, crónico y focal de causa desconocida. Se localiza en los osteoclastos, que aumentan en número, tamaño y actividad. El recambio óseo se acelera, con aumento de la resorción ósea seguido de una formación excesiva y desorganizada. El resultado es un hueso no laminar (hueso plexiforme) muy vascularizado, aumentado de volumen, menos compacto y más susceptible a la fractura o deformación. Suele diagnosticarse por encima de los 60 años, siendo infrecuente por debajo de los 40. Predomina ligeramente en varones. Es la enfermedad metabólica ósea más frecuente tras la osteoporosis¹.

Se considera una enfermedad multifactorial con la participación de factores ambientales y genéticos.

Las principales manifestaciones clínicas son la deformidad ósea y el dolor. En su evolución pueden aparecer diversas complicaciones, siendo las más frecuentes la artropatía degenerativa por vecindad, alteraciones neurológicas por compresión, fracturas, patología cardíaca, trastornos metabólicos y remodelado óseo.

El diagnóstico se basa en la clínica, la elevación de marcadores bioquímicos de remodelado óseo (fundamentalmente la fosfatasa alcalina -FA-) y la radiología.

No existe tratamiento curativo, pero los antirresortivos, especialmente los difosfonatos, son efica-

ces en el control de la actividad y la progresión de la enfermedad. Los objetivos terapéuticos son eliminar dolor óseo, normalizar el remodelado óseo, restablecer la estructura ósea a la normalidad y prevenir las recaídas y las complicaciones.

Indicaciones

El tratamiento de la EOP lo podemos dividir en tratamiento sintomático y tratamiento específico.

El tratamiento sintomático está destinado en primer lugar a eliminar el dolor. Se utiliza en los pacientes con escasa o moderada actividad. Los analgésicos simples, antiinflamatorios no esteroideos, opioides y bajas dosis de antidepresivos tricíclicos controlan el dolor. Además, la rehabilitación y las ayudas para la marcha, tipo bastones, mejoran la calidad de vida del paciente.

En caso de fractura, deformidad o artropatía pagética puede estar indicada la cirugía.

Las indicaciones para establecer un tratamiento específico de la enfermedad no están universalmente aceptadas, debido a la ausencia de evidencia en los ensayos clínicos controlados de que el tratamiento médico no sólo suprima los marcadores del remodelado óseo, si no que disminuya las complicaciones registradas.

Existen unas indicaciones absolutas y otras relativas, y siempre hay que tener en cuenta la edad del paciente, la esperanza de vida y su estado clínico. El tratamiento específico está dirigido a suprimir la actividad osteoclástica en las lesiones pagéticas.

La calcitonina de salmón se ha utilizado desde hace más de 30 años, sin embargo, la remisión clínica y bioquímica de la EOP es excepcional, pues a los 6 meses se produce un efecto meseta y al suspender el fármaco se observa un incremento progresivo de los marcadores bioquímicos, hoy día ha sido desplazada por otros fármacos.

Desde la introducción de los difosfonatos éstos han asumido el papel principal en el tratamiento de la enfermedad. Los fármacos utilizados hoy día son los difosfonatos aminados, que tienen una actividad antirresortiva intensa y mucho más prolongada. Frenan la actividad osteoclástica a niveles normales, son fáciles de administrar y tienen una tolerancia aceptable. No alteran la mineralización y normalizan la estructura ósea a nivel histológico.

Las indicaciones para el tratamiento de la EOP se han recogido en varias publicaciones²⁻¹¹. Difieren de unos autores a otros, pero se han establecido unas indicaciones absolutas que no plantean discusión para la instauración del tratamiento. Por el contrario, existen una serie de **indicaciones relativas** que plantean mayor discusión, ya que se basan en criterios sin suficiente evidencia científica. El ejemplo más claro y discutido es la enfermedad activa asintomática, demostrada únicamente por marcadores bioquímicos o técnicas de imagen, en la que el tratamiento está destinado a conseguir un control de la actividad osteoclástica y de la enfermedad, así como evitar sus complicaciones. Sin embargo, no existe evidencia científica que indique que eviten la aparición de las mismas.

No estaría indicado, sin embargo, el tratamiento en aquellos pacientes asintomáticos con marcadores bioquímicos normales y gammagrafía ósea normal, aunque la radiología muestre lesiones compatibles con EOP².

Las **indicaciones absolutas** establecidas del tratamiento de la EOP son:

1. En aquellos casos en que los síntomas son causados por la enfermedad, como: el dolor óseo primario referido a la enfermedad, o por fractura patológica, radiculopatía pagética, artropatía por lesiones de la vecindad articular, la sordera, la compresión neurológica (especialmente la medular) u otros síndromes neurológicos asociados a la EOP.

2. En caso de cirugía ortopédica programada sobre un hueso pagético, para minimizar el sangrado en la enfermedad activa.

3. Tratar de evitar la hipercalcemia que puede ocurrir en inmovilización prolongada.

4. Otra indicación, para muchos autores, sería la de disminuir la progresión local y reducir el riesgo de futuras complicaciones en aquellos pacientes con enfermedad activa asintomática, cuyas localizaciones y grado de hiperactividad metabólica pueden tener un riesgo de progresión y complicaciones.

Existen pruebas indirectas de que el tratamiento agresivo de la EOP está asociado con la prevención de la progresión y reducción del riesgo de futuras complicaciones. Estas pruebas son:

1. Fallos en el tratamiento de la enfermedad se asocian con futura destrucción del hueso y progresión de deformidades.

2. Los tratamientos eficaces se asocian con la restauración normal de nuevo depósito óseo. Además, un estudio ha demostrado que la deformidad facial y del cráneo mejoran después del tratamiento.

Por lo tanto, a la luz de estos hallazgos, varios autores concluyen que una buena práctica clínica incluiría tratar ambos pacientes, tanto sintomáticos, cuyas alteraciones pueden responder a una reducción en el remodelado óseo anormal, como asintomáticos con enfermedad activa que puede cursar con futuras complicaciones.

En el 2008, Devogelaer y cols.⁵, han llevado a cabo un documento de consenso en el cual se presentan las indicaciones para el tratamiento de la EOP asintomática. Estas indicaciones son:

1. Edad de diagnóstico antes de los 50 años.

2. Localización de las lesiones óseas: en miembros, cerca de la articulación, por el riesgo de artrosis secundaria; lesiones líticas, por el riesgo de fractura; en cadera; en columna cervical y torácica, por el riesgo de complicaciones neurológicas, estenosis espinal o síndrome del robo pagético; en cráneo, especialmente la localización en base del cráneo, por el riesgo de pérdida de audición y/u otras complicaciones neurológicas.

3. Valores elevados de la FA total, más de dos veces el límite alto de la normalidad.

4. Intervención ortopédica programada sobre hueso pagético.

En 2002, Selby y cols.³, establecen grados de recomendación para el tratamiento de los síntomas de la EOP, según el nivel de evidencia que los apoya. Así:

1. El dolor óseo es una indicación clara para el tratamiento (Grado A).

2. La fractura es una complicación de la enfermedad. El tratamiento para reducir únicamente el riesgo de fractura, o después de la fractura para mejorar la curación, no están indicadas. (Grado C).

3. El efecto de la terapia antipagética en la deformidad ósea no está clara (Grado C). Sin embargo, los difosfonatos pueden estar justificados en el tratamiento de la deformidad facial debida a la enfermedad (Grado B).

4. Diferentes estudios han sugerido que los difosfonatos mejoran las lesiones osteolíticas de la EOP. Sin embargo, la significación clínica no está clara y no se hacen recomendaciones específicas sobre el tratamiento en enfermedad osteolítica en ausencia de otras indicaciones para el tratamiento (Grado C).

5. En la prevención de la artrosis, cuya presencia esta incrementada en la EOP, no hay evidencia de que el tratamiento evite su desarrollo o progresión (Grado C).

6. Una complicación muy común de la enfermedad es la sordera, pero el efecto del tratamiento antipagético en el desarrollo y progresión de la sordera no está del todo aclarado. En pacientes con afectación pagética de la base del cráneo, el tratamiento sería considerado para minimizar el riesgo de pérdida de audición (Grado B).

7. El efecto de los difosfonatos en la calidad de vida de los pacientes con EOP ha sido valorada únicamente en dos estudios que no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Grado C).

8. La compresión medular es una complicación relativamente rara de la EOP. Se han publicado varios estudios que demuestran que la calcitonina y los difosfonatos mejoran la función neurológica en estos pacientes. Si éste no es eficaz en el control de los síntomas, debe valorarse la descompresión quirúrgica (Grado B).

9. Se ha sugerido que el tratamiento antipagético puede ayudar a disminuir el sangrado en pacientes que van a ser sometidos a cirugía del hueso pagético. Sin embargo, este hecho nunca ha sido demostrado en ensayos clínicos controlados (Grado C).

10. Una complicación rara de la EOP es la hipercalcemia debida a la combinación de un remodelado óseo incrementado e inmovilización. Estos pacientes deberían ser tratados con difosfonatos (Grado B).

11. En cuanto al sarcoma, no hay evidencia científica de que el tratamiento de la enfermedad disminuya el desarrollo o progresión del mismo en la EOP (Grado C).

12. Por último, referente al tratamiento de la EOP en pacientes jóvenes, algunos expertos advierten que deben recibir tratamiento siempre, independientemente de otras indicaciones. Sin embargo, no hay evidencia científica que apoye esta opinión (Grado C).

Fármacos empleados en el tratamiento de la EOP

Características generales:

Los fármacos más utilizados y de primera elección son los difosfonatos. Su uso en la EOP comenzó en 1970. Con la aparición de los difosfonatos aminados la respuesta terapéutica ha sido mayor. Son análogos sintéticos de los pirofosfatos y se caracterizan por una alta potencia antirresortiva en el ciclo del remodelado óseo. Su acumulación en el hueso contribuye a mantener la reducción de los marcadores de recambio óseo durante años.

Propiedades físico-químicas:

Todos los difosfonatos comparten una estructura química común en la que un átomo de carbono se une a dos grupos fosfato (P-C-P), cuya carga negativa explica la afinidad por el tejido óseo. La potencia de acción proviene de las cadenas laterales unidas al núcleo común, y se ha demostrado que la presencia de compuestos nitrogenados en dichas cadenas laterales confiere su mayor actividad. Su absorción por vía oral es muy baja, no superior al 1%, por lo que deben administrarse tras un ayuno prolongado. Su vida media plasmática es aproximadamente de 1 hora, pero presentan una incorporación ósea estable del 20% de la dosis absorbida. Sin embargo, la vida media ósea es superior a 10 años. Los difosfonatos se eliminan por vía urinaria, por lo que se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica

ya que puede alterarse el metabolismo del fármaco y empeorar la función renal previa¹².

Mecanismo de acción:

Los difosfonatos son inhibidores selectivos de la acción osteoclástica en el ciclo del remodelado óseo. Este efecto se consigue tanto por frenar la diferenciación de células precursoras comunes (*stem cell* hematopoyéticas), como por favorecer la apoptosis de los osteoclastos maduros.

Los principales mecanismos de acción son dos. Los difosfonatos más antiguos y a la vez menos potentes, son captados por los osteoclastos y convertidos en análogos tóxicos de ATP. Sin embargo, los más potentes actúan inhibiendo la farnesildifosfato sintetasa (FPP-sintetasa), una enzima de la vía de síntesis de colesterol a partir del mevalonato. Estos difosfonatos, que contienen nitrógeno, suprimen indirectamente el proceso de geranilgeranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclástica.

Posteriormente, se han ido describiendo otras acciones de los difosfonatos que involucran la línea celular osteoblasto-osteocito. *In vitro*, los difosfonatos han demostrado tener una acción protectora sobre la integridad de la matriz ósea mediante una inhibición de la apoptosis del osteocito. Estudios recientes, demuestran que los difosfonatos pueden actuar facilitando el reclutamiento de los osteoblastos, y también estimulando en dicha línea celular la producción de un compuesto antirresortivo: la osteoprotegerina¹³.

Forma de administración:

Dado que los difosfonatos presentan una absorción por vía oral disminuida, deberán administrarse tras un periodo de ayuno prolongado. Se deben ingerir con una cantidad suficiente de agua (100 ml o más) para favorecer su dispersión en el estómago. Se debe evitar tomar otros líquidos o alimentos, al menos durante la media hora siguiente a su administración. Además, los pacientes deberán permanecer erguidos, preferiblemente en bipedestación durante ese período, para evitar el reflujo gastroesofágico y sus potenciales lesiones. En algunos pacientes se observa hipocalcemia y déficit de vitamina D que puede conducir a trastornos de la mineralización, por lo que debe suplementarse con calcio y vitamina D.

Efectos secundarios:

En general, son fármacos bien tolerados si se administran correctamente. En lo que respecta a los difosfonatos orales, los efectos secundarios más frecuentes son aquellos que afectan al aparato digestivo superior: erosiones, úlceras gástricas, y en casos más graves esofagitis y estenosis esofágica. Menos frecuentes son los efectos adversos oculares, tales como conjuntivitis, escleritis, uveítis...

Entre los efectos adversos de los difosfonatos intravenosos destacan: la flebitis, que puede aparecer hasta en el 18% de los pacientes; febrícula transitoria y escalofríos (10-41%); síndrome pseudogripal (20%); hipocalcemia (5-17%), que se evi-

tará administrando 1 gramo de calcio oral al día durante 7-14 días tras la administración del tratamiento.

Fármacos aprobados en España:

El **etidronato** fue el primer difosfonato utilizado en la EOP. Las dosis utilizadas eran de 5 mg/kg de peso/día durante 6 meses. Consigue una reducción del dolor óseo en aproximadamente un 50% de los pacientes, y la reducción del recambio óseo oscila entre un 40-60%. Al finalizar el tratamiento se observaba una reactivación a los pocos meses y en algunos se observaba una resistencia al fármaco en tratamientos posteriores^{12,14-16}.

El **tiludronato** tiene una potencia de 3-10 veces mayor que el etidronato. La dosis óptima para el tratamiento de la EOP es de 400 mg diario, por vía oral, durante 3 meses. Se ha visto una reducción de la FA que varía del 30,5% al 76,1% según los estudios, y la normalización de las cifras de FA oscila del 27% al 38% al acabar el tratamiento, manteniéndose normalizados al año el 69%¹⁷⁻²¹.

La respuesta con tiludronato suele aparecer durante los 3 primeros meses y puede durar 18 meses. Se recomienda no repetir un nuevo ciclo de tratamiento antes de los 6 meses.

Risedronato: La dosis recomendada es de 30 mg/día durante 2 meses. Reduce el 60-70% de los niveles de los marcadores de recambio óseo en gran parte de los pacientes, y su efecto se mantiene 2 años después de finalizar el tratamiento^{13, 22-28}.

En varios estudios publicados se demuestra que el risedronato es eficaz en la reducción del dolor e incluso su desaparición. Radiológicamente, se evidenció una disminución de actividad osteolíticas en los seis primeros meses del tratamiento, que se correlacionó con los marcadores de actividad de la enfermedad²⁹. En los análisis histológicos, se observó formación del hueso lamelar, sin evidencia de un trastorno de la mineralización del tejido óseo no afectado por el Paget.

El uso del **pamidronato** está reservado a la vía intravenosa. La dosis total aprobada es de 180-210 mg, en dos pautas de administración: una de 30 mg una vez por semana durante 6 semanas y la otra una dosis inicial de 30 mg y a continuación 60 mg cada 2 semanas hasta completar la dosis. Consigue un alivio del dolor en el 70% de los pacientes, y una remisión, con supresión de la resorción ósea seguida de disminución de la FA. El descenso se produce más rápidamente que con otros difosfonatos y el tiempo de remisión es mayor en casos de baja actividad. La remisión según las series era del 50% a los 2 años y del 25% a los 4 años. Esta supresión se ha valorado por gammagrafía ósea con una disminución de la captación. Histológicamente había una disminución del remodelado óseo con formación ósea laminar y no se producían alteraciones de la mineralización ósea³⁰⁻³⁵.

El **zoledronato**, de reciente incorporación al tratamiento de la EOP, es un difosfonato de tercera generación y el de mayor potencia antirresortiva en la actualidad. Un segundo átomo de N consigue un radical heterocíclico imidazólico. La dosis

es de 5 mg i.v., administrado en una única infusión. En el estudio más importante realizado, se compara zoledronato con risedronato en 350 pacientes; consideraron respuesta clínica cuando la FA descendía más del 75% de su cifra inicial, o se normalizaba. Se observó una respuesta del 96,6% con zoledronato y un 74,3% con risedronato, con una normalización de la FA del 88,6% y 57,9%, respectivamente. Después de seis meses de tratamiento, la pérdida de respuesta fue del 0,9% para zoledronato y del 25,6% para el risedronato ($p < 0,001$). En control a largo plazo, el zoledronato mantiene el recambio óseo dentro del margen de valores de referencia a lo largo de 24 meses tras el inicio de tratamiento³⁶⁻³⁸.

Otros difosfonatos con utilidad en la EOP o en fase de experimentación:

Entre estos fármacos tenemos alguno aprobado en otros países y otros en experimentación.

Clodronato: está comercializado para la hipercalcemia tumoral. En los ensayos clínicos las dosis utilizadas han sido variables, entre 400 a 2.400 mg/día. La dosis óptima era de 800 mg/día durante 6 meses por vía oral. Su eficacia es similar a la del etidronato³⁹.

Alendronato: es un aminodifosfonato. Su pauta habitual es de 40 mg/día por vía oral durante 3-6 meses. Produce una normalización de los marcadores bioquímicos en más del 50% de los casos. No tiene indicación para el tratamiento de la EOP en nuestro país, pero si está aprobado por la FDA.

Neridronato: son pocos los estudios disponibles con este fármaco. Existe un estudio con 32 pacientes a los que se les administra neridronato por vía i.v., observando una normalización de la FA en el 65%, con una respuesta mantenida durante 12 meses⁴⁰.

Ibandronato: en un ensayo clínico con 24 pacientes a los que se les administran 2 mg i.v. del fármaco, se observó una normalización de la FA en el 45%, con respuesta mantenida durante 12 meses⁴¹.

Olpadronato: también hay pocos estudios realizados. Administrado a dosis de 200 mg por vía oral durante 12 días, demostró una normalización de la FA del 87%, con una respuesta mantenida de 12 meses en el 60% de los pacientes⁴².

Futuras terapias: se siguen estudiando nuevos tratamientos para la EOP, entre ellas, la **osteoprotegerina** recombinante subcutánea. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se emplea en dos gemelos con EOP juvenil, observando una supresión de la resorción ósea⁴³.

Monitorización del tratamiento

En los casos sintomáticos, la mejoría de las manifestaciones clínicas es el parámetro fundamental a tener en cuenta como indicador de eficacia terapéutica. Aunque se han señalado mejorías de las lesiones radiológicas y disminución de la captación gammagráfica, se acepta por todos los autores la conveniencia del seguimiento de la respues-

ta terapéutica a través de los marcadores de recambio óseo. Entre ellos:

1. La FA sérica total, es el marcador bioquímico más usado¹. Tiene buena reproductibilidad y sensibilidad, y, aunque el ideal es la normalización de estos parámetros, en los últimos ensayos clínicos se considera una buena respuesta terapéutica la disminución de al menos el 50-75% de los valores previos al tratamiento. Algunos autores recomiendan determinar la FA cada 3 meses durante los 6 primeros meses y después en intervalos de 6 meses.

2. Los marcadores bioquímicos de resorción ósea, tales como la deoxipiridinolina y otros marcadores más modernos (CTx, NTx), responden más rápidamente al tratamiento. Su nadir está dentro del mes de iniciado el tratamiento. La correlación entre estos marcadores y la FA total es buena³.

La gammagrafía ósea no es un buen método para monitorizar la respuesta al tratamiento, ya que hay un considerable retraso, de aproximadamente seis meses, entre la respuesta bioquímica y la gammagrafía ósea. Además, los pacientes son expuestos a radiación. Sin embargo, en la EOP monostótica, y en aquellos pacientes en los que persiste el dolor a pesar de la normalización de los marcadores bioquímicos, repetir la gammagrafía ósea puede ser útil³.

Indicaciones para volver a tratar a un paciente con EOP

El volver a dar otro ciclo o dosis de tratamiento en la EOP se recomienda cuando hay una recaída de la enfermedad o una persistencia de los síntomas. En el caso del dolor, se debe confirmar que es de origen pagético y descartar por completo otras causas del dolor³.

Aunque no hay evidencia en los ensayos clínicos realizados, está generalmente aceptado que un incremento de la FA del 25% sobre el nadir o límite alto de la normalidad después de normalizarse, indica una recaída bioquímica significativa^{2,3,5}.

Algunos autores también recomiendan volver a tratar cuando reaparecen lesiones líticas en huesos largos^{2,5}.

El efecto de los difosfonatos aparece a los 3 meses de inicio del tratamiento y su efecto es máximo a los 6 meses, por lo tanto parece lógico no iniciar otro tratamiento hasta pasados estos seis meses.

Bibliografía

- Del Pino-Montes J. Enfermedad ósea de Paget. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2008:400-4.
- Josse RG, Hanley DA, Kendler D, et al. Diagnosis and treatment of Paget s disease of bone. Clin Invest Med 2007;30:210-23.
- Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the Management of Paget Disease of Bone. Bone 2002;31:10-9.
- Selby PL. Guidelines for the Diagnosis and Management of Paget s Disease: A UK Perspective. J Bone Miner Res 2006;21(Suppl2):92-3.
- Devogelaer JP, Bergmann P, Body JJ, et al. Management of patients with Paget s disease: a consensus document of the Belgian Bone Club. Osteoporosis Int 2008;19:1109-17.
- Abelson A. A review of Paget s disease of bone with a focus on the efficacy and safety of zoledronic acid 5 mg. Curr Med Res 2008;24:695-705.
- Maricic M. The use of Zoledronic Acid for Paget s Disease of Bone. Current Osteoporosis Reports 2006;4:40-44.
- Lyles KW, Siris ES, Songer FR, Meunier PJ. A clinical Approach to Diagnosis and Management of Paget s Disease of Bone. J Bone Miner Res 2001;16:1379-87.
- Whyte MP, Paget s Disease of Bone. N Engl J Med 2006;355:593-600.
- Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K, et al. Guidelines for diagnosis and management of paget s disease of bone in Japan. J. Bone Miner Metab 2006;24:359-67.
- A Physician s Guide. Guide to The Management of Paget s Disease of Bone. A Publication of The Paget Foundation. For Paget s Disease of Bone and Related Disorders. <http://www.paget.org>.
- Delmas P, Meunier P. The management of Paget s disease of bone. N Engl J Med 1997;336:558-66.
- Aguado P, Torrijos A. Fármacos moduladores de la enfermedad. En Guañabens N. Enfermedad de Paget. Edita SCM. Novartis Farmacéutica 2006;103-18.
- Torrijos Eslava A. Tratamiento de la enfermedad de Paget. Reumatol Clin 2007;3(Supl.1):18-22.
- Alexandre CM, Chapuy MC, Vignon E, et al. Treatment of Paget s disease of bone with ethane-1-hydroxy-1.1-bisphosphonate (EHDP) at a low dosage (5mg/kg/day). Clin Orthop 1983;174:193-205.
- Hosking D, Meunier PJ, Ringe JD, et al. Paget s disease of bone: diagnosis and management. B Med J 1996;312:491-4.
- Reginster JY, Treves R, Reñiré JC, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of oral tiludronate (Tablet) in the treatment of Paget s disease of bone. J. Bone Miner Res 1994;9:615-9.
- McClun MR, Tou CKP, Goldstein NH, et al. Tiludronate therapy Paget s disease of bone. Bone 1995;17(Suppl.5):493-6.
- Fraser WD, Stamp TC, Creek RA, et al. A double-blind, multicentre, placebo-controlled study of Tiludronate in Paget s disease of bone. Postgrad Med J 1997;73:496-502.
- Morales A, Abaira V, Rey JS, et al. Factores que determinan la intensidad de la respuesta al tratamiento con tiludronato en la enfermedad de Paget. Med Clin (Narc) 1998;110:254-8.
- Torrijos A, Gamero F, García J, et al. Respuesta al tiludronato de la enfermedad de Paget. Rev Esp Reumatol 2002;5:246-7.
- Millar PD. The use of risedronate in Paget s disease. Bone 1999;24:91-2.
- Pros Simón A, Blanch J. Nuevos difosfonatos en el tratamiento de la enfermedad de Paget. En: Torrijos A, editor. Enfermedad de Paget. Madrid Edit Medea 2001;177-200.
- Brown JP, Hosking DJ, Ste marie LG, et al. Risedronate, a highly effective, short-term oral treatment for Paget s disease: a Dose-response study. Calcif Tissue Int 1999;64:93-9.
- Siris ES, Chines AA, Altman RD, et al. Risedronate in the treatment os Paget s disease of bone: an open label, Multicenter study. J. Bone Miner Res 1998;13:1032-8.
- Cobo T, Torrijos A, Hernández A, et al. Respuest al risedronato en la enfermedad de Paget. Rev Esp Reumatol 2003;30:288.
- Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA. Paget s disease of bone: reduction of disease activity with oral risedroante. Bone 1998;2:51-5.
- Singer FR, Clemens TL, Eusebio RA, et al. Risedronate, a highly effective oral agent in the treatment of patients with severe Paget s disease. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1906-10.

29. Brown JP, Chines AA, Myers WR, et al. Improvement of pagetic bone lesions with Risedronate treatment: a radiologic study. *Bone* 2000;26:263-7.
30. Stewart GO, Gutteridge DH, Price RI, et al. Prevention of appendicular bone loss in Paget's disease following treatment with intravenous pamidronate disodium. *Bone* 1999;24:139-44.
31. Carbonell J, Bonet M, Rotés D, et al. Tratamiento de la enfermedad de Paget. *Rev Esp Reumatol* 1992;19:111-8.
32. Fernández J, Fernández M, Torrijos A, et al. Evolution of metabolic markers of bone turnover to second course intravenous infusion of pamidronate in six patients with Paget's disease. *Calcific. Tissue Int* 1998;63:542.
33. Harinck HIJ, Bijvoet OLM, Blanksma HJ, et al. Efficacious management with aminobisphosphonate (APD) in Paget's disease of bone. *Clin Orthop* 1987;217:79-98.
34. Vellenga CJL, Pauwels EKJ, Bijvoet OLM, et al. Comparison between visual assessment and quantitative measurement of radioactivity on the bone scintigram in Paget's disease of bone. *Eur J Nucl Med* 1984;9:533-7.
35. Anderson DC, Richardson PC, Freemont AJ, et al. Paget's disease and its treatment with intravenous APD. *Adv. Endocrinol* 1988;6:156-64.
36. Buckler H, Fraser W, Hosking D, et al. Single infusion of zoledronate in Paget's disease of bone: a placebo, controlled, dose-ranging study. *Bone* 1999;8:1-5.
37. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:898-908.
38. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, et al. Long-Term Control of Bone Turnover in Paget's disease with Zoledronic acid and Risedronate. *J. Bone Miner Res* 2007;22:142-8.
39. Delmas P, Chapuy MC, Vignon E. Long-term effects of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:837-43.
40. Filippini P, Cristallini S, Policani G, et al. Paget's disease of bone: benefits of neridronate as a first treatment and in cases of relapse after clodronate. *Bone* 1998;23:543-8.
41. Grauer A, Heichel S, Knaus J, et al. Ibandronate treatment in Paget's disease of bone. *Bone* 1999;87-9.
42. González D, Mautalen C. Short-term therapy with oral Olpadronate in active Paget's disease of bone. *J. Bone Miner Res* 1999;14:2042-7.
43. Cundy T, Davidson J, Rutland MD, et al. Recombinant Osteoprotegerin for Juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:918-23.

Yezerka I, Hernández Hernández JL, Olmos Martínez JM, González Macías J

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

Dislipemia y metabolismo óseo. ¿Un vínculo común de la osteoporosis y la aterosclerosis?

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

Fecha de recepción: 17/07/2010

Fecha de aceptación: 12/09/2010

Resumen

La magnitud del problema de salud pública relacionado con la enfermedad cardiovascular (ECV) y la osteoporosis ha sido ampliamente documentado en la literatura médica en los últimos años, y recientemente se ha propuesto la existencia de mecanismos patogénicos comunes. La dislipemia es uno de los factores de riesgo más importantes en la génesis y desarrollo de la arteriosclerosis, y, por tanto, de la ECV, que continúa siendo la primera causa de muerte en los países occidentales. Por otro lado, la osteoporosis y su complicación más grave, la fractura, representan una verdadera epidemia en nuestros días. En este contexto, la relación entre dislipemia y metabolismo óseo ha sido comunicada por varios autores, aunque los resultados no han sido del todo consistentes. La finalidad de éste trabajo es realizar una revisión de los estudios existentes acerca de la posible asociación entre la dislipemia y diferentes aspectos del metabolismo óseo.

Palabras clave: *Dislipemia, Arteriosclerosis, Enfermedad cardiovascular, Osteoporosis, Fractura, Densidad mineral ósea, Marcadores de remodelación ósea.*

Dyslipidemia and bone metabolism. A common bond of the osteoporosis and the atherosclerosis?

Summary

The magnitude of the public health problem related to cardiovascular disease (CVD) and osteoporosis has been widely documented in the medical literature in the last decades, and common pathogenic links have been recently proposed. Dyslipidemia is one of the most important risk factors in the genesis and development of atherosclerosis, and therefore of CVD, which remains the leading cause of cardiovascular mortality in western countries. On the other hand, osteoporosis and its more serious consequence; fracture, represent a true epidemic nowadays. In this context, the relationship between dyslipidemia and bone metabolism has been addressed by several investigators, although results have been inconsistent. The purpose of this paper is to review the medical literature about the possible association between dyslipidemia and several aspects of bone metabolism.

Key words: *Dyslipidemia, Arteriosclerosis, Cardiovascular disease, Osteoporosis, Fracture, Bone mineral density, Bone turnover markers.*

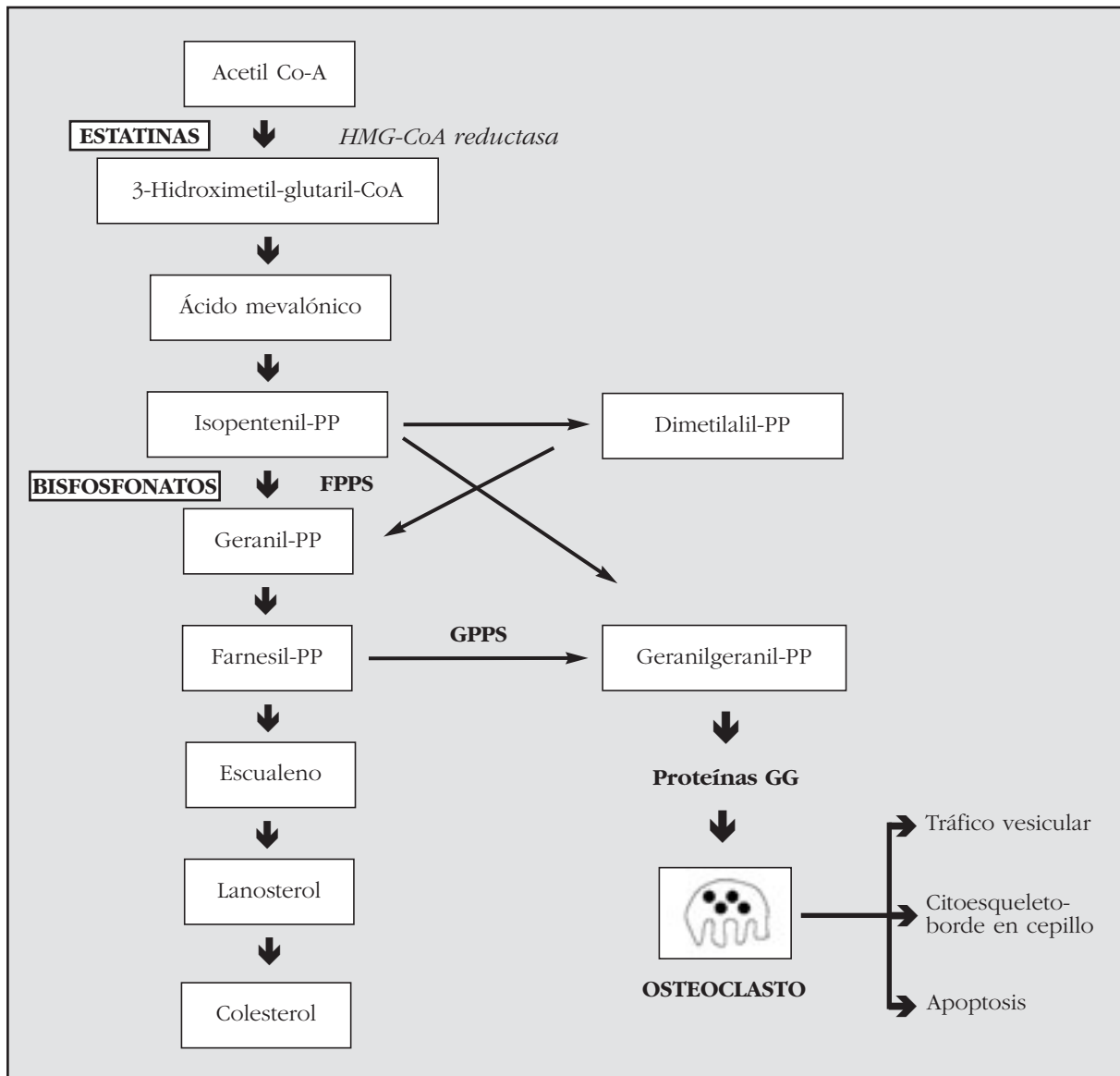
Introducción

La base patogénica común de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares (ECV) es la arteriosclerosis, proceso de naturaleza multifactorial, en cuyo origen se implican varios factores de riesgo, siendo la dislipemia uno de los más importantes. Al igual que la arteriosclerosis, la osteoporosis presenta una alta prevalencia en la población y una importante morbimortalidad asociada. Es por ello de gran interés estudiar las posibles asociaciones entre ambas, con la finalidad de promover las actividades de prevención primaria con mayor potencial y priorizar las intervenciones sobre los factores de riesgo de ambas entidades.

La relación entre la arteriosclerosis y la osteoporosis parece ir más allá de una mera coincidencia de factores de riesgo comunes. Es más, en los últimos años, se ha planteado la posible existencia de vínculos patogénicos e interacciones fisiopatológicas entre el metabolismo óseo y los factores de riesgo de la ECV. Este hecho ha quedado refrendado por el descubrimiento de alguno de los mecanismos moleculares de acción de las estatinas y los bisfosfonatos¹, a los que se atribuyen efectos antiaterogénos mediante la reducción de la acumulación de lípidos y de la fibrosis en la placa de ateroma, al igual que la inhibición de la calcificación extraósea². Por otra parte, las estatinas inhiben el paso limitante de la ruta biosintética del colesterol: la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A en mevalonato, disminuyendo la síntesis de éste y de isoprenoides, lo cual afecta también a la función osteoclástica, lo que representa un efecto común con los aminobisfosfonatos (Figura 1)^{3,4,5}.

Recientemente se ha propuesto que la dislipemia podría ser un factor de riesgo común para la ECV y la osteoporosis. Estudios *in vitro* han demostrado que los productos de oxidación lipídica en el espacio subendotelial de las arterias del hueso inhiben la diferenciación osteoblástica⁶, y que la hiperlipemia potencia la actividad de los osteoclastos⁷. También cabe destacar la presencia de productos de oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en las placas ateroscleróticas⁸. Se ha hablado de una similitud entre el proceso de mineralización ósea y la calcificación vascular, y los factores que pueden influir en el desarrollo de ambas, como por ejemplo la presencia de LDL oxidadas, con su elevado potencial aterogénico⁶. Aunque el mecanismo intrínseco preciso de dicho nexo aún no se conoce, recientemente se ha comprobado que las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) tienen un efecto regulador de la diferenciación osteoblástica y de la calcificación vascular. De hecho, el tratamiento prolongado con HDL-C inhibe la calcificación de las células vasculares y la actividad osteogénica inducida por citocinas inflamatorias, como las interleucinas 1 β y 6⁹. Además, la activación osteoclástica se ve favorecida por otras citoquinas con efecto inflamatorio¹⁰, como el factor estimulante de colonias tipo 1 (CSF-1), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), y el ligando de unión al receptor activador NF- κ B (RANKL), también presente en la placa aterosclerótica¹¹. De acuerdo con lo anteriormente mencionado, las estatinas podrían ser un fármaco útil en el tratamiento de la osteoporosis, ya que no sólo comparten con los bisfosfonatos propiedades antiinflamatorias, sino que también poseen carac-

Figura 1. Vía metabólica del colesterol. Implicación de estatinas y aminobisfosfonatos



PP: pirofosfato; FPPS: farnesil pirofosfato sintetasa; GPPS: geranil pirofosfato sintetasa; HMG: hidroxi-metil-glutaril; CoA: coenzima A. Modificado de Hernández *et al.*¹

terísticas moduladoras sobre la formación y la resorción ósea¹²⁻¹⁴.

Sin embargo, los estudios realizados con la finalidad de establecer un claro nexo patogénico entre la alteración de los parámetros del metabolismo lipídico, la densidad mineral ósea (DMO) y/o las fracturas osteoporóticas, no han sido concluyentes.

El propósito del presente trabajo es realizar una revisión de los estudios más relevantes a cerca de la posible asociación entre la dislipemia y diferentes aspectos del metabolismo óseo, en concreto: la DMO, los marcadores de remodelado óseo, las hormonas calciotropas y las fracturas osteoporóticas. Finalmente, haremos una breve reseña de la repercusión de alguno de los princi-

pales tratamientos farmacológicos (en concreto, estatinas y bisfosfonatos) en ambas enfermedades.

Alteración del metabolismo lipídico y densidad mineral ósea

La mayor parte de los trabajos han explorado esta asociación en mujeres postmenopáusicas, y además, muchos de ellos han incluido pacientes en tratamiento con fármacos hipolipemiantes, por lo que los resultados en este sentido han sido poco consistentes. La principal cuestión probablemente sea si existe o no una relación directa entre la densidad mineral ósea y los lípidos séricos o si esa hipotética asociación es debida a factores de confusión (principalmente el estado estrogénico en el caso de las mujeres).

Así pues, las alteraciones de los parámetros del metabolismo lipídico se han relacionado con la DMO en diferentes trabajos, aunque con resultados en muchos casos contradictorios. En la cohorte de Framingham, Samelson *et al.*¹⁵ estudiaron a 712 mujeres y 450 hombres con edades comprendidas entre los 32 y los 61 años. En un primer período de estudio (1953-55), se realizó un análisis densitométrico a nivel de la cadera, la columna lumbar y el radio distal, además de determinaciones de laboratorio y encuestas de factores de riesgo cardiovascular, que fueron repetidos en la segunda fase del mismo (1988-89). No se encontró una asociación significativa entre los niveles séricos de colesterol en ambos sexos, y la DMO en las áreas consideradas, salvo en la diáfisis radial, donde la asociación con el colesterol total fue inversa en el grupo de varones. En dicho estudio se concluye que los niveles séricos de colesterol total no parecen influir significativamente sobre la DMO, ni en hombres ni en mujeres.

Poli *et al.*¹⁶, en un estudio que incluyó a 1.303 mujeres postmenopáusicas observaron que aquellas con niveles plasmáticos de LDL-C ≥ 160 mg/dL tenían más del doble de probabilidad de presentar osteopenia lumbar que las mujeres con niveles de LDL-C más bajos. Yamaguchi *et al.*¹⁷ hallaron una asociación inversa entre los niveles de LDL-C y la DMO a nivel del antebrazo y de columna lumbar, y directa entre el HDL-C y la DMO en las áreas mencionadas en 214 mujeres japonesas postmenopáusicas. Observaron también que las mujeres con fracturas vertebrales prevalentes tenían niveles más bajos de triglicéridos que las mujeres no fracturadas.

Makovey *et al.*¹⁸, en un estudio longitudinal, llevado a cabo con 497 mujeres gemelas con edades comprendidas entre los 20 y 81 años (224 en etapa premenopáusica, y 273 en la postmenopáusica; 156 en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (THS), y 117 sin ella). Examinaron la influencia de la edad, el *estatus* menopáusico y la THS sobre el colesterol sérico y la DMO (medida en columna lumbar, cadera total, cuello femoral y corporal total, mediante absorciometría radiológica dual -DXA-). Observaron una relación inversa entre los niveles de colesterol total y de LDL-C con la DMO a nivel de columna lumbar y en la medición corporal total, en las mujeres postmenopáusicas, además de una relación negativa entre HDL-C y DMO en cadera, que parecía modificarse con la THS.

Nuzzo *et al.*¹⁹, investigaron la calidad ósea en 256 mujeres postmenopáusicas estratificadas según la ausencia (colesterol total < 200 mg/dl; n= 180) o presencia (colesterol total ≥ 200 mg/dl; n= 76) de hipercolesterolemia (a su vez, divididas en subgrupos en función de si recibían tratamiento dietético o estatinas). El estudio se realizó mediante ultrasonidos (QUS) en las falanges proximales de la mano, observando una reducción estadísticamente significativa de la velocidad del ultrasonido (AD-SoS) en sujetos con hipercolesterolemia en comparación con los controles. No encontraron diferencias significativas en el AD-SoS en el grupo

de pacientes con hipercolesterolemia en tratamiento dietético respecto a los que recibieron estatinas, concluyendo que la hipercolesterolemia *per se* podría ser un factor de riesgo para el deterioro óseo y que las estatinas podrían ejercer un efecto protector sobre el hueso independiente de la ingesta de calcio.

En un estudio de 52 mujeres postmenopáusicas con sobrepeso, Orozco *et al.*²⁰ observaron que las pacientes con un perfil lipídico aterogénico (colesterol total ≥ 240 mg/dl o LDL-C >160 mg/dl) presentaron una DMO más baja en la columna lumbar y en el cuello femoral, así como un mayor riesgo de osteopenia, en comparación con las pacientes con un perfil lipídico normal, sugiriendo una posible asociación de la hiperlipidemia con la osteoporosis.

Sin embargo, Solomon *et al.*²¹, en un trabajo que incluyó a 13.592 participantes en el estudio NHANES III (1988-1994), y excluyendo a los sujetos con terapia hipolipemiente, no objetivaron ninguna relación significativa entre los parámetros del metabolismo lipídico y la DMO de cadera medida con DXA.

Adami *et al.*²², estudiaron esta relación en dos cohortes de sujetos: una cohorte clínica que incluyó 236 mujeres pre y postmenopáusicas de entre 35 y 82 años, que habían sido atendidos en una consulta especializada de osteoporosis, y una cohorte poblacional (265 varones y 481 mujeres de entre 68 y 75 años). En la cohorte clínica se evidenció una relación negativa entre la DMO lumbar y de cadera y los niveles de HDL-C, y positiva con los niveles de triglicéridos séricos. En la cohorte comunitaria se encontraron las mismas correlaciones entre dichos lípidos y la DMO en cadera y en medición corporal total. En ambas, la relación entre el perfil lipídico y la masa ósea permaneció significativa tras ajustar por el índice de masa corporal y el peso.

En la cohorte de Hertforside²³ en Gran Bretaña, que incluyó a 465 mujeres y 48 varones, se observó una asociación directa entre la DMO lumbar y de cadera total y los niveles de triglicéridos en ambos sexos, así como una relación inversa entre el HDL-C y la DMO lumbar en varones y la DMO de cadera total en ambos sexos. Sin embargo estas asociaciones se neutralizaban al ajustar por el porcentaje de grasa corporal. No se observó ninguna asociación entre la DMO y el colesterol total o el LDL-C.

En un reciente trabajo que analizó a 289 varones incluidos en la cohorte de Camargo²⁴, observamos una asociación directa entre los niveles séricos de colesterol total, LDL-C y el cociente LDL-C/HDL-C y la DMO en columna lumbar y cadera. No evidenciamos ninguna relación con el HDL-C o los triglicéridos. Tras controlar por las variables de confusión se puso de manifiesto que los varones con hipercolesterolemia tenían una mayor DMO, en las mediciones de cadera, respecto a los varones con normocolesterolemia. Además en el estudio ultrasonográfico óseo, se detectó una correlación positiva entre los niveles de triglicéridos

Tabla 1. Principales estudios que relacionan el uso de estatinas y el riesgo de fractura

Autor ^{ref}	Población	Estudio	Casos	Controles	Tratamiento	Resultados (OR con IC 95%) tras ajustes
Meier <i>et al.</i> ⁵⁰	♂ y ♀ 50-89 años (Gran Bretaña) N=27.319, edad media 77/76 años	Casos y controles	3.940 sujetos con fractura ósea previa en cualquier localización	23.379 sujetos sin antecedentes personales de fractura	Estatinas, fibratos, otros hipolipemiantes	↓ riesgo fracturas con estatinas (OR 0,55; 0,44-0,69) No efectos con otros hipolipemiantes (OR 0,87; 0,7-1,08)
Wang <i>et al.</i> ⁴⁹	♂ y ♀ > 65 años (EEUU) N=6.110, media de edad: 82/82 años	Casos y controles	1.222 sujetos con fractura de cadera	4.888 sujetos sin fractura	Estatinas	↓ riesgo de fractura de cadera (OR 0,29; 0,10-0,81) ↓ riesgo de fractura de cadera (OR 0,50; 0,4-0,76) ↓ riesgo de fractura de cadera (OR 0,57; 0,40- 0,82)
Chan <i>et al.</i> ⁵¹	♀ >60 años (EEUU) N=3.675, media de edad: 77/76 años	Casos y controles	928 ♀ con fractura en cualquier localización	2.747 ♀ sin fractura	Estatinas	♀ ≥13 dispensaciones farmacológicas de estatinas: ↓ riesgo de fractura 52% (OR 0,48; 0,27-0,83) ♀ <13 dispensaciones: no efecto
Ray <i>et al.</i> ⁵³	♂ y ♀ con edad media de 62 años (EEUU) N=34.584, media de edad: 62/62 años	Estudio retrospectivo Cohorte Programa Medicaid de Tennessee	12.506 sujetos con estatinas, 4.798 sujetos con otros hipolipemiantes 17.280 sujetos sin tto. hipolipemiente		Estatinas, otros hipolipemiantes	RR en sujetos con uso de estatinas: 0,62 (0,45-0,85) RR uso otros hipolipemiantes: 0,44 (0,26-0,95) Estatinas no son mejores que otros hipolipemiantes en ↓ riesgo de fractura.
Scranton <i>et al.</i> ⁶⁵	♂ y ♀ mayores de 65 años (1998-2001) en EEUU N=91.052, media de edad: 65/59 años	Estudio retrospectivo Cohorte de Población Veterana de EEUU	86.731 ♂ y 4.321 ♀ (28.063 en tto. con estatinas, 2.195 en otro tto. hipolipemiente) Riesgo de fx determinado por diagnóstico previo/prescripciones calcio o bisfosfonatos		Estatinas, otros hipolipemiantes	↓ riesgo de fractura en 36%(OR 0,64; 0,58-0,72) en sujetos con tto. con estatinas en comparación con otros hipolipemiantes (32%; OR 0,67; 0,50- 0,91)
Bauer <i>et al.</i> ⁶⁶	8 estudios observacionales (4 estudios prospectivos -SOF, FIT, HERS, Rotterdam-) 2 ensayos clínicos	Metanálisis	SOF: N=9.704 ♀, edad media 75/77 años, casos=1.083, seguimiento 4 años FIT: N=6.459 ♀, edad media 69/69 años, casos=1.241, seguimiento 3,6 años, HERS:N=2.763 ♀,edad media 66/67 años, casos=271, seguimiento 4,5 años Rotterdam: N=4.878 ♀, edad media 66/72 años, casos=726, seguimiento 5,3 años		Estatinas	Estudios observacionales: usuarios estatinas para fractura de cadera: OR 0,43 (0,25-0,75) y fractura no vertebral: 0,69 (0,55-0,88). Ensayos clínicos: uso de estatinas para fractura de cadera: OR 0,87 (0,48-1,58) y fractura no vertebral: OR 1,02 (0,83-1,26)
Toh <i>et al.</i> ⁶⁷	Base de datos: Medline, Embase y Cochran N=522.507 sujetos	Metanálisis:15 artículos (6 estudios de casos-controles, 8 cohortes -6 prospectivas, 2 retrospectivas-, 4 análisis <i>post hoc</i> de ensayos aleatorios controlados)	N=522.507 sujetos, con 109.919 fracturas incluidas en el análisis		Estatinas	↓ riesgo de fractura OR=0,77; 0,66-0,90 (uso de estatinas vs. no uso). El efecto protector de estatinas se halló en estudios de casos-controles (OR=0,62; 0,45-0,85) y en estudios de cohortes (OR=0,77; 0,59-1,00), no en ensayos clínicos aleatorizados. ↓ riesgo de fractura de cadera: OR=0,58 (0,46-0,74), columna vertebral: OR=0,65 (0,48-0,88), otras localizaciones: OR=0,77 (0,6-1,00). Las evidencias no apoyan uso de estatinas en la prevención de fracturas: falta de asociación en ensayos clínicos, heterogeneidad en los estudios observacionales, factores de confusión y posibles sesgos de publicación.

dos y la relación LDL-C/HDL-C y atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA) y entre el cociente colesterol total/HDL-C y el índice cuantitativo ultrasonográfico o índice de consistencia (QUI) y el BUA. Sólo otro trabajo, publicado por Buizert *et al.*²⁵, ha analizado el valor de los ultrasonidos en pacientes con dislipemia. Estos autores encontraron una asociación positiva entre el cociente colesterol total/HDL-C y el SOS y BUA y una relación inversa con el HDL-C, en ambos sexos. Nuestros datos y los de Buizert *et al.* indican que un cociente colesterol "malo/bueno" elevado no sólo puede estar en relación con la DMO, sino también con la calidad ósea.

Alteración del metabolismo lipídico, marcadores de remodelado óseo y hormonas calciotropas

Varios estudios *in vitro* y con modelos animales han demostrado algún efecto perjudicial de la dislipemia sobre el metabolismo óseo²². Los estudios *in vitro*, por ejemplo, han señalado que la diferenciación osteoblástica es inhibida por los productos de la oxidación lipídica²⁶. Recientemente se ha propuesto la participación de la vía del mevalonato, tanto en la síntesis de colesterol como en la regulación de la proliferación o apoptosis celular ósea²⁷. También el papel regulador del gen LRP5 en la proliferación osteoblástica²⁸, cuya mutación causa una reducción significativa de la DMO tanto en ratones como en humanos²⁹. Se ha hablado asimismo de las mutaciones del gen LRP6, un homólogo del LRP5, demostrando su papel en la reducción de la masa ósea en ratones³⁰ y su vinculación genética con la enfermedad coronaria temprana, los factores de riesgo metabólico y la osteoporosis en humanos³¹. Además, Parhami *et al.*³² demostraron que la hipercolesterolemia aumenta la actividad osteoclástica y la reducción de la DMO en ratones.

Marcadores de remodelado óseo

En este contexto, son escasos los trabajos que han estudiado los efectos de la hipercolesterolemia o los parámetros lipídicos sobre los marcadores de remodelado óseo (MRO) y los resultados han sido también poco consistentes o incluso contradictorios. Majima *et al.*³³, analizaron los niveles séricos de fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea (FAO) y telopéptido N-terminal de colágeno tipo I (NTx), en 281 pacientes japoneses con hipercolesterolemia y 267 controles. En las mujeres, se evidenciaron valores de FAO significativamente superiores en los casos en comparación con los controles. Los niveles de NTx de los sujetos con hipercolesterolemia fueron significativamente mayores que los de los controles, en ambos sexos. Además, los niveles séricos de FAO y NTx en varones mostraron una correlación inversa con el HDL-C, mientras que ésta fue directa con el colesterol total y el LDL-C en el caso de las mujeres. En ambos sexos, la relación entre los MRO y el perfil lipídico seguía siendo significativa tras el ajuste por las variables de confusión. Estos datos indican una elevación

de los MRO en pacientes dislipémicos, independientemente del sexo.

Aunque los estudios son difíciles de comparar por razones obvias, nuestros datos en el estudio de la cohorte de Camargo no apoyan estos hallazgos y, de hecho, encontramos niveles séricos de PINP y β -CTX más bajos en los individuos con hipercolesterolemia respecto a los controles, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística. Sin embargo, al estratificar por la edad, los niveles séricos de ambos MRO fueron significativamente menores solamente en los pacientes con hipercolesterolemia de entre 70 y 74 años²⁵. Tampoco Brownbill *et al.*³⁴ en un análisis transversal de 136 mujeres postmenopáusicas sanas, sin ningún tratamiento hipolipemiante, encontraron ninguna asociación entre los MRO (osteocalcina sérica y NTx en orina) y la DMO.

Hormonas calciotropas

Respecto a la relación de la vitamina D con la ECV, los resultados son una vez más contradictorios. Por una parte, el exceso de vitamina D favorece el desarrollo de arteriosclerosis en modelos animales³⁵, y por otra, la deficiencia de la misma se relaciona con la cardiopatía isquémica³⁶. Otros autores no encuentran asociación entre la vitamina D y la enfermedad vascular³⁷.

Algo similar ocurre con la hormona paratiroidea (PTH). Hangstrom *et al.*³⁸, en el Estudio de ULSAM, realizado en 958 varones, observaron una relación directa entre los niveles de PTH y la mortalidad cardiovascular. Mientras que Reis *et al.*³⁹, en un estudio transversal realizado en 654 sujetos de edades comprendidas entre los 55 y 96 años, no objetivaron asociación entre los niveles séricos de PTH y la arteriosclerosis carotídea. En una cohorte de 410 varones y 660 mujeres, participantes en el estudio Rancho Bernardo, los mismos autores evidenciaron la existencia de una relación directa entre los niveles de PTH y el síndrome metabólico en varones⁴⁰.

Sin embargo, no hemos encontrado ningún trabajo que analice explícitamente la posible relación entre la vitamina D y/o la PTH con el perfil lipídico o la dislipemia. En el estudio NHANES III previamente comentado²², los niveles de 25OHD no variaron en ninguno de los quintiles de colesterol total sérico, LDL-C o HDL-C. No se midieron los niveles de PTH. En la cohorte de Camargo tampoco objetivamos diferencias significativas respecto a los niveles séricos de 25OHD ó PTH intacta en varones con o sin hipercolesterolemia, lo que sugiere que quizás estas hormonas calciotropas no jueguen un papel importante en la asociación entre el metabolismo óseo y el lipídico²⁴.

Alteración del metabolismo lipídico y fracturas óseas

Durante las últimas décadas, los estudios epidemiológicos han evidenciado un aumento de mortalidad por ECV tanto en pacientes con fracturas osteoporóticas⁴¹, como en sujetos con disminución de la masa ósea no fracturados⁴². El mecanismo

Tabla 2. Estudios que relacionan el efecto hipolipemiante de los bisfosfonatos

Autor ^{Ref.}	Población	Estudio	Casos	Controles	Tratamiento	Resultados
Celiloglu <i>et al.</i> ⁶⁰	72 ♀ (52/51 años) Seguimiento: 1 año	Prospectivo	39 ♀ con osteoporosis en tto. con alendronato	♀ 33 sin tto.	Alendronato 70 mg/semana	Efecto positivo de alendronato en cociente ApoB/ApoAI (p<0,01); ↓reducción de grosor intima- media de carótida al año del inicio del tratamiento (p<0,05)
Guney <i>et al.</i> ⁶³	49 ♀ postme- nopaúsicas (54 años), Seguimiento: 6 meses	Prospectivo	49 ♀ con osteoporosis y dislipemia		Alendronato 10 mg/día	↓CT, triglicéridos y LDL-C. No diferen- cias significativas en HDL-C, ApoAI ni Apo B
Adami <i>et al.</i> ⁶⁴	87 ♀ postme- nopaúsicas (53-72 años) Seguimiento: 1 año	Casos y controles	44 ♀ con osteoporosis en tto. con neridronato	♀ 43 sin tto.	Neridronato 50 mg/ 2 meses	↑HDL-C en 17-18% a los 12 meses (p<0,0001); ↑24% HDL-C/LDL-C a los 12 meses (p<0,01); ↑ApoAI/ApoB (p<0,001); ↓LDL-C a los 4, 8 y 10 meses (p<0,05)
Iwamoto <i>et al.</i> ⁶⁸	121 ♀ postmeno- paúsicas, (69 años) Seguimiento: 1 año	Prospectivo	61 ♀ con osteoporosis en tto. con alendronato	61 ♀ con osteoporosis en tto. con raloxifeno	Alendronato 5 mg/día	No diferencias en el perfil lipídico del grupo en tratamien- to con alendronato

que subyace en la relación entre el colesterol y la fractura osteoporótica puede estar directamente relacionado con la contribución del metabolismo del colesterol a la estructura del hueso.

Una vez más, la relación hallada en los escasos trabajos publicados al respecto, entre las alteraciones del metabolismo lipídico y las fracturas es poco concluyente.

Yamaguchi *et al.*¹⁸, analizaron el perfil lipídico en 214 mujeres postmenopáusicas y su relación con la DMO y con la presencia de fracturas vertebrales. Observaron una relación directa entre el HDL-C y la DMO en la columna lumbar y el antebrazo, y una asociación positiva entre los valores de triglicéridos y la fractura vertebral prevalente.

Otro estudio de casos y controles anidados procedentes de la cohorte SOF⁴⁵, que analizó a 271 mujeres con fractura de fémur proximal (n= 133) y fractura vertebral radiológica (n= 138), no encontró ninguna asociación entre los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-C o HDL-C, y la incidencia de fractura vertebral o de cadera, una

vez ajustado el modelo estadístico por la edad y el peso corporal.

Ahmed *et al.*⁴⁴, estudiaron el efecto de algunos componentes del síndrome metabólico, entre ellos el perfil lipídico, sobre el riesgo de fractura no vertebral en una cohorte prospectiva de 12.780 varones y 14.211 mujeres de entre 25 y 98 años, seguidos durante 6 años (1994-2001). Observaron que los niveles bajos de HDL-C protegían frente al riesgo de fractura en mujeres y varones obesos.

Sivas *et al.*⁴⁵, revisaron la relación entre el perfil lipídico, las fracturas vertebrales osteoporóticas y la DMO en 107 mujeres postmenopáusicas, con edades comprendidas entre los 45 y 79 años. Analizaron las radiografías dorso-lumbares laterales, la DMO del fémur proximal, del radio y de la columna lumbar mediante DXA y el perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, LDL-C y HDL-C). Los valores de los tres primeros parámetros lipídicos fueron inferiores en las mujeres postmenopáusicas que presentaron por lo menos una fractura vertebral en comparación con las que no las presenta-

ron, permaneciendo significativa dicha relación tras el ajuste por las principales variables de confusión (edad, duración de la menopausia, IMC, entre otros). El aumento de 1 mg/dl del colesterol total, disminuyó el riesgo de presentar una fractura vertebral en un 2,2%, encontrándose también una débil asociación entre las cifras de colesterol total, el LDL-C y la DMO de radio distal.

En el estudio de la cohorte de Camargo no observamos ninguna asociación entre los lípidos séricos y las fracturas vertebrales prevalentes. Sin embargo, encontramos que los niveles séricos de colesterol total ($p < 0,03$) y el LDL-C ($p = 0,04$) fueron más bajos en varones con fracturas no vertebrales prevalentes²⁴.

Repercusión de las estatinas sobre el metabolismo óseo y de los bisfosfonatos sobre el metabolismo lipídico

Recientes trabajos *in vitro* e *in vivo*, han descrito posibles efectos beneficiosos de las estatinas sobre el hueso^{46,47}. En 1999, en un estudio en ratones, se sugirió que las estatinas podían promover la diferenciación osteoblástica a través de la estimulación de BMP-2⁴⁸. Posteriormente, en un estudio observacional, se encontró una asociación inversa entre la fractura de cadera y el uso de estatinas⁴⁹. Desde entonces, varios trabajos han analizado la relación entre las estatinas, la DMO y las fracturas osteoporóticas, aunque con resultados dispares. Se ha observado un efecto protector de las estatinas sobre el hueso en distintos estudios de casos y controles⁵⁰⁻⁵², y en varios estudios de cohortes^{53,54}. Sin embargo, los datos procedentes de ensayos aleatorios controlados (*post hoc*)^{55,56}, y otros estudios observacionales^{57,58}, no encontraron tales hallazgos. En la Tabla 1 se representan los estudios más relevantes sobre la posible asociación entre el uso de estatinas y las fracturas osteoporóticas.

Por otra parte, algunos trabajos han sugerido que los bisfosfonatos, además de disminuir la resorción ósea y el riesgo de fractura, podrían frenar el proceso arteriosclerótico, debido a su efecto sobre la síntesis del colesterol, la progresión de la inflamación y el estrés oxidativo. Aunque la mayoría de los estudios en animales muestran una clara actividad anti-aterogénica de los bisfosfonatos, los datos en humanos no son consistentes⁵⁹. En relación con el metabolismo lipídico, algunos autores han descrito un efecto positivo del alendronato sobre el cociente ApoB/ApoA-I, y la reducción del grosor de la íntima-media carotídea (IMC) en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas⁶⁰. Koshiyama *et al.*⁶¹, evidenciaron en 57 sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2 y osteopenia, una disminución del IMC a los 12 meses del inicio del tratamiento cíclico con etidronato. Otros estudios recientes no objetivaron este efecto hipolipemiante del alendronato en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas⁶². Guney *et al.*⁶³, en un análisis de 49 mujeres con osteoporosis y dislipemia, evidenciaron una reducción de las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y LDL-C a los 6

meses del inicio del tratamiento con alendronato. Otro estudio realizado por Adami *et al.*⁶⁴, mostró el efecto hipolipemiante de neridronato endovenoso, que se siguió de un aumento del HDL-C, del cociente HDL-C/LDL-C y de la relación ApoA-I/Apo B, así como de una reducción del LDL-C. Los principales estudios que han analizado la acción hipolipemiante de los bisfosfonatos se resumen en la Tabla 2.

Conclusión

La relación entre la osteoporosis y la dislipemia probablemente va más allá de la mera presencia de factores de riesgo conjuntos, y en ella probablemente estén implicados mecanismos patogénicos comunes que favorezcan el desarrollo de ambas enfermedades. A pesar de que los resultados obtenidos en los trabajos realizados hasta el momento no arrojan resultados definitivos, futuros estudios deberán establecer la magnitud de esta relación, en especial a nivel tisular.

Bibliografía

- Hernández JL, Riancho JA, González J. Síndrome metabólico, ¿también del hueso? *Med Clin (Barc)* 2008;130:745-50.
- Persy V, De Broe M, Ketteler M. Bisphosphonates prevent experimental vascular calcification: treat the bone to cure the vessels? *Kidney Int* 2006;70:1537-8.
- Yaturu S. Skeletal effects of statins. *Endocr Pract* 2003;9:315-20.
- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569-82.
- Guijarro C, Egido J. Modulación de la vía de mevalonato: posibles mecanismos de protección vascular por medio de inhibidores de la HMG-CoA reductasa independientes de la reducción de colesterol. *Cardiovascular Risk Factors* 1998;7:48-55.
- Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:680-7.
- Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells *ex vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:6-10.
- Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-91.
- Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002;91:570-6.
- Das U. Nitric oxide as the mediator of the antiosteoporotic actions of estrogen, statins, and essential fatty acids. *Exp Biol Med* 2002;227:88-92.
- Doherty T, Asotra K, Fitzpatrick LA, Quiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC. Calcification in atherosclerosis and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci* 2003;110:11201-6.
- Majima T, Komatsu Y, Fukao A, Ninomiya K, Matsumura T, Nakao K, et al. Short-term effects of atorvastatin on bone turnover in male patients with hypercholesterolemia. *Endocr J* 2007;54:145-51.
- Garrett I, Mundy G. The role of statins as potential targets for bone formation. *Arthritis Res* 2002;237-40.
- Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Massarachia PH, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalo-

- nate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and jninase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:133-6.
15. Samelsson EJ, Kiel DP, Broe KE, Zhang Y, Cuples LA, Hannan MT, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2004;159:589-94.
 16. Poli A, Bruschi F, Cesana B, Rossi M, Paoletti R, Crosignani PG. Plasma low density lipoprotein cholesterol and bone mass in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2003;102:922-6.
 17. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002;49:211-7.
 18. Makovey J, Sheng JS, Hayward C, Williams FM, Sambrook PN. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone* 2009;44:208-13.
 19. Nuzzo V, Milita AM, Cerraro T, Monaco A, Florio E, Miano P, et al. Analysis of skeletal status by quantitative ultrasonometry in a cohort of postmenopausal women with high blood cholesterol without documented osteoporosis. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:717-22.
 20. Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1105-12.
 21. Solomon D, Avorn J, Canning CF, Wang P. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* 2005;118:1414.
 22. Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, et al. Relationship between lipids and bone mass in two cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int* 2004;74:136-42.
 23. Dennison EM, Syddall HE, Aihie A, Martin HJ, Cooper C. Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Hertfordshire Cohort Study. *QJM* 2007;100:297-303.
 24. Hernández JL, Olmos JM, Ramos C, Martínez M, De Juan J, Valero C. Serum lipids and bone metabolism in Spanish men: the Camargo Cohort Study. *End J* 2010;57:51-60.
 25. Buizert PJ, van Schoor NM, Lips P, Deeg DJ, Eekhoff EM. Lipid Levels: A Link Between Cardiovascular Disease and Osteoporosis? *J Bone Miner Res* 2009;24:1103-9.
 26. Tintut Y, Parhami F, Tsingotjidou A, Tetradis S, Territo M, Demer LL. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFkappa B ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway. *J Biol Chem* 2002;277:14221-6.
 27. Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;4:6-10.
 28. Koay MA, Woon PY, Zhang Y, Miles LH, Duncan EL, Ralston SH, et al. Influence of LRP5 polymorphisms on normal variation in BMD. *J Bone Miner Res* 2004;19:1619-27.
 29. Kato M, Patel MS, Levasseur R, Lobov I, Chang BH, Glass DA, et al. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol* 2002;157:303-14.
 30. Kokubu C, Heinzmann U, Kokubu T, Sakai N, Kubota T, Kawai M, et al. Skeletal defects in ringel-schwanz mutant mice reveal that Lrp6 is required for proper somitogenesis and osteogenesis. *Development* 2004;131:5469-80.
 31. Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani NA, Nelson-Williams C, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science* 2007;315:1278-82.
 32. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res* 2001;16:182-8.
 33. Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K, et al. Increased bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *J Endoc* 2008;55:143-51.
 34. Brownbill RA, Ilich JZ. Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:261-70.
 35. Kunitomo M, Kinoshita K, Bando Y. Experimental atherosclerosis in rats fed a vitamin D, cholesterol-rich diet. *J Pharmacobiodyn* 1981;4:718-23.
 36. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppänen R, Hakala P, Rajala T, et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-97.
 37. Arad Y, Spadaro L, Roth M, Scordo J, Goodman K, Sherman S, et al. Serum concentration of calcium, 1,25 vitamin D and parathyroid hormone are not correlated with coronary calcifications. *Coron Artery Dis* 1998;9:513-8.
 38. Hangstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119:2765-71.
 39. Reis J, von Muhlen D, Michos ED, Miller ER 3rd, Appel LJ, Araneta MR, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;207:585-90.
 40. Reis J, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549-55.
 41. Ensrud K, Thompson D, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *Fracture Intervention Trial Research Group. J Am Geriatr Soc* 2000;48:241-8.
 42. Browner W, Seeley D, Vogt TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. *Lancet* 1991;338:355-8.
 43. Cummings S, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fracture among older women. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med* 1998;339:733-8.
 44. Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen JK, Fonnebo V, Joaquimsen RM. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: The Tromso study. *Osteoporos Int* 2006;17:426-32.
 45. Sivas F, Alemdaroglu E, Elverici E, Kulug T, Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatol Int* 2008;29:885-90.
 46. Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:3-18.
 47. Gonyeau M. Statins and osteoporosis: a clinical review. *Pharmacotherapy* 2005;25:228-43.
 48. Mundy G, Garret R, Harris S. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-9.
 49. Wang P, Solomon DH, Mojum H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000;283:3211-6.
 50. Meier C, Schlienger R, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205-10.
 51. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000;355:2185-8.
 52. Rejnmark L, Olsen M, Johnsen SP, Vestergaard P, Sorensen HT, Mosekilde L. Hip fracture risk in statin users - a population. Based Danish case-control study. *Osteoporos Int* 2004;15:452-8.
 53. Ray WA, Daugherty JR, Griffing MR. Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Inj Prev* 2002;8:276-9.
 54. Schoofs MW, Sturkenboom MC, Van der Klift M, Hofman A, Pols HA, Striker BH. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2004;19:1525-30.

55. Pedersen T, Kjekshus J. Statin drugs and the risk of fracture. 4S Study Group. *JAMA* 2000;284:1921-2.
56. Reid I, Hague W, Emberson J, Baker J, Tomking A, Hunt D, et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomized controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. *Lancet* 2001;357:509-12.
57. Van Staa T, Wegman S, De Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001;285:1850-5.
58. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003;139:97-104.
59. Fiore C, Pennisi P, Pulvirenti I, Francucci CM. Bisphosphonates and atherosclerosis. *J Endocrinol Invest* 2009;32:38-43.
60. Celiloglu M, Aydin Y, Balci P, Kolamaz T. The effect of alendronate sodium on carotid artery intima-media thickness and lipid profile in women with postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2009;16:689-93.
61. Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J. Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2793-6.
62. Delibasi T, Emral R, Erdogan MF, Kamel N. Effects of alendronate sodium therapy on carotid intima media thickness in postmenopausal women with osteoporosis. *Adv Ther* 2007; 24:319-25.
63. Guney E, Kisakol G, Ozgen AG, Yilmaz C, Kabalak T. Effects of bisphosphonates on lipid metabolism. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:252-5.
64. Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *Bone and Mineral Res* 2000;15:599-604.
65. Scanton RE, Young M, Laeler E, Solomon D, Gagnon D, Gaziano JM. Statin use and fracture risk: study of US veterans population. *Arch Intern Med* 2005;165:2007-12.
66. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:146-52.
67. Toh S, Hernández-Díaz S. Statins and fracture risk. A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:627-40.
68. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Takeda T, Matsumoto H. Comparison of effects of alendronate and raloxifene on lumbar bone mineral density, bone turnover, and lipid metabolism in elderly women with osteoporosis. *Yonsei Med J* 2008;49:119-28.

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

Gómez de Tejada Romero MJ¹, Sosa Henríquez M², Del Pino Montes J³, Jódar Gimeno E⁴, Quesada Gómez JM⁵, Canelo Hidalgo MJ⁶, Díaz Curiel M⁷, Mesa Ramos M⁸, Muñoz Torres M⁹, Carpintero Benítez P¹⁰, Navarro Ceballos C¹¹, Valdés y Llorca C¹², Giner Ruíz V¹³, Blázquez Cabrera JA¹⁴, García Vadillo JA¹⁵, Martínez Rodríguez ME¹⁶, Peña Arrebola A¹⁶, Palacios Gil-Antuñano S¹⁷

1 Secretaria de la SEIOMM y coordinadora general del proyecto - 2 Presidente de la SEIOMM - 3 Vice-Presidente de la SEIOMM - 4 Tesorero de la SEIOMM - 5 Experto en vitamina D de la SEIOMM - 6 Por la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) - 7 Por la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) - 8 Por la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT-GEIOS) - 9 Por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) - 10 Por la Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas (SEFRAOS) - 11 Por la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG) - 12 Por la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) - 13 Por la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC) - 14 Por la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) - 15 Por la Sociedad Española de Reumatología (SER) - 16 Por la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF) - 17 Por la Sociedad Iberoamericana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D

Introducción

En los últimos años se ha producido un notable interés por la vitamina D, no sólo por su importancia crucial en el metabolismo mineral óseo, sino también por los efectos extraóseos, cada vez mejor conocidos.

Así mismo, se ha constatado la existencia de valores séricos bajos de vitamina D, por debajo de lo deseable, en diferentes poblaciones, tanto sanas como enfermas, y se discute cuáles serían los niveles óptimos de vitamina D en sangre.

Por todo ello, la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM), conjuntamente con todas las Sociedades Científicas implicadas en el estudio del metabolismo óseo, han elaborado el presente documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D.

Material y método

Se ha elaborado el contenido del presente documento de posición en las siguientes etapas:

a) Reunión de un grupo de expertos en osteoporosis para plantear las preguntas clínicas relevantes relacionadas con la vitamina D (Tabla 1).

b) Creación de un equipo de revisión sistemática, formado por dos expertos en metabolismo mineral óseo que realizaron la búsqueda, revisión estandarizada, análisis crítico y tabulación de los artículos relevantes que fueron publicados en castellano e inglés desde enero de 2000 hasta mayo de 2010. La búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) de la *National Library of Medicine of National Institutes of Health* - EE.UU.-), relacionados con el tema. Con estos términos, se consultaron las siguientes bases de datos: PubMed, Medline Plus, Biblioteca Cochrane, Up to Date y OVID. Así mismo, se efectuó una búsqueda ascendente a partir de guías de práctica clínica previamente publicadas sobre el tema y artículos sugeridos por el grupo de expertos.

c) Se han incluido los artículos con el mejor nivel de evidencia (Tabla 2) disponibles para cada pregunta planteada.

d) Posteriormente, según los resultados obtenidos de la búsqueda, se efectuó la redacción de un borrador del documento de posición por el grupo de expertos clínicos para responder a las preguntas previamente formuladas y consensuar las recomendaciones teniendo en cuenta las repercusiones sociales, económicas y sanitarias. En caso de discordancia, se formuló la opinión de la mayoría, dejando constancia de la ausencia de unanimidad.

1ª PARTE. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Introducción

1. Fuentes de la vitamina D

Más del 90% de la vitamina D de nuestro organismo proviene de la transformación del 7-dehidrocolesterol en previtamina D₃ y posteriormente en vitamina D₃ por la acción de la radiación ultravioleta B del sol sobre la piel. No hay temor a una intoxicación vitamínica por un exceso de exposición solar, ya que las pre-vitaminas y vitamina D sintetizadas en exceso se degradan en la misma piel a metabolitos inactivos.

El resto se obtiene por absorción intestinal, bien a partir de la dieta (aunque los alimentos que contienen vitamina D no aportan cantidades suficientes) o bien por la toma de suplementos¹.

2. Fisiología de la Vitamina D. Acciones óseas y extraóseas

La vitamina D realmente está formada por una verdadera familia de sustancias químicas con semejante actividad. Pero cuando hablamos de vitamina D de forma genérica nos referimos tanto a la vitamina D₃ (colecalfiferol) como a la vitamina D₂ (ergocalciferol), la primera fisiológica en el ser humano, y la segunda obtenida por la irradiación UV del ergosterol contenido en levaduras. La vitamina D de la dieta, absorbida con la fracción de los quilomicrones o sintetizada en la piel y posteriormente también sus metabolitos, circula unida a una proteína transportadora (DBP). En el hígado sufre una hidroxilación por acción de la 25-hidroxilasa para formar el calcifediol o calcidiol (25 hidroxicoalciferol, 25 hidroxivitamina D, 25(OH)D). El calcifediol tiene una concentración elevada y una vida media larga, de dos o tres semanas, por lo que se emplea para evaluar el estado corporal de vitamina D (ver más adelante), y constituye el sustrato idóneo para la formación de calcitriol ó 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), metabolito hormonalmente activo del sistema endocrino de la vitamina D¹⁻³.

El complejo formado por el calcifediol y su proteína transportadora, [25(OH)D]-DBP, se une a la megalina (proteína localizada en la membrana plasmática de las células tubulares renales), que lo introduce en la célula. En ésta, la 25(OH)D es liberada y dirigida a la mitocondria, donde, por la acción de la 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa es transformada en 1,25(OH)₂D, la cual tiene como función endocrina principal mantener la

homeostasis del calcio. Este equilibrio, a su vez, es primordial para que diversas funciones metabólicas sean llevadas a cabo con normalidad, para que la transmisión muscular sea adecuada y para que la mineralización ósea se produzca correctamente. Su función calciotropa la realiza actuando en las células intestinales, paratiroides, óseas y renales, como veremos a continuación¹⁻³.

En el intestino, la acción de la vitamina D es fundamental para la absorción del calcio por vía transcelular saturable, especialmente cuando procede de los alimentos o de compuestos poco ionizables. Cuando se produce deficiencia en vitamina D, la absorción de calcio disminuye un 15% (y hasta un 60% la de fósforo), disminuyendo así el calcio sérico ionizado. Este descenso es detectado por los sensores de calcio de las glándulas paratiroides, las cuales responden con un aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH)^{1,4}, cuya función es mantener los niveles séricos de calcio adecuados, para lo cual actúa en el riñón, tal y como veremos más adelante, y en el hueso, donde estimula la resorción ósea. Esto último lo realiza aumentando en los osteoblastos la expresión de RANKL, que se une al receptor RANK de la membrana plasmática de los precursores monocitarios de los osteoclastos, induciendo su maduración. Los osteoclastos maduros se unen entonces a la superficie ósea para iniciar su acción resorptiva al liberar sobre ella ácido clorhídrico y colagenasa. El calcio y el fósforo liberados en este proceso pasan a la circulación, y de esta manera aumentan los niveles séricos^{1,3}.

En el riñón, la PTH reabsorbe el calcio filtrado (tanto en el túbulo distal como en el proximal) y disminuye la reabsorción de fósforo, dando lugar a fosfatemia y, por tanto, hipofosfatemia. Ambos (PTH e hipofosfatemia) estimulan a su vez potently la producción renal de 1,25(OH)₂D.

El calcio y el fósforo son imprescindibles para que se produzca una mineralización correcta; cuando es inadecuado el aporte de calcio al organismo, la 1,25(OH)₂D ayuda a mantener la homeostasis del calcio, actuando sobre los receptores para la vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*) de los osteoblastos en los que induce de modo semejante a la PTH, la formación de RANKL.

Además de en estas acciones endocrinas que podríamos denominar "tradicionales" o "clásicas" que regulan la homeostasis calcio-fósforo y ósea, el sistema endocrino de la vitamina D tiene otras funciones auto-paracrinas en todo el organismo^{1,5}. La mayoría de tejidos y células, normales o neoplásicas, como músculo, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, páncreas, piel y sistema inmune entre otros poseen VDR y enzimas activadoras del 25(OH)D como la 1-hidroxilasa, en estas localizaciones no regulada por la PTH, para sintetizar 1,25(OH)₂D, y, como sucede en el riñón, enzimas inactivadoras como la 24 hidroxilasa, que cataboliza tanto la 25(OH)D como la 1,25(OH)₂D para formar, respectivamente, 24,25(OH)₂D y 1,24,25(OH)₃D, y acabar formando ácido calcitroico, soluble en agua, e inactivo biológicamente.

La 1,25(OH)₂D se une a su VDR de alta afinidad, y regula la transcripción de aproximadamente un 3% del genoma humano. Interviene en la regulación del crecimiento y maduración celular, inhibe la producción de renina e incrementa la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, modulando la función de linfocitos B y T activados y macrófagos entre otras acciones, que le confieren importantes implicaciones para la salud^{5,6}.

Preguntas planteadas por el Comité de Expertos: Búsqueda de evidencias

1ª. Niveles óptimos de vitamina D

Un adecuado estado del sistema endocrino de la vitamina D es trascendental para el correcto funcionamiento, no sólo óseo, sino de prácticamente todo el organismo. El principal indicador de dicho sistema es la 25(OH)D, el metabolito de mayor vida media y sustrato imprescindible para la síntesis de la 1,25(OH)₂D, tanto en riñón como en otras células o tejidos, por lo que su medida es comúnmente aceptada como indicador del estado de vitamina D^{4,7}.

Un problema fundamental en la determinación de 25(OH)D lo constituye la precisión y reproducibilidad de los métodos disponibles para su medida⁶. Durante mucho tiempo no existió un consenso en cuanto a cuáles son los niveles óptimos de 25(OH)D en la población, si bien en los últimos años ha existido un creciente interés por establecerlos. Algunos estudios demostraron que con niveles de 25(OH)D superiores a 30-40 ng/ml (75-100 nmol/l), en adultos, se consigue la máxima absorción intestinal de calcio^{8,9} y al mismo tiempo los niveles más bajos de PTH, evitando la aparición de un hiperparatiroidismo secundario¹⁰. Se asume que los niños tienen los mismos requerimientos que los adultos, si bien no se han realizado estudios en este sentido que lo confirme.

A partir de estos hallazgos se generaliza la opinión de que las necesidades óptimas de vitamina D son aquéllas que permiten mantener unos niveles séricos de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l)^{11,12}.

Ante estos resultados, cada vez existe más acuerdo en aceptar estos niveles como los más beneficiosos para asegurar la salud ósea^{8,13}. La concentración sérica mínima deseable de 25(OH)D debería ser en todas las personas superior a 20 ng/ml, lo cual implicaría una media cercana a los 30 ng/ml en toda la población¹⁴. Bischoff-Ferrari y cols. incluso sugieren que, para asegurar otros objetivos extraóseos del salud, las cifras óptimas

Tabla 1. Preguntas planteadas por el panel de expertos

1. ¿Cuáles son los niveles óptimos de vitamina D?
2. ¿Son adecuados los niveles de vitamina D en la población española? - Prevalencia de hipovitaminosis D en España
3. ¿Cuáles son los requerimientos de vitamina D? a- En la población general b- En situaciones específicas: - En niños y adolescentes - En la postmenopausia - En el anciano. c- En situaciones patológicas: - En el paciente con osteoporosis - En el paciente con fractura - En el paciente que recibe corticoides
4. Vitamina D y caídas, fuerza muscular y equilibrio - Pacientes discapacitados.
5. Tratamiento con vitamina D. ¿Sola o siempre con calcio? - En la prevención de la osteoporosis - En el tratamiento de la osteoporosis, por si mismos - Conjuntamente con otros fármacos antiosteoporóticos

de 25(OH)D deberían ser superiores, entre 36-40 ng/ml¹². Estos datos son corroborados por un estudio realizado en poblaciones muy expuestas al sol, en las cuales es muy difícil sobrepasar una concentración sérica de 25(OH)D de 65-70 ng/ml¹⁵.

La IOF aconseja alcanzar estos niveles de 25(OH)D en sus recientes recomendaciones sobre vitamina D en ancianos¹⁶ y la NOF recomienda al público en general la necesidad de mantener los niveles de 25(OH)D por encima de estos valores (www.nof.org). Por debajo de estos niveles óptimos, en general, se considera que hay una insuficiencia cuando los niveles están comprendidos entre 20 y 30 ng/ml (50 y 75 nmol/l); la deficiencia de vitamina D, observada en individuos con osteomalacia o raquitismo, aparece con valores inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/l)^{4,8,10,13} (Tabla 3).

Por tanto, niveles séricos de 25(OH)D entre 30 y 75 ng/ml parecen los más fisiológicos, y por tanto recomendables. Respecto a valores superiores, en una revisión de treinta trabajos no se ha evidenciado toxicidad en pacientes con niveles de 25(OH)D por debajo de 100 ng/ml. Se ha propuesto que el umbral mínimo de toxicidad está por encima de los 150 ng/ml (375 nmol/l)^{4,9}.

2ª. Niveles de vitamina D en la población española

En la actualidad, la insuficiencia e incluso franca deficiencia de 25(OH)D constituye una pandemia que afecta a más de la mitad de la población general^{8,17}, y tanto a niños y adolescentes¹⁸⁻²¹ como a adultos²², mujeres postmenopáusicas²³ y ancianos²⁴⁻²⁶; en éstos, si tienen fracturas osteoporóticas,

la prevalencia de hipovitaminosis D llega al 100%⁴. Holick y Chen en 2008 describieron la deficiencia de vitamina D como un problema de salud mundial con diversas consecuencias patológicas⁸, y una revisión reciente realizada por Mithal y cols. de estudios sobre hipovitaminosis D a lo largo de todo el mundo concluyó que dicho déficit está emergiendo de forma global como un problema mayor de salud²⁷.

Esta situación se produce también en España, tal y como se observa en los diversos estudios realizados en el país²⁸⁻³⁵. A pesar de tener una climatología propicia para que se pudiera producir una adecuada síntesis de vitamina D por exposición solar, los niveles generales son semejantes o incluso inferiores a los descritos en Europa central o Escandinavia en trabajos previos^{36,37}, aunque la variación interlaboratorio de los diferentes métodos empleados hace difícil una comparación rigurosa.

El estado paradójico de hipovitaminosis que se observa en nuestro país, y que se aprecia también en otros países mediterráneos, se ha tratado de explicar por el escaso aporte dietético de vitamina D que no puede ser compensado por la síntesis cutánea³⁸. Por otro lado, hay que saber que la mayor parte de la Península Ibérica está por encima del paralelo 35° N, de manera que la inclinación de los rayos solares hace que la posibilidad de sintetizar vitamina D en los meses de invierno y primavera sea reducida³⁶.

Sin embargo, la insuficiencia de vitamina D en España no debe explicarse sólo por los factores geográficos; en algunos estudios se ha observado niveles bajos de vitamina D en poblaciones con una adecuada, incluso abundante, exposición solar, como el realizado en practicantes habituales de surf en Hawái por Binkley y cols.³⁹. En nuestro país, donde existe una variación estacional importante en los niveles de vitamina D entre los meses de mayor insolación (verano-otoño) y los de menor (invierno-primavera), se ha observado que, no obstante, apenas se normalizan después de los primeros²⁸. Esta insuficiencia se observa en niños y jóvenes^{29,30}, persiste en adultos³¹, en mujeres postmenopáusicas sanas^{32,33} y en mujeres con osteoporosis³⁶ y, lógicamente, es patente en ancianos, tanto si viven en su casa como, más aún, si viven en residencias^{28,34,35}.

3ª. Requerimientos de vitamina D

Es lógico pensar que los requerimientos de vitamina D deben ser aquéllos que mantienen los niveles óptimos de 25(OH)D. Sin embargo, las cantidades de vitamina D que venían siendo recomendadas hasta hace varios años para la población sana (200 UI/día desde el nacimiento hasta los 50 años, 400 UI para los adultos hasta los 70 años y 600 UI diarias para los mayores de 71 años) parecen insuficientes para ello, tal y como señalan varios autores^{4,8,40,41}. A esta misma conclusión llegan Ginde y cols., quienes realizaron un estudio demográfico para ver la tendencia de la insuficiencia de vitamina D en la población de EE.UU.⁴² com-

parando los niveles en la población estudiada en el NHANES durante los años de 1988 a 1994 (18.883 personas), y los recogidos en las personas estudiadas durante los años de 2001 a 2004 (13.369 personas), y observando un marcado descenso en los niveles de 25(OH)D con los años.

Si tenemos en cuenta los distintos grupos poblacionales, varios autores consideran ya la necesidad de que los niños y adolescentes adquieran diariamente 400 UI de vitamina D para alcanzar los valores séricos de 25(OH)D óptimos⁴³; en 2008, la Academia Americana de Pediatría incrementó la dosis diaria recomendada de vitamina D para niños y adolescentes a 400 UI, y cuando estas dosis no son alcanzadas con la dieta y la exposición solar, deben adquirirse mediante suplementos⁴⁴.

Para los adultos, aunque se ha recomendado durante mucho tiempo la adquisición diaria de 400 UI de vitamina D¹⁵, para alcanzar los niveles séricos óptimos de 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) se necesitan cantidades mucho más altas, de aproximadamente 1.700 UI/día⁴⁵. Cuando se dan dosis diarias de 1.000 UI durante 3 ó 4 meses, los niveles séricos de 25(OH)D aumentan 10 ng/ml, de forma que un sujeto con niveles de 10 ng/ml necesitaría 2.000 UI/día para alcanzar los 30 ng/ml considerados óptimos⁴⁶. El miedo a la toxicidad ha limitado las recomendaciones de los autores, ya que, como dijimos en el anterior apartado, se ha considerado que el límite superior de seguridad para evitar el riesgo de producir una hipercalcemia es de 150 ng/ml (375 nmol/l) séricos de 25(OH)D. Desde hace varios años algunos autores ya recomiendan cantidades superiores, tanto en hombres como en mujeres, entre 700-1.000 UI^{11,13,47,48,49}, y otros incluso indican que dosis diarias mayores, de 1.000-2.000 UI⁵⁰ y hasta de 2.600 UI, pueden ser mucho más efectivas para alcanzar niveles más adecuados de 25(OH)D sin ningún riesgo de toxicidad¹¹. En 2007, un panel de expertos elaboraron un documento de consenso para las guías nutricionales de vitamina D⁵¹, y en él declaran que el aporte máximo de seguridad de vitamina D ingerida, establecido en 2.000 UI diarias, debería ser reevaluado y elevado para permitir la realización de estudios que valoren el efecto de dosis altas diarias de vitamina D en el mantenimiento de una mejor salud general. En ese mismo año, Hathcock y cols.⁵², en una revisión sobre la seguridad de la vitamina D basada en el riesgo de hipercalcemia, concluyeron que el límite superior de ingesta de vitamina D en adultos debía ser de 10.000 UI diarias. Esto indica que el límite de seguridad está muy por encima de cualquiera de las cantidades recomendadas. Muy recientemente, la IOF en su documento de posición recomienda dosis de 800-1.000 UI/día, aunque en sujetos con riesgo de niveles séricos bajos de 25(OH)D (obesidad, osteoporosis, malabsorción, baja exposición solar, etc.) estas dosis diarias deben subir a 2.000 UI¹⁶.

En mujeres postmenopáusicas, al igual que en ancianos, ambas poblaciones con alto riesgo de

pérdida ósea, las cantidades que recomiendan los expertos llegan a ser mayores, entre 2.000 y 3.000 UI/día^{26,53,54}. Bacon y cols. valoraron la seguridad y efectividad de dosis altas, tales como 500.000 UI en dosis única, 500.000 UI de dosis inicial y 50.000 mensualmente de mantenimiento, o 50.000 UI mensuales, demostrando que eran tanto seguras como efectivas⁵⁷.

Hasta ahora hemos hablado de los requerimientos deseables para los sujetos sanos; evidentemente, los pacientes con osteoporosis deben ser considerados de manera especial, ya que en ellos la vitamina D juega un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad. Si bien no está claro si los suplementos de vitamina D por sí solos son suficientes para tratar la osteoporosis, es mundialmente reconocido que a estos pacientes deben procurárseles cantidades suficientes de vitamina D, que en la mayoría de los casos no adquieren por la dieta y la exposición al sol. Más adelante dedicaremos un apartado específico al tratamiento con vitamina D de la osteoporosis y su complicación, las fracturas.

Relacionados con ambos, osteoporosis y vitamina D, no debemos olvidar a los pacientes que reciben terapia corticoidea; en ellos se produce por la acción del fármaco una menor absorción intestinal de calcio junto con una mayor eliminación urinaria, lo cual induce un hiperparatiroidismo secundario. Aunque los estudios realizados respecto a su efectividad para prevenir la pérdida ósea o las fracturas en estos pacientes son muy heterogéneos y con número escaso de paciente (y por tanto, no concluyentes en general), es mayoritariamente reconocido que la vitamina D (junto con calcio) debe ser prescrita en todos los pacientes en tratamiento a largo plazo con corticoides a dosis altas, a fin de preservar el metabolismo óseo; si bien, también se considera en general que no deben ser prescritos solos, sino con algún fármaco antiosteoporótico (bifosfonatos, teriparatida), especialmente si se trata de pacientes con alto riesgo de fractura⁵⁶⁻⁶³.

Tabla 2. Niveles de evidencia. CEBM Oxford

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho
1c	Práctica clínica ("todos o ninguno") (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad(**)
2c	"Outcomes research" (†), estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios caso-control, con homogeneidad
3b	Estudio caso-control
4	Serie de casos o estudios de cohortes y caso-control de baja calidad (‡)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, "bench research" o "first principles" (§)

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

-Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.

-Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

(*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

(**) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.

(†) El término *outcomes research* hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(‡) Estudio de cohorte: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio caso-control: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(§) El término *first principles* hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

Tabla 3. Valoración de los niveles de 25(OH)D séricos

	ng/ml	nmol/l
Niveles suficientes de vitamina D	> 30 ng/ml	> 75 nmol/l
Insuficiencia de vitamina D	20 - 30 ng/ml	50 - 75 nmol/l
Deficiencia de vitamina D	< 20 ng/ml	< 50 nmol/l

1 ng/ml equivale a 2,5 nmol/l

No existe acuerdo ni unanimidad sobre las dosis de vitamina D que deben recibir los pacientes en terapia con glucocorticoides. En la Guía sobre Osteoporosis Corticoidea publicada por la Sociedad Española de Medicina Interna en 2007 se recomienda que la vitamina D se administre a dosis de 800-1000 UI/día, junto con 500-1.000 mg/día de calcio⁶³.

4ª. Vitamina D y caídas, fuerza muscular y equilibrio

Aparte de los efectos bien conocidos de la vitamina D en el metabolismo óseo, la hipovitaminosis D se asocia también a debilidad muscular, predominantemente en la musculatura proximal. Se ha demostrado en estudios experimentales que los metabolitos de la vitamina D influyen en la maduración y funcionamiento del músculo a través de los receptores para dichos metabolitos que la célula muscular posee⁶⁴. En una muestra de 976 personas mayores de 65 años se ha comprobado que sus niveles de vitamina D estaban inversamente correlacionados con tener peor forma física. Dada la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en poblaciones de ancianos, parecen justificados los estudios destinados a esclarecer dicha correlación, máxime al contarse cada vez con mayor número de ancianos en los que habrá que identificar factores de riesgo de discapacidad potencialmente modificables⁶⁵.

Stewart y cols. realizaron recientemente un estudio en 242 mujeres postmenopáusicas sanas (edad entre 48,8 y 60 años) con el objetivo de conocer la relación de los niveles de 25(OH)D con la obesidad, riesgo de caída y la debilidad muscular. El 19,4% tuvo valores de 25(OH)D < 50 nmol/l (20 mg/ml). Para ello, se buscó correlación con algunos indicadores de buena salud física, como la masa grasa androide, la masa magra corporal, el equilibrio y la fuerza de cierre manual, la fuerza del torso y la fuerza del miembro inferior. Obtuvieron que los niveles de vitamina D estaban correlacionados con todos los indicadores, excepto con la fuerza del torso y del miembro inferior, concluyendo que los niveles séricos de 25(OH)D pueden ser un contribuyente a los índices de salud física en las mujeres postmenopáusicas sanas⁶⁶.

Dicha debilidad muscular asociada a la hipovitaminosis D, si sobrepasa un determinado límite, puede afectar a la capacidad funcional y a la movilidad, lo cual sitúa especialmente a las personas ancianas en mayor riesgo de caída y, por tanto, de fractura. El aporte de suplementos de vitamina D a ancianos en situación de deficiencia puede mejorar la fuerza muscular y la capacidad funcional, lo cual resulta en una disminución de las caídas y, por tanto, del riesgo de fracturas no vertebrales⁶⁷. Bunout y cols. valoraron los efectos del entrenamiento de resistencia y el aporte de suplementos de vitamina D en la forma física de 96 ancianos sanos con bajos niveles de vitamina D, concluyendo que la adición de ésta mejoró la velocidad de marcha y la estabilidad, mientras que el entrenamiento mejoró la fuerza muscular⁶⁸.

Algunos autores encuentran que en los ancianos sanos los suplementos de vitamina D no previenen el descenso de la fuerza muscular debido a la involución por la edad^{64,69}. En una revisión realizada por Annweiler y cols., los resultados acerca de la asociación de la vitamina D y la función física fueron controvertidos⁷⁰. Dhesi y cols. realizaron un estudio en 139 sujetos ambulatorios mayores de 65 años con historia de caídas e hipovitaminosis (niveles de 25(OH)D \leq 12 μ g/l), y a los que se les administró aleatoriamente bien una dosis única de 600.000 UI de ergocalciferol intramuscular, o bien placebo. Los resultados mostraron que, a los 6 meses, los sujetos que recibieron el suplemento de vitamina D tuvieron beneficios significativos en la función física, el tiempo de reacción y el equilibrio, aunque no en la fuerza muscular⁷¹. Estudios más recientes continúan la controversia: Moreira-Pfrimer y cols. estudiaron la fuerza muscular a 46 sujetos institucionalizados de \geq 65 años de edad, a los que se les administró durante 6 meses de forma aleatoria o calcio diario más placebo, o calcio diario más colecalciferol oral (dosis iniciales de 150.000 UI mensuales durante dos meses, seguidas de 90.000 UI mensuales durante 4 meses). A los 6 meses, y en ausencia de práctica de ejercicio físico, la fuerza de los flexores de cadera aumentó en el grupo que recibió vitamina D un 16,4% ($p=0,0001$), y la fuerza de los extensores de la rodilla lo hizo un 24,6% ($p=0,0007$)⁷². Lips y cols. realizaron un trabajo en el que asignaron de forma aleatoria dosis de 8.400 UI semanales de colecalciferol o placebo a 226 sujetos de \geq 70 años de edad cuyas concentraciones de 25(OH)D en sangre fueron entre 6 y 20 ng/ml. Para valorar la función muscular y el equilibrio, se les midió a las 8 y 16 semanas la caída mediolateral corporal con los ojos abiertos con una plataforma AccuSway^{PLUS} y se les realizó una batería de ejercicios físicos cortos (SPPB, *Short Physical Performance Battery*). En los resultados obtenidos la vitamina D no redujo la caída mediolateral corporal ni mejoró la SPPB, aunque al agrupar a los sujetos según la caída mediolateral de base, los que tenían más inestabilidad (\geq 0,46 cm) la mejoraron significativamente cuando eran tratados con vitamina D a las 16 semanas ($p=0,047$). Es importante indicar que, si bien los niveles de 25(OH)D aumentaron en los pacientes tratados a las 8 semanas, no alcanzaron las cifras adecuadas (30 ng/ml) durante todo el periodo de estudio (16 semanas)⁷³.

En cuanto a su efecto en la reducción de las caídas, los mismos estudios que demuestran que los suplementos de vitamina D favorecen la función muscular y el equilibrio, sugieren que deben producir también una disminución de las caídas, y, por tanto, de las fracturas⁷¹. Varios meta-análisis publicados en los últimos años indican que los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de caída en los ancianos⁷⁴, si bien en alguna se especifica que las dosis deben ser de 700-1.000 UI diarias, ya que a dosis menores (o concentraciones séricas < a 60 nmol/l) no se produce dicho efecto reductor, que puede llegar a ser del 22% (OR ajustado: 0,78; IC 95%: 0,64-0,92) comparado con los

Tabla 4. Estudios de referencia con fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Objetivo principal: incidencia de fracturas

Fármaco	Nombre del estudio	Año	Primer autor (cita)	Grupo tratado	Calcio y vitamina D	Seguimiento
Etidronato	---	1990	Storm (101)	Mujeres con OP postmenopáusicas	Calcio y vitamina D (cantidades ND)	3 años
Alendronato	FIT	1996	Black (102)	Mujeres postmenopáusicas con DMO con FxV/ sin FxV	Carbonato calcio (500 mg/día de calcio elemento) y vitamina D (250 UI/día) si dieta baja en calcio (< 1.000 mg/día)	3 años
Risedronato	VERT	1999/2000	Harris / Reginster (103/104)	Mujeres postmenopáusicas < 85 años con al menos 2 FxV o una FxV y baja DMO (<i>T-score</i> < -2)	Carbonato calcio (1.000 mg/día), y vitamina D (500 UI/día) si 25 (OH) vit D < de 16 ng/ml ó 40 nmol/l	3 años
	HIP	2001	McClung (105)	Mujeres de 70-79 años y osteoporosis; o edad ≥ 80 años con al menos un factor de riesgo clínico de Fx cadera		3 años
Ibandronato	BONE	2004	Chesnut (106)	Mujeres postmenopáusicas con <i>T-score</i> ≤ -2 en al menos una vértebra lumbar y entre 1-4 FxV	Calcio (500 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	3 años
Zoledronato	HORIZON	2007	Black (107)	Mujeres con OP densitométrica con <i>T-score</i> < -2,5 sin fracturas; ó <i>T-score</i> < -2,5 y ≥ 1 FxV	Calcio (100-1.500 mg/día) y vitamina D (400-1.200 UI/día)	3 años
Raloxifeno	MORE	1999	Ettinger (108)	Mujeres de ≥ 2 años de menopausia con OP densitométrica	Calcio (500 mg/día) y colecalciferol (400-600 UI/día)	3 años
Teriparatida	---	2001	Neer (109)	Mujeres postmenopáusicas con al menos una FxV	Calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (400-1.200 UI/día)	3 años inicial (19 meses)
PTH 1-84	TOP	2007	Greenspan (110)	Mujeres de 45 a 54 años postmenopáusicas con <i>T-score</i> < -3; ó <i>T-score</i> < -2,5 más 1-4 FxV	Citrato calcio (700 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	18 meses
Ranelato de Estroncio	TROPOS	2005	Reginsterb (111)	Mujeres postmenopáusicas con <i>T-score</i> < -2,5; ó, si >70 años, también con 1 riesgo de Fx	Calcio (>1.000mg/día) y vitamina D (400-800 UI/ día)	5 años (preliminar 3 años)
	SOTI	2004	Meunier (112)	Mujeres postmenopáusicas (>5 años), edad >50 años, con al menos 1 FxV y DMO ≤ 0,840 g/cm ²	Calcio (>1.000mg/día) y vitamina D (400-800 UI/día)	3 años
Calcitonina	PROOF	2000	Chesnut (113)	Mujeres postmenopáusicas con OP establecida	Calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	5 años

OP: osteoporosis; DMO: densidad mineral ósea; Fx: fractura; FxV: fractura vertebral; ND: no disponible

pacientes que habían recibido calcio solamente o placebo⁷⁵. Esto mismo es corroborado en una revisión de la Cochrane realizada en 2009 por Gillespie y cols., quienes observan que los suplementos de vitamina D no reducen el riesgo de caída (RR 0,96; IC 95%: 0,92-1,01), pero indican que pueden hacerlo en personas con bajos niveles séricos de vitamina D⁷⁶. En otra revisión realizada más reciente, resultó que dichos suplementos reducen la tasa de caídas (*rate ratio*, RaR 0,72; IC 95%: 0,55-0,95), pero no el riesgo de caída (*risk ratio*, RR 0,98; IC 95%: 0,89-1,09)⁷⁷. Para añadir más controversia, en un estudio recientemente publicado y realizado en 2.252 mujeres de ≥ 70 años de edad no institucionalizadas para ver el efecto de una dosis alta única anual de 500.000 UI de colecalciferol, se observó que el grupo que tomó la dosis alta de vitamina D mostró un aumento en el número de caídas y de fracturas frente al grupo de las que tomaron placebo⁷⁸.

Por otro lado, se ha sugerido que podría existir una relación inversa entre niveles de vitamina D e intensidad del dolor músculo-esquelético, por lo que los niveles óptimos de vitamina D podrían ser útiles en pacientes con dolor secundario a complicaciones osteoporóticas^{79,80}.

En este apartado debemos hacer mención especial al efecto que los suplementos de vitamina D puedan realizar en los pacientes afectados con esclerosis múltiple (EM). Originalmente, la hipótesis de que un adecuado aporte de vitamina D pudiera prevenir la enfermedad se estableció para explicar su distribución geográfica; y desde entonces la hipovitaminosis D se ha considerado uno de los factores de riesgos ambientales de la EM⁸¹⁻⁸³. Sin embargo, recientemente se han realizado estudios que han demostrado asociación de niveles séricos bajos de 25(OH)D con la prevalencia, el riesgo de padecer EM, su incapacidad y la frecuencia entre los brotes^{84,85}.

No obstante, el potencial terapéutico en la EM establecida aún no ha sido suficientemente estudiado. Un trabajo recientemente publicado por Burton y cols. fue realizado en 49 pacientes de EM, de edad media 40,5 años y niveles séricos medios de 25(OH)D de 78 nmol/l, con una EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) media de 1,34. Aleatoriamente se les asignó al grupo placebo (n=24) o al tratado, con dosis que fueron incrementándose escalonada hasta llegar a 40.000 UI/día a las 28 semanas, para así elevar rápidamente los niveles séricos de 25(OH)D y a la vez valorar su tolerabilidad. A continuación, las dosis se mantuvieron en 10.000 UI diarias durante 12 semanas, para posteriormente reducirlas hasta llegar a 0 UI/día (n=25). Durante todo el estudio se dio 1.200 mg/día de calcio. A pesar de alcanzar los niveles séricos de 25(OH)D un pico medio de 413 nmol/l, no ocurrieron efectos adversos significativos. El grupo tratado con vitamina D pareció tener menos brotes y una reducción persistente en la proliferación de linfocitos T, comparado con el grupo control. A pesar de reconocer que había variables de confusión en los resultados clínicos,

los autores concluyeron que altas dosis de suplementos de vitamina D tienen un evidente efecto inmunomodulador en la EM, además de ser seguros⁸⁶. Todos los investigadores consideran necesario que se realicen más estudios en este sentido.

5ª. Suplementos de calcio y vitamina D en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis

Existe casi unanimidad entre los investigadores en la conclusión de que la vitamina D por sí sola es insuficiente para prevenir la fractura osteoporótica⁸⁷⁻⁹¹, y aquellos que detectan un beneficio sobre el riesgo de fractura, indican que éste mejora al añadir calcio, con una reducción del 30% de dicho riesgo⁹². Al igual ocurre con los suplementos de calcio, que son considerados insuficientes por sí mismos para reducir el riesgo de fractura de cadera⁹³⁻⁹⁴, aunque algunos obtienen resultados que indican que los suplementos de calcio solo son suficientes para reducir el riesgo de fractura en general⁹⁵, e incluso de la vertebral⁹⁶.

Pero la mayoría de los estudios e investigadores coinciden en conceder a los suplementos de calcio más vitamina D un efecto positivo en la reducción del riesgo de fractura de alrededor de un 20%^{89-91,97}. Y ello se demuestra en varios meta-análisis realizados al respecto. Así, Bischoff-Ferrari y cols. publicaron un meta-análisis en 2005 en el que analizaron el efecto del calcio y la vitamina D en la prevención de fracturas de cadera y no vertebrales. Los autores observaron que a dosis de 700-800 UI/día de vitamina D, la reducción del riesgo de fractura de cadera fue del 26% (riesgo relativo, RR: 0,74; IC 95%: 0,61-0,88) y para las fracturas no-vertebrales del 23% (RR: 0,77; IC 95%: 0,68-0,87), mientras que con dosis más bajas de vitamina D, por debajo de 400 UI/día, no se observaba protección frente a las fracturas⁹⁸.

Posteriormente, Boonen y cols. profundizan en el meta-análisis anterior de Bischoff-Ferrari y encuentran que en 4 estudios clínicos aleatorizados que incluyeron a 9.083 pacientes, el riesgo relativo para la fractura de cadera no fue estadísticamente significativo (RR: 1,10; IC 95%: 0,89-1,36). En cambio, en los 6 estudios aleatorizados en los que se administró calcio y vitamina D y que incluyeron un total de 45.509 pacientes, el riesgo de fractura de cadera se redujo en un 18% (RR: 0,82; IC 95%: 0,71-0,94). No se observó heterogeneidad entre los estudios, y una comparación indirecta ajustada del conjunto de los riesgos relativos de ambos meta-análisis obtuvo una reducción del riesgo de fractura del 25% en las pacientes que habían recibido calcio y vitamina D frente a las que sólo habían tomado vitamina D (RR: 0,75; IC 95%: 0,58-0,96)⁹¹.

Más recientemente, Tang y cols. realizaron otro meta-análisis a partir de 29 estudios aleatorizados que incluyeron a un total de 63.897 pacientes, analizando tanto la reducción en el riesgo relativo de todas las fracturas como el incremento en la densidad mineral ósea. Estudiando las publicaciones en las que el objetivo principal fue la reducción del riesgo de fractura, se obtuvieron 17 estudios que incluyeron a un total de 52.625 pacien-

tes. En ellas se obtuvo una reducción del 12% en el riesgo de sufrir nuevas fracturas por fragilidad (RR: 0,88; IC 95%: 0,83-0,95; $p=0,0004$) y concluyeron que la evidencia apoya la utilización de calcio, o calcio combinado con un suplemento de vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis en personas de 50 y más años y que, para un máximo efecto terapéutico, era necesario una dosis de 1.200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D⁴⁸.

Según las últimas guías de práctica clínica, para que puedan ejercer un efecto preventivo del riesgo de fractura, las dosis mínimas diarias de suplementos recomendadas son 1.000-1.200 mg de calcio elemento más 800 UI (ó 20 µg) de vitamina D₃^{99,100}. Para garantizar la toma adecuada de calcio, cuando sea necesario, es recomendable hacerlo mediante la alimentación, siempre que sea posible.

Administración de calcio y vitamina D conjuntamente con otros fármacos antiosteoporóticos

Un adecuado aporte de calcio y vitamina D es preventivo cuando se prescribe un tratamiento con cualquier fármaco antiosteoporótico, sea antirresortivo, anabólico o de acción mixta. Puesto que difícilmente se alcanza con la dieta y la exposición solar solos, es necesario administrar conjuntamente suplementos de calcio y vitamina D. En todos los ensayos clínicos que se realizaron con los distintos fármacos antiosteoporóticos para demostrar su eficacia antifracturaria fueron administrados suplementos de calcio y de vitamina D a todas las participantes, lo cual indica que dicha eficacia no está demostrada en ausencia de unos correctos niveles de calcio y vitamina D. En la Tabla 4 mostramos dichos ensayos y las cantidades de calcio y vitamina D que fueron administradas¹⁰¹⁻¹¹⁵.

2ª PARTE. RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS PLANTEADAS. RECOMENDACIONES

1.- ¿Cuáles son los niveles óptimos de vitamina D?

- Consideramos que los niveles óptimos de vitamina D deben estar entre 30 y 75 ng/ml, y que son claramente patológicos niveles inferiores a 20 ng/ml.

2.- ¿Son adecuados los niveles de vitamina D en la población española?

- No. La mayoría de la población española no alcanza los niveles óptimos de vitamina D. Dependiendo el tipo de población estudiada y el punto de corte, la prevalencia de deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) oscila entre el 30% en los jóvenes y el 87% en los ancianos institucionalizados, siendo en las edades intermedias (adultos, postmenopausia) y en ancianos no institucionalizados entre un 50 y un 70%.

3.- ¿Cuáles son los requerimientos de vitamina D?

- En general, son aquéllos que aseguran los niveles óptimos séricos de vitamina D. La forma

de adquirir estos niveles óptimos puede ser mediante la exposición solar adecuada, la alimentación y los suplementos de vitamina D.

- En situaciones específicas, el panel establece las siguientes recomendaciones, si bien opina que cuando existe deficiencia de vitamina D son necesarias dosis más elevadas para conseguir los niveles óptimos:

- Niños, adolescentes: 400-600 UI/ día.
- Postmenopausia: 600-800 UI/ día.
- Ancianos: 800-1000 UI/ día.
- Pacientes con osteoporosis: 800-1000 UI/ día.
- Pacientes fracturados: 800-1000 UI/ día. Sobre la base de la alta prevalencia de deficiencia grave de vitamina D en los pacientes con fractura osteoporótica de cadera, el panel considera que es aconsejable realizar una determinación de los niveles de vitamina D, y cuando no fuera posible recomienda el uso de dosis superiores.
- Pacientes que reciben corticoides: 800-1000 UI/ día.

4.- Vitamina D y caídas, fuerza muscular y equilibrio

- El panel estima que en el caso especial del anciano institucionalizado, debido a la gran dificultad de alcanzar los niveles necesarios de vitamina D a través de medidas higiénico-dietéticas, se debe satisfacer los requerimientos mediante suplementos de vitamina D.

Por otro lado, no podemos concluir que el aporte de vitamina D mejore la fuerza muscular.

5.- Tratamiento con vitamina D, ¿sola o siempre con calcio?

a. - En la prevención de la osteoporosis:

- El panel considera que la prevención de la osteoporosis debe realizarse con unos buenos hábitos higiénico-dietéticos (adecuada exposición solar, alimentación rica en calcio). No está indicado el uso de fármacos de calcio y vitamina D para este cometido, salvo en los casos en que exista una situación que dificulte la obtención de los niveles óptimos de estas sustancias, que se suplementarán farmacológicamente.

b. - En el tratamiento de la osteoporosis, por sí mismos.

- El panel considera que no existe evidencia de que el tratamiento exclusivo de calcio y vitamina D tenga eficacia antifracturaria, salvo en determinada población, como los ancianos institucionalizados.

c. - Conjuntamente con otros fármacos antiosteoporóticos.

- Siempre que se emplee un fármaco de acción antiosteoporótica se debe añadir suplementos de vitamina D y calcio. No obstante, el panel considera que en aquellos pacientes en los que se garantice el aporte adecuado de calcio mediante la dieta, no es necesario el uso de suplementos de este elemento.

Bibliografía

- Holick MF. Vitamin D. Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. En: Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism, 6ª edición. Washington DC. Ed. American Society for Bone and Mineral Research 2006;129-37.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl.6):1689-96.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8-28.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Quesada JM, Sosa M. Nutrición y Osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2. [Epub ahead of print].
- Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK. Correlation among 25-hydroxy-vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1804-8.
- Quesada Gómez J. Insuficiencia de calcifediol (25(OH)D). Implicaciones para la salud. *Drugs Today* 2009;45(Suppl.A):1-31.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-6.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
- Binkley N, Krueger D. Evaluation and correction of low vitamin D status. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:95-9.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
- Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1363-70.
- Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4952-6.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;27. [Epub ahead of print].
- Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009;122:793-802.
- Greer FR. Defining vitamin D deficiency in children: beyond 25-OH vitamin D serum concentrations. *Pediatrics* 2009;124:1471-3.
- Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124:1404-10.
- Stoffman N, Gordon CM. Vitamin D and adolescents: what do we know? *Curr Opin Pediatr* 2009;21:465-71.
- Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: The National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics* 2009;123:797-803.
- Yerley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008;88:558-64.
- Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among postmenopausal women: a systematic review. *Q J Med* 2005;98:667-76.
- Baraké R, Weiler H, Payette H, Gray-Donald K. Vitamin D supplement consumption is required to achieve a minimal target 25-hydroxyvitamin D concentration of ≥ 75 nmol/L in older people. *J Nutr* 2010;140:551-6.
- Pekkarinen T, Turpeinen U, Hämäläinen E, Löytyniemi E, Alftan H, Välimäki MJ. Serum 25 (OH)D₃ vitamin status of elderly Finnish women is suboptimal even after summer sunshine but is not associated with bone density or turnover. *Eur J Endocrinol* 2010;162:183-9.
- Leidig-Bruckner G, Roth HJ, Bruckner T, Lorenz A, Raue F, Frank-Raue K. Are commonly recommended dosages for vitamin D supplementation too low? Vitamin status and effects of supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels – an observational study during clinical practice conditions. *Osteoporos Int* 2010;17. [Epub ahead of print].
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20.
- Gomez-Alonso C, Naves-Diaz ML, Fernandez-Martin JL, Diaz-Lopez JB, Fernandez-Coto MT, Cannata-Andia JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int* 2003;63(Suppl.85):44-8.
- Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr* 2009;56:164-9.
- González Padilla E, García Santana S, González Rodríguez E, Groba Marco MV, Mirallave Pescador A, Soria López A, et al. Prevalencia de insuficiencia de vitamina D en estudiantes de Medicina canarios. *Rev Multidisciplinar Gerontol* 2009;19(Supl.1):16.
- Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D₃ and 24,25 dihydroxyvitamin D₃ levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem* 2008;41:676-80.
- Aguado P, del Campo MT, Garces MV, González-Casaús ML, Bernad M, Gijón-Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000;11:739-44.
- Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:1408-15.
- Larrosa M, Gratacos J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roque M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)* 2001;117:611-4.
- Perez-Llamas F, Lopez-Contreras MJ, Blanco MJ, Lopez-Azorin F, Zamora S, Moreiras O. Seemingly paradoxical seasonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people from a Mediterranean area. *Nutrition* 2008;24:414-20.
- Quesada Gómez J, Mata Granados J, Delgadillo J, Ramírez R. Low calcium intake and insufficient serum Vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. *J Bone Miner Metab* 2007;22:309.
- Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-21.
- Quesada Gómez JM, Díaz Curiel M. Vitamin D Deficiency and Consequences for the Health of People in Mediterranean Countries (capítulo 23). En: Holick

- MF (Editor). Nutrition and Health: Vitamin D. Nueva York. Ed. Humana Press (Springer Science+Business Media, LLC); 2010. p. 303-9. DOI 10.1007/978-1-60327-303-9_23
39. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al: Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130-5.
 40. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, DC: National Academy Press;1999:250-87.
 41. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649-50.
 42. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009;169:626-32.
 43. Rajakumar K, Thomas SB. Reemerging nutritional rickets: a historical perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:335-41.
 44. Wagner CL, Creer FR, for the American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Comité on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52.
 45. Burger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: serum levels alter graded oral doses in healthy men. *Osteoporos Int* 1998;8:222-30.
 46. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008;13:6-20.
 47. Mosekilde L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspective. *Nutr Rev* 2008;66:170-7.
 48. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A: Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
 49. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheum* 2009;23:789-95.
 50. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:b5664. doi:10.1136/bmj.b5664.
 51. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop Consensus for vitamin D Nutritional Guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:204-5.
 52. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18.
 53. Heaney RP. Barriers to optimizing vitamin D₃ intake for the elderly. *J Nutr* 2006;136:1123-5.
 54. Brown SE. Vitamin D and fracture reduction: an evaluation of the existing research. *Altern Med Rev* 2008;13:21-33.
 55. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scout MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D₃ supplementation in the elderly. *Osteoporos Int* 2009;20:1407-15.
 56. American College of Rheumatology. Recommendations for the prevention and treatment of Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthr Rheum* 2001;44:1496-503.
 57. Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129-37.
 58. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caayers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560-7.
 59. Weng MY, Lane NE. Medication-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:139-45.
 60. Doga M, Mazziotti G, Bonadonna S, Patelli I, Bilezikian JP, Cannalis E, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2008;31(Suppl.17):53-8.
 61. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *Rheumatol* 2009;36:1705-14.
 62. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:82-8.
 63. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Coordinador: Manuel Sosa Henríquez. Grupo de Trabajo en Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid. Ed. Medical and Marketing Communications. 2007. ISBN: 84-690-3296-8.
 64. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:628-33.
 65. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:440-6.
 66. Stewart JW, Alekel DL, Ritland LM, Van Lan M, Gertz E, Genschel U. Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:1093-101.
 67. Campbell PM, Allain TJ. Muscle strength and vitamin D in older people. *Gerontology* 2006;52:335-8.
 68. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendaño M, et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006;41:746-52.
 69. Janssen H, Samson M, Verhaar H. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611-5.
 70. Annweiler C, Schott AM, Beirut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin-related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging* 2009;13:893-8.
 71. Dhesi J, Jackson S, Bearn L, Moniz C, Hurley M, Swift C, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Aging* 2004;33:589-95.
 72. Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazzaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2009;54:291-300.
 73. Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA, et al. Once-weekly dose of 8400 UI vitamin D₃ compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2010;91:985-91.
 74. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D₃) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007;100:185-92.
 75. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:3692.
 76. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD007146.
 77. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:CD005465.
 78. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
 79. Schwalfenberg G. Improvement of chronic back pain or failed back surgery with vitamin D repletion: a case series. *J Am Board Fam Med* 2009;22:69-74.

80. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1448-52.
81. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol* 2009;256:1468-1479.
82. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9:599-612.
83. D Hooghe M, Nagels G, Bissay V, De Keyser J. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:773-85.
84. Soilu-Hänninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Erälä J, Lilius EM, Mononen I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:152-7.
85. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1220-4.
86. Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R, et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1852-9.
87. Lyons RA, Johansen A, Brophy S, Newcombe RG, Phillips CJ, Lervy B, et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2007;18:811-8.
88. The DIPART group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:5463.
89. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effects of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women - a population based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology* 2007;46:1852-7.
90. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15:CD000227.
91. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren P, Haentjens D. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
92. Bergman GJ, Fan T, McFetridge JT, Sen SS. Efficacy of vitamin D₃ supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1193-201.
93. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1780-90.
94. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fracture. *Osteoporos Int* 2008;19:1119-23.
95. Bischoff-Ferrari HA, Rees JR, Grau MV, Barry E, Gui J, Baron JA. Effect of calcium supplementation on fracture risk: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1945-51.
96. Nakamura K, Kurahashi N, Ishihara J, Inoue M, Tsugane S. Calcium intake and the 10-year incidence of self-reported vertebral fracture in women and men: the Japan Public Health Centre-based Prospective Study. *Br J Nutr* 2009;101:285-94.
97. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch Int Med* 2009;169:551-61.
98. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
99. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
100. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm.
101. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71.
102. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
103. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
104. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
105. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
106. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
107. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
108. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
109. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
110. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:326-39.
111. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
112. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
113. Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-76.

Normas de publicación

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, es el órgano científico oficial de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Publicará artículos científicos sobre este campo en dos lenguas, español e inglés, con una periodicidad cuatrimestral, constituyendo el tercer número de cada año un número monográfico que recogerá las comunicaciones presentadas al congreso anual de la SEIOMM. Además se podrán publicar suplementos con carácter monográfico.

Normas generales

- Todos los trabajos se presentarán en formato A-4
- Fuente: Arial
- Tamaño: 12 ptos.
- 30 líneas por página (a espacio y medio).
- En su primera página deberá constar: Título del trabajo. Nombre y apellidos del autor o autores con dos apellidos y el centro de trabajo de cada uno. Datos de contacto del autor que mantendrá la correspondencia: domicilio completo con código postal, teléfono, correo electrónico y fax.

Tipos de artículos

1. Originales: Deben presentar trabajos de investigación sobre temas relacionados con el metabolismo mineral óseo en cualquiera de sus apartados: investigación básica, estudios epidemiológicos, clínicos... etc. En la primera página se mostrará el nombre de los autores con dos apellidos, el centro de trabajo de cada uno, la dirección y los datos de contacto del autor que mantendrá la correspondencia: domicilio completo con código postal, teléfono, correo electrónico y fax. Es aconsejable que el número de autores no supere los seis. A continuación debe presentarse un resumen, que debe ocupar un máximo de 1 folio y debe ir estructurado en los siguientes apartados: Fundamento, Material y Método, resultados y conclusiones. A continuación deben incluirse las palabras clave. El número de tablas y figuras debe de ser inferior a 6, conjuntamente. No es necesario que se presente el resumen en inglés. La revista cuenta con servicio de traducción. El número máximo de páginas no podrá exceder las 20, incluida la bibliografía, tablas y figuras. Es aconsejable que el número de citas bibliográficas no supere las 30.

2. Notas clínicas: Pueden presentarse artículos de investigación, con un contenido y extensión algo menor. El número máximo de autores es aconsejable que no pase de 5, con una extensión máxima de 15 páginas, incluidas las citas bibliográficas, que no deberían pasar de 15.

3. Discusión de casos clínicos: En este apartado se publicarán y discutirán aquellos casos clínicos que por su originalidad y curiosidad puedan tener interés para los lectores. El número máximo de

autores es de 4 y las citas bibliográficas no deberían pasar de 15. Con una extensión máxima de 15 páginas es aconsejable que estos casos se acompañen de una iconografía adecuada.

4. Editoriales: Serán encargadas por el Director de la Revista. Deben tener una extensión máxima de 3 páginas. El número de citas bibliográficas no debe exceder de 10 y podrá acompañarse de una tabla o una figura.

5. Revisiones: En este apartado se recogerán revisiones realizadas sobre un tema de actualidad sobre metabolismo mineral óseo. La extensión máxima del manuscrito no debe exceder las 20 páginas, incluyendo la bibliografía y el número máximo de autores no debe superar los 4. Es aconsejable consultar con la dirección de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral antes de remitir el original.

6. Otros artículos especiales: Podrán publicarse como artículos especiales, fuera de los apartados anteriores, aquellos documentos que sean considerados de interés por la dirección de la revista.

Envío de artículos

Los manuscritos podrán ser remitidos por correo electrónico a la dirección revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com acompañando al artículo de una breve carta de presentación, en la que se resalten los aspectos que los autores consideren más importantes de cara a los revisores. Asimismo, si lo desean, podrán proponer al menos 3 posibles revisores externos, de quienes, además del nombre y apellidos, se debe incluir su correo electrónico y las razones por la que los autores consideran que pueden evaluar objetivamente el artículo. También podrán indicar aquellos revisores que no deseen que evalúen el manuscrito, debiendo justificar también este dato, si bien su manejo será absolutamente confidencial por parte del equipo directivo de la Revista.

Referencias bibliográficas

La bibliografía debe incluirse en el texto como números y referenciarse en el mismo orden en el que aparecen. Deben seguirse las normas Vancouver al respecto: El nombre de los seis primeros autores, seguido de et al (si superan este número), año; volumen: primera y última página.

Dibujos, Tablas, Fotografías

Las imágenes e ilustraciones se enviarán en formatos compatibles (preferiblemente JPEG o TIFF) y con la resolución adecuada (300 ppp). Se citarán en el texto por orden de aparición y con la denominación de Figura nº o Tabla nº.

Aceptación y publicación

La Revista seguirá el sistema de evaluación por pares, anónimos, y se compromete a tener evaluados e informados con una decisión los artículos que se remitan, en el plazo máximo de 45 días.



**Relación de empresas y laboratorios
que han patrocinado este número:**

Compañías	Producto
Amgen/GSK	Institucional
Faes Farma	Bondenza
Ferrer	Adrovanse
Gebro Pharma/Novartis	Aclasta
Italfarmaco	Natecal D
Lilly	Forsteo
MSD	Institucional
Nycomed	Preatact
Pfizer	Combriza
Servier	Protelos