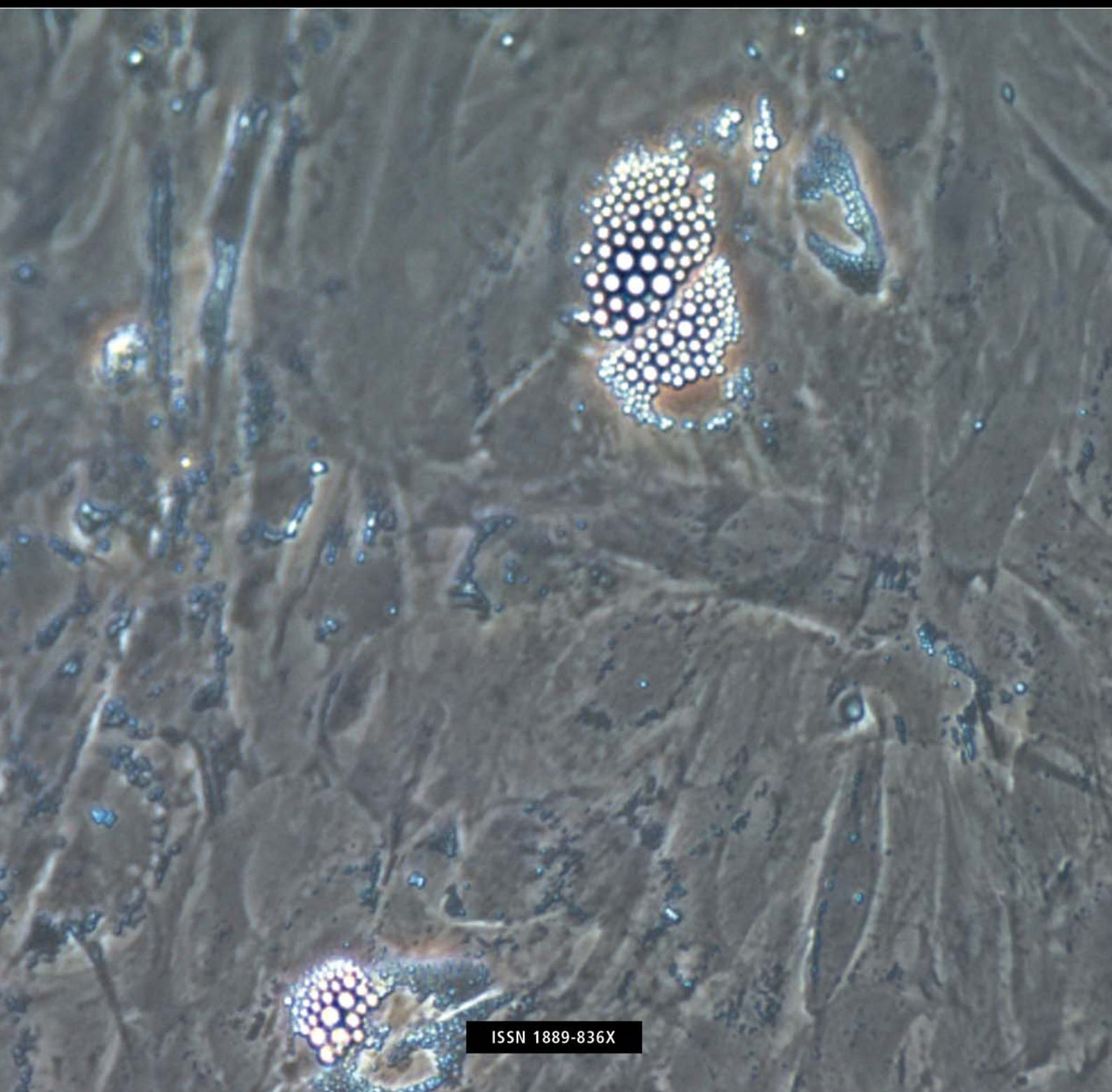


Volumen 4 · Número 2 · Abril-Junio 2012

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com





Nuestra portada

Adipocitos dentro de un cultivo de células madre mesenquimales aisladas a partir de médula ósea humana, inducidas a diferenciarse a osteoblastos en presencia de ácidos grasos poliinsaturados omega 6

Autores:

Antonio Casado Díaz,
Raquel Santiago Mora y
José Manuel Quesada

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: seiomm@seiomm.org

<http://www.seiomm.org>

Edición



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

Tel./Fax +34-915 538 297

e-mail: correo@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. 4 - Nº 2 - Abril-Junio 2012

53 EDITORIAL
Osteoporosis en el embarazo y la lactancia
Cancelo Hidalgo MJ

57 ORIGINALES
Osteoporosis del embarazo. Presentación de 5 casos y seguimiento a largo plazo
Gómez de Tejada Romero MJ, García Caballero A, Groba Marco M, Cárdenes León A, Lázaro Archilla J, Sosa Henríquez M

63 Cambios estacionales de las concentraciones séricas de vitamina D en pacientes atendidos en un Centro de Salud
Fernández Moreno A, Donnay Candil S, Beamud Lagos M

69 Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica ingresados en un Hospital Universitario
Soler González J, Andrés Blanco A, Andrés Calvo M, Izquierdo Delgado E, Sánchez Fernández A, Pérez-Castrillón JL

77 REVISIONES
Papel de la metilación del ADN en la regulación de la osteoclastogénesis
Delgado-Calle J, Riancho JA

83 Acción de la cerveza sobre el hueso
Díaz Curiel M, Torrijos Eslava A

89 NOTA CLÍNICA
Hipocalcemia sintomática tras la administración de bisfosfonatos
Díez Herrán N, Rodríguez MV, Riancho JA, González-Torre AI

92 NORMAS DE PUBLICACIÓN

Envío de originales:

revistadeosteoporosismetabolismomineral@ibanezyplaza.com

Versión on-line:

<http://www.revistadeosteoporosismetabolismomineral.com>

Comité Editorial**Ernesto Canalis, MD, PhD**

St Francis Hospital and Medical Center, Hartford, Connecticut. University of Connecticut. School of Medicine, Farmington, Connecticut. Estados Unidos

Patricia Clark Peralta, MD, PhD

Facultad de Medicina, UNAM. Unidad Clínica Epidemiológica. Hospital Infantil Federico Gómez. México DF. México

Dr. Javier del Pino Montes

Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca. Sección de Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España

Dr. Manuel Díaz Curiel

Universidad Autónoma de Madrid. Unidad de Metabolismo Óseo. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Instituto de Investigación FJD. Fundación Hispana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (FHOEMO). Madrid. España

Dr. Adolfo Díez Pérez

Universidad de Barcelona. Servicio de Medicina Interna. Instituto Municipal de Investigación Médica. (IMIM). Hospital del Mar. Barcelona. España

Dr. Oswaldo Daniel Messina

Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Hospital Cosme Argerich. Buenos Aires. Argentina

María Jesús Gómez de Tejada Romero

(Redactora Jefe)

Universidad de Sevilla. Departamento de Medicina. Sevilla. España

Manuel Sosa Henríquez

(Director)

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Hospital Universitario Insular. Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea. Las Palmas de Gran Canaria. España

Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín

Javier Alegre López

María José Amérgo 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

Bernardino Díaz López

Casimira Domínguez Cabrera

Anna Enjuanes Guardiola

Pedro Esbrít Argüelles

Fernando Escobar Jiménez

José Filgueira Rubio

Jordi Fiter Areste

Juan José García Borrás

Juan Alberto García Vadillo

Eduardo Girona Quesada

Carlos Gómez Alonso

Milagros González Béjar

Jesús González Macías

Emilio González Reimers

Jenaro Graña Gil

Silvana di Gregorio

Daniel Grinberg Vaisman

Nuria 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

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

José Manuel Quesada Gómez

Enrique Raya Álvarez

Rebeca Reyes García

José Antonio Riancho Moral

Luis de Río 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 Taberner

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saavedra Santana

José María Limiñana Cañal

SUMMARY

Vol. 4 - Nº 2 - April-June 2012

53 EDITORIAL**Osteoporosis in pregnancy and lactation**

Cancelo Hidalgo MJ

57 ORIGINAL ARTICLES**Pregnancy-associated osteoporosis. Presentation of 5 cases and long term monitoring**

Gómez de Tejada Romero MJ, García Caballero A, Groba Marco M, Cárdenes León A, Lázaro Archilla J, Sosa Henríquez M

63 Seasonal variation in vitamin D levels in patients attending in Basic Healthcare Center

Fernández Moreno A, Donnay Candil S, Beamud Lagos M

69 Prevalence of vertebral fractures in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease admitted to a University Hospital

Soler González J, Andrés Blanco A, Andrés Calvo M, Izquierdo Delgado E, Sánchez Fernández A, Pérez-Castrillón JL

77 REVIEWS**Role of DNA methylation in the regulation of osteogenesis**

Delgado-Calle J, Riancho JA

83 Action of beer on the bone

Díaz Curiel M, Torrijos Eslava A

89 CLINICAL NOTE**Symptomatic hypocalcaemia after the administration of bisphosphonates**

Díez Herrán N, Rodríguez MV, Riancho JA, González-Torre AI

Osteoporosis en el embarazo y la lactancia

Cancelo Hidalgo MJ

Hospital Universitario de Guadalajara - Universidad de Alcalá

Correspondencia: M^a Jesús Cancelo Hidalgo - Hospital Universitario de Guadalajara - C/Donante de Sangre, s/n - Guadalajara 19002 (España)

Correo electrónico: mcanceloh@sego.es

Tanto la osteoporosis generalizada como la regional son enfermedades que, excepcionalmente, se asocian con el embarazo y la lactancia, aunque, sin duda, se trata de una situación infradiagnosticada.

Los mecanismos fisiológicos compensadores permiten, en la mayoría de los casos, hacer frente a los requerimientos necesarios para la formación y mineralización del esqueleto fetal y la nutrición del recién nacido, superando este período sin mayores dificultades¹. Sin embargo, algunas mujeres experimentan una desmineralización ósea que puede verse complicada con fracturas², y un pequeño grupo sufre desmineralizaciones regionales, que las invalida transitoriamente³.

El problema fundamental de estas situaciones es el diagnóstico, ya que, por una parte, algunos de los síntomas asociados pueden achacarse a molestias "normales" de la gestación como el dolor pélvico lumbar, que con mayor frecuencia se encuentra en cuadros típicos del tercer trimestre de la gestación, y por otra, a la imposibilidad de realizar pruebas diagnósticas como DXA durante el embarazo.

Tampoco los ultrasonidos ayudan a establecer con claridad cambios en la densidad mineral ósea asociados a la gestación⁴, ni los marcadores de remodelado óseo resultan de ayuda, ya que en la gestación tienen importantes sesgos de interpretación debido a la hemodilución existente, el aumento del filtrado glomerular y la producción placentaria de fosfatasa alcalina. Por otra parte, no se han establecido los rangos de normalidad en la gestación. Durante el embarazo y la lactancia, se producen mecanismos compensatorios para cubrir las necesidades del feto. El calcio se transfiere activamen-

te a través de la placenta, especialmente en el tercer trimestre con el fin de osificar la matriz colágena del esqueleto fetal. Los niveles séricos de calcio en la gestante se reducen por la hemodilución existente, y los mayores requerimientos se compensan fundamentalmente por un incremento en la absorción intestinal, relacionado con un aumento en la producción de 1,25 (OH)₂D.

Inicialmente se consideró que la gestación suponía un estado de hiperparatiroidismo; sin embargo, con los avances en la tecnología, se ha podido establecer que los niveles de PTH se encuentran ligeramente descendidos en el primer trimestre y normal en los otros dos. No obstante, el péptido relacionado con la PTH (PTHrP) sí se encuentra elevado durante la gestación. Se trata de una prohormona que produce múltiples péptidos con diversas propiedades biológicas. Este hallazgo ha abierto un apasionante campo en el estudio de estas moléculas, identificándose diversas fuentes de producción como placenta, miometrio, mama, decidua, membranas amnióticas y paratiroides fetal⁵.

A pesar de que se identifican niveles elevados de calcitonina en el embarazo, producida por las células C hipertrofiadas del tiroides y posiblemente en mama y placenta, no parece tener una repercusión significativa en el metabolismo del calcio en el embarazo.

No ocurre así con la vitamina D, la cual incrementa sus niveles séricos al doble de la no gestante, posiblemente relacionado con un aumento de globulinas transportadoras producido en la gestación, aunque también se ha identificado un aumento sérico de la porción libre, por aumento de producción más que por descenso del aclaramiento. Este aumento es independiente de la acción de la PTH y es, principalmente, debido a un aumento de la actividad de la 1 α -hidroxilasa por el riñón materno.

Estrógenos, prolactina, lactógeno placentario y PTHrP aumentan también la actividad enzimática renal. La placenta y los riñones fetales pueden también ser fuentes adicionales. La vitamina D atraviesa la placenta y en el feto alcanza niveles alrededor de un 20% inferior a los maternos.

Una cuestión planteada es la repercusión que estos cambios adaptativos tendría en el hueso materno. Estudios histomorfométricos en animales gestantes sugieren que no se producen modificaciones sustanciales en el contenido mineral del hueso ni en su estructura⁶.

Algunos estudios que evalúan la densidad mineral ósea realizados inmediatamente después del parto o de un aborto en diferentes momentos de la gestación, muestran resultados variables y de difícil interpretación por la presencia de factores que crean confusión como cambios en la composición corporal, peso y volumen de esqueleto⁷. No obstante, parece que la gestación no afecta de manera importante la densidad o la resistencia ósea y, de hecho, estudios epidemiológicos en la postmenopausia no establecen una relación entre la paridad y tiempo de lactancia con baja masa ósea y riesgo de fractura en épocas posteriores de la vida^{8,9}.

Durante la lactancia, se pierde por la leche unos 400 mg/día. De manera diferente a lo que ocurre durante la gestación, donde el principal mecanismo para mantener la homeostasis del calcio es el aumento de la absorción intestinal, el aumento en la demanda se contrarresta, principalmente, por incremento de la resorción ósea y, parcialmente, por un aumento de la resorción renal. Ambos mecanismos se encuentran mediados por niveles elevados (unas 1.000 veces superiores a los de la gestación) de PTHrP, el cual es secretado principalmente por la mama, y no por la PTH, que permanece baja durante la lactancia. La absorción intestinal de calcio retorna a los niveles previos a la gestación tras el parto.

El aumento de prolactina durante la lactancia se asocia a un descenso de estrógenos, lo que sumado al aumento de PTHrP hace que se constaten pérdidas de masa ósea de alrededor del 2-3% por mes de lactancia. Sin embargo, estos cambios se recuperan rápidamente tras finalizar la lactancia con ganancias entre 0,5-2,0% por mes, por lo que la recuperación es total en un plazo de 2-6 meses. Se ha descrito que la suplementación de calcio durante la lactancia, no previene la pérdida ósea que ocurre durante la misma¹⁰.

Se puede afirmar, en vista de todo lo anterior que en la mujer sana, el embarazo y la lactancia inducen cambios en el hueso, pero que, sin embargo, no tienen efectos a largo plazo sobre la salud del hueso. Se desconoce el motivo por el que en algunas mujeres se produce osteoporosis coincidente con el embarazo. La rareza de esta asociación hace que las series de casos publicados sean cortas y por ello no se han establecido patrones de riesgo que pudieran asociarse a la osteoporosis en la gestación, aunque se señalan la primiparidad, los antecedentes maternos de fractura, el uso de corticoides y el bajo peso.

El diagnóstico suele realizarse ante la presencia de severo dolor dorsal pudiendo identificarse fractura vertebral. Se acepta que no existe recurrencia en posteriores embarazos, aunque los casos seguidos a largo plazo con varias gestaciones en la misma mujer son muy escasos.

La osteoporosis transitoria del embarazo se presenta repentinamente en el tercer trimestre y progresivamente inmoviliza a la madre. Los estudios radiológicos muestran una gran pérdida de masa ósea y edema que puede resultar en fractura¹¹. Se ha sugerido que el origen podría encontrarse en problemas neurológicos (compresión del nervio obturador), compromiso vascular, edema de la médula ósea, o deficiencias nutricionales, pero ninguna justifica claramente el cuadro.

Tampoco se han establecido pautas definidas de tratamiento, recomendándose desde el reposo en cama, a esperar a la finalización de la gestación para comenzar tratamiento antirresortivo o realizar cirugía ortopédica.

En resumen, es importante considerar la osteoporosis generalizada o regional coincidente con el embarazo, aunque se trata de una asociación rara, al realizar el diagnóstico diferencial de cuadros dolorosos de aparición brusca que conducen a la inmovilización, especialmente en el tercer trimestre, de cara a realizar un diagnóstico temprano y evitar complicaciones como la fractura.

Bibliografía

1. Clarke BL, Khosla S. Female reproductive system and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503:118-28.
2. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporosis Int* 1996;6:345-54.
3. Bircher C, Afors K, Bircher M. Transient osteoporosis of the hip in pregnancy resulting in bilateral fracture of the neck of the femur. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116:176-7.
4. Kraemer B, Schneider S, Rothmund R, Fehm T, Wallwiener D, Solomayer EF. Influence of pregnancy on bone density: a risk factor for osteoporosis? Measurements of the calcaneus by ultrasonometry. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:907-12.
5. Mahadevan S, Kumaravel V, Bharath R. Calcium and bone disorders in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:358-63.
6. Suntornsaratoon P, Wongdee K, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Femoral bone mineral density and bone mineral content in bromocriptine-treated pregnant and lactating rats. *J Physiol Sci* 2010;60:1-8.
7. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:795-826.
8. Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11:1052-60.
9. Turan V. Grand-grand multiparity (more than 10 deliveries) does not convey a risk for osteoporosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:1440-2.
10. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997;337:523-8.
11. Lidder S, Lang KJ, Lee HJ, Masterson S, Kankate RK. Bilateral hip fractures associated with transient osteoporosis of pregnancy. *J R Army Med Corps* 2011;157:176-8.

Gómez de Tejada Romero MJ¹, García Caballero A², Groba Marco M², Cárdenas León A², Lázaro Archilla J², Sosa Henríquez M^{2,3}

1 Universidad de Sevilla - Departamento de Medicina - Sevilla

2 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Las Palmas de Gran Canaria

3 Servicio Canario de la Salud - Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria

Osteoporosis del embarazo. Presentación de 5 casos y seguimiento a largo plazo

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Avda. del Dr. Pasteur, s/n - 35016 Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: msosa@ono.com

Fecha de recepción: 30/04/2012

Fecha de aceptación: 31/05/2012

Resumen

Fundamento: La osteoporosis del embarazo (OPE) es una entidad claramente descrita y relativamente frecuente, aunque existen pocos estudios que hayan realizado un seguimiento a largo plazo de la enfermedad.

Material y métodos: Se estudió a 5 mujeres afectas de osteoporosis del embarazo a las que se les hizo un seguimiento a largo plazo, entre 4 y 16 años. A todas las pacientes se les realizó un cuestionario sobre estilos de vida y factores de riesgo, una exploración física completa, así como una densitometría tras el embarazo y posteriormente cada año mientras duró el seguimiento. Al finalizar éste, se les realizó una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar.

Resultados: En 3 casos, se produjo una fractura espontánea como primera manifestación de la OPE, mientras que en 2 casos se observó un valor densitométrico muy bajo sin fracturas en el postparto inmediato. Todas las pacientes recibieron un suplemento de calcio y vitamina D, y en 3 casos se indicó un bifosfonato (risedronato). No se observó ninguna nueva fractura en ningún caso a lo largo del periodo de seguimiento. La densidad mineral ósea (DMO) aumentó en la columna lumbar en todas las pacientes, pero en una de ellas se observó un descenso en la medición de cadera, tanto en cuello femoral como en el total de cadera. Ninguna paciente volvió a quedarse embarazada en el periodo de estudio.

Conclusiones: Aunque ninguna de las 5 pacientes con OPE estudiadas a largo plazo sufrió una nueva fractura, y en todas se observó un incremento en la densidad mineral ósea de la columna lumbar, lo que nos hace pensar en una recuperación de la DMO con el tiempo, en 1 caso se produjo un descenso considerable de la densidad mineral ósea en fémur proximal, por lo que creemos que es recomendable realizar seguimientos a largo plazo a estas pacientes.

Palabras clave: osteoporosis, embarazo, fractura, densitometría, seguimiento.

Pregnancy-associated osteoporosis. Presentation of 5 cases and long term monitoring

Summary

Background: Pregnancy-associated osteoporosis (PAO) is a clearly described and relatively frequent entity, although there are few studies which have carried out long term monitoring of the disease.

Material and methods: 5 women affected by osteoporosis who were monitored over the long term, between 4 and 16 years. In all the patients a questionnaire on lifestyle and risk factors was completed and a physical examination carried out, as well as densitometry after the pregnancy and subsequently every year during the follow up period. At the end of this period, a lateral X-ray of the dorsal and lumbar spine was performed.

Results: In 3 cases there was a spontaneous fracture as the first manifestation of PAO, while in 2 cases a very low densitometric value was observed, without fractures, in the immediate postpartum period. All the patients received calcium and vitamin D supplements, and in 3 cases a biphosphonate (risedronate) was indicated. No new fractures were observed in any of the cases over the follow up period. The bone mineral density (BMD) increased in the lumbar spine in all the patients, but in one a decreased measurement was observed in the hip, both in the femoral neck and the total hip. None of the patients became pregnant again in the period of the study.

Conclusions: While none of the patients with PAO studied over the long term suffered a new fracture, and in all an increase in the bone mineral density in the lumbar spine was observed, which makes us think that there is a recovery of DMO over time, in one case there was a considerable decrease in bone mineral density in the proximal femur, for which reason we believe that it is advisable to carry out long term monitoring of these patients.

Key words: *osteoporosis, pregnancy, fracture, densitometry, monitoring.*

Introducción

La osteoporosis asociada al embarazo (OPE) fue descrita por primera vez hace más de 50 años¹. Suele aparecer en mujeres de entre 25 y 30 años y en su primer embarazo, y puede cursar con dolor lumbar, pérdida de altura vertebral y fracturas por compresión^{2,5}, aunque en la mayoría de los casos, la enfermedad suele pasar desapercibida, ya que sus síntomas pueden ser atribuidos a dolores de espalda, como los producidos por la exageración de la lordosis lumbar en embarazadas. Aunque parece ser una enfermedad poco frecuente, su prevalencia exacta es desconocida⁶, y posiblemente esté infravalorada por las razones antes comentadas, unidas al hecho de tener que evitar la realización de radiografías de columna y, obviamente, de densitometrías a las pacientes embarazadas.

Algunos autores han descrito cuatro tipos de osteoporosis asociadas a embarazo y lactancia⁷: a) osteoporosis idiopática del embarazo, b) osteoporosis transitoria de cadera en el embarazo, c) osteoporosis lumbar post-embarazo o asociada a lactancia, y d) osteoporosis inducida por fármacos.

Las descripciones casuísticas de OPE suelen ser de pocos casos, y con un seguimiento habitualmente limitado en el tiempo^{6,8-11}. Aunque se acepta que las fracturas no tienden a incurrir en los embarazos subsecuentes y que dicha osteoporosis suele ser autolimitada^{12,13}, existen pocas descripciones con seguimiento densitométrico y clínico a largo plazo, especialmente en nuestro país.

Por ello, presentamos en este estudio una serie de 5 casos de otras tantas pacientes diagnosticadas de OPE y seguidas durante varios años.

Pacientes, material y métodos

Para la realización de este trabajo se estudió entre 1989 y 2010 a 5 pacientes que fueron diagnosticadas de osteoporosis en el embarazo en la Unidad Metabólica Ósea del Hospital Universitario Insular. El diagnóstico de la enfermedad se hizo tras el estudio radiológico y densitométrico practicado por la presencia de dolor de espalda en el último trimestre del embarazo o en el postparto, bien por la detección de alguna fractura por fragilidad y/o la obtención de una T-score $\leq -2,5$ en la densitometría. Todas las pacientes eran caucásicas. Se les solicitó su consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

A todas las pacientes se les realizó una historia clínica completa y una exploración física detallada, recogiendo los factores de riesgo para la osteoporosis¹⁴. La ingesta actual de calcio fue estimada por medio del método de Cummings¹⁵.

Determinación de la densidad mineral ósea por absorciometría radiológica dual (DXA)

La medición de la densidad mineral ósea (DMO) se efectuó tanto en la columna lumbar (L2-L4) como en la extremidad proximal del fémur, utilizando en una primera etapa un densitómetro Hologic® QDR-1000 y posteriormente un Hologic® QDR-4500 Discovery. Para calcular la T-score se aplicó la fórmula:

$T\text{-score} = (\text{Valor observado} - \text{Valor del pico de DMO}) / \text{desviación típica del pico de DMO}$.

Los valores del pico de DMO fueron los obtenidos como normales para la población canaria y

Tabla 1. Características basales de las pacientes estudiadas

| | Paciente 1 RMM | Paciente 2 FGB | Paciente 3 PMH | Paciente 4 MSE | Paciente 5 TMP |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Edad (años) | 31 | 31 | 37 | 38 | 35 |
| Talla (cm) | 175 | 160 | 165 | 155 | 170 |
| Peso (kg) | 64 | 61 | 58 | 52 | 78 |
| IMC (kg/m ²) | 20,9 | 23,8 | 21,3 | 21,6 | 26,9 |
| Ingesta actual de Ca (mg/24h) | 750 | 650 | 650 | 750 | 750 |
| Consumo tabaco | No | Ex fumadora | Sí | No | No |
| Consumo alcohol | Ocasional | Ocasional | Sí | Sí | No |
| Actividad física | Sedentaria | Sedentaria | Sedentaria | Sedentaria | Elevada |

IMC: índice de masa corporal; Ca: calcio

Tabla 2. Año en que se produjo el diagnóstico de OPE y tiempo de seguimiento en cada caso estudiado

| | Paciente 1 RMM | Paciente 2 FGB | Paciente 3 PMH | Paciente 4 MSE | Paciente 5 TMP |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Año diagnóstico | 1993 | 1991 | 1997 | 2004 | 2007 |
| Año última revisión | 2009 | 2007 | 2010 | 2010 | 2011 |
| Años de seguimiento | 16 años | 16 años | 13 años | 6 años | 4 años |

previamente publicados¹⁶. Se obtuvo un coeficiente de variación del $0,75 \pm 0,16\%$. Todas las determinaciones de la DMO fueron realizadas por el mismo técnico (JS).

Diagnóstico de las fracturas

Las fracturas vertebrales fueron diagnosticadas por medio de una radiografía lateral de columna dorso-lumbar, desde D3 a L5, aplicando los criterios diagnósticos de Genant¹⁷. La presencia de fracturas no vertebrales fue recogida por los informes aportados por las pacientes y posteriormente comprobados por los registros hospitalarios. Se consideraron fracturas por fragilidad aquéllas producidas por un traumatismo menor o por una caída al suelo como máximo desde la altura de la persona. Se excluyeron las fracturas producidas en accidentes de tráfico y caídas desde una altura elevada, así como las fracturas de cráneo, cara, metacarpo y falanges.

Resultados

En la tabla 1 se muestran las características basales de las pacientes estudiadas. Todas las mujeres tenían una ingesta actual de calcio inferior a 800 mg diarios y eran sedentarias, excepto una que realizaba actividad física elevada. Ninguna de las pacientes fumó ni bebió alcohol durante el embarazo, pero una de ellas volvió a fumar una vez finalizado y 4 pacientes volvieron a ingerir alco-

hol, si bien a dosis moderadas. Todas las pacientes volvieron a un peso normal una vez terminado el embarazo, con la excepción de una, que quedó con sobrepeso.

En la tabla 2 se recoge el año en que fue diagnosticada la OPE, el año de la última revisión y el período de tiempo que cada paciente fue controlada. El período de seguimiento fue variable, oscilando entre los 4 y 16 años. En 3 casos el seguimiento fue superior a 12 años.

En la tabla 3 se recogen los datos ginecológicos. La edad de las pacientes en el embarazo en el que se produjo la OPE fue superior a 30 años en todos los casos, con excepción de una, que fue a los 29 años. En 3 casos la OPE se produjo durante el 2º embarazo, y en los 2 restantes, durante la primera gestación. Todas las pacientes, con la excepción de una, lactaron a sus hijos, aunque la lactación duró pocos meses, menos o igual a 6 en todos los casos. Con posterioridad al embarazo durante el cual se produjo la OPE y durante el seguimiento, ninguna paciente volvió a quedarse embarazada y tampoco sufrieron abortos. A lo largo del seguimiento tuvieron la menopausia 2 de ellas (las de más largo periodo).

En la tabla 4 se muestran los datos clínicos de las pacientes. Ninguna presentaba comorbilidad: no se observaron casos de HTA, diabetes mellitus, hipercolesterolemia o urolitiasis, y en tan sólo un

Tabla 3. Datos ginecológicos de cada paciente estudiada

| | Paciente 1 RMM | Paciente 2 FGB | Paciente 3 PMH | Paciente 4 MSE | Paciente 5 TMP |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Edad menarquia (años) | 14 | 12 | 14 | 12 | 13 |
| Edad embarazo* (años) | 31 | 29 | 36 | 32 | 35 |
| Nº embarazos totales | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| Embarazo en el que se produjo la osteoporosis | 2º | 2º | 2º | 1º | 1º |
| Abortos previos | 1 | No | No | No | No |
| Abortos posteriores | No | No | No | No | No |
| Embarazos posteriores | No | No | No | No | No |
| Lactancia* | 2 meses | 6 meses | 1 mes | No | 6 meses |
| Menopausia en la actualidad | Sí | Sí | No | No | No |
| Suplemento de Ca en el embarazo* | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Incremento Ca dietético* | Sí | No | Sí | Sí | No |

* en el que momento del diagnóstico de la OPE; Ca: calcio

caso existía un prolapso mitral congénito. En 3 casos la OPE cursó con fracturas en el momento del diagnóstico: en 2 pacientes las fracturas fueron costales y en una de ellas vertebral, sin traumatismo previo en ningún caso. Tras el embarazo, se les indicó tratamiento farmacológico con risedronato a 3 pacientes, y suplementos de calcio y vitamina D a todas. Ninguna paciente volvió a fracturarse en los años que duró el seguimiento. En 3 casos, aparecieron nuevas enfermedades: adenoma de hipófisis, hipotiroidismo y litiasis biliar.

En la tabla 5 se observan los cambios producidos en la DMO, tanto en la columna lumbar como en la extremidad proximal del fémur. La evolución es muy variable, pues en un caso la recuperación de la DMO alcanzó el 137% en L2-L4 tras 16 años de seguimiento, mientras que en otra paciente se constató un descenso importante en la DMO del total de cadera, con una pérdida del 17,6% tras 4 años de seguimiento. En todas las mujeres se produjo un incremento en la DMO de la columna lumbar, mientras que en 4 casos aumentó la DMO en el total de cadera. En el cuello femoral hubo un descenso de la DMO en 2 casos.

Discusión

La OPE es un síndrome conocido desde el año 1955, tras la descripción inicial de Nordin y Roper¹ que fue seguida ese mismo año por otro artículo de Bret¹⁸. En los primeras publicaciones se presentaron casos aislados hasta 1985, en que Smith y cols. recogen una serie de 8 mujeres a las que realizan un seguimiento de 10 años⁵. En esta serie británica las pacientes debutaron mayoritariamente con una fractura vertebral, que no se reprodujo en

sucesivos embarazos. A las pacientes se les realizó una biopsia ósea y tan solo en 1 caso se observaron signos de resorción ósea aumentada, siendo normales las 7 restantes; también fueron normales los datos analíticos, incluyendo la vitamina D y la calcitonina. Los autores concluyeron que en estas pacientes se podría haber producido un fallo transitorio en las hormonas calciotropas que preparan el esqueleto materno para el parto.

Casi 60 años después de la descripción de Nordin y Roper, seguimos sin conocer cuál es el mecanismo fisiopatológico por el que se produce la OPE. Se han relacionado muchas posibles causas, como una insuficiente ingesta de calcio y vitamina D¹⁹, una alteración en la regulación de la hormona paratiroidea (PTH) o del péptido relacionado con la PTH (PTH-RP)⁷ o bien la coexistencia de una enfermedad previa que podría favorecer la alteración de la homeostasis mineral ósea, como el tratamiento coexistente con corticoides o con heparina, una forma leve de osteogénesis imperfecta o de anorexia nerviosa³.

En nuestra serie de 5 casos, la edad media de las pacientes en el embarazo en que se produjo la enfermedad fue de 34,4 años. En la serie más amplia sobre OPE, la edad media de las pacientes fue de 27 años³, pero ésta se publicó en 1995 tras 24 años de seguimiento, por lo que la mayor parte de las pacientes habían tenido su embarazo en la década de los 70. Es bien conocido que hoy en día, por razones socioculturales, las mujeres suelen tener los embarazos en edades más tardías, por lo que los datos no son comparables. La edad de presentación de la OPE en otras series oscila ampliamente, entre los 25 y 40 años de edad^{1-10,20-23}.

Tabla 4. Datos clínicos de las pacientes en el momento del diagnóstico de la osteoporosis del embarazo (OPE) y al final del seguimiento

| | Paciente 1 RMM | Paciente 2 FGB | Paciente 3 PMH | Paciente 4 MSE | Paciente 5 TMP |
|---|---------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|
| HTA | No | No | No | No | No |
| Diabetes | No | No | No | No | No |
| Urolitiasis | No | No | No | No | No |
| Otras enfermedades presentes OPE | No | No | No | Prolapso mitral | No |
| Presencia de fractura* | Costal | Costal | No | No | Vertebral |
| Fracturas posteriores | No | No | No | No | No |
| Tratamiento para la OP después del embarazo | Risedronato Ca + Vit D | Ca + Vit D | Risedronato Ca + Vit D | Ca + Vit D | Risedronato Ca + Vit D |
| Otras enfermedades nuevas | Adenoma de hipófisis | No | Hipotiroidismo | Litiasis biliar | No |

* en el momento del diagnóstico de la OPE

Tabla 5. Valores de las T-scores en la densitometría basal y cambios en la DMO al final del seguimiento

| | Paciente 1 RMM | Paciente 2 FGB | Paciente 3 PMH | Paciente 4 MSE | Paciente 5 TMP |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| T-score L2-L4 | -2,6 | -2,2 | -2,7 | -3,4 | -4,4 |
| L2-L4 (%)* | 137 | 4,6 | 1,7 | 16,9 | 29 |
| T-score cuello femoral | -0,9 | -0,2 | -1,0 | -2,2 | -2,1 |
| Cuello femoral (%)* | 34,5 | -2,5 | 18,9 | 1,9 | -5,5 |
| T-score cadera total | -1,2 | -0,2 | -0,5 | -0,9 | -2,2 |
| Cadera total (%)* | 5,9 | 8,7 | 32 | 0,3 | -17,6 |

* porcentaje de cambio de la DMO al final del periodo de seguimiento

Nuestras pacientes no presentaron un perfil de alto riesgo para la osteoporosis. En el momento de comenzar el embarazo en el que se produjo la enfermedad, solo una era fumadora, abandonando el hábito entonces. Ninguna tenía antecedentes familiares de fracturas por fragilidad (especialmente maternos), no habían tomado corticoides y su ingesta de calcio por la dieta era algo baja, con una mediana de 750 mg diarios, pero en todos los casos habían recibido un suplemento de calcio y minerales en el embarazo.

Uno de los temas más controvertidos sobre este síndrome es el conocer si el esqueleto se recupera a largo plazo, si existe un mayor riesgo de nuevas fracturas en futuros embarazos y si es preciso o no indicar tratamiento y con qué fármaco. Las publicaciones iniciales de Smith y cols.^{3,5} sugerían una evolución favorable de las pacientes. De hecho, en su serie de 24 pacientes seguidas durante 24 años, tan sólo una paciente siguió presentando nuevas facturas por fragilidad, pero

padecía de una forma leve de osteogénesis imperfecta. 10 pacientes tuvieron 14 embarazos después del que se produjo la OPE, los cuales cursaron con total normalidad sin nuevas fracturas. No obstante, se han publicado otros casos en los que la evolución no fue tan favorable. Así, en una serie de 11 pacientes, seguidas entre 1 y 19 años, 3 pacientes presentaron nuevas fracturas después del embarazo²⁴. En nuestra serie, ninguna de las pacientes presentó ninguna nueva fractura. Pese a ello, ninguna volvió a quedarse embarazada.

La DMO fue determinada en todas nuestras pacientes después del embarazo y en ningún caso disponíamos de densitometrías previas. En todos los casos obtuvimos valores bajos de DMO en la columna lumbar, estando en 4 de 5 casos por debajo de una T-score de -2,5. En un caso el valor de T-score fue de -2,2, lo que junto con la presencia de fracturas costales justificó el diagnóstico de OPE. La evolución en el tiempo de la DMO de nuestras pacientes fue dispar. Como puede obser-

vase en la tabla 5, en la columna lumbar se observó una ganancia en todos los casos, con un incremento de la DMO que osciló entre el 1,7 y el 137%. Sin embargo, en la DMO del cuello femoral, en unas pacientes se obtuvo una marcada mejoría, mientras que en otra se observó un descenso de hasta el 17,6%, pese al hecho de haber transcurrido 4 años después del embarazo y haber recibido tratamiento con risedronato, calcio y vitamina D. Estas amplias oscilaciones en la evolución de la DMO se ha descrito también en otras series^{2,4,7-9,12,22}, y sugieren una importante heterogeneidad en las características clínicas de las pacientes que han sufrido una OPE²⁵.

En conclusión, se ha realizado seguimiento a largo plazo a una serie de 5 mujeres que sufrieron una OPE. Ninguna de ellas volvió a quedarse embarazada y tampoco sufrieron nuevas fracturas. Aunque la DMO mejoró en todos los casos en la columna lumbar (L2-L4), en 2 casos se constató un descenso en distintas localizaciones del fémur proximal. Aunque la OPE parece una enfermedad transitoria y de curso favorable, dada la ausencia de nuevas fracturas, es aconsejable realizar un seguimiento de las pacientes, ya que hay casos en los que la DMO no se normaliza y pudiera suponer un aumento del riesgo de fractura.

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

Bibliografía

- Nordin BE, Roper A. Post-pregnancy osteoporosis; a syndrome? *Lancet* 1955;268:431-4.
- Di Gregorio S, Danilowicz K, Rubin Z, Mautalen C. Osteoporosis with vertebral fractures associated with pregnancy and lactation. *Nutrition* 2000;16:1052-5.
- Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ, Vipond SE. Pregnancy-associated osteoporosis. *QJM* 1995;88:865-78.
- Smith R, Phillips AJ. Osteoporosis during pregnancy and its management. *Scand J Rheumatol* 1998;107:66-7.
- Smith R, Stevenson JC, Winearls CG, Woods CG, Wordsworth BP. Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* 1985;1:1178-80.
- Stumpf UC, Kurth AA, Windolf J, Fassbender WJ. Pregnancy-associated osteoporosis: an underestimated and underdiagnosed severe disease. A review of two cases in short- and long-term follow-up. *Adv Med Sci* 2007;52:94-7.
- Glerean M, Plantalech L. Osteoporosis en embarazo y lactancia. *Medicina* 2000;60:973-81.
- Blanch J, Pacifici R, Chines A. Pregnancy-associated osteoporosis: report of two cases with long-term bone density follow-up. *Br J Rheumatol* 1994;33:269-72.
- Carbone LD, Palmieri GM, Graves SC, Smull K. Osteoporosis of pregnancy: long-term follow-up of patients and their offspring. *Obstet Gynecol* 1995;86:664-6.
- Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Matsumoto H. Five-year follow-up of a woman with pregnancy and lactation-associated osteoporosis and vertebral fractures. *Ther Clin Risk Manag* 2012;8:195-9.
- Vujasinovic-Stupar N, Pejnovic N, Markovic L, Zlatanovic M. Pregnancy-associated spinal osteoporosis treated with bisphosphonates: long-term follow-up of maternal and infants outcome. *Rheumatol Int* 2012;32:819-23.
- Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? *Osteoporos Int* 2000;11:449-54.
- Uematsu N, Nakayama Y, Shirai Y, Tamai K, Hashiguchi H, Banzai Y. Transient osteoporosis of the hip during pregnancy. *J Nihon Med Sch* 2000;67:459-63.
- Sosa Henríquez M. Working group on clinical practice and protocols. Basic data on osteoporosis. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2000;9:84-5.
- Cummings SR, Block G, McHenry K, Baron RB. Evaluation of two food frequency methods of measuring dietary calcium intake. *Am J Epidemiol* 1987;126:796-802.
- Sosa M, Hernández D, Estévez S, Rodríguez M, Liminana JM, Saavedra P, et al. The range of bone mineral density in healthy Canarian women by dual X-ray absorptiometry radiography and quantitative computer tomography. *J Clin Densitom* 1998;1:385-93.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
- Bret J. Un nouveau syndrome; osteoporose gravidique ou osteoporose post-gravidique. *Presse Med* 1955;63:1549.
- Kovacs C, Kronenberg H. Pregnancy and Lactation. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 7th Edition. 2008;Cap.18:90-9.
- Gruber HE, Gutteridge DH, Baylink DJ. Osteoporosis associated with pregnancy and lactation: bone biopsy and skeletal features in three patients. *Metab Bone Dis Relat Res* 1984;5:159-65.
- He XD, Xia WB, Xing XP, Li M, Jiang Y, Wang O, et al. Clinical features of pregnancy and lactation-associated osteoporosis: analysis of 4 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89:983-5.
- Liel Y, Atar D, Ohana N. Pregnancy-associated osteoporosis: preliminary densitometric evidence of extremely rapid recovery of bone mineral density. *South Med J* 1998;91:33-5.
- Vandecandelaere M, Cortet B, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B. Osteoporosis in pregnancy: apropos of 2 cases. *Rev Med Interne* 1997;18:571-4.
- O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1008-12.
- Cano-Marquina AJ, Cano A. Osteoporosis del embarazo. *Semin Fund Esp Reumatol* 2012. doi:10.1016/j.semreu.2011.12.001.

Fernández Moreno A¹, Donnay Candil S², Beamud Lagos M³

1 Centro de Salud Orcasitas - Dirección Asistencial de Atención Primaria Centro - Madrid

2 Unidad de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Fundación Alcorcón - Madrid

3 Unidad de Formación e Investigación - Dirección Asistencial de Atención Primaria Centro - Madrid

Cambios estacionales de las concentraciones séricas de vitamina D en pacientes atendidos en un Centro de Salud

Correspondencia: Aurora Fernández Moreno - Centro de Salud Orcasitas - C/Cestona, 3 - 28041 Madrid (España)
Correo electrónico: afernandez.gapm11@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 28/12/2011

Fecha de aceptación: 23/03/2012

Resumen

Objetivos: Estudios previos demuestran una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D [25(OH)D] en distintos sectores de población de nuestro país. Sin embargo, pocos trabajos muestran la influencia de los cambios estacionales sobre las concentraciones de vitamina D. El objetivo del presente trabajo fue conocer la influencia estacional sobre el *status* de vitamina D en pacientes atendidos en una consulta de Atención Primaria.

Material y métodos: Estudio longitudinal prospectivo de una cohorte de 82 pacientes. Se determinaron valores séricos de calcio, 25(OH)D y PTH durante los meses de enero, febrero y marzo (Período 1), y septiembre y octubre (Período 2).

Resultados: Los valores de calcio fueron similares en ambos períodos. Durante el Período 1, el 50,6% de los pacientes mostró valores de 25(OH)D < 15 ng/ml y en el 3,65% fue > 30 ng/ml. Durante el Período 2, aumentaron los valores de 25(OH)D (31,88 *vs.* 15,75 ng/ml, $p < 0,001$), disminuyó el porcentaje de pacientes con valores de 25(OH)D < 15 ng/ml (2,7 *vs.* 50,6%, $p < 0,001$) y se incrementó el porcentaje con valores de 25(OH)D > 30 ng/ml (50,68 *vs.* 3,65%, $p < 0,001$). En ambos períodos los valores de 25(OH)D se correlacionaron de forma inversa con los de PTH.

Conclusiones: Más de la mitad de los pacientes atendidos en un Centro de Salud presenta deficiencia de vitamina D durante el invierno, con notable mejoría tras el verano. Sin embargo, solo la mitad alcanza valores óptimos de vitamina D. Nuestros resultados sugieren la necesidad de políticas sanitarias que optimicen el *status* de vitamina D en la población general.

Palabras clave: deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, exposición solar.

Seasonal variation in vitamin D levels in patients attending in Basic Healthcare Center

Summary

Background: Previous reports have shown a high prevalence of vitamin D deficiency among different populations in our country. However fewer longitudinal studies about seasonal changes in serum vitamin D have been published. The aim of the present study was to determinate seasonal variation in serum vitamin D in patients attending in Basic Healthcare Center.

Patients and method: Prospective longitudinal cohort study of 82 patients attending in Basic Healthcare Center. In all cases, serum levels of calcium, 25OHD and PTH were determined during January, February and March (Period 1) and September and October (Period 2).

Results: Serum calcium levels did not differ between Period 1 and Period 2. During Period 1, 50.6% presented 25OHD levels < 15 ng/ml and 3.65% presented 25OHD levels > 30 ng/ml. During Period 2, 25OHD levels increased (31.88 vs 15.75 ng/ml, $p < 0,001$). Prevalence of patients with 25OHD levels < 15 ng/ml decreased (2.7 vs 50.6%, $p < 0,001$) and prevalence of patients with 25OHD levels > 30 ng/ml increased (50.68 vs 3.65%, $p < 0,001$). Negative correlation between 25OHD and PTH concentrations during both periods was observed.

Conclusions: These results show vitamin D deficiency during winter months in the majority of patients attending in Basic Healthcare Center. The prevalence of patients with vitamin D deficiency decreased after summer, however only half of the patients reached optimal vitamin D levels. Based on our results, to guarantee optimum vitamin D levels in the general population, the promotion of sanitary policies is recommended.

Key words: *vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism, sunlight.*

Introducción

A finales de los años 30 del pasado siglo se describió la estructura química de la vitamina D¹. Los seres humanos obtienen de forma natural la vitamina D a partir de la dieta y la exposición solar. La radiación solar ultravioleta B penetra la piel y convierte el 7-dehidrocolesterol en previtamina D₃, que es rápidamente transformada en vitamina D₃. La vitamina D₃ de la piel y la proveniente de la dieta se metabolizan en el hígado a 25-hidroxi-vitamina D -25(OH)D-, cuya determinación constituye el mejor índice para la evaluación de la reserva de vitamina D del organismo. La 25(OH)D se metaboliza en el riñón, por acción de la enzima 25-hidroxi-vitamina D-1 α -hidroxilasa, a su forma activa, la 1,25-dihidroxi-vitamina D -1,25(OH)₂D⁻².

En las últimas décadas se ha incrementado de forma notable el conocimiento sobre el papel de la vitamina D en la patogenia de algunas enfermedades, y se ha comprobado que su déficit es extraordinariamente frecuente en muchos sectores de la población, por lo que algunos han sugerido un carácter casi "epidémico" para esta deficiencia³. Por otra parte, la constatación de la presencia de receptores para vitamina D en numerosos tejidos y células del organismo sugiere que la vitamina D podría desempeñar algún papel en la patogenia de varias enfermedades cardiovasculares y autoinmunes⁴.

La prevalencia estimada de la deficiencia de vitamina D en la población general de EE.UU. es del 9%⁵. En Europa, donde a diferencia de EE.UU. solo unos pocos alimentos están enriquecidos con vitamina D, la población general presentaría un riesgo mayor de padecer esta deficiencia⁵, situado en torno al 40%⁶, con una prevalencia menor en los países escandinavos, mientras que la prevalencia estimada en otros continentes oscila entre el 30 y el 94%⁷.

En los estudios publicados en nuestro país, la prevalencia varía entre el 30 y el 70% para personas de edad avanzada independientes, y aún es mayor (70-100%) en personas institucionalizadas y con patologías múltiples⁸. En otros sectores de la población, tales como mujeres postmenopáusicas⁹, pacientes con fracturas óseas¹⁰ e individuos con riesgo de osteoporosis¹¹, la prevalencia oscila entre el 39 y el 70%. Por último, los estudios en la población joven sana muestran distintos grados de déficit de vitamina D con una prevalencia que oscila entre el 27 y el 56%¹².

La influencia de la exposición solar desempeña un papel fundamental en las concentraciones de vitamina D. Varios estudios muestran diferencias importantes en los valores de 25(OH)D según la estación del año en la que se haya realizado la determinación de las concentraciones de vitamina D³.

En nuestro país, la mayoría de los trabajos sobre deficiencia de vitamina D previamente publicados son transversales, y estudian esta deficiencia en determinados sectores de población, tales como ancianos institucionalizados, mujeres postmenopáusicas o pacientes con patología osteoarticular. Por el contrario, los estudios realizados en población sana y con un diseño prospectivo y longitudinal son escasos. El objetivo del presente trabajo fue conocer la influencia de la exposición solar, según la estación del año, sobre las concentraciones plasmáticas de vitamina D en una cohorte de sujetos atendidos en una consulta de Atención Primaria.

Material y método

Diseño y ámbito

Estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo de una cohorte de adultos en régimen ambulatorio de edades comprendidas entre 18 y 80 años, atendidos en una consulta de Atención Primaria del Centro de Salud Orcasitas, perteneciente al Área 11 de Atención Primaria de Madrid, durante dos períodos: Período 1, en los meses de enero, febrero y marzo y Período 2, en los meses de septiembre y octubre.

Muestra y criterios de inclusión

El tamaño muestral mínimo estimado, según un riesgo α del 5%, una precisión absoluta del 10%, una proporción esperada del 0,25 y un 10% de pérdidas, fue de 77 personas para cada grupo, que se seleccionaron por muestreo simple aleatorio.

Se excluyeron las mujeres embarazadas, los sujetos con limitación de la movilidad, los pacientes con enfermedades sistémicas crónicas (nefropatías, hepatopatías, neoplasias y síndromes de malabsorción), endocrinopatías (enfermedad tiroidea, paratiroidea y suprarrenal) y/o en tratamiento con fármacos que afectan al metabolismo del calcio, tales como vitamina D, bifosfonatos, calcitonina, suplementos de calcio, polivitamínicos, glucocorticoides, teofilina, litio, diuréticos, estatinas, anticongestivos, isoniacida o anticoagulantes orales.

Los participantes fueron informados del objetivo del estudio, manifestando su consentimiento verbal en todos los casos y se contó con la aprobación del Comité Ético y de Investigación del Área 11 de Atención Primaria. Con objeto de evitar la influencia de otras variables distintas a la exposición solar estacional, los sujetos recibieron instrucciones para que no modificaran sus hábitos dietéticos ni el grado de exposición solar habituales durante el período de estudio.

Determinaciones bioquímicas

Se extrajeron muestras de sangre venosa en ayunas para estudio bioquímico. Se realizaron las siguientes determinaciones: hemograma, bioquímica básica, calcio total, fósforo, calcio corregido según albúmina plasmática, albúmina, magnesio, tirotrópina (TSH), hormona paratiroidea (PTH) intacta y 25(OH)D.

Las cifras de calcemia se corrigieron según la albuminemia con la fórmula siguiente: calcemia total + $[0.8 (4 - \text{albuminemia total})]$.

Las concentraciones de 25(OH)D se cuantificaron por inmunoanálisis quimioluminiscente, con autoanalizador Isys (Vitro®) (valores de referencia 14 – 75 ng/ml), con coeficientes de variación intraensayo e interensayo de 3% y 4,6%, respectivamente. Las concentraciones de PTH intacta se midieron por inmunoanálisis quimioluminiscente, con autoanalizador Immulite 2000 (Siemens®) (valores de referencia 7 – 57 pg/ml), con coeficientes de variación intraensayo e interensayo de 4,1% y 5,9% respectivamente.

Definición de déficit de vitamina D

Se estableció en 15 ng/ml el punto de corte de nuestro estudio, según publicaciones previas que muestran un incremento de los valores de PTH en sujetos con concentraciones de 25(OH)D iguales o inferiores a este valor⁷. Se definió como *status* óptimo de vitamina D valores de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml⁸.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se expresan mediante la media y su intervalo de confianza (IC) al 95%, y las cualitativas en frecuencias relativas o porcentajes.

Para comparar las variables cuantitativas entre los dos períodos se empleó la prueba de la t de Student para datos apareados y la prueba de la Chi-cuadrado para las variables cualitativas.

Para estudiar la relación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

En todos los casos se consideró la prueba como estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$. El estudio estadístico se efectuó mediante el programa estadístico para ciencias sociales (SPSS 9.0.1).

Resultados

En el Período 1 se incluyó a 82 sujetos, 52% mujeres, de edad media 54,93 años (IC 95%: 50,94 – 58,91). Las concentraciones medias de calcio corregido, 25(OH)D y PTH se muestran en la tabla 1. El 50,6% de los sujetos mostró valores de 25(OH)D inferiores a 15 ng/ml, y un 2,4% valores de PTH por encima del límite superior del rango normal.

En el Período 2 se incluyó a 73 sujetos (9,88% de pérdidas respecto al Período 1), 52,3% mujeres, de edad media 53,89 años (IC 95%: 51,37 – 57,20). Los valores de calcio corregido fueron similares a los obtenidos en el Período 1. Se objetivó un incremento significativo de los valores de 25(OH)D respecto al Período 1, junto con un descenso del porcentaje de sujetos con valores inferiores a 15 ng/ml. El porcentaje de sujetos con valores de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml se incrementó significativamente durante el Período 2 (50,68% vs. 3,65%, $p < 0,001$). Los valores de PTH en el Período 2 descendieron de forma significativa (Tabla 1).

En ambos períodos se objetivó una correlación inversa significativa entre los valores de PTH y los de 25(OH)D (Figuras 1 y 2).

Tabla 1. Concentraciones medias de calcio, 25(OH)D y PTH durante los Períodos 1 y 2

| Variables | Período 1 (Enero-Marzo) | Período 2 (Septiembre-Octubre) | Significación |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Calcio corregido (VN ^a : 8,4-10,2 mg/dl) | 8,99 (IC 95%: 8,90-9,08) | 8,97 (IC 95%: 8,87-9,07) | p = 0,653 |
| 25(OH)D (VN ^a : 14-75 ng/ml) | 15,75 (IC 95%: 14,35-17,15) | 31,88 (IC 95%: 28,76-35) | p < 0,001 |
| % 25(OH)D <15 ng/ml | 50,6 | 2,7 | p < 0,001 |
| % 25(OH)D >30 ng/ml | 3,65 | 50,68 | p < 0,001 |
| PTH | 32,68 | 27,95 | p = 0,001 |
| (VN ^a : 7-57 pg/ml) | (IC 95%: 29,95-35,40) | (IC 95%: 24,37-31,53) | |

^aValores normales

Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran que más de la mitad de la población atendida en una consulta de Atención Primaria presenta deficiencia de vitamina D durante los meses de invierno. Si bien existen distintas clasificaciones de los grados de hipovitaminosis D¹³, en nuestro estudio establecimos como deficiencia de vitamina D una concentración de 25(OH)D igual o inferior a 15 ng/ml, valor a partir del que se origina una hipersecreción compensadora de PTH⁷. Atendiendo a este punto de corte, la prevalencia de déficit de vitamina D de nuestra población es superior a las descritas en nuestro país en población con riesgo de osteoporosis¹¹ y en mujeres en edad fértil¹⁴, e inferior a la de un grupo de mujeres menopáusicas de una consulta reumatológica¹⁵. Sin embargo, la utilización de otros criterios de deficiencia de vitamina D, la ausencia de una definición precisa del período estacional de extracción de muestras, y la presencia de patologías o circunstancias predisponentes para la deficiencia de vitamina D de estos trabajos previos, constituyen circunstancias que limitan la comparación con nuestros resultados.

Aunque obviamente la prevalencia de déficit de vitamina D registrada en nuestro estudio no puede extrapolarse a la población general, se aproxima a la reseñada en la revisión de McKenna⁶, donde más del 40% de los adultos de Europa Occidental y Central presentaba insuficiencia de vitamina D durante los meses de invierno.

La exposición de la piel a la luz solar representa la fuente más importante de vitamina D (80-100% de los requerimientos). Desde la década de los setenta¹⁶, se conoce la variación cíclica anual de las concentraciones séricas de 25(OH)D, que alcanzan valores máximos en las fases finales del

verano y mínimos en las de invierno. De forma paralela la masa ósea se reduce durante el otoño y el invierno mientras que mejora o se mantiene estable durante la primavera y el verano^{7,17,18}.

Las concentraciones de 25(OH)D de los pacientes de nuestro estudio determinadas durante los meses de septiembre y octubre se duplicaron respecto a las obtenidas en el período enero-marzo, reduciéndose la prevalencia de déficit de vitamina D de un 50% en los meses de invierno a menos del 3% al concluir el verano. Si bien varios estudios publicados en nuestro país⁸ muestran la influencia estacional sobre los valores de vitamina D, nuestro trabajo pone de relieve la magnitud del cambio de *status* de vitamina D que se produce tras los meses de verano, de forma similar a otros estudios longitudinales realizados en diferentes países del continente europeo¹⁸⁻²⁰ y en distintos estados de Norteamérica^{17,21,22}.

La disminución de las concentraciones de vitamina D y la subsiguiente reducción del calcio sérico ionizado, detectadas por los sensores de calcio de las glándulas paratiroides, origina un aumento de la expresión, síntesis y secreción de PTH⁷. De ahí que los valores de PTH constituyan un indicador muy sensible de déficit de vitamina D, originándose incrementos de dicha hormona, incluso en situaciones de deficiencia moderada. Además, algunos estudios han mostrado²³ que la elevación de las concentraciones de PTH guarda una mejor relación con la densidad mineral ósea que la medida de las concentraciones de vitamina D, especialmente en ancianos, donde el hiperparatiroidismo secundario constituye un factor determinante de la fragilidad ósea de estos sujetos. La correlación negativa obtenida entre los valores de PTH y 25(OH)D en ambos períodos de nuestro estudio, el descenso de las concentraciones de PTH y del porcentaje de pacientes con PTH sérica

Figura 1. Correlación entre 25(OH)D y PTH durante el Período 1

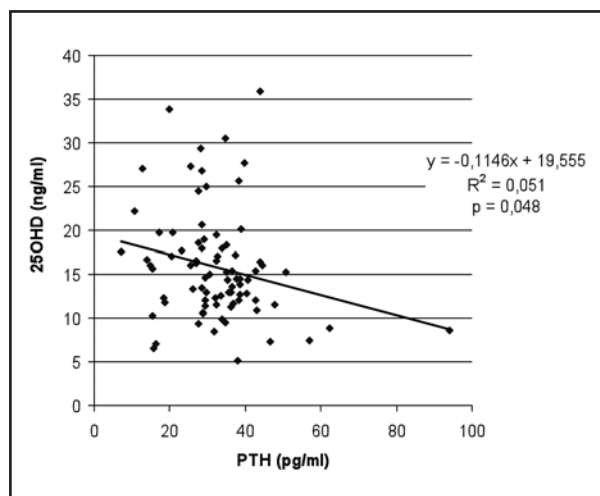
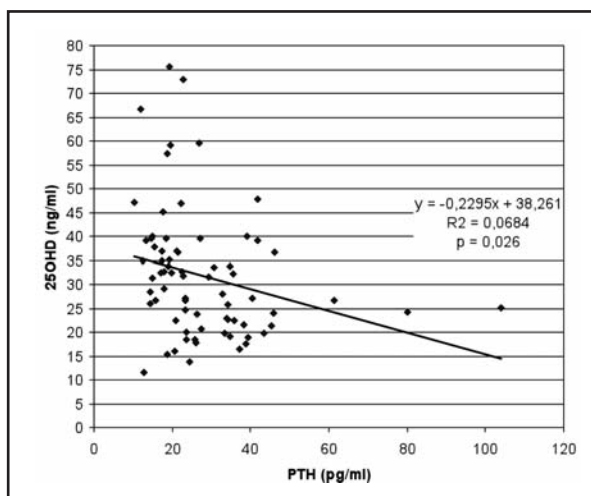


Figura 2. Correlación entre 25(OH)D y PTH durante el Período 2



mayor que el límite superior de la normalidad registrados en el período post-estival, confirman la mejora del *status* de vitamina D de nuestra población tras los meses de verano.

La exposición a la luz solar es responsable del mantenimiento de unos niveles adecuados de vitamina D en la mayor parte de la población mundial²⁴. Sin embargo, numerosas circunstancias pueden modificar la producción cutánea de vitamina D. Además de los referidos cambios estacionales, las variaciones en la latitud²⁵, las horas de luz solar diarias y el tiempo de exposición solar¹⁸, el área de superficie corporal expuesta al sol²⁵, el tipo de piel²⁶ y raza²², el porcentaje de grasa corporal²², e incluso la utilización de diferentes tipos de ropa por razones culturales o religiosas en individuos de una misma zona²⁷, son factores que pueden alterar notablemente la síntesis de vitamina D. Por otra parte, la ingesta de alimentos, naturales o artificialmente enriquecidos, con un alto contenido de vitamina D, contribuye de forma moderada al *status* de vitamina D en la mayoría de los países estudiados⁷.

Los resultados de nuestro trabajo muestran que tras los meses de verano, los valores de 25(OH)D de la población estudiada se duplican, reduciéndose el porcentaje de pacientes con déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario, cambios indudablemente relacionados con el incremento de la síntesis cutánea de vitamina D por una mayor exposición a la luz solar. Sin embargo, en nuestro estudio no se ha analizado la influencia de los factores anteriormente referidos, que pueden modificar la producción de vitamina D, ni tampoco las variaciones en el aporte dietético de vitamina D que se hubieran podido originar durante el período de observación, hechos que constituyen una limitación de nuestro trabajo. Aunque antes de iniciarse el estudio los sujetos recibieron ins-

trucciones para que no cambiaran sus hábitos dietéticos ni el grado de exposición solar habituales, no es totalmente descartable que algunas modificaciones de estas variables hayan podido contribuir al cambio de *status* de vitamina D observado al concluir el verano. En este sentido, un estudio observacional¹⁷ como el nuestro ha registrado incrementos espontáneos de la ingesta de vitamina D y calcio en la población estudiada, que contribuyeron a los cambios estacionales de masa ósea y de hormonas calciotrópicas observados.

Si bien la mejora global del *status* de vitamina D registrada tras los meses de verano es notable, hay que resaltar que solo la mitad de los sujetos de nuestro estudio alcanzó niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml, nivel que constituye un *status* óptimo de vitamina D⁸, que asegura la salud ósea y previene el déficit de vitamina D durante los meses de invierno²⁵. Por tanto, los resultados de nuestro estudio confirman la dificultad de alcanzar un *status* óptimo de vitamina D solo mediante la exposición solar, de acuerdo con lo reseñado por Quesada y Sosa⁸.

El emergente conocimiento de la implicación del déficit de vitamina D en la predisposición para múltiples enfermedades neoplásicas, inflamatorias, autoinmunes y metabólicas⁴, además de las inequívocamente demostradas alteraciones esqueléticas, refuerza la necesidad de lograr un *status* óptimo de vitamina D en la población de nuestro país, que, de forma similar a otros del continente europeo⁶, presenta una elevada prevalencia de déficit de vitamina D. Solo la promoción de políticas activas de Salud Pública que potencien el desarrollo de alimentos enriquecidos en vitamina D, e incluso la profilaxis con suplementos farmacológicos de vitamina D, permitirán la erradicación de una deficiencia que ya alcanza proporciones casi pandémicas.

En conclusión, más de la mitad de los pacientes atendidos en un Centro de Atención Primaria presenta deficiencia de vitamina D durante los meses de invierno, situación que mejora notablemente al concluir el verano, si bien solo la mitad alcanza los niveles óptimos que garantizan un *status* adecuado de vitamina D. A la vista de nuestros resultados y en concordancia con otros autores, sería recomendable la promoción de políticas sanitarias que optimicen el *status* nutricional de vitamina D en la población general de nuestro país.

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

Bibliografía

1. Windaus A, Schenck F, Von Werder F. About the anti-rachitic irradiation product of 7-dehydrocholesterol. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1936;241:100-10.
2. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl):1689S-96S.
3. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: Mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008;29:361-8.
4. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest* 2005;35:290-304.
5. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
6. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
7. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
8. Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:165-82.
9. Aguado P, Garcés MV, González-Casaús ML, Del Campo MT, Richi P, Coya J, et al. Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres posmenopáusicas de una consulta reumatológica en Madrid. Evaluación de dos pautas de prescripción de vitamina D. *Med Clin (Barc)* 2000;114:326-30.
10. Martínez ME, Del Campo MT, García JA, Sánchez-Cabezudo MJ, Medina S, García-Cimbrelo E, et al. Concentraciones de vitamina D en pacientes con fractura de cadera en Madrid. *Med Clin (Barc)* 1996;106:41-4.
11. Mezquita P, Muñoz M, López F, Martínez N, Conde A, Ortego N, et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D en poblaciones con riesgo de osteoporosis: un factor relevante en la integridad ósea. *Med Clin (Barc)* 2002;119:85-9.
12. Calatayud M, Jódar E, Sánchez 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.
13. Del Campo MT, Aguado P, Martínez ME. Vitamina D y salud ósea: ¿es necesario revisar la administración de sus suplementos en poblaciones de riesgo de osteoporosis? *Med Clin (Barc)* 2005;125:788-93.
14. González M, Romagosa A, Zabaleta E, Gudiña N, Pozo C, Moreno R, et al. Deficiencia de vitamina D en mujeres en edad fértil. *Aten Primaria* 2008;40:393-9.
15. Aguado P, Garcés MV, González-Casaús ML, Del Campo MT, Richi P, Coya J, et al. Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres posmenopáusicas de una consulta reumatológica en Madrid. Evaluación de dos pautas de prescripción de vitamina D. *Med Clin (Barc)* 2000;114:326-30.
16. Stamp TCB, Round JM. Seasonal changes in human plasma levels of 25-hydroxy vitamin D. *Nature* 1974;247:563-5.
17. Rosen CJ, Morrison A, Zhou H, Storm D, Hunter SJ, Musgrave K, et al. Elderly women in northern New England exhibit seasonal changes in bone mineral density and calciotropic hormones. *Bone Miner* 1994;25:83-92.
18. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly french women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1130-5.
19. Finch PJ, Ang L, Colston KW, Nisbet J, Maxwell JD. Blunted seasonal variation in serum 25-hydroxy vitamin D and increased risk of osteomalacia in vegetarian London Asians. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:509-15.
20. Brunvand L, Haug E. Vitamin D deficiency amongst Pakistani women in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:264-8.
21. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30:771-7.
22. McKinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat and season with vitamin D status among young women: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol* 2008;69:535-41.
23. Martínez ME, Del Campo MT, Sánchez-Cabezudo MJ. Relations between calcidiol serum levels and bone mineral density in postmenopausal women with low bone density. *Calcif Tissue Int* 1994;55:253-6.
24. Webb AR, Hollick MF. The role of sunlight in the cutaneous production of vitamin D₃. *Ann Rev Nutr* 1988;8:375-99.
25. Barrer-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.
26. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biol* 2007;460:213-7.
27. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Internal Med* 2000;247:260-8.

Soler González J¹, Andrés Blanco A², Andrés Calvo M¹, Izquierdo Delgado E¹, Sánchez Fernández A², Pérez-Castrillón JL¹

¹ Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Río Hortega - Valladolid

² Servicio de Neumología - Hospital Universitario Río Hortega - Valladolid

Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica ingresados en un Hospital Universitario

Correspondencia: José Luis Pérez-Castrillón - Hospital Río Hortega - C/Dulzaina, 2 - 47013 Valladolid (España)
Correo electrónico: castrv@terra.es

Fecha de recepción: 01/05/2012

Fecha de aceptación: 30/05/2012

Resumen

Objetivo: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad ampliamente distribuida y con elevada morbimortalidad, asociada a patologías importantes, entre las que está incluida la osteoporosis. El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de fracturas vertebrales en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y determinar algunos factores que favorecen el riesgo de fractura en estos pacientes, especialmente la severidad de la EPOC y el empleo y dosis de corticoides inhalados.

Material y método: Estudio retrospectivo, observacional y transversal donde se incluyeron pacientes ingresados en el Hospital Universitario Río Hortega durante el año 2006, diagnosticados de EPOC que tuvieran una radiografía lateral de tórax. Se incluyó un grupo control, sin EPOC, de edad y sexo similares, ingresados en el Servicio de Medicina Interna durante el mismo periodo. La fractura vertebral se determinó por Morphoxpress®.

Resultados: Se incluyeron 115 pacientes con EPOC y 87 pacientes controles, observándose una elevada prevalencia de fractura vertebral en pacientes con EPOC, aunque sin mostrar diferencias estadísticamente significativas con el grupo control. Sin embargo, si consideramos únicamente fracturas moderadas-severas (Tipo II y III de Gennant), sí existe una mayor prevalencia que se relaciona con la severidad de la enfermedad, medida por el descenso del VEMS (Volumen espiratorio máximo en el primer segundo de espiración forzada). No hemos encontrado relación entre la prevalencia de fracturas, los diversos tipos de tratamiento y la morbilidad determinada por el número de ingresos.

Conclusión: Nuestro estudio muestra la tendencia de los pacientes con EPOC a presentar una elevada prevalencia de fracturas vertebrales asociándose las mismas con la severidad del EPOC y la gravedad de las propias fracturas vertebrales. No encontramos relación entre los diferentes corticoides inhalados, de forma individual o agrupada, y la presencia de fracturas. Tampoco encontramos relación entre número de fracturas vertebrales y número de reagudizaciones, tratamiento con broncodilatadores, corticoides, oxigenoterapia crónica domiciliaria, o diagnóstico y el tratamiento previo de osteoporosis.

Palabras clave: EPOC, osteoporosis, fracturas vertebrales, Morphoxpress®.

Prevalence of vertebral fractures in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease admitted to a University Hospital

Summary

Objective: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a widely distributed disease with high morbimortality, associated with important pathologies, among which is included osteoporosis. The objective of this study was to evaluate the prevalence of vertebral fractures in those patients with chronic obstructive pulmonary disease and to determine some factors which heighten the risk of fracture in these patients, especially the severity of the COPD and the use and dosage of inhaled corticoids.

Material and method: Retrospective, observational transversal study, in which were included patients admitted to the Rio Hortega University Hospital during the year 2006 diagnosed with COPD who had a lateral thoracic X-ray. A control group was included, without COPD, of similar age and sex, admitted to the internal medicine service over the same period. The vertebral fracture was determined using Morphoexpress®.

Results: 115 patients with COPD and 87 control patients were included, with a higher prevalence of vertebral fractures in being observed in patients with COPD, although without there being a statistically significant difference with respect to the control group. However, if we consider only the moderate-severe fractures (Gennant Type II and III), there is a greater prevalence, which is related to the severity of the disease, measured by the decrease in FEV1 (Forced expiratory volume in one second). We found no relationship between the prevalence of fractures, the different types of treatment and the morbidity determined by the number of admissions.

Conclusions: Our study shows the tendency of patients with COPD to have an increased prevalence of vertebral fractures which are associated with the severity of the COPD and the seriousness of the fractures themselves. We found no relationship between the different inhaled corticoids, individually or grouped, and the presence of fractures. Nor did we find a relationship between the number of vertebral fractures and the number of flare-ups, treatment with broncodilators, corticoids, home oxygen therapy, or the diagnosis of, or previous treatment for, osteoporosis.

Key words: COPD, osteoporosis, vertebral fractures, Morphoexpress®.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad ampliamente distribuida y con elevada morbimortalidad, asociada principalmente al hábito tabáquico sobre una susceptibilidad individual para desarrollar la enfermedad. Se trata de una enfermedad crónica que lleva asociadas comorbilidades importantes, entre las que está incluida la osteoporosis¹. Tanto la edad en la que se desarrolla, el propio hábito tabáquico y los efectos sistémicos e inflamatorios de la propia enfermedad influyen en la presencia de un mayor riesgo de fractura, pero es, posiblemente, el empleo de corticoides en su tratamiento el factor más importante en esta asociación².

De acuerdo con las guías actuales, el tratamiento de la EPOC se basa en el uso de β 2-adrenérgicos de corta y larga duración y anticolinérgicos, que mejoran la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio y disminuyen las exacerbaciones. Los corticoides inhalados se añaden a los anteriores en los pacientes con EPOC moderada y severa. Han demostrado disminuir la frecuencia de agudizaciones y mejorar la calidad de vida, sobre todo combinados con β 2-adrenérgicos, siendo más efectivos que cada uno de

ellos por separado. Los corticoides orales se utilizan en los pacientes con EPOC severa agudizados, por un corto periodo de tiempo³.

La presencia de fracturas da lugar en el paciente con EPOC a limitaciones de la actividad física, sedentarismo y necesidad de cuidados de enfermería mayores. Desde el punto de vista respiratorio, las fracturas vertebrales torácicas producen una disminución de los volúmenes pulmonares que condicionan un defecto ventilatorio restrictivo², con una disminución de la capacidad vital forzada de hasta un 9%⁴, efecto que se ve aumentado por el dolor del que se acompañan. Sin embargo, aunque se ha demostrado ampliamente el papel que desempeñan los corticoides orales en la osteoporosis y el riesgo de fractura en la EPOC, no está tan claro en qué medida los corticoides inhalados tiene similares efectos sobre el hueso.

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de fracturas vertebrales en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tratar de determinar qué factores favorecen el riesgo de fractura en estos pacientes, especialmente la severidad de la EPOC y el empleo y dosis de corticoides inhalados.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y transversal donde se incluyeron pacientes ingresados en el Hospital Universitario Río Hortega durante el año 2006 diagnosticados de EPOC, mayores de 40 años y que en los 4 meses previos al ingreso dispusieran de una radiografía de tórax lateral y una gasometría arterial basal. Ninguno de estos pacientes fue excluido por mala calidad de la radiografía de tórax. El grupo control se obtuvo de los pacientes ingresados en el mismo año que tuvieran una radiografía lateral de tórax en los 4 meses previos y que no hubiesen sido diagnosticados de EPOC, ni hubieran estado previamente en tratamiento corticoideo inhalado u oral. En ambos grupos se excluyeron aquéllos en los que la radiografía de tórax no fuera lo suficientemente nítida para la medición de aplastamientos y fracturas vertebrales, o que presentaran enfermedades degenerativas o deformantes de la columna.

Los datos valorados en pacientes y controles fueron: edad, sexo, hábito tabáquico (nunca, ex-fumador, fumador activo), diagnóstico previo de osteoporosis y, en caso afirmativo, el tratamiento seguido, y la existencia de fracturas previas.

Se clasificó a los pacientes con EPOC en función del VEMS (Volumen espiratorio máximo en el primer segundo de una espiración forzada) en leve (VEMS >80%), moderada (VEMS 60%-80%) y severa (VEMS <60%), y se recogió el número de ingresos por agudización de EPOC en los 5 años previos a 2006. Se recogieron los tratamientos que estaban realizando en el momento del ingreso, especialmente broncodilatadores y corticoides inhalados y orales, diferenciándose los distintos tipos de corticoides inhalados (fluticasona, budesonida y beclometasona), las dosis diarias de cada uno de ellos y el número de ciclos de corticoides orales en el último año.

La presencia de fracturas vertebrales se midió mediante el programa de detección de fracturas Morphoexpress®, sistema informático que permite la detección de fracturas vertebrales a partir de radiografías laterales originales digitalizadas. El análisis de las fracturas se inicia de forma manual, mediante el marcaje de las esquinas superiores e inferiores del muro anterior y posterior de las vértebras situadas inmediatamente encima y debajo de la vértebra a evaluar. Posteriormente, el sistema analiza automáticamente las distancias marcadas entre esos puntos y marca en la vértebra en evaluación las esquinas del muro anterior y posterior que ha calculado. El marcaje de los puntos es realizado por el observador y por el propio sistema de forma independiente, comparando posteriormente ambas mediciones. La diferencia se corresponde con el grado de aplastamiento o fractura de la vértebra estudiada. Las fracturas halladas se clasificaron según la clasificación de Genant en leves o grado I (20-25%), moderadas o grado II (25-40%) y severas o grado III (>40%).

Análisis estadístico

La base de datos y el análisis de los mismos se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS v.15.0 con licencia oficial de la Universidad de Valladolid.

Las variables continuas se describieron como media \pm DS (distribución normal), mientras que las cualitativas lo fueron mediante frecuencias y porcentajes.

El test de Kolmogorov-Smirnov se usará para determinar la normalidad de las distribuciones. Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado, con test exacto de Fisher o razón de verosimilitud cuando las condiciones lo requirieron. Para estudiar las diferencias entre medias se utilizaron los tests estadísticos paramétricos y no paramétricos exigidos por las condiciones de aplicación (t de Student, U de Mann-Whitney, ANOVA con prueba *post-hoc* de Bonferroni, H de Kruskal-Wallis). El nivel de significación se consideró para una $p \leq 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 115 pacientes con EPOC y 87 controles, con una edad medias comparables (73 ± 11 años *vs.* 74 ± 10 años, $p > 0,05$) y con un rango de edad entre 40 y 90 años. De los 115 pacientes con EPOC incluidos, 8 (7%) eran mujeres, todas postmenopáusicas, y 107 (93%) varones. Los controles tenían una distribución por sexo similar. La mayoría (70%) eran ex-fumadores y únicamente 8 (16%) continuaban fumando. Sólo 5 (4,3%) habían sido diagnosticados de osteoporosis, y 4 (3,5% del total) recibían tratamiento con calcio, vitamina D o bifosfonatos. En los antecedentes personales de 11 pacientes (9,6%) se encontró la presencia de fracturas previas.

Hubo 46 (40%) pacientes que no tenían espirometría previa registrada, por lo que no pudo determinarse la severidad de la EPOC. Entre los restantes, 49 (43%) tenían una forma severa, 10 (17,5%) moderada y 10 leve (17,5%). El ingreso actual era el primero en los últimos 5 años en 48 (42%), mientras que 39 (34%) habían estado ingresados por reagudización en 3 o más ocasiones en el mismo periodo de tiempo.

La mayor parte de los pacientes recibía tratamiento con β_2 -bloqueantes y corticoides inhalados, 84 (73%) con β_2 y 81 (70%) con corticoides inhalados. Entre los corticoides analizados, sólo 2 pacientes (2%) estaban en tratamiento con beclometasona, mientras que 18 (16%) lo estaban con budesonida, y 61 (53%) con fluticasona. Hubo 34 pacientes (30%) que no tenían o no recordaban ningún tratamiento con corticoides inhalados. Con respecto a las dosis, 11 (73%) tomaban más de 400 μg diarios de budesonida y 42 (70%) más de 500 μg de fluticasona. En el año previo, 43 (37%) recibieron al menos un ciclo de corticoides orales y 32 (28%) tenían oxigenoterapia domiciliaria previa.

Hubo 50 pacientes con EPOC con al menos una fractura, frente a 29 del grupo control (43,5% *vs.* 33%), sin existir diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,14$), siendo el total de fracturas de 79 (39%). El 64% de los pacientes con EPOC tenían una única fractura frente al 70% del grupo control. Al analizar las fracturas en función de la severidad, se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Los pacientes con EPOC tenían una

Tabla 1. Prevalencia de fracturas en EPOC y controles

| | EPOC | Control | Significación |
|-----------------------------|------------|------------|---------------|
| Fracturas totales | 50 (56,5%) | 29 (66,7%) | NS |
| Fracturas leves | 17 (34%) | 22 (33%) | NS |
| Fracturas moderadas-severas | 27 (54%) | 6 (21%) | p<0,05 |

Tabla 2. Prevalencia de fracturas según tratamiento

| | Fractura No | Fractura Sí | Significación |
|-------------------------|-------------|-------------|---------------|
| Oxigenoterapia No | 51 (61,4%) | 32 (38,6%) | NS |
| Oxigenoterapia Sí | 14 (43,8%) | 18 (56,3%) | NS |
| 2-inhalados No | 20 (64,5%) | 11 (35,5%) | NS |
| 2-inhalados Sí | 45 (53,6%) | 39 (46,4%) | NS |
| Budesonida inhalada No | 56 (57,7%) | 41 (42,3%) | NS |
| Budesonida inhalada Sí | 9 (50%) | 9 (50%) | NS |
| Fluticasona inhalada No | 32 (59,3%) | 22 (40,7%) | NS |
| Fluticasona inhalada Sí | 33 (54,1%) | 28 (45,9%) | NS |
| Corticoides orales No | 43 (59,7%) | 29 (40,3%) | NS |
| Corticoides orales Sí | 22 (51,2%) | 21 (48,8%) | NS |

mayor número de fracturas moderadas y severas, mientras que en el grupo control predominaban las leves. Los resultados aparecen en la tabla 1.

La severidad de la EPOC fue un factor determinante en la frecuencia de fracturas: hubo 1 fractura en los pacientes con EPOC leve (2%), 6 en los pacientes con EPOC moderada (12%) y 24 en los pacientes con EPOC severa (49%), siendo las diferencias intergrupos estadísticamente significativas, $p<0,05$ (Figura 1). No se observaron diferencias en el número de fracturas con la toma de corticoides inhalados, dosis de los mismos, número de reaguizaciones, oxigenoterapia domiciliar y diagnóstico previo de osteoporosis (Tabla 2).

Discusión

Nuestro estudio muestra una elevada prevalencia de fractura vertebral en pacientes con EPOC, aunque sin observar diferencias estadísticamente significativas con el grupo control constituido por pacientes ingresados en Medicina Interna que no presentaban EPOC. Sin embargo, si consideramos únicamente fracturas moderadas-severas (Tipo II y III de Gennant), sí existe una mayor prevalencia que se relaciona con la severidad de la enfermedad, medida por el descenso del VEMS. No hemos encontrado relación entre la prevalencia de fracturas, los diversos tipos de tratamiento y la morbilidad deter-

minada por el número de ingresos. La prevalencia de fracturas vertebrales es superior a la observada en otras series recientemente publicadas^{5,6}, aunque si consideramos exclusivamente EPOC moderadas o severas es similar⁷. Recientemente, en una población española de pacientes con EPOC se ha determinado el riesgo de fractura empleando la herramienta FRAX[®]. Este estudio mostró un riesgo de fractura mayor osteoporótica a 10 años de 1,8% (IC 95%, 0,9-3,6). La fractura mayor osteoporótica engloba la fractura vertebral, y nuestros datos sugieren una mayor prevalencia de este tipo de fractura, por lo que, probablemente, en esta población la herramienta FRAX[®] infravalora el riesgo de fractura, datos similares a los observados en la población osteoporótica española⁹.

Se ha relacionado una mayor prevalencia de fracturas en los pacientes con EPOC con diversos factores asociados a la enfermedad. El tabaquismo se asocia a una disminución de la densidad mineral ósea tanto en fumadores activos como en ex-fumadores^{10,11}. Puesto que las mujeres parecen más susceptibles a los efectos negativos del tabaco sobre el pulmón¹², el aumento de mujeres fumadoras y la susceptibilidad que presentan a la osteoporosis tras la menopausia las hace más propensas a tener problemas óseos. En segundo lugar, como ocurre en otras enfermedades crónicas, los pacientes con EPOC presentan una mayor inactividad y pérdida de peso, y un déficit de calcio y vitamina D, acentuado por una escasa exposición al sol, factores que se han asociado a un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas¹³⁻¹⁵. Por último, se han sugerido que los efectos sistémicos de la propia enfermedad pueden intervenir en el daño óseo que se produce en el paciente con EPOC¹⁶. Estos efectos sistémicos estarían relacionados con citoquinas proinflamatorias y células inflamatorias activadas que alcanzarían la circulación desde los pulmones e intervendrían en el recambio óseo, bien expresando o secretando el receptor activador de NF- κ B ligando, bien produciendo citoquinas (TNF- α e interleukinas) que activen la remodelación ósea independientemente de los osteo-

blastos, o bien mediante la modificación de enzimas responsables del metabolismo intracelular de los corticoides, incrementado la transformación de los mismos en sus metabolitos activos^{17,18}.

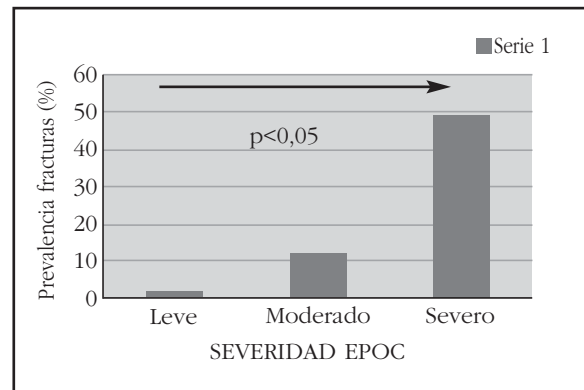
Se ha estimado que la prevalencia de osteoporosis en los pacientes con EPOC que no han tomado corticoides es dos veces mayor que en sujetos sanos y pacientes asmáticos¹⁹. Esto hace de la EPOC un posible factor de riesgo independiente de la disminución de la densidad mineral ósea²⁰, y del riesgo de fracturas vertebrales²¹ y de cadera²².

Aunque en nuestro estudio no se encuentre una relación estadísticamente significativa, se observa una tendencia a un mayor número de fracturas en los pacientes con EPOC que en los controles. Posiblemente, la falta de significación estadística guarda relación con la elevada prevalencia de fracturas en el grupo control. Sin embargo, esta relación se hace significativa al agrupar a los pacientes con EPOC según su severidad, observándose que los pacientes más severos tienen más fracturas, relación que ya había sido observada antes²³, siendo mucho mayor la asociación entre los varones²⁴. Además, en nuestro estudio se observa que la severidad de las fracturas también aumenta con la severidad de la EPOC, de forma que las fracturas moderadas y severas son más frecuentes entre los pacientes con EPOC que entre el grupo control, confirmando así otros resultados²⁵.

Los factores que influyen en estos resultados, dejando aparte la influencia sistémica e inflamatoria de la propia enfermedad, que será más intensa cuanto mayor sea la severidad de la EPOC, podrían estar relacionados con el tratamiento corticoideo. Es de suponer que los pacientes incluidos en los grados más severos han precisado de tratamiento corticoideo inhalado de base y oral con más frecuencia ante un mayor número de agudizaciones.

En nuestro estudio, se intentó demostrar una relación entre la toma de corticoides inhalados y la prevalencia de fracturas vertebrales, de forma independiente a la severidad de la enfermedad y sobre todo, a la toma de corticoides orales. Esta relación es motivo de preocupación actualmente, puesto que se ha generalizado el uso de corticoides inhalados en la EPOC al demostrar que mejoran la calidad de vida y disminuyen la frecuencia de agudizaciones, mucho más si se asocian a β -adrenérgicos y se utilizan como tratamiento de base. Existen numerosos estudios al respecto en los que no queda claro que la toma de corticoides inhalados aumente de forma significativa el riesgo de fractura o favorezca la osteoporosis. Por un lado, la mayoría no sostienen que exista un efecto de los corticoides inhalados sobre la osteoporosis o el riesgo de fracturas. En 2003, Richi, *et al.*²⁶ hicieron una revisión sistemática de los estudios realizados hasta entonces sobre esta relación. En primer lugar, encontraron que existía una relación significativa entre las dosis farmacológicas de corticoides inhalados y una disminución de la densi-

Figura 1. Prevalencia (%) de fracturas según severidad de la EPOC



dad mineral ósea lumbar y en cuello de fémur en estudios de duración de al menos 2 años, y que esta relación era mucho mayor con dosis altas de corticoides inhalados y con mayor tiempo de exposición. Sin embargo, en el mismo estudio, concluyeron que, de forma global, no había datos que relacionaran la toma de corticoides inhalados y el riesgo de fractura, dando mayor importancia a otros factores asociados, como la presencia de fracturas previas, el diagnóstico anterior de osteoporosis y la edad avanzada. En cuanto a las clases de corticoides inhalados estudiadas, el meta-análisis indica que la triamcinalona es el que más se asocia a pérdida mineral ósea, seguido de la beclometasona y la budesonida, sin que existan datos en este estudio para la fluticasona. Otros estudios han confirmado estos datos. Johannes, *et al.*²⁷ niegan cualquier relación entre la toma de corticoides inhalados y la presencia de fracturas no vertebrales, independientemente del corticoide inhalado y la dosis utilizada. Nuti, *et al.*²⁴ tampoco encuentran relación entre la toma de corticoides inhalados y el riesgo de fracturas, vertebrales o no. Sin embargo, no todos los datos son uniformes; otros estudios afirman que sí existe relación, y que se produce a altas dosis de corticoides inhalados. Hubbard, *et al.*²⁸, describieron una asociación entre la toma de corticoides inhalados y el riesgo de fractura, independientemente de otros factores, como la toma de corticoides orales, la severidad de la EPOC, el uso de broncodilatadores y la actividad física diaria, siendo esta relación dosis dependiente, y Pujades, *et al.*²⁹ encuentran pequeños incrementos (no significativos) del riesgo de fractura asociados a dosis altas de corticoides de forma independiente al grado de EPOC y la toma de corticoides orales. Aunque no siempre aparece esta relación dosis dependiente³⁰, o se pierde cuando se ajustan los datos en función de otros factores de confusión, como la severidad de la EPOC y la clase de broncodilatador²¹. Además, la relevancia clínica del efecto de las altas dosis de corticoides inhalados sobre la prevalencia de fracturas vertebrales no parece mucho mayor que la que tienen otros factores de riesgo como la toma

de medicación antipsicótica o hipnótica, el bajo índice de masa corporal, la enfermedad cerebrovascular y el tabaquismo activo³¹.

En nuestro estudio no se observa tampoco asociación alguna entre la toma de corticoides inhalados y la prevalencia de fracturas vertebrales, hecho que se mantiene al agrupar los corticosteroides inhalados por clases y dosis.

En cuanto al resto de tratamientos que pudieran influir en una mayor presencia de fracturas vertebrales en los pacientes EPOC, llama la atención la ausencia de asociación entre la toma de corticoides orales y la incidencia de fracturas, hecho demostrado ampliamente en la literatura. Esto puede deberse principalmente al corto periodo de tiempo en el que se basó la recogida de datos, lo que supone el desconocimiento de la cantidad de corticoides tomados previamente.

Cabe resaltar además que no se encontró asociación entre la toma de β -adrenérgicos y la incidencia de fracturas. Se ha descrito que la sobreestimulación del sistema adrenérgico se relaciona con una densidad mineral ósea baja y una mayor fragilidad ósea³², que se produce mediante la activación de receptores β -adrenérgicos en los osteoblastos que aumentan la producción del receptor activador de NF- κ B ligando y favorecen la actividad de los osteoclastos³³, sobre todo salbutamol. Por otra parte, dos estudios recientes concluyen que el riesgo de fractura asociado a los β 2-adrenérgicos, disminuye cuando se ajusta al uso de corticoides orales y a la severidad de la enfermedad, y que, en todo caso, este riesgo es mayor para los β 2-adrenérgicos orales, y a dosis bajas³⁴.

Existen varios factores limitantes y que pueden influir en los resultados. En primer lugar, el hecho de que la población seleccionada posea una gran variedad en la edad (entre 40 y 90 años, con una mediana en 77). En segundo lugar, la ausencia de información más completa en la recogida de datos. Son escasos los relacionados con el estilo y la calidad de vida de los sujetos, como la actividad física diaria, aspectos nutricionales o exposición solar. La ausencia de datos más exhaustivos sobre la cantidad de corticoides orales o inhalados tomados previamente, y la pérdida de sujetos por falta de datos, principalmente sobre severidad de la EPOC y por desconocimiento del tratamiento en el momento de su inclusión en el estudio, disminuyeron el tamaño muestral. Esto explicaría por qué no se encuentra asociación entre la prevalencia de fracturas vertebrales y corticoides orales, o entre prevalencia de fracturas vertebrales y oxigenoterapia crónica domiciliaria, que suele estar asociada a la severidad de la EPOC. El grupo control no es población sana, sino que está formado por pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna por otros motivos, lo que puede explicar su alta prevalencia de fracturas vertebrales. Por último, el hecho de cuantificar las fracturas vertebrales con el sistema Morphoxpress[®] dota al estudio de una mayor objetividad, pero no deja de depender su diagnóstico de la pericia del observador.

En conclusión, nuestro estudio muestra la tendencia de los pacientes con EPOC a presentar una elevada prevalencia de fracturas vertebrales, asociándose éstas con la severidad de la EPOC y la gravedad de las propias fracturas vertebrales. No encontramos relación entre los diferentes corticoides inhalados, de forma individual o agrupada, y la presencia de fracturas. Tampoco encontramos relación entre el número de fracturas vertebrales y el número de reagudizaciones, el tratamiento con broncodilatadores, corticoides, oxigenoterapia crónica domiciliaria, o el diagnóstico y el tratamiento previo de osteoporosis. Dadas las consecuencias de estas fracturas sobre la morbimortalidad de la EPOC, es necesaria una actitud más agresiva por parte del clínico para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en esta población.

Bibliografía

1. Almagro P, Lopez García F, Cabrera F, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med* 2010;104:253-9.
2. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(Suppl 46):64s-75s.
3. Peces Barba G, Barbera JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guías clínicas SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008;44:271-81.
4. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1998;8:261-7.
5. Ogura-Tomomatsu H, Asano K, Tomomatsu K, Miyata J, Ohmori N, Kodama M, et al. Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with moderate to severe chronic obstructive lung disease. *COPD* 2012 Apr 11. [Epub ahead of print].
6. Graat-Verboom L, Van den Borne B, Smeenk F, Spruit M, Wouters E. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2011;26:561-8.
7. Graat-Verboom L, Smeenk F, Van den Borne B, Spruit MA, Donkers-van Rossum AB, Aarts RP, et al. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. *Bone* 2012;50:1234-9.
8. Díaz-Manglano J, Lopez-García F, Barquero-Romero J, Galofré-Alvaro N, Montero-Rivas L, Almagro-Mena P, et al. Riesgo de fractura osteoporótica y de cadera en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Clin Esp* 2011;211:443-9.
9. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX and observed incident in the Spanish ECOSAP study cohort. *Bone* 2012;50:373-7.

10. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-3.
11. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007;131:1557-66.
12. Langhammer A, Jonhson R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking. *Eur Respir J* 2003;21:1017-23.
13. Rutherford OM. Is there a role of exercise in the prevention of osteoporotic fractures? *Br J Sports Med* 1999;33:378-86.
14. Forsmo S, Langhammer A, Schei B. Past and current weight change and forearm bone loss in postmenopausal Caucasian women: a 15-year follow-up population-based study. *Osteoporos Int* 2008;19:1211-7.
15. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Decramer M. Vitamin D beyond bones in COPD: Time to act. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:630-6.
16. Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. *J Endocrinol* 2009;201:309-20.
17. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev* 2008;29:403-40.
18. Cooper MS. Sensivity of bones to glucocorticoids. *Clin Sci (Lond)* 2004;107:111-23.
19. Katsura H, Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002;122:1949-55.
20. Ohara T, Hirai T, Muro S, Haruna A, Terada K, Kinose D, et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008;134:1244-9.
21. de Vries F, van Staa TP, Bracke MS, Cooper C, Leufkens HG, Lamers JW. Severity of obstructive airways disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur Respir J* 2005;25:870-84.
22. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Paivandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
23. Kjensli A, Falch JA, Ryg M, Blenk T, Armbrecht G, Diep LM, et al. High prevalence of vertebral deformities in COPD patients: relation to disease severity. *Eur Respir J* 2009;33:1018-24.
24. Nuti R, Siviero P, Maggi S, Guglielmi G, Caffarelli C, Crepaldi G, et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int* 2009;20:989-98.
25. Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N, Probyn L, Ioannidis G, Jurriaans E, et al. Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. *Osteoporos Int* 2003;14:913-7.
26. Richey F, Bousquet J, Ehrlich GE, Meunier PJ, Israel E, Morii H, et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporos Int* 2003;14:179-90.
27. Johannes CB, Schneider GA, Dube TJ, Alfredson T, Davis K, Walker A. The risk of nonvertebral fracture related to inhaled corticosteroid exposure among adults with chronic respiratory disease. *Chest* 2005;127:89-97.
28. Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. *Chest* 2006;130:1082-8.
29. Pujades M, Smith C, Hubbard R. Inhaled corticosteroids and the risk of fracture in chronic obstructive pulmonary disease. *Q J Med* 2007;100:509-17.
30. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253-9.
31. Weatherall M, James K, Clay J, Perrin K, Masoli M, Wijesinghe M, et al. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1451-8.
32. Bonnet N, Pierroz DD, Ferrari SL. Adrenergic control of bone remodelling and its implications for the treatment of osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:94-104.
33. Bonnet N, Benhamou CL, Brunet-Imbault B, Arlettaz A, Horcajada MN, Richard O, et al. Severe bone alterations under beta2 agonist treatments: bone mass, microarchitecture and strength analyses in female rats. *Bone* 2005;37:622-33.
34. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. *Chest* 2007;132:1599-607.

Delgado-Calle J, Riancho JA

Departamento de Medicina Interna - H.U. Marqués de Valdecilla-IFIMAV-Universidad de Cantabria - Santander

Papel de la metilación del ADN en la regulación de la osteoclastogénesis

Correspondencia: Jesús Delgado-Calle - Departamento de Medicina Interna - Hospital U.M. Valdecilla-IFIMAV-Universidad de Cantabria - Avda. Marqués de Valdecilla, s/n - 39008 Santander (España)
Correo electrónico: jesusdelgadocalle@gmail.com

Fecha de recepción: 11/01/2012

Fecha de aceptación: 30/01/2012

Trabajo becado por la SEIOMM para asistir al 33 Congreso de la ASBMR (San Diego, 2011)

Resumen

Diversos estudios recientes sugieren que los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, juegan un papel crítico en la diferenciación celular. Los osteoclastos son células capaces de resorber hueso. Su diferenciación está estrictamente regulada por la vía de señalización RANKL-OPG-RANK. Recientemente nuestro grupo ha descrito que la expresión de RANKL y OPG en el linaje osteoblástico es regulada mediante la metilación de las regiones promotoras de estos genes. Esta revisión resume el conocimiento actual de cómo la metilación del ADN influye en la osteoclastogénesis.

Palabras clave: *epigenética, RANKL, OPG, metilación, diferenciación.*

Role of DNA methylation in the regulation of osteogenesis

Summary

Recent studies suggest that epigenetic mechanisms, such as the methylation of DNA, play a critical role in cellular differentiation. Osteoclasts are cells with the capability of reabsorbing bone. Their differentiation is strictly regulated by the RANKL-OPG-RANK signalling pathway. Recently, our group has reported that the expression of RANKL and OPG by cells of the osteoblastic lineage is regulated by the methylation of the promoter regions of those genes. This review summarizes current knowledge about the influence of DNA methylation on the regulation of osteoclastogenesis.

Key words: *epigenetic, RANKL, OPG, methylation, differentiation.*

Introducción

Los osteoclastos son células especializadas en la resorción ósea. Estas células se forman, mediante un complejo proceso de diferenciación (la osteoclastogénesis), a partir de precursores hematopoyéticos presentes en la médula ósea¹. El proceso de maduración está liderado por la inducción de la expresión de determinados genes característicos de los osteoclastos funcionales. La expresión de estos genes inicia una serie de cambios en los precursores que permiten finalmente a los osteoclastos maduros erosionar el hueso.

La actividad de los osteoclastos es imprescindible para llevar a cabo el remodelado óseo, proceso que se encarga de renovar periódicamente el tejido esquelético, sustituyendo hueso viejo por hueso nuevo². Las alteraciones en la actividad normal de estas células tienen un importante impacto en la masa ósea, por lo que los mecanismos moleculares que dirigen la diferenciación de los precursores osteoclastóticos deben ser finamente controlados.

De un tiempo a esta parte, son varios los trabajos que comienzan a señalar el posible papel de los mecanismos epigenéticos como ejes reguladores de los procesos de diferenciación celular. Aunque todavía hay poca información disponible acerca del papel que estos mecanismos pueden tener en el hueso, varios estudios señalan la implicación de estas marcas en la regulación de la expresión de genes críticos para la biología ósea³. El objetivo de esta revisión es repasar el papel de los mecanismos epigenéticos, mas concretamente de la metilación del ADN, en el control de la osteoclastogénesis.

La metilación del ADN

Todas las células del cuerpo humano, a excepción de las pertenecientes a la línea germinal, comparan el genoma. Sin embargo, existen diferentes tipos celulares, con diferentes funciones y comportamientos. Este hecho pone de manifiesto que deben existir mecanismos que regulan estricta-

mente el progreso desde células totipotentes hasta células totalmente diferenciadas y funcionales. Además, idealmente, dichos mecanismos deberían ser capaces de modular el progreso de la maduración en respuesta a estímulos del microambiente, promoviendo una diferenciación celular tiempo y lugar dependiente. Numerosos estudios sugieren que los mecanismos epigenéticos son capaces de regular varios de estos procesos de diferenciación celular⁶.

Los mecanismos epigenéticos se definen como cambios en el ADN heredables, que no afectan a la secuencia de bases, reversibles y que se manifiestan como patrones específicos de expresión génica⁷. A diferencia del genoma, se sabe que el epigenoma (conjunto de marcas epigenéticas) es dinámico, cambiando en respuesta al entorno, no solo celular, sino también del individuo. Por el momento se han descrito tres tipos de mecanismos epigenéticos: la metilación del ADN, la modificación post-traducciona l de histonas y los microARNs⁸.

La metilación del ADN es, con diferencia, el mecanismo epigenético más estudiado, quizás por su implicación en procesos neoplásicos. La metilación del ADN es llevada a cabo por unas enzimas conocidas como ADN metil transferasas (DNMTs). En mamíferos, las DNMTs catalizan la adición de un grupo metilo en la posición 5' de citosinas que preceden a guaninas, dinucleótidos conocidos como CpGs⁹. De forma general, estos CpGs aparecen metilados. Existen determinadas regiones enriquecidas en CpGs, conocidas como islas CpG, que aparecen preferentemente en regiones cercanas a los promotores génicos o en los propios promotores. Curiosamente, estas regiones suelen estar generalmente desmetiladas, y su patrón de metilación puede cambiar entre los distintos tipos celulares¹⁰.

En líneas generales, se puede considerar que la metilación del ADN tiene un papel represor sobre regiones promotoras con islas CpG, bloqueando la expresión génica¹¹. Aunque por el momento no se

conocen con certeza los mecanismos por los cuales la metilación es capaz de modular la expresión de un gen, hay datos que sugieren que la presencia de grupos metilo dificulta la unión de factores de transcripción a sus secuencias diana, dificultando así el inicio de la transcripción¹². Por otro lado, la presencia de estos grupos metilo es capaz de promover cambios en la conformación de la cromatina, haciendo que determinadas regiones críticas para el inicio de la transcripción sean menos accesibles (Figura 1)¹³.

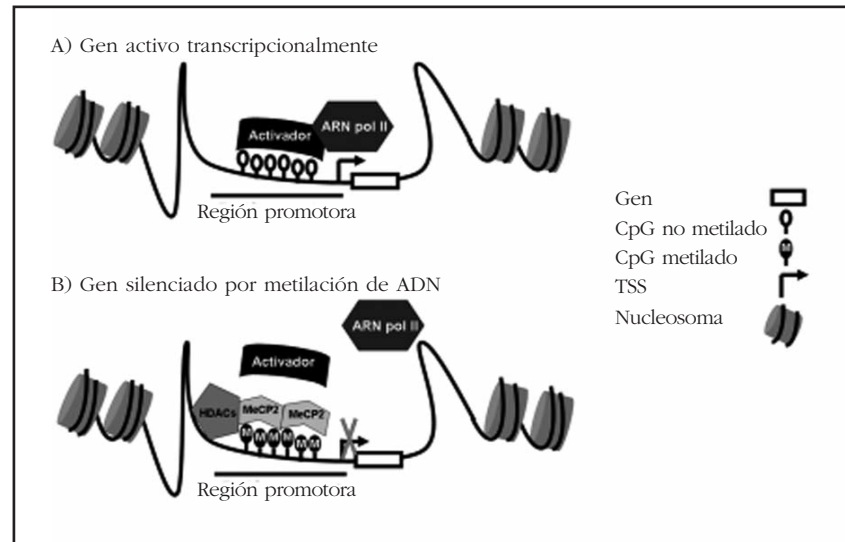
Es importante comentar que la metilación no sólo tiene un papel importante como reguladora de la expresión génica. De hecho, como se ha comentado anteriormente, la mayor parte de los CpGs aparecen metilados, independientemente de si su localización es exónica, intrónica o intergénica. Se cree que la metilación de estas zonas contribuye de una manera importante a la estabilidad del genoma¹⁴.

El papel de los mecanismos epigenéticos en el hueso, y en concreto el de la metilación del ADN, está empezando a ser estudiado recientemente. Sin embargo, como ya se ha comentado, existen varias evidencias que invitan a pensar que estos mecanismos pueden ser importantes en la biología ósea¹⁵. En este sentido, se sabe que la metilación del ADN regula el avance de la diferenciación de los precursores osteoblásticos, además de regular la expresión de varios genes implicados en la homeostasis ósea¹⁶⁻¹⁸. Por el contrario, poco se sabe sobre el papel que la metilación del ADN tiene sobre la regulación de la osteoclastogénesis.

Regulación epigenética de la osteoclastogénesis: metilación del ADN

El proceso de diferenciación de un osteoclasto a partir de células del linaje hematopoyético monocito-macrófago ocurre generalmente cerca de la superficie ósea. Actualmente se sabe que hay dos citocinas esenciales para una correcta diferenciación osteoclástica: el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el activador del receptor del factor nuclear κ B (RANKL)^{19,20}. RANKL es una proteína producida por varios tipos celulares. Aunque hasta hace poco se consideraba que los osteoblastos eran la principal fuente de RANKL en el entorno óseo, recientemente se ha propuesto que los osteocitos también pueden producir

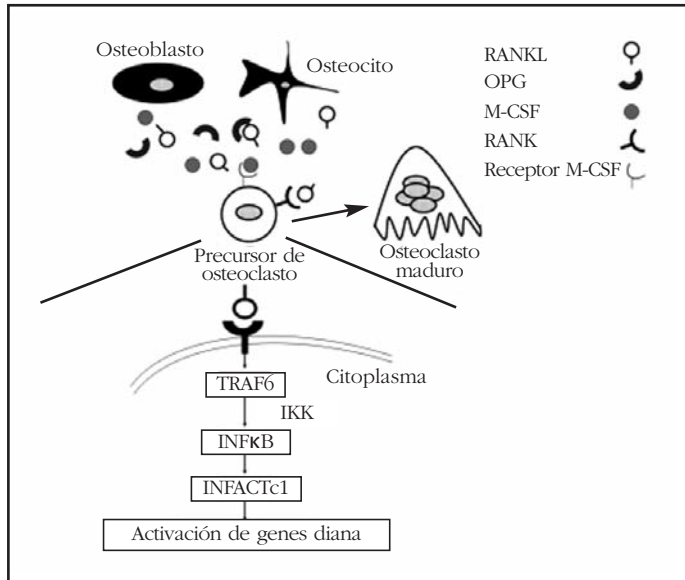
Figura 1. Silenciamiento de la expresión génica mediante la metilación de dinucleótidos CpG en regiones promotoras. A) En ausencia de grupos metilo en los CpGs localizados en la región promotora, los factores activadores de la transcripción son capaces de unirse a sus secuencias diana y reclutar a la ARN polimerasa II para el comienzo de la transcripción. B) En presencia de grupos metilo, éstos son reconocidos por las proteínas MeCP2, que bloquean la unión de factores de transcripción a sus secuencias diana, impidiendo el comienzo de la transcripción. Además, las proteínas MeCP2 son capaces de reclutar enzimas histona deacetilasa (HDAC) que se encargan del remodelado de la cromatina, induciendo una conformación menos accesible



activamente esta proteína²¹. La unión de RANKL al receptor activador del factor nuclear κ B (RANK), presente en los precursores de los osteoclastos, desencadena una serie de mecanismos moleculares que promueven el inicio y avance de la diferenciación de los precursores de los osteoclastos (Figura 2)²². Básicamente, tras la interacción entre RANKL y RANK, éste último es activado y la señal es transducida al interior celular a través del complejo de señalización TRAF- IKK - $\text{NF}\kappa\text{B}$, consiguiendo activar en último término el factor de transcripción conocido como factor nuclear de células T activadas c1 (NFATc1)^{23,24}. Este último, en cooperación con otros factores, induce los genes específicos que determinan el fenotipo osteoclástico. Por otro lado, además de RANKL, los osteoblastos también son capaces de producir OPG, una proteína capaz de unirse a RANKL y bloquear su interacción con RANK^{22,25}. De hecho, la relación entre la producción de RANKL y OPG se considera como un determinante importante de la tasa de osteoclastogénesis.

Dado su papel clave en este proceso, RANKL se ha convertido en una diana terapéutica valiosa de cara al tratamiento de enfermedades esqueléticas prevalentes en las que la masa ósea se ve alterada. De hecho, varios estudios recientes han demostrado cómo el bloqueo de RANKL mediante anticuerpos neutralizantes consigue aumentar la masa ósea en pacientes²⁶. A pesar de su importancia, por el momento no se sabe con certeza qué mecanismos moleculares regulan su expresión. En

Figura 2. Vía de señalización RANKL-RANK en la diferenciación celular de precursores de osteoclasto. Los osteoblastos y los osteocitos producen y secretan al medio RANKL. La interacción de RANKL con su receptor RANK, desencadena toda una serie de reacciones moleculares en el citoplasma del precursor osteoclasto. En último término, el factor de transcripción NFATc1 es activado. Este factor, junto con otros, induce la expresión de varios genes diana que dirigen la diferenciación de los precursores hacia osteoclastos maduros



este sentido, nuestro grupo ha propuesto recientemente que la expresión de RANKL y de OPG es regulada mediante la metilación de las regiones promotoras de estos genes²⁷.

Mediante un análisis bioinformático, identificamos dos islas CpG en el gen RANKL, una localizada sobre la TSS de la isoforma I (CpG 1), y otra localizada unas pocas bases antes del inicio del gen (CpG 2). Por otro lado, también identificamos otra isla CpG en el gen OPG. Tras el análisis de la expresión y el grado de metilación en varias líneas celulares osteoblásticas observamos que la expresión de RANKL se asociaba inversamente con el grado de metilación de la isla 1, pero no con el de la isla 2. Del mismo modo, la expresión de OPG se asociaba inversamente con el grado de metilación en la isla encontrada. El tratamiento de células que previamente no producían RANKL ni OPG, y presentaban unos niveles de metilación elevados con un agente desmetilante, provocó una bajada de un 15% en los niveles de metilación de las islas estudiadas. Paralelamente a esta bajada en la metilación, el tratamiento indujo la expresión de ambos genes, confirmando la relación existente entre el grado de metilación y la expresión. Por otro lado, observamos que la expresión de RANKL, así como el cociente RANKL/OPG, era significativamente mayor en el tejido óseo procedente de pacientes osteoporóticos que en el de pacientes artrósicos. Sin embargo, las islas seleccionadas para el estudio aparecieron hipometiladas en el tejido óseo, y no encontramos diferencias entre los dos grupos de

pacientes. En conjunto, nuestros resultados sugieren que existe una asociación entre los niveles de expresión de estos genes y la metilación de sus islas CpG, de forma que niveles bajos de metilación permitirían la expresión de RANKL, y la consecuente inducción de la osteoclastogénesis²⁷.

Es importante mencionar que, además del papel directo de la metilación de las islas CpG de RANKL y OPG sobre la activación de la osteoclastogénesis, se han descrito otros mecanismos epigenéticos implicados en el proceso. Por un lado, se ha demostrado que la desmetilación de residuos de histonas en el gen NFATc1 juega un papel crítico en la progresión de la diferenciación de los precursores de los osteoclastos²⁸. Por otro lado, son varios los trabajos que sugieren que la producción de ciertos microARNs está implicada también en la regulación de la diferenciación de los osteoclastos^{29,30}.

Conclusiones

El aumento en la esperanza de vida en la sociedad actual ha provocado un incremento en el número de pacientes que padecen enfermedades asociadas al envejecimiento. Dentro de éstas, la osteoporosis es una de las enfermedades más

representativas. La mayor parte de los tratamientos actuales se centran en la modulación de la resorción ósea, reduciendo así la pérdida de masa ósea. Por lo tanto, conocer con mayor profundidad los mecanismos de la vía de señalización RANKL-OPG-RANK, eje regulador de la formación de osteoclastos, es de vital importancia. En este sentido, los mecanismos epigenéticos parecen estar involucrados en este proceso de diferenciación celular. La identificación y el estudio de este tipo de mecanismos permitirá identificar nuevas dianas terapéuticas, así como entender mejor la patogenia y la fisiopatología de la osteoporosis.

Por otro lado, diversos estudios epidemiológicos sugieren que los mecanismos epigenéticos, y en concreto la metilación del ADN, pueden también estar implicados en la relación entre el genoma y el entorno, relación que en muchas ocasiones es determinante para el desarrollo de enfermedades esqueléticas^{31,32}. Aunque por el momento no se ha encontrado una relación directa entre los perfiles epigenéticos y deficiencias óseas, no se puede descartar que la identificación de marcas epigenéticas específicas asociadas a enfermedades esqueléticas pueden ser útiles en el futuro para el diagnóstico y la prevención.

En conjunto, aunque los datos son todavía escasos, los estudios existentes permiten aventurar que la epigenética será un tema importante en el campo de la investigación ósea y en el desarrollo de nuevos fármacos antiresortivos en los próximos años.

Financiación: Jesús Delgado-Calle tiene una beca predoctoral del IFIMAV. La investigación en epigenética en nuestro laboratorio está financiada con una beca del Instituto de Salud Carlos III-Fondo de Investigaciones Sanitarias (09/539). Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Vaananen HK, Zhao H, Mulari M, Halleen JM. The cell biology of osteoclast function. *J Cell Sci* 2000;113(Pt 3):377-81.
- Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:385-96.
- Delgado-Calle J, Sanudo C, Bolado A, Fernández A, Arozamena J, Pascual-Carra MA, et al. DNA methylation contributes to the regulation of sclerostin expression in human osteocytes. *J Bone Miner Res* 2012; en prensa.
- Delgado-Calle J, Sanudo C, Sánchez-Verde L, García-Renedo RJ, Arozamena J, Riancho JA. Epigenetic regulation of alkaline phosphatase in human cells of the osteoblastic lineage. *Bone* 2011;49:830-8.
- Demura M, Bulun SE. CpG dinucleotide methylation of the CYP19 1.3/II promoter modulates cAMP-stimulated aromatase activity. *Mol Cell Endocrinol* 2008;283:127-32.
- Lunyak VV, Rosenfeld MG. Epigenetic regulation of stem cell fate. *Hum Mol Genet* 2008;17:R28-R36.
- Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1148-59.
- Esteller M. Cancer Epigenetics for the 21st Century: What's Next? *Genes Cancer* 2011;2:604-6.
- Bestor TH. The DNA methyltransferases of mammals. *Hum Mol Genet* 2000;9:2395-402.
- Meissner A, Mikkelsen TS, Gu H, Wernig M, Hanna J, Sivachenko A, et al. Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. *Nature* 2008;454:766-70.
- Miranda TB, Jones PA. DNA methylation: the nuts and bolts of repression. *J Cell Physiol* 2007;213:384-90.
- Bogdanovic O, Veenstra GJ. DNA methylation and methyl-CpG binding proteins: developmental requirements and function. *Chromosoma* 2009;118:549-65.
- Jones PL, Veenstra GJ, Wade PA, Vermaak D, Kass SU, Landsberger N, et al. Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription. *Nat Genet* 1998;19:187-91.
- Weber M, Schubeler D. Genomic patterns of DNA methylation: targets and function of an epigenetic mark. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19:273-80.
- Delgado-Calle J, Garmilla P, Riancho JA. Do epigenetic marks govern bone homeostasis? *Curr Genomics* 2012; en prensa.
- Kang MI, Kim HS, Jung YC, Kim YH, Hong SJ, Kim MK, et al. Transitional CpG methylation between promoters and retroelements of tissue-specific genes during human mesenchymal cell differentiation. *J Cell Biochem* 2007;102:224-39.
- Arnsdorf EJ, Tummala P, Castillo AB, Zhang F, Jacobs CR. The epigenetic mechanism of mechanically induced osteogenic differentiation. *J Biomech* 2010;43:2881-6.
- Boquest AC, Noer A, Collas P. Epigenetic programming of mesenchymal stem cells from human adipose tissue. *Stem Cell Rev* 2006;2:319-29.
- Tanaka S, Takahashi N, Udagawa N, Tamura T, Akatsu T, Stanley ER, et al. Macrophage colony-stimulating factor is indispensable for both proliferation and differentiation of osteoclast progenitors. *J Clin Invest* 1993;91:257-63.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3597-602.
- Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med* 2011;17:1231-4.
- Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:139-46.
- Zhao Q, Wang X, Liu Y, He A, Jia R. NFATc1: functions in osteoclasts. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:576-9.
- Armstrong AP, Tometsko ME, Glaccum M, Sutherland CL, Cosman D, Dougall WC. A RANK/TRAF6-dependent signal transduction pathway is essential for osteoclast cytoskeletal organization and resorptive function. *J Biol Chem* 2002;277:44347-56.
- Aoki S, Honma M, Kariya Y, Nakamichi Y, Ninomiya T, Takahashi N, et al. Function of OPG as a traffic regulator for RANKL is crucial for controlled osteoclastogenesis. *J Bone Miner Res* 2010;25:1907-21.
- Genant HK, Engelke K, Hanley DA, Brown JP, Omizo M, Bone HG, et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2010;47:131-9.
- Delgado-Calle J, Sanudo C, Fernandez AF, Garcia-Renedo R, Fraga MF, Riancho JA. Role of DNA methylation in the regulation of the RANKL-OPG system in human bone. *Epigenetics* 2012; en prensa.
- Yasui T, Hirose J, Tsutsumi S, Nakamura K, Aburatani H, Tanaka S. Epigenetic regulation of osteoclast differentiation: Possible involvement of Jmjd3 in the histone demethylation of Nfatc1. *J Bone Miner Res* 2011;26:2665-71.
- Mizoguchi F, Izu Y, Hayata T, Hemmi H, Nakashima K, Nakamura T, et al. Osteoclast-specific Dicer gene deficiency suppresses osteoclastic bone resorption. *J Cell Biochem* 2010;109:866-75.
- Sugatani T, Vacher J, Hruska KA. A microRNA expression signature of osteoclastogenesis. *Blood* 2011;117:3648-57.
- Holroyd C, Harvey N, Dennison E, Cooper C. Epigenetic influences in the developmental origins of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:401-10.
- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17046-9.

Díaz Curiel M¹, Torrijos Eslava A²

1 Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Fundación Jiménez Díaz - Universidad Autónoma de Madrid

2 Servicio de Reumatología - Hospital Universitario La Paz - Madrid

Acción de la cerveza sobre el hueso

Correspondencia: Manuel Díaz Curiel - Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid (España)

Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Fecha de recepción: 04/04/2012

Fecha de aceptación: 23/05/2012

Resumen

Aunque se ha demostrado que el exceso de alcohol es un factor importante de riesgo de osteoporosis, el consumo moderado de cerveza parece tener efectos beneficiosos en el hueso. En esta revisión se comenta la evidencia científica sobre el posible efecto beneficioso de la cerveza en el metabolismo óseo, describiéndose los elementos de la misma que pueden ser responsables de dichos efectos positivos, relatóndose que, tanto los polifenoles como los flavonoides, y entre ellos el lignano y sobre todo el silicio, todos ellos componentes de la cerveza, actúan de forma positiva en el metabolismo óseo y en la masa ósea.

Palabras clave: *alcohol, polifenoles, flavonoides, silicio, masa ósea, osteoporosis.*

Action of beer on the bone

Summary

Although it has been shown that excess alcohol is a significant risk factor for osteoporosis, the moderate consumption of beer appears to have beneficial effects on the bone. This review comments on the scientific evidence regarding the possible beneficial effects of beer on bone metabolism, describes which of its elements may be responsible for these positive effects, and reports that both the polyphenols and the flavonoids, among them lignane, and above all silicon, all of which are components of beer, act positively on bone metabolism and bone mass.

Key words: *alcohol, polyphenols, flavonoids silicon, bone mass, osteoporosis.*

Introducción: dieta y osteoporosis

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en el ser humano. Inicialmente fue definida por Fuller Allbright como “demasiado poco hueso”. Hoy en día, la definición aceptada por consenso es “enfermedad esquelética sistémica caracterizada por disminución de la resistencia ósea, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad de sufrir fracturas”¹. Los elementos esenciales de esta definición son la masa ósea baja y la alteración de la microarquitectura, que distinguen a la osteoporosis de otras enfermedades óseas. Cualquier fractura ósea se relaciona con la fortaleza del hueso, siendo la masa ósea, expresada como densidad mineral ósea (DMO), la mayor contribuyente a dicha fortaleza.

La alteración de la microarquitectura se caracteriza por la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre las trabéculas óseas, junto con una serie de factores, como alteraciones en el remodelado óseo, la propia geometría del hueso, etc., que se han agrupado bajo el concepto de calidad ósea². Todos ellos producen un deterioro de la integridad estructural del hueso y favorecen la fragilidad esquelética, lo cual conlleva a un incremento del riesgo de fracturas.

La etiopatogenia de la osteoporosis es multifactorial, y, aunque la genética y los factores hormonales influyen enormemente en el grado de pérdida de masa ósea relacionado con la edad, también una mala nutrición con baja ingesta de calcio y vitamina D³, el tabaco y el exceso de la ingesta de alcohol, así como la ausencia de ejercicio físico, afectan de manera importante a dicha pérdida⁴.

Entre los factores nutritivos, los alimentos ricos en calcio y vitamina D⁵ han mostrado un importante efecto positivo tanto en la adquisición de un buen pico de masa ósea como en retrasar la pérdida de dicha masa que aparece a partir de cierta edad. Otros alimentos ricos en minerales que contiene el hueso como el magnesio, potasio y flúor, o en ele-

mentos traza como el cinc, cobre, boro y manganeso⁶, se han asociado con la masa ósea, y una deficiencia de los mismos con una reducida masa ósea o una lenta consolidación de las fracturas.

Alcohol y hueso

Conocemos que el exceso de la ingesta de alcohol es considerado como un importante factor de riesgo para la osteoporosis. El mecanismo fisiopatológico que relaciona al alcohol con la osteoporosis es complejo⁷, aunque parece que estarían relacionados a través de una depresión de formación ósea y un aumento de la excreción urinaria del calcio. Se trata de una osteoporosis de bajo remodelado, cuya expresión clínica más importante es la que ocurre en los cirróticos etílicos y que guarda relación con la duración de la ingesta del tóxico. No hay que olvidar que en los alcohólicos con o sin hepatopatía se pueden también asociar otras alteraciones del metabolismo mineral, entre las que se incluyen disminución de la vitamina D secundaria al déficit de hidroxilación hepática y a una disminución en la producción de las proteínas ligantes de la vitamina D. La deficiencia de magnesio es otro parámetro a estudiar en estos pacientes alcohólicos, que se acompaña de hipoparatiroidismo con hipocalcemia y resistencia a la PTH, todo ello contribuyendo a la pérdida ósea.

Sin embargo, un consumo moderado de alcohol podría ser beneficioso para el hueso tanto en hombres como mujeres postmenopáusicas⁸⁻¹⁰. En el *Framingham Osteoporosis Study*, extraído de la cohorte del estudio Framingham, Tucker y cols.¹¹ valoraron la DMO a nivel femoral en un grupo de 1.182 hombres, 1.289 mujeres postmenopáusicas y 248 mujeres premenopáusicas, relacionándola con las variables incluidas en, al menos, dos cuestionarios realizados en un periodo de 5 años, y en los que se incluían los datos sobre su ingesta, entre los cuales se encontraba la cantidad de cerveza, vino y licores que los sujetos ingerían, valorándose como una unidad de cerveza un vaso de

350 ml, una unidad de vino una copa de 118 ml y una unidad de licor una copa de 42 ml. En este estudio, los hombres eran principalmente bebedores de cerveza y las mujeres bebedoras de vino, y cuando se comparó con los no bebedores, la DMO en cuello femoral era en los sujetos que ingerían 1 ó 2 unidades de alcohol al día, entre un 3,4 y un 4,5% mayor en los hombres y un 5-8,3% en las mujeres, comparados con los abstemios.

En otro estudio realizado en 5.865 personas mayores de 65 años de EE.UU. dentro del *Cardiovascular Health Study*¹², se cuantificó la ingesta anual de cerveza, vino y otros licores, valorándose la incidencia de fracturas de cadera, y en 1.567 sujetos, se determinó la DMO por DXA. Durante los 12 años que duró el estudio, en comparación con el grupo de abstemios, se encontró una relación entre el riesgo de fractura de cadera y la ingesta de alcohol. El *hazard ratio* para fractura de cadera fue de 0,78 (I.C. 95%, 0,61-1,00) entre los consumidores de hasta 14 copas a la semana, y 1,18 (I.C. 95%, 0,77-1,81) entre los consumidores de 14 ó más bebidas a la semana. También se encontró una relación con la DMO en el fémur total y cuello de fémur con aproximadamente un 5% (I.C. 95%, 1%-9%) mayor DMO en los consumidores de hasta 14 bebidas a la semana comparados con los abstemios. Esta relación era similar en hombres y mujeres.

Por otro lado, un ingesta moderada de alcohol se asocia con una disminución aguda de la reabsorción ósea cuando se utiliza un marcador de la reabsorción ósea como es el CTX, el telopéptido sérico carboxi-terminal del colágeno tipo I¹³.

Se ha sugerido que uno de los mecanismos relacionados con este efecto beneficioso es el contenido de polifenoles de las bebidas alcohólicas. Se ha comprobado que los bebedores moderados de vino tienen menos enfermedad cardiovascular que los bebedores de otras bebidas alcohólicas, resaltando el papel de ciertos componentes del alcohol, los polifenoles, y especialmente el resveratrol como posibles causantes de dicho efecto. El papel estrogénico de este componente y su efecto antirreabsortivo también ha sido relacionado con el efecto positivo sobre el hueso, y, aunque no existen estudios prospectivos en humanos, un reciente trabajo realizado en un modelo de ratas ooforectomizadas muestra que las ratas tratadas con resveratrol tienen una DMO significativamente más alta que las no tratadas¹⁴.

En todo momento nos estamos refiriendo a la ingesta moderada de alcohol ya que, en estudios poblacionales, se ha observado que las personas bebedoras de grandes cantidades de alcohol, incluida la cerveza, tienen una disminución de la DMO en relación con la población no bebedora¹⁵.

Cerveza y salud ósea

La ingesta moderada de cerveza ha demostrado en un estudio realizado con ultrasonidos un efecto positivo en la masa ósea de mujeres postmenopáusicas como variable independiente¹⁶. Los autores valoraron la masa ósea medida por ultrasoni-

dos a nivel de la falange en un grupo de 1.697 mujeres sanas, 710 premenopáusicas, 176 perimenopáusicas y 811 postmenopáusicas (edad media 48,4 años), con un índice de masa corporal (IMC) entre 19 y 32 kg/m². Se encontró una relación positiva entre los parámetros determinados por ultrasonidos y las siguientes variables de manera independiente: edad, IMC, estado gonadal e ingesta de cerveza, pero no con la ingesta de vino. La relación positiva entre la ingesta de cerveza y la masa ósea puede ser debido a varios factores:

A) Papel del alcohol

Como ya hemos comentado, el alcohol que contiene algunas cervezas tiene un efecto beneficioso en el hueso, relacionado con el contenido de polifenoles del alcohol referido previamente.

B) Papel del silicio en el hueso¹⁷

El silicio (Si), importante componente de la cerveza, parece ser el factor más determinante, actuando en la formación ósea, ya que las diferencias eran menores cuando se ajustaban los resultados a la ingesta del mismo.

El silicio es un elemento no metálico de la tabla periódica de peso molecular 28. Es el segundo elemento más abundante en la corteza terrestre, pero raramente se le encuentra como elemento libre ya que por su afinidad al oxígeno forma sílice y silicatos, y también formas orgánicas, como siliconas.

La ingesta de Si oscila, en la mayoría de los países occidentales, entre 20-50 mg al día, mayor que la ingesta de hierro o cinc. Se suele ingerir como ácido ortosilícico, y su fuente más importante en la infancia son los cereales y en los adultos la cerveza, cuya ingesta es mayor en hombres que en mujeres, siendo su concentración baja en el agua que ingerimos, aunque algo más elevada en regiones rocosas.

En un estudio realizado en el Reino Unido las mayores concentraciones de Si en los alimentos se encontró en los cereales, especialmente en los cereales menos refinados, y entre las bebidas, en la cerveza, cuyo origen cereal (cebada) es conocido¹⁸.

El contenido de silicio de las cervezas varía entre 6,4 a 56,5 mg/l, con una media de 30 mg por litro, siendo mayor en las cervezas obtenidas de la cebada que en las obtenidas del trigo¹⁹. Al ser habitualmente en nuestro país dos cervezas el equivalente a algo menos de medio litro, un individuo puede obtener 15 mg de este nutriente con sólo ingerir dos cervezas. El lúpulo, componente habitual de las cervezas, contiene más Si que el grano, contribuyendo con ello a un mayor aporte de silicio¹⁹. Durante la elaboración de la cerveza, la gran mayoría del silicio permanece en los granos usados; sin embargo, cuando el grano es sometido a una manipulación muy agresiva durante su elaboración, puede facilitar una mayor extracción del silicio del grano que se incorpora a la cerveza. Los autores también describen que las maltas más claras tenían más silicio que las oscuras, como la malta negra o la tostada.

Efecto del silicio en el hueso

Existen muchos estudios, tanto experimentales como en humanos, que han observado el efecto positivo del Si en el hueso, demostrando que su administración produce un efecto positivo en la masa ósea. Desde los hallazgos iniciales de Schwartz y cols.²⁰ sobre un papel potencial del silicio en el hueso y tejidos conectivos, han sido muchas las investigaciones realizadas sobre el papel potencial del silicio dietético¹⁷. Numerosos estudios celulares y de cultivo de tejidos han intentado estudiar el mecanismo de acción del silicio en el hueso. Carlisse y cols.²¹, usando condrocitos y epífisis tibiales de embriones de pollo, mostraron que el silicio aumentaba la síntesis de la matriz ósea, y que el incremento de la actividad de la prolil hidroxilasa, enzima relacionada con la síntesis de colágeno, era dependiente de la dosis de silicio. Un estudio realizado con osteoblastos humanos²² ha comprobado que el silicio aumenta la proliferación osteoblástica, la síntesis de la matriz extracelular, la actividad de la fosfatasa alcalina y la síntesis de osteocalcina. Más recientemente, usando ácido ortosilícico, se ha observado efecto positivo en la formación ósea, con acción positiva del silicio en la diferenciación celular y en la síntesis de colágeno tipo 1, así como aumento en el mRNA de estas proteínas, sugiriendo un papel potencial en la transcripción genética^{23,24}.

En la cohorte del estudio Framingham referido anteriormente²⁵ se examinó la asociación entre la ingesta de silicio y la DMO a nivel de la columna lumbar y en cuatro sitios en la cadera en 1.251 hombres y 1.596 mujeres pre y postmenopáusicas, con edades comprendidas entre 30 y 87 años, ajustando los resultados para todos los factores conocidos que pudieran influir en la DMO y en la ingesta nutritiva. Se observó que la ingesta dietética de silicio estaba asociada positivamente y de manera significativa con la DMO a nivel de la cadera en los hombres y en las mujeres premenopáusicas, aunque no en las mujeres postmenopáusicas. También se observó una asociación significativa a nivel de columna lumbar en los hombres, concluyendo que una alta ingesta de silicio en los hombres y mujeres más jóvenes podría tener efectos saludables en la salud del esqueleto, especialmente en el hueso cortical.

Sin embargo, los autores advirtieron que muchos otros estudios han demostrado que consumir más de una o dos bebidas alcohólicas al día pueden ser perjudiciales para la salud. El consejo de los autores sería "consume cerveza, pero con moderación", ya que esta ingesta "contribuye a elevar los niveles de silicio y, así, también a tu salud".

Conocemos asimismo el papel beneficioso de los implantes en hueso que contienen silicón en la reparación ósea. Los implantes que contienen silicio se afianzan mejor que los que no lo contienen, debido a la formación espontánea de una capa biológicamente activa de una sustancia semejante a la apatita en su superficie²⁶.

Los suplementos orales de silicio han mostrado ser beneficioso en pacientes con baja masa ósea y

osteoporóticos, observándose una tendencia al aumento de los marcadores de formación ósea, especialmente el PINP (propéptido del pro-colágeno tipo I N-terminal), así como un incremento en la DMO femoral²⁷.

C. Papel de los fitoestrógenos

Otro de los mecanismos relacionados con el efecto beneficioso de la ingesta moderada de cerveza en el hueso podría ser su contenido en fitoestrógenos. Debido a la semejanza tanto estructural como funcional de éstos con el 17-beta estradiol, ha aumentado recientemente el interés por estas sustancias. En un estudio realizado en el Reino Unido se cuantificó la cantidad de fitoestrógenos en varios alimentos, que comprendían el té, el café, bebidas alcohólicas, frutos secos, semillas y aceites. Se observó que las cervezas, excepto la amarga, eran los elementos que más fitoestrógeno contenían, alrededor de 71µg/100g, especialmente el lignano²⁸.

Por último, existe la convicción de que los bebedores de cerveza son, generalmente, más obesos, pero cuando se ajusta el IMC con otros factores de riesgo de obesidad, se ha observado que es bastante improbable que la ingesta de cerveza se relacione con el IMC²⁹.

En resumen, disponemos de varios estudios experimentales y clínicos en los que se concluye que la ingesta moderada de cerveza, debido su alto contenido en flavonoides y silicio, podría tener un efecto positivo sobre la DMO favoreciendo un incremento de la misma. Son necesarios más estudios prospectivos para valorar su posible efecto en la reducción de fracturas.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
2. Chesnut CH 3rd, Rosen CJ. Bone Quality Discussion Group: Reconsidering the effects of antireabsorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. J Bone Miner Res 2001;116:2163-72.
3. Dawson-Hughes B: Osteoporosis treatment and calcium requirement Am J Clin Nutr 1998;67:5-6.
4. Rutherford OM. Bone density and physical activity. Proc Nutr Soc 1997;56:967-75.
5. Francis RM, Anderson FH, Patel S, Sahota O, Van Staa TP. Calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures. QJM 2006;99:355-63.
6. Saltman PD, Strause LG. The role of trace minerals in osteoporosis J Am Coll Nutr 1993;12:384-9.
7. Pierce RO. Bone changes in alcoholics. J Natl Med Assoc 1979;71:1213-6.
8. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kannel WB, Kiel DP. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women: The Framingham Study. Am J Epidemiol 1995;142:485-92.
9. Holbrook TL, Barret-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. BMJ 1993;306:1506-9.
10. Feskanich D, Korrick SA, Greenspan SL, Rosen HN, Colditz GA. Moderate alcohol consumption and bone density among postmenopausal women. J Womens Health 1999;8:65-73.
11. Tucker KL, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Qiao N, Hannan

- MT, Sripanyakorn S, et al. Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1188-96.
12. Mukamal KJ, Robbins JA, Cauley J. Alcohol consumption, bone density and hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. *Osteoporos Int* 2007;18:593-602.
 13. Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Mander A, Davidson SL, Thompson RP, Powell JJ. Moderate ingestion of alcohol is associated with acute ethanol-induced suppression of circulating CTX in a PTH-independent fashion. *J Bone Miner Res* 2009;24:1380-8.
 14. Liu ZP, Li WX, Yu B, Huang J, Sun J, Huo JS, et al. Effects of trans-resveratrol from *Polygonum cuspidatum* on bone loss using the oophorectomized rat model. *J Med Food* 2005;8:14-9.
 15. Grainge MJ, Coupland CA, Cliffe SJ, Chilvers CE, Hosking DJ. Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption and bone mineral density in postmenopausal women. The Nottingham EPIC Study Group. *Osteoporos Int* 1998;8:355-63.
 16. Pedrera-Zamorano JD, Lavado-García JM, Roncero-Martín JF, Rodríguez-Domínguez T, Canal-Macías ML. Effect of beer drinking on ultrasound bone mass in women. *Nutrition* 2009;25:1057-63.
 17. Jugdaohsingh R. Silicon and Bone Health. *J Nutr Health Aging* 2007;11:99-110.
 18. Powell JJ, McNaughton SA, Jugdaohsingh R, Anderson SH, Dear J, Khot F, et al. A provisional database for the silicon content of foods in the United Kingdom. *Br J Nutr* 2005;94:804-12.
 19. Casey TR, Bamfor CW. Silicon in beer and brewing. *J Sci Food Agric* 2010;90:784-8.
 20. Schwarz K, Mine DB. Growth promoting effect of silicon in rats. *Nature* 1972;239:333-4.
 21. Carlisle EM, Alpenfels WF. The role of silicon in praline synthesis. *Fed Proc* 1984;43:680-9.
 22. Keeting PE, Oursler MJ, Wiegand KE, Bonde SK, SpelsbergTV, Riggs BL. Zeolite A increases proliferation, differentiation and transforming growth factor B production in normal adult human osteoblast-like cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1992;7:1281-9.
 23. Reffitt DM, Ogston N, Jugdaohsingh R, Cheung HF, Evans BA, Thompson RP, et al. Orthosilicic acid stimulates collagen type I synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone* 2003;32:127-35.
 24. Arumugam MQ, Ireland DC, Brooks RA, Rushton N, Bonfield W. The effect orthosilicic acid on collagen type I, alkaline phosphatase and osteocalcin mRNA expression in human bone-derived osteoblasts in vitro. *Key Eng Mater* 2006;32:309-11.
 25. Jugdaohsingh R, Tucker KL, Qiao N, Cupples LA, Kiel DP, Powell JJ. Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham Offspring cohort. *J Bone Miner Res* 2004;19:297-307.
 26. Porter AE, Patel N, Skepper JN, Best SM, Bonfield W. Effect of sintered silicate-substituted hydroxyapatite on remodelling processes at the bone-implant interface. *Biomaterials* 2004;25:3303-14.
 27. Spector TD, Calomme MR, Anderson S, Swaminathan R, Jugdaohsingh R, Vanden-Berge DA, et al. Effect on bone turnover and BMD of low dose oral silicon as an adjunct to calcium/vitamin D3 in a randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005;20:S172.
 28. Kuhnle GG, Dell'Aquila C, Aspinall SM, Runswick SA, Mulligan AA, Bingham SA. Phytoestrogen content of beverages, nuts, seeds and oils. *J Agric Food Chem* 2008;56:7311-5.
 29. Bobak M, Skodova Z, Marmot M. Beer and obesity: a cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1250-3.

Díez Herrán N¹, Rodríguez MV², Riancho JA¹, González-Torre AI¹

¹ Servicio de Medicina Interna - Hospital U. Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - Santander

² Unidad de Cuidados Paliativos - Hospital U. Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - Santander

Hipocalcemia sintomática tras la administración de bisfosfonatos

Correspondencia: Nuria Díez Herrán - Bº Merecía, 21-A - 39690 Villanueva de Villaescusa - Cantabria (España)
Correo electrónico: ndiezherran@gmail.com

Fecha de recepción: 07/02/2012

Fecha de aceptación: 17/05/2012

Resumen

Los bisfosfonatos se emplean ampliamente y de forma bastante segura tanto para la prevención como para el manejo de la enfermedad ósea metastásica en procesos tumorales, a pesar de lo cual su uso no está exento de complicaciones, constituyendo la hipocalcemia, que suele ser leve, una de las más frecuentes. Hay varios factores que aumentan el riesgo de que ésta se produzca, algunos de ellos aún no bien conocidos, pero que deberían ser tenidos en cuenta en todos los pacientes antes de administrar estos fármacos, para evitar los casos graves de hipocalcemia sintomática.

Palabras clave: *bisfosfonatos, ácido zoledrónico, carcinoma prostático, metástasis óseas, hipocalcemia.*

Symptomatic hypocalcaemia after the administration of bisphosphonates

Summary

The bisphosphonates are widely and very safely used both for the prevention and the management of metastatic bone disease in tumoral processes. In spite of this, its use is not free of complications, of which hypocalcaemia, which is usually light, is one of the most frequent. There are various factors which increase the risk of this occurring, some of which are not yet well known, but which should be taken into account in all patients before the administration of these drugs to avoid serious cases of symptomatic hypocalcaemia.

Key words: *bisphosphonates, zoledronic acid, prostate carcinoma, bone metastasis, hypocalcaemia.*

Introducción

Los bisfosfonatos tienen un papel bien establecido en el manejo de la hipercalcemia tumoral y otras complicaciones esqueléticas de las neoplasias. Su buena tolerancia habitual puede hacer olvidar que en ocasiones presentan efectos secundarios graves. Por eso nos ha parecido interesante comunicar el caso de un paciente atendido recientemente en nuestro Centro que supone una llamada de atención en este sentido.

Caso clínico

Varón de 74 años con antecedentes de crisis comiciales postraumáticas, en tratamiento con fenitoína y fenobarbital; hemorragia digestiva alta secundaria a úlcus duodenal y carcinoma de próstata con afectación ósea, urétero-vesical y ganglionar, en tratamiento con bicalutamida y leuprorelina desde cuatro meses antes. Ingresó por dolor y aumento de diámetro en miembro inferior derecho, que se puso en relación con compresión de los vasos ilíacos por metástasis líticas a nivel del ilíaco derecho con extensión a partes blandas. Presentaba también metástasis osteoblásticas múltiples. Entre las pruebas complementarias destacaban anemia de trastorno crónico (Hb, 10,8 g/dl), un moderado deterioro de la función renal (urea, 81 mg/dl; creatinina, 1,6 mg/dl), fosfatasa alcalina, 1.150 U/l (normal <120 U/l) y calcio en límite inferior de la normalidad (8,1 mg/dl; normal: 8,4-10,4 mg/dl), con albúmina de 3,7 g/dl y calcio corregido 8,4 mg/ml.

Como parte del tratamiento paliativo, y con el fin de reducir la progresión de la afectación ósea tumoral y la osteoporosis derivada del bloqueo hormonal, se administró radioterapia local y una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico en infusión intravenosa corta. Cinco días después, comenzó con sensación de "acorchamiento" en ambos brazos. En la exploración física destacaba un signo de Trousseau positivo al cabo de 1 minuto. La calcemia total era de 4,8 mg/dl y el calcio iónico sérico de 2,7 mg/dl (normal: 4,6-5,4 mg/dl). En el

ECG se apreciaba una prolongación del QT (0,48 seg). La magnesemia y la fosfatemia eran normales (2,3 mg/dl y 2,8 mg/dl, respectivamente). La concentración de 25(OH) vitamina D fue muy baja (7 ng/ml; normal: 20-60 ng/ml) y la parathormona (PTH) estaba aumentada (526 pg/ml, normal: 0-65 pg/ml).

Se inició tratamiento con calcio endovenoso y derivados de la vitamina D (calcifediol 266 µg/24h y calcitriol 2 µg/24h), con lo que a las 48 horas desaparecieron las manifestaciones tetánicas. En el momento del alta, seis días después, la calcemia era de 7,9 mg/dl. Se prosiguió tratamiento ambulatorio con suplementos de calcio y vitamina D, a la misma dosis que durante el ingreso, y se decidió suspender definitivamente el tratamiento con zoledrónico. Un mes después la calcemia era de 7,9 mg/dl.

Los bisfosfonatos inhiben la resorción ósea y, aparte de su utilización en la osteoporosis, tienen un papel bien establecido en la prevención y el manejo de las complicaciones esqueléticas de las neoplasias. Por su potencia y facilidad de administración, el ácido zoledrónico es el más frecuentemente utilizado. Por lo general la tolerancia es buena, siendo las manifestaciones inespecíficas de tipo pseudogripal las más frecuentes.

La hipocalcemia es otro efecto secundario frecuente. En ensayos clínicos recientes, se ha observado hipocalcemia en aproximadamente el 5-10% de los pacientes tratados con zoledronato¹. En estudios de práctica habitual la frecuencia llega al 30-40%²⁻⁴. Sin embargo, en general es leve y sin repercusión clínica. Así, en la serie de Zuradelli, el 48% de los pacientes con hipocalcemia presentaban niveles de calcio entre 8 y 8,5 mg/dl; el 40%, entre 7 y 8 mg/dl; el 11% entre 6 y 7 mg/dl y sólo el 1% tenían calcemias inferiores a 6 mg/dl². Los casos sintomáticos son afortunadamente raros, pues la tendencia a la hipocalcemia provocada por la inhibición de la resorción ósea inducida por los bisfosfonatos tiende a compensarse con un

aumento de la secreción de PTH, que reduce la eliminación renal de calcio y aumenta la absorción intestinal a través del estímulo de la hidroxilación renal de la vitamina D. Entre los factores que aumentan el riesgo de desarrollar hipocalcemia grave se han citado, además de la existencia previa de hipocalcemia, varios trastornos que tienden a impedir esa respuesta compensadora, como la insuficiencia renal, la hipomagnesemia, la deficiencia de vitamina D, el hipoparatiroidismo y el tratamiento con diuréticos del asa, que aumentan la calciuria^{3,5,9}. Nuestro paciente presentaba varios de estos factores de riesgo, incluyendo el deterioro de la función renal y una deficiencia de vitamina D, además del tratamiento concomitante con antiepilépticos, que desafortunadamente no se corrigieron antes de la administración del bisfosfonato. Si el riesgo de hipocalcemia es mayor en los pacientes con metástasis osteoblásticas o no es algo discutido². En principio, sería esperable, dada su mayor tendencia al depósito de calcio en el esqueleto y la frecuencia con la que estos pacientes presentan hipocalcemia espontánea¹⁰. Sin embargo, no se ha confirmado claramente. De hecho, en algunos estudios se ha encontrado incluso una menor frecuencia de hipocalcemia tras la administración de ácido zoledrónico en los pacientes con cáncer de próstata³.

Para limitar el riesgo de hipocalcemia deberían descartarse todos los factores arriba mencionados, para lo cual sería recomendable una determinación analítica previa de vitamina D, PTH, fosfatemia, magnesemia y calcemia, y la corrección de cualquier alteración antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos. En el caso del déficit de vitamina D, se pueden usar dosis elevadas (por ejemplo, 10.000-20.000 U/día) durante 2-4 semanas, ya que los suplementos de calcio y vitamina D en dosis "fisiológicas" no siempre son eficaces, lo que no resulta sorprendente, dado que con esa pauta los niveles de vitamina D pueden tardar meses en normalizarse. En todo caso, los bisfosfonatos deberían evitarse en pacientes con hipocalcemia previa, hipoparatiroidismo, o insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min (excepto en caso de hipercalcemia tumoral).

En definitiva, el ácido zoledrónico y otros bisfosfonatos potentes son útiles en el tratamiento de las complicaciones esqueléticas de las neoplasias. Sin embargo, aunque habitualmente son bien tolerados, no están exentos de efectos secundarios potencialmente graves. Por ello, los clínicos deben ser escrupulosos en identificar y tratar los factores que pueden aumentar la toxicidad con anterioridad a su administración, que raramente tiene carácter de urgencia. El caso que presentamos es una llamada de atención sobre las consecuencias que puede tener el no hacerlo así.

Bibliografía

1. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
2. Zuradelli M, Masci G, Biancofiore G, Gullo G, Scorsetti M, Navarra P, et al. High incidence of hypocalcemia and serum creatinine increase in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Oncologist* 2009;14:548-56.
3. Hanamura M, Iwamoto T, Soga N, Sugimura Y, Okuda M. Risk factors contributing to the development of hypocalcemia after zoledronic acid administration in patients with bone metastases of solid tumor. *Biol Pharm Bull* 2010;33:721-4.
4. Chennuru S, Koduri J, Baumann MA. Risk factors for symptomatic hypocalcaemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J* 2008;38:635-7.
5. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006;17:897-907.
6. Mishra A. Symptomatic hypocalcemia following intravenous administration of zoledronic acid in a breast cancer patient. *J Postgrad Med* 2008;54:237.
7. Peter R, Mishra V, Fraser WD. Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate. *BMJ* 2004;328:335-6.
8. Singh D, Khaira NS, Sekhon JS. Symptomatic hypocalcaemia after treatment with zoledronic acid in a patient with multiple myeloma. *Ann Oncol* 2004;15:1848.
9. Nguyen HV, Ingram KB, Beilin J. Profound hypocalcaemia after zoledronic acid treatment. *Med J Aust* 2005;182:494-5.
10. Riancho JA, Arjona R, Valle R, Sanz J, Gonzalez-Macias J. The clinical spectrum of hypocalcaemia associated with bone metastases. *J Intern Med* 1989;226:449-52.

Normas de publicación: Información para los autores

1) Información general. Política editorial

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

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral publica trabajos en español, que serán traducidos al inglés en su formato electrónico, y se ofrece libre y gratuitamente por medio de su página Web. El acceso es completo a todos los artículos, en ambos idiomas, sin período de carencia o embargo y sin necesidad de registro. La versión en papel se publica exclusivamente en español, y se distribuye por correo a los socios de la SEIOMM y a los suscriptores de la revista.

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

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

Los autores, si lo desean, podrán proponer al menos 3 posibles revisores externos, de quienes, además del nombre y apellidos, se deberá incluir su correo electrónico y las razones por la que consideran que pueden evaluar objetivamente el artículo. También podrán indicar aquellos revisores que no desean que evalúen el manuscrito, debiendo justificar también este dato, si bien su manejo será absolutamente confidencial por parte del equipo directivo de la Revista. Los juicios y opiniones expresados en los artículos publicados en la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral son del autor o autores, y no necesariamente del Comité de Dirección. Tanto el Comité de Dirección como la SEIOMM declinan cualquier responsabilidad al respecto. Ni el Comité de Dirección ni la SEIOMM garantizan o apoyan ningún producto que se anuncie en la Revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto o servicio.

2) Elaboración y envío de los manuscritos

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, disponibles en:

<http://www.icmje.org>, y enviarse por correo electrónico a la dirección revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezylplaza.com.

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

2.1. Carta de presentación

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

2.2. Manuscritos

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

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

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

2.3. Apartados de los manuscritos

2.3.1. Página del título y autores:

Constará de la siguiente información:

- El título, que debe describir adecuadamente el contenido del trabajo. Debe ser breve, claro e informativo. Se debe incluir el nombre completo y el primer apellido de los autores, o los dos apellidos separados o unidos mediante guión, dependiendo de cómo prefieran los autores que aparezcan en las publicaciones.
- El nombre del (los) departamento(s) o servicio(s) y la(s) institución(es) a los que el trabajo debe ser atribuido. No es necesario incluir el cargo académico o profesional de los autores. Constará el reconocimiento de cualquier beca o ayuda económica, así como la declaración de la existencia o no de conflictos de intereses de cada uno de los autores.

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

2.3.2. Resumen y palabras clave

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

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

A continuación del resumen se incluirán las palabras clave, de 3 a 10 en total, con el objetivo de complementar la información contenida en el título y ayudar a identificar el trabajo en las bases de datos bibliográficas. Para las palabras clave se deben emplear términos equivalentes a los obtenidos de la lista de descriptores en Ciencias de la Salud (Medical Subjects Headings, MeSH) del Index Medicus (disponibles en: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html). Importante: No es necesario enviar el resumen ni las palabras clave en inglés. Esto será realizado por el traductor de la Revista.

2.3.3. Introducción

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

2.3.4. Material y métodos

En este apartado se ha de especificar el lugar, el tiempo y la población del estudio. Los autores deben incluir información sobre cómo se realizó el diseño, cómo fueron los sujetos seleccionados; sobre todas las técnicas, determinaciones analíticas y otras pruebas o mediciones realizadas. Todo ello con suficiente detalle como para que otros investigadores puedan reproducir el estudio sin dificultades.

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

No deben mostrarse los nombres de los pacientes ni incluir ningún dato que pueda conducir a su identificación. Con respecto a los fármacos, se utilizará el nombre genérico de los fármacos utilizados en el

estudio evitando sus nombres comerciales, y detallando al máximo la dosis prescrita, la vía de administración y el tiempo de administración.

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

2.3.5. Resultados

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

2.3.6. Discusión

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

2.3.7. Bibliografía

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

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

Las abreviaturas de los títulos de revistas se obtendrán de los formatos empleados por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de Norteamérica, en el Index Medicus (disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>). Deben evitarse las referencias del estilo: "observacio-

nes no publicadas”, “comunicación personal” o similares. Los originales aceptados y no publicados en el momento de ser citados pueden incluirse como citas “En prensa”.

2.3.8. Tablas

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

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

2.3.9. Figuras

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

3. Normas específicas de cada sección

3.1. Originales

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

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

3.2. Notas clínicas

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

3.3. Cartas al Editor

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

3.4. Otras secciones

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

3.4.1. Revisiones

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

3.4.2. Editoriales

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

3.4.3. Documentos especiales

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

4. Transmisión de los derechos de autor

4.1. Garantías del autor y responsabilidad

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

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

4.2. Cesión de derechos de explotación

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

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