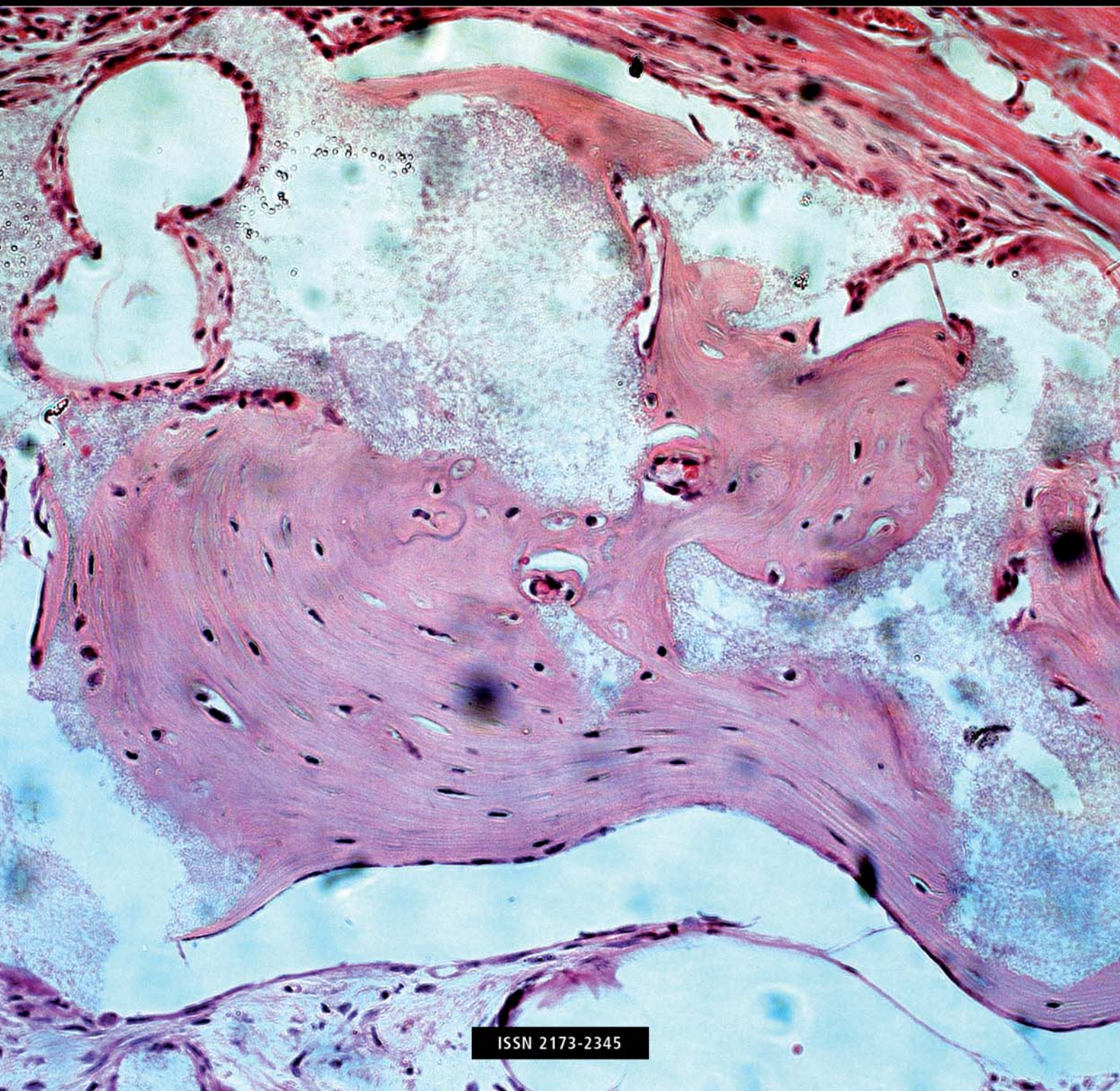


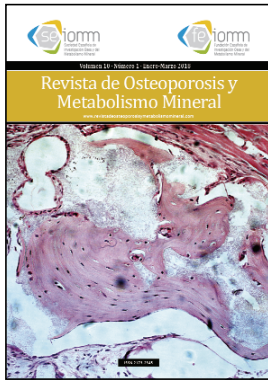
Volumen 10 · Número 1 · Enero-Marzo 2018

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com



ISSN 2173-2345



Nuestra portada

Hueso ectópico formado por células mesenquimales humanas inyectadas en el tejido subcutáneo de ratones inmunodeficientes. Se observa la estructura de láminas concéntricas de la matriz ósea (teñida en color rosa con HE x20) y los osteocitos en su interior

Autores:

Dres. C Sañudo, I López-Delgado y JA Riancho. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IDIVAL (Santander)

Director

Manuel Sosa Henríquez

Redactora

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Presidente

Josep Blanch Rubió

Vicepresidenta

M^a Jesús Moro Álvarez

Secretario

Enrique Casado Burgos

Tesorero

José Ramón Caeiro Rey

Vocales

Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Mercedes Giner García

Presidente Electo

Manuel Naves Díaz

Velázquez, 94 (1^a planta)
28006 Madrid

Tel: +34-625 680 737

Fax: +34-917 817 020

e-mail: seiommm@seiommm.org

<http://www.seiommm.org>

Edición



ibáñez & Plaza Asociados, S.L.
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

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

Tel: +34-915 538 297

e-mail: correo@ibanezyplaza.com

<http://www.ibanezyplaza.com>

Maquetación

Concha García García

Traducción inglés

David Shea

ISSN: 2173-2345

SUMARIO

Vol. 10 - Nº 1 - Enero-Marzo 2018

3 EDITORIAL

Historia de Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Su situación diez años después

Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ

7 ORIGINALES

Insuficiencia de vitamina D en mujeres postmenopáusicas ecuatorianas con diabetes mellitus tipo 2

López Gavilanez E, Orces CH, Guerrero Franco K, Segale Bajaña Á, Veliz Ortega J, Bajaña Granja W

15 Relación entre la presencia de anemia y el riesgo de osteoporosis en mujeres con artritis reumatoide

Batún-Garrido JAJ, Salas-Magaña M

21 Efecto de la terapia biológica en las concentraciones de DKK1 y esclerostina, riesgo cardiovascular y metabolismo óseo en pacientes con artritis reumatoide

Palma-Sánchez D, Haro-Martínez AC, Gallardo Muñoz I, Portero de la Torre M, García-Fontana B, Reyes-García R

30 Prevención y diagnóstico precoz de osteoporosis infantil: ¿estamos haciendo lo correcto?

Mir-Perelló C, Galindo Zavala R, González Fernández MI, Graña Gil J, Sevilla Pérez B, Magallares López B, Bou Torrent R

(En representación del Grupo de Trabajo en Osteoporosis Infantil y Osteogénesis Imperfecta de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica)

37 NOTA CLÍNICA

Adenocarcinoma de próstata metastásico y enfermedad ósea de Paget mandibular

Prol C, Ruiz-Oslé S, Malaxetxebarria S, Álvarez J

41 REVISIÓN

Osteoporosis y cirugía de raquis: estrategias de tratamiento médico y quirúrgico

Díaz-Romero Paz R, Reimunde Figueira P

55 DOCUMENTO ESPECIAL

Declaración de Sant Joan d'Alacant en defensa del Acceso Abierto a las publicaciones científicas, del Grupo de Editores de Revistas Españolas sobre Ciencias de la Salud (GERECS)

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

Envío de originales: romm@ibanezyplaza.com

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

Comité Editorial

Dra. Teresita Bellido

Departamento de Medicina, División de Endocrinología. Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana. Indianapolis, Indiana (Estados Unidos)

Dr. Ernesto Canalis

Centro de Osteoporosis. Instituto Músculo-esquelético de la Universidad de Connecticut. Farmington, Connecticut (Estados Unidos)

Dra. Patricia Clark Peralta

Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Unidad Clínica Epidemiológica del Hospital Infantil Federico Gómez. México D.F. (México)

Dr. Oswaldo Daniel Messina

Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Hospital Cosme Argerich. Buenos Aires (Argentina)

Dra. Lilian I Plotkin

Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana. Indianapolis, Indiana (Estados Unidos)

Dr. Josep Blanch Rubió

Servicio de Reumatología del Hospital del Mar de Barcelona. Instituto Municipal de Investigaciones Médicas de Barcelona. Parque de Investigación Biomédica de Barcelona (España)

Dr. Manuel Díaz Curiel

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

Dr. Adolfo Díez Pérez

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

Dr. José Antonio Riancho Moral

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

Dr. Manuel Sosa Henríquez (Director)

Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Unidad Metabólica Ósea del Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero (Redactora)

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

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

SUMMARY Vol. 10 - Nº 1 - January-March 2018

3 EDITORIAL

Background history of *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. The situation ten years on
Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ

7 ORIGINAL ARTICLES

Vitamin D deficiency in postmenopausal Ecuadorian women with diabetes mellitus type 2

López Gavilanez E, Orces CH, Guerrero Franco K, Segale Bajaña Á, Veliz Ortega J, Bajaña Granja W

15 Relationship between the presence of anemia and the risk of osteoporosis in women with rheumatoid arthritis
Batún-Garrido JA, Salas-Magaña M

21 Effect of biological therapy on concentrations of DKK1 and sclerostin, cardiovascular risk and bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis

Palma-Sánchez D, Haro-Martínez AC, Gallardo Muñoz I, Portero de la Torre M, García-Fontana B, Reyes-García R

30 Prevention and early diagnosis of childhood osteoporosis: are we doing the right thing?

Mir-Perelló C, Galindo Zavala R, González Fernández MI, Graña Gil J, Sevilla Pérez B, Magallares López B, Bou Torrent R (Representing the Working Group on Childhood Osteoporosis and Osteogenesis Imperfecta of the Spanish Society of Pediatric Rheumatology)

37 CLINICAL NOTE

Metastatic prostate adeno-carcinoma and Paget's bone disease of the mandible

Prol C, Ruiz-Oslé S, Malaxetxebarria S, Álvarez J

41 REVIEW

Osteoporosis and spinal surgery: strategies for medical and surgical treatment

Díaz-Romero Paz R, Reimunde Figueira P

55 SPECIAL DOCUMENT

Sant Joan d'Alacant Declaration defending Open Access to scientific publications, from Publishing Group of Spanish Journals concerning Health Sciences (GERECS, from original title in Spanish)

Historia de Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Su situación diez años después

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000100001>

Sosa Henríquez M^{1,2,3}, Gómez de Tejada Romero MJ^{2,4,5}

1 Director de Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

2 Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de investigación en osteoporosis y metabolismo mineral - Las Palmas de Gran Canaria (España)

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

4 Redactora de Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

5 Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla - Sevilla (España)

Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es

A punto de cumplirse los 10 años de vida de nuestra Revista, queremos presentar el trayecto recorrido hasta ahora y la situación actual para conocimiento de nuestros lectores.

Los inicios. La razón de ser de la Revista

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ROMM) es el órgano de difusión científico de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Su creación se acordó en la Asamblea celebrada durante el XIII Congreso de la SEIOMM celebrado en Oviedo en 2008. Hasta entonces, la revista de la Sociedad era Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas, la cual había sido fundada en el año 1993 por el Dr. Aurelio Rapado Errazti y presentada en el Congreso de la SEIOMM celebrado en Córdoba. Conocida como REEMO, esta revista pertenecía a la Editorial Elsevier, entonces Doyma, siendo el Dr. Rapado su Director. Esta revista tuvo momentos irregulares durante su existencia, siendo su mejor etapa aquella en la que el Dr. Rapado realizaba un gran esfuerzo para que los números tuvieran contenido, la mayor parte de las veces de origen propio. En sus últimos años, y tras la triste desaparición del Dr. Rapado, la REEMO fue menguando tanto en el número de páginas como en el interés que suscitaba desde el punto de vista científico. En el año 2008, las condiciones impuestas unilateralmente por Doyma-Elsevier a la SEIOMM para continuar con la cooperación fueron consideradas como inaceptables para la SEIOMM, lo que motivó que en la Asamblea de Oviedo se acordase acabar con el contrato en vigor con esta Editorial y crear una nueva revista, propiedad de la SEIOMM, que es la ROMM.

El primer debate, ya suscitado en dicha Asamblea, fue la necesidad o no de que la SEIOMM tuviera una revista científica. La Asamblea aceptó por amplia mayoría la creación de la Revista y su financiación por parte de la SEIOMM.

Desde el primer momento, el Comité Editorial de la ROMM estableció la necesidad de publicar una revista con artículos de calidad, editoriales y revisiones de relevancia. Para ello se aceptaron desde el principio las normativas uniformemente aceptadas por las revistas de más prestigio, como las desarrolladas en *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*¹ o los principios éticos sobre publicaciones: *Committee on Publication Ethics (COPE)*², aplicándose desde el inicio la revisión por pares anónima de los artículos que se iban recibiendo, solicitando la cooperación de investigadores y autores de reconocido prestigio en el campo del metabolismo mineral óseo. La Junta Directiva de la SEIOMM en aquel momento, de la cual formábamos parte Director y Redactora, en su política de apoyo a la Revista, consideró necesario establecer una estrategia de reclamo de artículos originales a través de los trabajos de investigación becados o premiados por la SEIOMM y la FEIOMM, estrategia que ha sido mantenida por las posteriores Juntas Directivas.

El camino hacia una amplia difusión. Las bases de datos y los repositorios más importantes

El primer objetivo que nos planteamos fue conseguir la máxima difusión y visibilidad de la Revista. Para ello, hemos ido solicitando su inclusión en todas las bases de datos y repositorios existentes. Un hecho que nos ha facilitado esta labor ha sido el carácter completamente gratuito de la Revista, tanto para publicar artículos (no se cobra cantidad

alguna a los autores, sean o no miembros de la SEIOMM) como para poder acceder a los mismos a través de su página web³ en texto completo y en ambos idiomas, español e inglés, sin que exista periodo de embargo alguno.

En algunas bases de datos, las menos, la inclusión de nuestra Revista fue sencilla, bastando con remitir una solicitud. En otras fue preciso requerir una evaluación por parte de los respectivos comités de expertos, proceso que en ocasiones duraba meses, siendo los requisitos a menudo diferentes. Lo cierto es que, una vez iniciado el proceso y tras la inclusión de la ROMM en las primeras 5 bases de datos, cada nueva aceptación no solo aumentaba el número, sino que actuaba como un factor facilitador ante la siguiente base de datos.

La inclusión en la base de datos y repositorio *SciELO* marcó el punto de inflexión en la divulgación de la Revista. Para ello, tuvimos que solicitarlo en 2 ocasiones, necesitando adaptar algunas características y requisitos en aras de una uniformidad. La plataforma *SciELO* está claramente implicada en el movimiento *DOAJ* (*Digital Open Access Journals*)⁴ y fruto de esta colaboración hemos sido incluidos en su base de datos, además de poder obtener el Identificador de Objeto Digital (*DOI*, *Digital Object Identifier*) de los artículos de nuestra Revista, habiendo firmado conjuntamente un documento de colaboración, que se publica en este mismo número, la *Declaración de Sant Joan d'Alacant*⁵.

En la actualidad, la ROMM está incluida en 26 bases de datos y repositorios y hemos solicitado la inclusión en al menos 2 más. Entre ellas, varias muy importantes, como *SciELO*, *Scopus*, *Web of Science*, *DOAJ*, *ERIHPLUS* y *Google Académico*. La

inclusión en *Scopus* hará posible que este año dispongamos por primera vez de factor de impacto, si bien será el facilitado por Elsevier en forma de *Cite Score* y *Scimago Journal Rank* (Figura 1).

Al estar presente en prácticamente todas las bases de datos, con excepción del *Medline*, disponemos de algunos datos objetivos y externos que informan de la calidad de nuestra Revista. Así, en el año 2015 se publicó el "índice H" (sistema propuesto por Jorge Hirsch, de la Universidad de California, para la medición de la calidad profesional de investigadores) de las revistas científicas españolas según *Google Scholar* o *Académico*. En el periodo 2010-2014 la ROMM aparecía en el puesto 63⁶ con un índice H de 7 y una mediana H de 9. Los mismos autores repitieron el estudio incluyendo el año 2015 observándose entonces un descenso de la ROMM al puesto 87, con los mismos valores de índice H y de su mediana⁷. Dado que el índice H se calcula en base a la distribución de las citas que han recibido los trabajos científicos de un investigador⁸, deducimos que el principal problema que tiene ahora la ROMM es que sus artículos son poco citados, incluso por sus propios autores.

Sin embargo, analizando otros índices bibliométricos que valoran la calidad de las revistas, independientemente del número de citaciones de sus artículos, la Universidad de Barcelona ha elaborado una aplicación denominada Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR). A partir de diferentes datos, calcula cada año el ICDS (Índice Compuesto de Difusión Secundaria), que es un indicador que muestra la visibilidad de una revista en diferentes bases de datos científicas de alcance internacional, o, en su defecto, en repertorios de

Figura 1. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral: su presencia en *Scopus*

The screenshot shows the Scopus Sources interface. At the top, there are navigation links for 'Author search', 'Sources', 'Help', 'Register', and 'Login'. Below this, the 'Sources' section is active, displaying 'CiteScore metrics for serials'. A search bar contains the term 'Osteoporosis'. Below the search bar, there are filters for 'Title', 'ISSN', 'Publisher', and 'Display only Open Access journals'. The search results show 6 sources found matching 'Osteoporosis'. The table below lists these sources with their respective CiteScore, SJR, and SNIP metrics, along with their type (Journal).

Source title	CiteScore	SJR	SNIP	Type
Current Osteoporosis Reports	3.77	1.236	1.189	Journal
Osteoporosis International	3.35	1.447	1.486	Journal
Archives of Osteoporosis	2.53	0.838	1.499	Journal
Journal of Osteoporosis Open Access	1.76	0.536	0.727	Journal
International Journal of Osteoporosis and Metabolic Disorders	0.14	0.104	0.034	Journal
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral				Journal

evaluación de publicaciones periódicas⁹. Un ICDS elevado significa que la revista está presente en diferentes fuentes de información de relevancia internacional. En su última actualización, de 2018, la ROMM obtuvo un ICDS de 9,5 puntos, sobre un máximo posible de 11, habiendo aumentado este índice año tras año, ya que en 2016 fue de 9,3 y en 2017 de 9,4¹⁰. En la tabla 1 se recogen algunos ICDS de revistas relacionadas con el metabolismo mineral óseo, para comparación.

El futuro de la ROMM: ¿Hacia dónde vamos? ¿Hay vida más allá de Medline?

El objetivo prioritario del equipo de Dirección y Redacción de la ROMM y de la Junta Directiva de la SEIOMM es su inclusión en la base de datos *Medline*. En los últimos 5 años, hemos solicitado en 2 ocasiones la valoración por parte de su Comité de Expertos, habiendo obtenido en el año 2014 una puntuación de 2,5 y en el año 2017 de 2,7 puntos, siendo necesarios 3 puntos sobre un máximo de 5 para pasar el umbral de corte y ser incluidos. Hemos analizado detenidamente el informe (que fue presentado en la Asamblea de la SEIOMM el pasado mes de octubre) y estamos trabajando en la corrección de todo aquello susceptible de mejorar para volver a intentarlo de nuevo en cuanto sea posible, que será a partir de mayo de 2019. Una de los aspectos en el que hemos trabajado últimamente es en mejorar la página web de la Revista y adaptarla a los formatos de edición exigidos por algunas bases de datos, habiendo realizado profundos cambios en su programa informático.

Otro aspecto que debemos mejorar es el índice H en *Google Académico* y el *Cite Score en Scopus*.

Para ello es necesario que los artículos publicados en la ROMM sean citados en otras revistas, preferentemente en aquellas que estén indexadas en el *Journal of Citation Reports*, es decir, que tengan factor de impacto. Para incentivar a los autores y alcanzar este objetivo, la actual Junta Directiva de la SEIOMM, de acuerdo con el equipo de Dirección y Redacción de la revista ha acordado establecer el premio "Apoyo a la Revista de la SEIOMM" con el patrocinio de Laboratorios Rubió¹¹.

Ahora bien, ¿qué ocurriría si se retrasara unos años la inclusión de la ROMM en *Medline*? Este escenario, aunque no deseable, es posible. Los criterios aplicados por el Comité de Expertos de *Medline* a veces son difíciles de entender y por lo tanto de corregir. En nuestra opinión, la ROMM está incluida ya en múltiples bases de datos y repositorios que garantiza su visibilidad. Por otra parte, también disponemos de un reconocimiento externo con datos objetivos sobre su calidad⁶⁻¹⁰. No obstante, la inclusión en *Medline* no deja de ser uno de nuestros propósitos y nos esforzaremos en alcanzarlo.

Como conclusión, la SEIOMM tiene una Revista de calidad contrastada que en un relativamente corto periodo de tiempo ha logrado tener una amplia difusión (sobre todo en los países de Centro y Sudamérica), pero que precisa de la colaboración e implicación de los investigadores, y de manera muy especial aquellos que son asociados de la SEIOMM, por tratarse de su Revista, que debe materializarse en forma de envío de artículos de calidad y citar los contenidos de la Revista en otras publicaciones científicas con factor de impacto.

Tabla 1. ICDS de algunas revistas en 2017, según estimación del MIAR^{9,10}

Revista	ICDS
<i>Journal of Bone and Mineral Research</i>	11
<i>Bone</i>	11
<i>Calcified Tissue International</i>	11
<i>Osteoporosis International</i>	10,9
<i>Journal of Clinical Densitometry</i>	10,8
<i>Current Osteoporosis Reports</i>	10,7
<i>Archives of Osteoporosis</i>	10,6
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral	9,5
<i>Journal of Osteoporosis</i>	9,4
<i>International Journal of Osteoporosis and Metabolic Disorders</i>	7,5
Endocrinología y Nutrición	4,5

Bibliografía

1. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010;1(1):42-58.
2. Committee on Publication Ethics COPE. Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing. Disponible en: <https://publicationethics.org/resources/guidelines>. Consultado el 23 de marzo de 2018.
3. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Disponible en: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/secciones.php>. Consultado el 20 de marzo de 2018.
4. Directory of Open Access Journals (DOAJ). <https://doaj.org/>. Disponible en: H de Santjoan <https://doaj.org/>. Consultado el 23 de marzo de 2018.
5. Declaración de Sant Joan d'Alacant en defensa del acceso abierto a las publicaciones científicas del grupo de editores de revistas españolas sobre ciencias de la salud (GERECS). *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2018; 10(1):55-7.
6. Ayllón JM, Martín-Martín A, Orduña-Malea E, Delgado López-Cózar E. Índice H de las revistas científicas españolas según Google Scholar Metrics (2010-2014). 2nd edition. EC3 Reports, 13. Granada, 2015.
7. Ayllón JM, Martín-Martín A, Orduña-Malea E, Delgado López-Cózar E. Índice H de las revistas científicas españolas según Google Scholar Metrics (2011-2015). EC3 Reports, 17. Granada, 2016.
8. Índice H. Wikipedia: Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%8Dndice_h. Consultado el 18 de marzo de 2018.
9. MIAR. Sobre el ICDS. Disponible en: <http://miar.ub.edu/about-icds>. Consultado el 18 de marzo de 2018.
10. Matriz de información para el análisis de las revistas. MIAR. Disponible en: <http://miar.ub.edu/issn/1889-836X>. Consultado el 18 de marzo de 2018.
11. Premio Rubió Apoyo a la Revista de la SEIOMM. <http://seiommm.org/premio-rubio-apoyo-la-revista-la-seiommm/>. Consultado el 12 de marzo de 2018.

López Gavilanez E¹, Orces CH², Guerrero Franco K³, Segale Bajaña Á³, Veliz Ortega J³, Bajaña Granja W⁴

1 Servicio de Endocrinología - Hospital Docente Policía Nacional - Guayaquil (Ecuador)

2 Centro Médico de Laredo - Laredo - Texas (Estados Unidos)

3 Servicio de Medicina Interna - Hospital Docente Policía Nacional - Guayaquil (Ecuador)

4 Laboratorio Clínico Interlab - Guayaquil (Ecuador)

Insuficiencia de vitamina D en mujeres postmenopáusicas ecuatorianas con diabetes *mellitus* tipo 2

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000100002>

Correspondencia: Enrique López Gavilanez - Hospital de la Policía Nacional Guayaquil N°2 - Avenida de la Américas, s/n - EC090150 - Guayaquil (Ecuador)

Correo electrónico: enrique_lopezg57@hotmail.com

Fecha de recepción: 21/06/2017

Fecha de aceptación: 17/09/2017

Resumen

Objetivos: Conocer la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en mujeres ecuatorianas postmenopáusicas con diabetes *mellitus* tipo 2, y establecer si existe correlación entre los niveles séricos de vitamina D total, las variables de control metabólico de diabetes, los marcadores de metabolismo óseo y la densidad mineral ósea.

Material y método: Estudio epidemiológico descriptivo y de diseño transversal, realizado entre enero de 2012 a noviembre de 2015, en 124 mujeres postmenopáusicas, 96 de ellas con diabetes *mellitus* tipo 2 y las 28 restantes como controles sin diabetes. Se les midieron los niveles séricos de vitamina D, hemoglobina glucosilada, el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR (*Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance Index*), hormona paratiroidea, calcio iónico, osteocalcina, deoxipiridinolina urinaria y la densidad mineral ósea. Se excluyeron las pacientes premenopáusicas, aquellas que padecían nefropatía, diabetes tipo 1 u osteoporosis secundaria, y las que recibieron tratamientos que afectan el metabolismo óseo. Separamos las pacientes con diabetes en 2 grupos: uno, pacientes con suficiencia de vitamina D (>30 ng/mL) y el otro, pacientes con insuficiencia de vitamina D (<30 ng/mL). Este último grupo se dividió a su vez en un subgrupo con insuficiencia (<30 ng/mL), otro con deficiencia (<20 ng/mL) y un tercero con deficiencia severa (<10 ng/mL). Se realizó un análisis de correlación lineal entre vitamina D y todas las variables.

Resultados: Encontramos una reducción significativa en los niveles séricos de vitamina D en las pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 comparados con los controles ($p < 0,034$). El grupo de pacientes con diabetes *mellitus* tuvo las siguientes características: edad, 66 (13) años; índice de masa corporal, 28,5 (6,5); vitamina D, 20,9 (8,2) ng/mL; y hormona paratiroidea, 34 (21) pg/mL; el 12,5% tenía suficiencia y el 87,5% insuficiencia de vitamina D; entre estas, 44 tenían insuficiencia, 36 deficiencia y 4 deficiencia severa. Existe una correlación significativa entre la vitamina D, la edad ($p = 0,036$) y la densidad ósea lumbar ($p = 0,031$). No encontramos correlación entre la vitamina D y las variables de control metabólico de diabetes.

Conclusiones: Encontramos una elevada prevalencia de insuficiencia de vitamina D en las mujeres ecuatorianas postmenopáusicas con diabetes *mellitus* tipo 2.

Palabras clave: diabetes, hipovitaminosis D, paratiroidea, densitometría, postmenopausia, prevalencia.

Vitamin D deficiency in postmenopausal Ecuadorian women with diabetes mellitus type 2

Summary

Objectives: To know the prevalence of vitamin D insufficiency in Ecuadorian postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus, and to investigate the correlation between serum levels of vitamin D, variables of metabolic control of type 2 diabetes mellitus, markers of bone metabolism and bone mineral density.

Design, materials and methods: Epidemiological study descriptive and cross-sectional design, carried out between January 2012 November 2015. In 124 postmenopausal women, 96 with type 2 diabetes mellitus and 28 without diabetes, we measured serum levels of vitamin D, glycosylated hemoglobin, HOMA-IR, parathyroid hormone, ionic calcium, osteocalcin, urinary deoxypyridinoline and bone density. Premenopausal women, kidney disease, type 1 diabetes, secondary osteoporosis, and those who received treatments that affect bone metabolism, were excluded.

We separate patients with type 2 diabetes mellitus in 2 groups: group sufficiency vitamin D (>30 ng/mL) and group insufficiency vitamin D (<30 ng/mL). The latter group was subdivided into insufficiency (<30 ng/mL), deficiency (<20 ng/mL) and severe deficiency (<10 ng/mL). An analysis of linear correlation between vitamin D and all variables was performed.

Results: We found a significant reduction in serum levels of vitamin D in patients with type 2 diabetes mellitus compared with the controls ($p<0,034$). The group of patients with diabetes mellitus had the following characteristics: age, 66 (13) years; body mass index, 28.5 (6.5); vitamin D, 20.9 (8.2) ng/mL; and parathyroid hormone, 34 (21) pg/mL; 12.5% had sufficiency and 87.5% insufficiency of vitamin D; among these, 44 had insufficiency, 36 deficiency and 4 severe deficiency. There is a significant correlation between VD, age ($p=0,036$) and lumbar bone density ($p=0,031$). We found no correlation between vitamin D and the variables of metabolic control of diabetes.

Conclusions: We found a high prevalence of vitamin D insufficiency in the Ecuadorian postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes, hypovitaminosis D, parathyroid, densitometry, postmenopausal, prevalence..

Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) es una pandemia a nivel mundial. La *International Diabetes Federation* (IDF) predice que la cifra actual de 415 millones de pacientes afectados con diabetes aumentará a 642 millones para el año 2040¹. En Ecuador, la prevalencia de DMT2 en la población ajustada por edad es 9,2%, según la estimación de la IDF en 2015¹.

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con un grupo amplio de problemas de salud, incluyendo varios tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes o metabólicas, como la diabetes *mellitus* tipo 1 y DMT2².

Estudios actuales confirman que la prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población general mundial en realidad es tan alta como entre un 50 y un 80%³, ocurriendo incluso en países ubicados en zonas geográficas en los cuales la exposición a la luz solar ocurre durante todo el año.

Aunque se ha descrito la alta prevalencia de hipovitaminosis D como un serio problema de salud pública en los países de América Latina y el Caribe, no se conoce la dimensión exacta del problema, debido a la escasa información en la población general⁴.

En estudios previos se ha reportado una tasa elevada de deficiencia de vitamina D en la población general⁵; sin embargo, en pocos se ha informado del estado de la vitamina D en los pacientes con DMT2. La prevalencia de deficiencia de vitamina D o insuficiencia en los pacientes con DMT2 varía del 70 al 90%⁶⁻⁸, dependiendo del umbral utilizado para definir la deficiencia o insuficiencia de vitamina D.

En Ecuador se ha descrito recientemente el estado de los niveles séricos de vitamina D en la población general⁹, pero no en los pacientes con DMT2. Este estudio se realizó para conocer la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en mujeres postmenopáusicas ecuatorianas con DMT2, e investigar si existe correlación entre los niveles séricos de vitamina D, los marcadores de metabolismo óseo, la densidad ósea y las variables de control metabólico de DMT2.

Material y métodos

Población y diseño del estudio: Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo y de diseño transversal, para determinar la prevalencia de hipovitaminosis D, durante el periodo comprendido entre enero 2012 a noviembre 2015, en el Hospital Docente de la Policía Nacional Guayaquil N° 2 (HDPN-G2).

La ciudad de Guayaquil, situada en el litoral del océano Pacífico 2°11'00"S, con un área de 345 km², es la ciudad más poblada de Ecuador y según los datos del último Censo de Población y Vivienda, del año 2010, proporcionados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Ecuador (INEC), representa el 16% de la población total del país¹⁰.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HDPN-G2. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

El estudio incluyó 2 grupos de pacientes mujeres postmenopáusicas residentes en la ciudad de Guayaquil: uno, de aquellas que asistieron para revisión de su DMT2 en el consultorio de Endocrinología;

y otro, de las que asistieron para revisión de rutina por problemas médicos no relacionados con diabetes en el consultorio de Medicina Interna del HDPN-G2 (grupo control: No DMT2). Medimos en 96 mujeres postmenopáusicas con diabetes *mellitus* tipo 2 y en 28 pacientes controles sin DM2 los niveles séricos de 25(OH) vitamina D total (incluyendo D3+D2), hemoglobina glucosilada (HbA1c), hormona paratiroidea (PTH), calcio iónico, osteocalcina, y de deoxipiridinolina en orina. También medimos en suero la bioquímica básica: creatinina, hemograma completo, glucemia en ayunas, enzimas hepáticas, lípidos séricos, y proteinograma.

Se excluyeron las pacientes premenopáusicas, con antecedentes de cetoacidosis, diabetes *mellitus* tipo 1 y nefropatía, y las que recibieron medicamentos que afectan el metabolismo óseo (bifosfonatos, estrógenos, calcio, esteroides anabólicos u otras hormonas masculinas o femeninas).

Diagnóstico de diabetes tipo 2

Seguimos los criterios internacionales¹¹ para el diagnóstico de DMT2, y se consideró que la enfermedad estaba presente si se cumplía al menos uno de los siguientes criterios: (1) GPA (glucemia plasmática en ayunas) ≥ 126 mg/dL; (2) HbA1c $\geq 6,5\%$. Los pacientes con DMT2, recibían diversas combinaciones de tratamientos para su control metabólico: metformina, insulina, inhibidores de DPP4, y dieta. La duración de la DMT2 se estableció a partir de las fechas registradas en la historia clínica y/o por autorreferencia del paciente.

Clasificación de los niveles de vitamina D

Se define como valores normales de vitamina D en suero aquellos de 30 a 76 ng/mL². Separamos a las pacientes en 2 grupos según el nivel sérico de vitamina D: grupo de suficiencia (≥ 30 ng/mL) y grupo de insuficiencia (< 30 ng/mL)⁵.

Este último grupo se dividió en 3 subgrupos: insuficiencia (< 30 ng/mL), deficiencia (< 20 ng/mL) y deficiencia severa (< 10 ng/mL)⁶.

El calcio iónico sérico se midió después de 12 horas de ayuno y sin uso de torniquete, en condiciones de anaerobiosis, por medición directa con electrodo ion selectivo (equipo NOVA-8), con valores de referencia 4,5-5,6 mg/dL.

La PTH sérica (molécula intacta) se midió con equipo SIEMENS Immulite 2000 (ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida de dos sitios marcado con enzima), cuyos valor de referencia son 12-72 pg/mL; el desempeño de precisión intraensayo presenta un coeficiente de variación de 5,7, 4 y 4,2% para concentraciones de 72, 258 y 662 pg/mL, respectivamente, y un coeficiente de variación interensayo de 6,3 y 8,8% para concentraciones de 54 y 387 pg/mL, respectivamente. El límite de detección es de 3,0 pg/mL y una linealidad hasta 500.000 pg/mL sin efecto Hook.

El nivel sérico de la 25(OH) vitamina D total (D3+D2), se midió por quimioluminiscencia, con valores de referencia 30-70 ng/mL (equipo Centauro; ensayo competitivo de 1 paso con anticuerpo marcado con anti-fluoroceína); el desempe-

ño de precisión total presenta un coeficiente de variación de 11,1, 9,6, 9,8, 8,2, 7,8, 4,8% para concentraciones de 11,7, 18,0, 32,4, 49,9, 55,8, 132,1 ng/mL respectivamente, un límite de detección de 3,2 ng/mL y una linealidad hasta 150 ng/mL. La integridad de la función renal se documentó en todos los casos midiendo los niveles séricos de creatinina sérica y calculando la depuración de creatinina endógena expresada en ml/mn (fórmula corregida para edad, sexo, peso y creatinina sérica): $[(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso (kg)}] / [(72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)})]$; y en mujeres \times factor de corrección 0,85].

La hemoglobina glucosilada en sangre total con EDTA se midió por cromatografía de alta resolución-HPLC (valor diagnóstico, $> 6,5\%$). La osteocalcina, por electroquimioluminiscencia, equipo ROCHE MODULAR E-170 (valores de referencia para mujeres postmenopáusicas: 20-48 ng/mL). La deoxipiridinolina (DPD) en orina, por quimioluminiscencia, cuyo desempeño de precisión total presenta un coeficiente de variación de 12,0, 11,0, 7,1, 6,3 y 4,3% para concentraciones de 25, 32, 78, 120 y 275 nM, respectivamente (valores de referencia: 3-7,4 nM DPD/mM creatinina).

Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (L2-L4) y cuello de fémur por absorciometría de energía dual con rayos X (DXA: Hologic Discovery), y los datos se expresaron como unidades de T-score. Al no disponer de valores de referencia para la población ecuatoriana, se usaron los valores de referencia norteamericanos de la NHANES.

Análisis de los datos

Los datos de las variables demográficas y bioquímicas se expresan como mediana y rango intercuartil. Para comparar las características clínicas y bioquímicas entre grupos se usó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Se realizó un análisis de correlación lineal (coeficiente de Spearman) entre vitamina D y todas las demás variables. Se consideró que existe significación estadística con valores de $p < 0,05$. La prevalencia de hipovitaminosis D se calculó como el número de casos existentes dividido por el total de la población cribada y expresado como una proporción de cada 100 adultos. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el soporte informático Epidat versión 4.2; y el cálculo de los intervalos de confianza del coeficiente de correlación de Spearman se realizó con el programa informático Stata versión 14.2 (2016).

Resultados

Datos demográficos de casos y controles

No hubo diferencias entre ambos grupos (DMT2 vs. no DMT2) en cuanto a la edad, el índice de masa corporal (IMC), la PTH intacta, la osteocalcina, la deoxipiridinolina urinaria, y la DMO en región lumbar o fémur. Los grupos sí difirieron significativamente en cuanto a las variables de control metabólico: el índice HOMA-IR (*Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance Index*) ($p = 0,002$), y la hemoglobina glucosilada ($p < 0,001$). Los niveles séricos de vitamina D eran significativamente inferiores ($p < 0,034$) en el grupo con DMT2.

Los datos demográficos y características de los casos y controles se presentan en la tabla 1.

Severidad y extensión de la deficiencia de vitamina D

En el grupo con DMT2 encontramos una reducción significativa en los niveles séricos de vitamina D: el 12,5% (IC 95%=5,3-19,6) de los casos tenía suficiencia de vitamina D (n=12) y el 87,5% (IC 95%=80,3-94,6) tenía insuficiencia de vitamina D (n=84), de los cuales el 52% (IC 95%=51,1-63,6) (n=44) tenía insufi-

ciencia; el 42% (IC 95%=31,7-54) (n=36), deficiencia moderada y el 4,8% (IC 95%=1,3-11,7) (n=4) deficiencia severa. En el grupo no DMT2, el 67,8% (IC 95%=48,8-87) (n=19) tenía suficiencia de vitamina D y el 33% (IC 95%=13-51) (n=9) tenía insuficiencia de vitamina D. En la figura 1 se presenta la distribución de frecuencia de los niveles de vitamina D en mujeres postmenopáusicas con DM2.

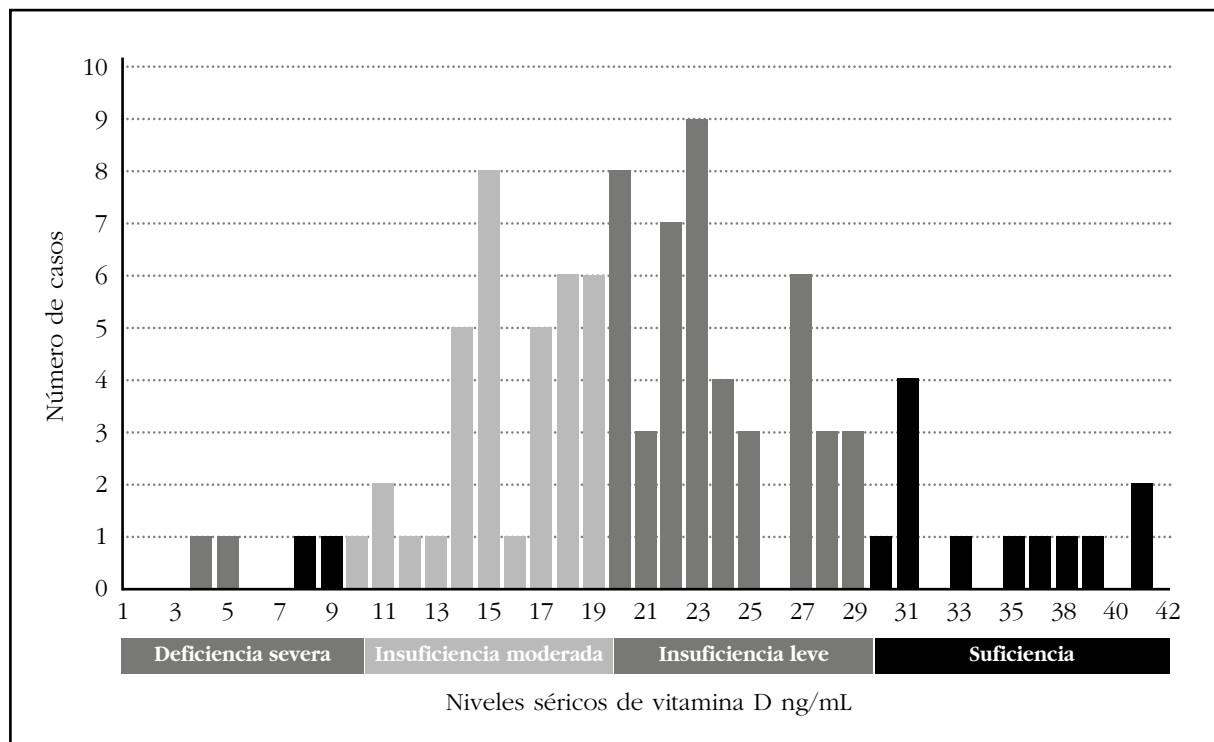
No había diferencias en el grupo DMT2 entre los subgrupos de pacientes con suficiencia y el de

Tabla 1. Datos demográficos y características de los 2 grupos de estudio

	DMT2 n=96	No DMT2 n=28	p
Edad (años)	66 (13)	65 (15,5)	0,569
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,5 (6,5)	28,4 (1,8)	0,909
HOMA-IR	4,22 (5,7)	3 (2,3)	0,002*
Hemoglobina glucosilada (%)	6,4 (2,2)	5,8 (0,6)	0,0001*
Vitamina D (ng/mL)	20,9 (8,1)	25,18 (12,3)	0,034*
PTH intacta (pg/mL)	34 (21,5)	36 (30,7)	0,445
Calcio iónico (mg/dL)	4,9 (0,32)	4,91 (0,21)	0,792
Osteocalcina (ng/mL)	15,34 (10,26)	15,34 (10,3)	0,171
Deoxipiridinolina (nM DPD/mM Cr)	6,5 (2,7)	5,5 (3,07)	0,28
DMO columna lumbar (T-score)	-1,5 (2,2)	-1,4 (1,8)	0,971
DMO cuello de fémur (T-score)	-1,5 (1,5)	-1,4 (2,2)	0,692

*p<0,05 (Prueba de rangos con signos de Wilcoxon). Los datos se expresan como medianas y rango intercuartil. DMT2: diabetes *mellitus* tipo 2; HOMA-IR: *Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance Index*; PTH: hormona paratiroidea; DMO: densidad mineral ósea.

Figura 1. Distribución de frecuencias del nivel de vitamina D en mujeres postmenopáusicas con DMT2



pacientes con insuficiencia de vitamina D en cuanto a la edad, el IMC, la HbA1c, la PTH, el calcio iónico, la osteocalcina, la deoxipiridinolina urinaria, ni la densidad mineral ósea. El subgrupo con insuficiencia de vitamina D tenían un HOMA-IR más alto que aquel con suficiencia, aunque no alcanzó significación estadística ($p=0,093$). En la tabla 2 se presentan los datos demográficos, variables metabólicas, densidad ósea y estado de la vitamina D en los pacientes con DMT2.

Correlación entre vitamina D, marcadores de metabolismo óseo y variables de control metabólico de DMT2

Encontramos una correlación leve pero significativa entre la vitamina D y la edad ($r=-0,21$; $p=0,03$), pero no con IMC y las variables de control metabólico de la DMT2 (hemoglobina glucosilada, índice HOMA-IR), ni con los marcadores de remodelado óseo (PTH, calcio iónico, osteocalcina, deoxipiridinolina). Existe una correlación leve ($r=0,22$) pero significativa entre vitamina D y la densidad ósea en región lumbar ($p=0,03$), pero no con la DMO en cuello femoral. La tabla 3, presenta los coeficientes de correlación entre vitamina D, marcadores de metabolismo óseo y variables de control metabólico de DM2.

Tabla 2. Datos demográficos, variables metabólicas, densidad ósea y estado de la vitamina D en los pacientes con DMT2

	Suficiencia VD (n=12)	Insuficiencia VD (n=84)	p
Edad (años)	61 (22,5)	66 (11,5)	0,272
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26,97 (10,7)	28,69 (5,8)	0,720
HOMA-IR	3,26 (6,7)	4,28 (5,1)	0,093
Hemoglobina glucosilada (%)	7,25 (3,5)	6,4 (2,3)	0,284
Vitamina D (ng/mL)	34,59 (7,1)	20,23 (7,4)	0,002*
PTH intacta (pg/mL)	34,5 (20,5)	34 (23)	0,583
Calcio iónico (mg/dL)	4,98 (0,25)	4,9 (0,32)	0,410
Osteocalcina (ng/mL)	13,99 (10,7)	15,3 (10,3)	0,480
Deoxipiridinolina (nM DPD/mM Cr)	6,35 (4,02)	6,56 (2,67)	0,646
DMO columna lumbar (T-score)	-1,40 (2,8)	-1,50 (2,23)	0,724
DMO cuello de fémur (T-score)	-1,00 (2,85)	-1,50 (1,40)	0,875

* $p<0,05$ (Prueba de rangos con signos de Wilcoxon). Los datos se expresan como mediana y rango intercuartil. DMT2: diabetes mellitus tipo 2; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance Index; PTH: hormona paratiroidea; DMO: densidad mineral ósea.

Tabla 3. Correlación entre vitamina D, marcadores de metabolismo óseo y variables de control metabólico de DM2

	r	IC 95%	p
Edad (años)	-0,215	-0,4 a -0,015	0,036*
Índice de masa corporal (kg/m ²)	-0,113	-0,313 a 0,098	0,294
HOMA-IR	0,097	-0,124 a 0,309	0,388
Hemoglobina glucosilada (%)	-0,024	-0,245 a 0,200	0,838
Calcio iónico	-0,042	-0,245 a 0,156	0,654
PTH intacta (pg/mL)	0,18	-0,021 a 0,368	0,079
Osteocalcina (ng/mL)	-0,052	-0,25 a 0,15	0,617
Deoxipiridinolina (nM DPD/mM Cr)	-0,149	-0,353 a 0,069	0,179
DMO columna lumbar (T-score)	0,221	0,021 a 0,404	0,031*
DMO cuello de fémur (T-score)	0,155	-0,047 a 0,345	0,131

* $p<0,05$; r: coeficiente de Correlación de Spearman; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance Index; PTH: hormona paratiroidea; DMO: densidad mineral ósea.

Discusión

La alta incidencia de DMT2 a nivel mundial¹ y las evidencias acumuladas sobre el estado de la vitamina D en diferentes condiciones², hacen de suma importancia conocer la relación entre la vitamina D y la diabetes *mellitus*.

Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado en América Latina, en el que se establece la prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres postmenopáusicas con DMT2.

La hipovitaminosis D parece ser un fenómeno prevalente en las poblaciones de todo el mundo, en el que influyen el tipo de etnia, el sexo, el índice de masa corporal, la vestimenta tradicional, la nutrición, el consumo de suplementos vitamínicos, y el nivel de urbanización⁵.

La mayoría de la información epidemiológica sobre la hipovitaminosis D en la población mundial procede de estudios en Europa, Oriente medio, India, y Asia^{3,5}, siendo escasos los estudios en nuestra región¹⁹.

Elegir el punto de corte para definir la deficiencia de vitamina D en la población sigue siendo un tema controvertido; algunos consideran niveles >30 ng/mL para definir la suficiencia, mientras que otros consideran adecuados niveles de 20 ng/mL. Según la definición de la *Endocrine Society* (EE.UU.), se considera como deficiencia los valores de vitamina D menores de 20 ng/mL, e insuficiencia los valores entre 21 a 29 ng/mL². Según estos punto de corte, se estima que de un 20 al 100% de los hombres y mujeres ancianos tienen deficiencia de vitamina D en Estados Unidos, Canadá y Europa¹³.

En 3 estudios realizados en América Latina se escogió un punto de corte de <20 ng/mL¹⁴⁻¹⁶; y en otro <20 y <30 ng/mL para deficiencia e insuficiencia, respectivamente⁹.

Con un punto de corte <20 ng/mL, la prevalencia de deficiencia de vitamina D registrada entre las mujeres en Santiago de Chile es del 60%¹⁴. En Argentina, la prevalencia de deficiencia de vitamina D varía de 73% en las ciudades del Sur a 50% en las ciudades del Norte¹⁵, y en Brasil es del 17%, mucho menor que en las series anteriores¹⁶.

En Ecuador, un estudio reciente⁹ realizado en la población adulta mayor ha descrito una prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D del 68 y el 22%, respectivamente. A pesar de la abundante luz natural durante todo el año, esta condición varía considerablemente entre las diferentes regiones y zonas de nuestro país, siendo más frecuente en mujeres mayores, los habitantes de la región andina y en la raza indígena⁹.

La prevalencia de deficiencia o insuficiencia de vitamina D en los pacientes con DMT2 también depende del umbral utilizado para definirla. En nuestro estudio, la insuficiencia de vitamina D fue definida como un nivel de vitamina D <30 ng/mL, que está de acuerdo con la recomendación de la *International Osteoporosis Foundation*^{5,17}.

En general, la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con DMT2 reportada en series internacionales es elevada. En un estudio previamente publicado, el 74,6% de los pacientes con DMT2

tenían hipovitaminosis D⁸. En otro, la prevalencia (punto de corte <20 ng/mL) fue más frecuente en diabéticos en comparación con los controles (83% vs. 70%; $p=0,07$)⁷, y en otro más reciente, la prevalencia fue mayor en pacientes diabéticos que en los sujetos control (90% vs. 83%; $p<0,01$)¹⁸. En América Latina no se dispone de datos sobre hipovitaminosis D en los pacientes con DMT2.

Los resultados del presente estudio son similares a los de estudios recientes en poblaciones no latinoamericanas, que demostraron una alta prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes con DMT2^{6,19-21}.

No está claro si la deficiencia de vitamina D y el control glucémico deficiente están causalmente relacionados o representan dos características independientes de la DMT2. Estudios previos han reportado resultados no concluyentes con respecto a la asociación entre el estado de vitamina D y la HbA1c²². En nuestro estudio, las mujeres deficientes de vitamina D tenían niveles más bajos de HbA1c comparados con las que tenían suficiencia, aunque esto no alcanzó significación estadística. Lo que añade a la evidencia que el estado de la vitamina D no está asociado con la variable de control metabólico HbA1c.

Se ha descrito una asociación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y el IMC >30 , y por lo tanto, la obesidad estaría asociada con la deficiencia de vitamina D²³. En mujeres postmenopáusicas con DMT2, también se considera la obesidad como un factor de riesgo para sufrir insuficiencia de vitamina D²⁰. Sin embargo, nuestros datos no confirman informes anteriores de una asociación negativa entre vitamina D e IMC. Por el contrario, en nuestra muestra los casos y los controles no eran diferentes en su IMC, aunque ambos grupos tenían sobrepeso.

El principal hallazgo de este estudio transversal es la alta prevalencia (85,7%) de insuficiencia de vitamina D (<30 ng/mL) en los pacientes con DMT2, con un nivel promedio de vitamina D de 22 ng/mL. Sin embargo, este valor es superior al promedio de vitamina D reportado para los pacientes con diabetes y obesidad en otras series de África y Asia (16 a 17 ng/mL)^{24,25} y similar a una muestra de pacientes en Estados Unidos (23 ng/mL)²⁶.

En el Ecuador no existe una separación definida de las 4 estaciones como ocurre en los hemisferios Norte y Sur. La ciudad de Guayaquil, en donde se realizó este estudio, está situada en la costa litoral del pacífico (2°11'00" S), y sus habitantes gozan de cielos descubiertos, clima cálido y luz solar durante todos los meses del año, sus prendas de vestir son ligeras y dejan al descubierto gran parte de su piel.

Los resultados de este estudio contradicen la suposición que una abundante exposición a la luz solar durante todo el año, reducen el riesgo de hipovitaminosis D. La discrepancia entre nuestros resultados y los resultados en otros grupos étnicos puede reflejar diferencias raciales, factores de estilo de vida (inactividad física, limitada exposición al sol) y/o la ingesta insuficiente de vitamina D, o todos.

La deficiencia de vitamina D está relacionada con un mayor riesgo de fractura²⁷, y se asocia con dolor muscular difuso, debilidad muscular y aumento del riesgo de caídas^{28,29}. Sin embargo, a pesar del incremento del riesgo de fractura, la densidad mineral ósea es generalmente mayor en los pacientes con DMT2³⁰. En nuestro estudio no investigamos la prevalencia de fracturas por fragilidad, por lo que no podemos confirmar estas evidencias.

Estudios previos indican que incluso una leve reducción en el nivel sérico de vitamina D se puede asociar con hiperparatiroidismo secundario, un aumento del remodelado y una pérdida acelerada del hueso, que aumentan el riesgo de fracturas óseas³¹. En el presente estudio, los niveles de PTH intacta y calcio iónico estaban dentro del rango normal, por lo que nuestros resultados no confirman la asociación entre vitamina D, PTH y calcio que se ha descrito en la literatura.

Existen algunas fortalezas y limitaciones relacionadas con el presente estudio. Si bien la muestra de población fue relativamente pequeña, pudimos compararla con un grupo control, lo que permite establecer inferencias con la población general.

El presente estudio no proporciona datos que puedan explicar la mayor prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes con DMT2.

Está bien establecido que los niveles de vitamina D varían con la actividad diaria y nivel de ejercicio; en el presente estudio no consideramos estas variables, y aunque en nuestro país solo tenemos en el año una estación seca y otra de lluvias, desconocemos si en nuestra población las variables medidas se modifican con la época del año.

La prevalencia de hipovitaminosis D en la población general ha sido sobreestimada debido al uso indebido de un alto punto de corte de vitamina D. La latitud geográfica con una gran cantidad de exposición de luz del sol o el consumo bajo de calcio⁹, que generalmente ocurre en Ecuador, sin duda afectará el punto de corte para el desarrollo de la deficiencia de vitamina D. En este sentido, el punto de corte escogido para definir la insuficiencia de vitamina D puede no ser el adecuado para nuestra población mayoritariamente mestiza, puesto que se ha utilizado el de poblaciones predominantemente caucásicas, entre las que estos valores varían ampliamente incluso de región a región¹².

Teniendo en cuenta que en esta muestra el promedio de vitamina D estaba muy cerca de 20 ng/mL, se necesitan más estudios para evaluar lo adecuado de los puntos de corte de vitamina D escogidos en las mujeres ecuatorianas con DMT2. En este estudio, un punto de corte inferior de normalidad de vitamina D sin duda habría dado lugar a una prevalencia mucho menor de hipovitaminosis D.

A pesar de estas limitaciones, el presente estudio es el primero en dar a conocer la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D entre mujeres postmenopáusicas ecuatorianas con DMT2, y nos

permite inferir que esta prevalencia es mayor en los pacientes con DMT2 que en la población sin DMT2.

En conclusión, nuestro estudio encontró que la deficiencia de vitamina D fue significativamente más frecuente entre mujeres postmenopáusicas ecuatorianas con DMT2 comparadas con aquellas controles sin DMT2.

Nuestros datos indican que la disponibilidad de abundante luz del sol no es suficiente para la prevención de la deficiencia de vitamina D, y nos advierte del riesgo de hipovitaminosis D en la población diabética, independientemente de la ubicación geográfica.

La alta prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres postmenopáusicas con DMT2 destaca la necesidad de estudios prospectivos para evaluar el impacto de la suplementación de vitamina D en el metabolismo de la glucosa. Estudios adicionales deben aclarar la relación entre hipovitaminosis D y osteoporosis en los pacientes con DMT2.

Los resultados de nuestro estudio pueden ayudar a las autoridades de salud pública del país a implementar políticas de administración de suplementos de vitamina D, especialmente entre la población en situación de riesgo para esta condición.

Financiación: Este trabajo no ha recibido ningún auspicio por organizaciones públicas, privadas ni persona alguna.

Conflicto de intereses: No existen conflicto de intereses financieros o personales con otras personas u organizaciones que pudieran influenciar la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. <http://www.diabetesatlas.org/>. acceso 20 abril 2017.
2. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;1364:248-54.
3. Gind, AA, Liu M. C, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):626-32.
4. Brito A, Cori H, Olivares M, Fernanda Mujica M, Cediel G, López de Romaña D. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull*. 2013;34(1):52-64.
5. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807-20.
6. Mori H, Okada Y, Tanaka Y. Incidence of vitamin D deficiency and its relevance to bone metabolism in Japanese postmenopausal women with type 2 diabetes *mellitus*. *Intern Med*. 2015;54:1599-04.
7. Tahrani AA, Ball A, Shepherd L, Rahim A, Jones AF, Bates A. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes *mellitus* in the UK. *Int J Clin Pract*. 2010;64(3):351-5.
8. Miñambres I, Sánchez-Quesada JL, Vinagre I, Sánchez-Hernández J, Urgell E, de Leiva A, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes: relation with features of the metabolic syndrome and glycemic control. *Endocr Res*. 2014;40(3):160-5.

9. Orces C. Vitamin D status among older adults residing in the Littoral and Andes Mountains in Ecuador. *Scientific World Journal*. 2015;2015:545297. doi: 10.1155/2015/545297. Epub 2015 Aug 2.
10. <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/censo-de-poblacion-y-vivienda/>. Acceso: 17 enero/2017.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care*. 2012;35(Suppl 1): S64-S71.
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
13. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med*. 2006;260:245-54.
14. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 1):455-61.
15. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(2):337-42.
16. Arantes HP, Kulak CA, Fernandes CE, Zerbin C, Bandeira F, Barbosa IC, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. *Osteoporos Int*. 2013;24(10):2707-12.
17. <https://www.iofbonehealth.org/vitamin-d-deficiency-and-insufficiency>. Acceso: 17 enero 2017.
18. Muscogiuri G, Nuzzo V, Gatti A, Zuccoli A, Savastano S, Di Somma C, et al. Hypovitaminosis D: a novel risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetes? *Endocrine*. 2016;51(2):268-73.
19. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care*. 2001;24:1496.
20. Raška I Jr, Rašková M, Zikán V, Škrha J. high prevalence of hypovitaminosis D in postmenopausal women with type 2 diabetes *mellitus*. *Prague Medical Report*. 2016;117(1):5-17.
21. Zhang FF, Al Hooti S, Al Zenki S, Alomirah H, Jamil KM, Rao A, et al. Vitamin D deficiency is associated with high prevalence of diabetes in Kuwaiti adults: results from a national survey. *BMC Public Health*. 2016;16:100.
22. Al-Timimi DJ, Ali AF. Serum 25(OH) D in diabetes *mellitus* type 2: relation to glycaemic control. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(12):2686-8.
23. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham heart study. *Diabetes*. 2010;59(1):242-8.
24. Alhumaidi M, Agha A, Dewish M. Vitamin D deficiency in patients with type-2 diabetes *mellitus* in southern region of Saudi Arabia. *Maedica (Buchar)*. 2013;8(3):231-6.
25. Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes *mellitus*: association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J*. 2006;53:503-10.
26. Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B₁₂ levels in patients with type 2 diabetes *mellitus*. *Endocr Pract*. 2012;18(2):179-84.
27. Holvik K, Ahmed LA, Forsmo S, Gjesdal CG, Grimnes G, Samuelsen SO, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict hip fracture in the elderly: a NOREPOS study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3341-50.
28. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1463-70.
29. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291(16):1999-06.
30. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007;18(4):427-44.
31. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2001;16:1408-15.

Batún-Garrido JAJ¹, Salas-Magaña M²

1 Servicio Medicina Interna - Centro Médico ISSET (Instituto de Seguridad Social del Estado de Tabasco) - Villahermosa - Tabasco (México)

2 Departamento de Ciencias Biomédicas - Universidad Juárez Autónoma de Tabasco - Villahermosa - Tabasco (México)

Relación entre la presencia de anemia y el riesgo de osteoporosis en mujeres con artritis reumatoide

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000100003>

Correspondencia: José Antonio de Jesús Batún-Garrido - Centro de Especialidades Médicas ISSET - Calle Paseo de la Ceiba s/n - 86100 Villahermosa - Tabasco (México)

Correo electrónico: antonio_bg1986@hotmail.com

Fecha de recepción: 17/05/2017

Fecha de aceptación: 14/11/2017

Resumen

Introducción: Los pacientes con artritis reumatoide presentan mayor prevalencia de osteoporosis, en parte por el uso de glucocorticoides; sin embargo, existen otros factores causales.

Material y métodos: Se estudiaron 122 mujeres con el diagnóstico de artritis reumatoide. Se determinaron las concentraciones séricas de hemoglobina y se realizó densitometría ósea por medio de absorciometría de rayos X de energía dual. Se utilizó un modelo de regresión logística multivariante para determinar la asociación de las variables estudiadas.

Resultados: El 32,8% de las mujeres estudiadas presentó hemoglobina <12 g/dL. La media de la T-score en columna lumbar fue $-1,8 \pm 1,5$; el 36,9% presentó una masa ósea baja, el 32,8% criterio de osteoporosis y el 30,3% T-score normal. La media de la T-score de fémur fue $-0,6 \pm 1,4$; el 63,9% fue con valor normal, el 23,8%, presentó masa ósea baja y el 12,3% criterio de osteoporosis. Se encontró relación entre hemoglobina ≥ 12 g/dL y una densidad mineral ósea (DMO) de fémur normal ($p=0,003$), y entre una hemoglobina <12 g/dL y DMO de fémur con osteoporosis ($p<0,000$). Existió una asociación independiente entre la osteoporosis y el índice de masa corporal <30 kg/m² (OR=4,1; IC 95%: 1,4-11,4; $p=0,009$) y la presencia de anemia (OR=8,9; IC 95%: 3,7-22,4; $p=0,001$).

Conclusiones: En nuestro trabajo se observa una asociación entre la anemia y la baja densidad mineral ósea en mujeres con AR principalmente en la región femoral, lo que hace importante el manejo adecuado y oportuno de la anemia en estas pacientes.

Palabras clave: anemia, osteoporosis, artritis reumatoide.

Relationship between the presence of anemia and the risk of osteoporosis in women with rheumatoid arthritis

Summary

Introduction: Patients with rheumatoid arthritis present a high prevalence of osteoporosis, partly due to the use of glucocorticoids. However, there are other causal factors.

Material and methods: 122 women diagnosed with rheumatoid arthritis were studied. Serum hemoglobin concentrations were determined and bone densitometry carried out by dual energy X-ray absorptiometry. A multivariate logistic regression model was used to determine the association of the variables studied.

Results: 32.8% of the women studied presented hemoglobin <12 g/dL. The mean T-score in the lumbar spine was -1.8 ± 1.5 ; 36.9% had a low bone mass, 32.8% osteoporosis criteria and 30.3% normal T-score. The mean of the femur T-score was -0.6 ± 1.4 ; 63.9% was normal value, 23.8% presented low bone mass and 12.3% criterion of osteoporosis. Hemoglobin ≥ 12 g/dL and a bone mineral density (BMD) of the normal femur ($p=0.003$), and between hemoglobin <12 g/dL and BMD of femur with osteoporosis ($p<0.000$). There was an independent association between osteoporosis and body mass index <30 kg/m² (OR=4.1, 95% CI: 1.4-11.4, $p=0.009$) and the presence of anemia (OR=8.9, 95% CI: 3.7-22.4, $p=0.001$).

Conclusions: In our study, we observed an association between anemia and low bone mineral density in women with RA mainly in the region femoral, which indicates that adequate and timely management of anemia is important in these patients.

Key words: anemia, osteoporosis, rheumatoid arthritis.

Introducción

Los pacientes con artritis reumatoide (AR), pueden presentar anemia asociada a la enfermedad crónica, la cual suele ser normocítica, normocrómica o, menos frecuentemente, microcítica, arregenerativa con niveles séricos de transferrina normales¹. En ausencia de tratamiento efectivo la anemia es muy prevalente oscilando entre el 30 y el 70% según las diferentes series².

Entre los mecanismos involucrados en el desarrollo de anemia se encuentra el acortamiento de la vida útil de los eritrocitos, la eritropoyesis inadecuada, anomalías en el metabolismo de hierro, así como el efecto de citocinas inflamatorias, con la interleucina-6 ejerciendo efectos sobre la hepcidina, la cual es una hormona que desempeña un papel importante en el desarrollo de anemia en pacientes con AR, ya que al disminuir los valores de hierro, regula el transporte de hierro a través de las membranas e inhibe su absorción intestinal y la liberación de los macrófagos y hepatocitos¹.

Los pacientes con AR suelen presentar mayor riesgo de desarrollar osteoporosis que la población en general, aumentando el riesgo de fracturas y la morbilidad. La incidencia suele ser de alrededor del 12-20% en la cadera y columna vertebral³.

La osteoporosis en los pacientes con AR puede deberse a la inflamación crónica, a la activación e inhibición de la función celular ósea, la modificación de la composición corporal, el empleo de glucocorticoides, la dieta, bajos niveles de actividad física y a la presencia de anemia^{4,5}.

Se ha observado que existe una relación entre la presencia de anemia y la osteoporosis. El exceso del esfuerzo del sistema hematopoyético secun-

dario a la constante producción de células sanguíneas en los pacientes con anemia juega un papel importante en el desarrollo de osteoporosis. A favor de esta idea se encuentra que las enfermedades hematológicas que presentan anemia crónica (como es el caso de la beta talasemia mayor, la anemia de células falciformes, la anemia hemolítica crónica, la anemia perniciosa y la hemofilia) muestran de manera concomitante osteoporosis⁵.

Un estudio en modelos murinos reportó que la pérdida crónica de sangre producía un aumento del microambiente hematopoyético reduciendo de manera relativa la cantidad ósea generada y activando su proceso de resorción⁶.

Realizamos el siguiente estudio con el objetivo de determinar los factores asociados con la osteoporosis de fémur (OF) y particularmente, si los bajos niveles de Hb (Hb <12 g/dL) es un factor asociado con la OF en una población de mujeres con AR.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo, en el cual se incluyeron pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de AR según los criterios ACR/EULAR 2010 que acudieron a la consulta externa del servicio de Reumatología durante el periodo de enero a junio de 2016. Se revisaron los expedientes clínicos y se registraron como variables la edad, género, antecedente de diabetes *mellitus*, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo; así como factores asociados a la AR como la duración de la enfermedad y el empleo de glucocorticoides o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), como son metotrexate, leflunomida, azatioprina;

ningún paciente empleó tratamiento con biológicos. Se realizó medición de variables antropométricas. La participación en el estudio fue autorizada por cada paciente firmando un consentimiento informado.

Medición de variables antropométricas

Se pesó a los pacientes con una balanza, previamente calibrada, descalzos y con ropa ligera, expresando los resultados en kilogramos. Se midió la estatura por medio de un tallímetro estándar con el paciente en posición de pie, expresando los resultados en metros. Con estos resultados se calculó el índice de masa corporal (IMC) por medio de la fórmula peso/talla² (kg/m²), clasificando los resultados en los rangos de bajo peso: <18,5 kg/m²; normal: 18,5-24,9 kg/m²; sobrepeso: 25-29,9 kg/m²; obesidad: >30 kg/m².

Determinación de los parámetros bioquímicos

Con un ayuno mínimo de 8 horas, se determinaron las concentraciones séricas de albúmina (considerando como hipoalbuminemia <4 g/dL), proteína C reactiva ultrasensible (PCR-Us, considerándose como valor de corte ≥ 2 mg/dL debido a su asociación con el riesgo cardiovascular); y hemoglobina (Hb) <12 g/dL como anemia, ya que es el punto de corte determinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para mujeres no embarazadas⁷. Se consideró el factor reumatoide (FR) positivo con valores por encima de 15 UI/mL. Valores de anticuerpo anti-péptido cíclico citrulinado (APCC) >5 UI/mL se consideraron como positivos.

Actividad de la enfermedad

Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante la herramienta DAS-28 PCR, (*Disease Activity Score-28 C-Reactive Protein*) clasificándose como remisión una puntuación <2,3, actividad leve $\geq 2,3$ a <3,8, actividad moderada $\geq 3,8$ a <4,9 y actividad grave $\geq 4,9$.

Determinación de la densidad mineral ósea (DMO)

Se empleó un equipo G.E. Lunar (Madison, Wisconsin, EE.UU.) para realizar un escaneo mediante absorciometría de rayos X de energía dual en columna lumbar (L1-4) y en caderas derecha e izquierda (cuello femoral, trocánter y triángulo de Ward). Estos últimos se sumaron y se determinó como resultado el promedio de ambas caderas.

Los resultados de la T-score se interpretaron según lo definido por la OMS⁸: T-score $\geq -1,0$: masa ósea normal; T-score entre -1,0 y -2,5: masa ósea baja; T-score <-2,5: osteoporosis.

En este estudio se definió como osteoporosis una T-score <-2,5 en columna lumbar o en medición total de fémur.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico por medio del paquete SPSS 22.0. Se consideró como resultado significativo un valor de $p \leq 0,05$.

Se empleó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para determinar la distribución normal de las variables; las continuas se presentaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil, según tuviesen o no una distribución normal, y se compararon con la t de Student o la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, respectivamente. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes, y fueron comparadas con la prueba de Chi cuadrada.

Finalmente se utilizó un modelo de regresión logística multivariante, utilizando el método de regresión Stepwise Forward para determinar la asociación de las variables estudiadas y la presencia de osteoporosis.

Resultados

Se estudiaron 122 mujeres con el diagnóstico de AR; la edad media de la población estudiada fue $56,3 \pm 10,4$ años, con un tiempo de evolución promedio de la enfermedad de $7,4 \pm 3,5$ años. En la tabla 1 se observan las características de la población estudiada distribuidas según la presencia o no de osteoporosis. El 29,5% presentó osteoporosis de cabeza de fémur o lumbar. En lo que respecta a las comorbilidades, el 35,2% presentó diabetes *mellitus* y el 18,8% hipertensión arterial sistémica. El 8,2% de la población estudiada era fumadora.

En cuanto a la actividad de la enfermedad, el 63,1% de las pacientes estaban en remisión, el 31,9% tenían actividad leve, el 3,3% presentaron actividad moderada y el 1,7% actividad grave.

El IMC que predominó fue el indicativo de obesidad (59,8%), seguido del de sobrepeso (23,7%) y finalmente del de peso normal (16,5%). La media del IMC fue $30,6 \pm 5,5$ kg/m².

Se encontró que el 54,1% de las pacientes empleaban glucocorticoides con un mínimo de tiempo de tres meses; el 78,7% usaban metotrexato y el 18,9% leflunomida.

Los resultados de los parámetros bioquímicos evaluados reportaron una media de Hb de $12,6 \pm 1,3$ g/dL. El 32,8% de las pacientes presentó anemia, la media de la PCR-Us fue de $3,4 \pm 9,1$ mg/dL y la de albúmina sérica de $4,05 \pm 2,5$ g/dL. El 69,7% presentó FR y el 10,7% APCC positivo.

La media de T-score en columna lumbar fue $-1,8 \pm 1,5$ y la media de DMO en esta localización fue $0,88 \pm 0,19$ g/cm². Predominó la masa ósea baja (36,9%), seguido de la osteoporosis (32,8%) mientras que el 30,3% presentó una masa ósea normal. La media de T-score de fémur fue $-0,6 \pm 1,4$ y la media de DMO fue $0,83 \pm 0,23$. En esta localización predominó el criterio de masa ósea normal (63,9%), seguido del de masa ósea baja (23,8%) y osteoporosis (12,3%). Las características de los resultados densitométricos y las concentraciones de Hb se resumen en la tabla 2.

Se realizó una regresión logística multivariante teniendo como variables dependiente la presencia de osteoporosis, determinándose su relación con la actividad de la enfermedad mediante DAS-28 PCR $\geq 2,3$, IMC <30 kg/m², edad >55 años y Hb <12 g/dL. Los resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 1. Relación entre las características generales y la presencia de osteoporosis en las mujeres con AR

Variable	Sin osteoporosis (N=86)	Con osteoporosis (N=36)	P
Edad, mediana (RIQ)	54 (49,3-58)	60 (59-64,7)	0,000*
Diabetes <i>mellitus</i> , %	37,2	30,6	0,48
Hipertensión arterial sistémica, %	17,4	22,2	0,53
IMC, media \pm DE	31,7 \pm 5,3	27,9 \pm 5,3	0,001*
Tabaquismo, %	6,9	11,1	0,44
PCR-Us, mediana (RIQ)	0,9 (0,2-2,5)	0,8 (0,4-1,07)	0,75
Hipoalbuminemia, %	81,4	75	0,42
Tiempo de evolución, mediana (RIQ)	7 (6-8,75)	7 (5-9)	0,66
DAS-28 PCR \geq 2,3, %	26,7	50	0,038*
Uso de glucocorticoide, %	50	63,9	0,16
Uso de metotrexate, %	80,2	75	0,51
Uso de leflonmida, %	17,5	22,2	0,53
APCC, %	10,4	11,1	0,91
Factor reumatoide positivo, %	69,7	69,4	0,97
Anemia, media \pm DE	12,9 \pm 1,1	11,8 \pm 1,5	0,000*

RIQ: rango intercuartil; IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar; PCR-Us: proteína C reactiva ultrasensible; DAS-28 PCR: *Disease Activity Score*; APCC: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.

*Resultado significativo.

Tabla 2. Relación entre las concentraciones de hemoglobina sérica y los valores de la densitometría ósea lumbar y de fémur

	Hb <12 g/dL (N=40)	Hb \geq 12 g/dL (N=82)	P
DMO lumbar			
Masa ósea normal	25%	32,5%	0,44
Masa ósea baja	40%	37,3%	0,81
Osteoporosis	35%	30,2%	0,61
DMO fémur			
Masa ósea normal	45%	71,9%	0,003*
Masa ósea baja	30%	24,4%	0,50
Osteoporosis	25%	3,7%	<0,000*

Hb: hemoglobina; DMO: densidad mineral ósea.

*Resultado significativo.

Tabla 3. Análisis multivariado entre los factores de riesgo y la presencia de osteoporosis en mujeres con AR

	OR	IC al 95%	P
DAS 28 PCR \geq 2,3	1,8	0,3-2,1	0,65
IMC <30 kg/m ²	4,1	1,4-11,4	0,009*
Edad >55 años	2,2	1,8-5,6-3,8	0,09
Hb <12 g/dL	8,9	3,7-22,4	0,001*

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; DAS-28 PCR: *Disease Activity Score*; IMC: índice de masa corporal; Hb: hemoglobina.

*Resultado significativo.

Discusión

Encontramos que los pacientes con AR y anemia tenían mayor riesgo de presentar osteoporosis en comparación con los pacientes con valores de Hb normales, afectando principalmente la densidad ósea femoral.

La frecuencia de anemia encontrada en nuestra población coincide con lo reportado en la literatura².

Se encontró que las mujeres que presentaban un IMC menor de 30 kg/m² tenían mayor riesgo de presentar osteoporosis; esto ha sido observado en múltiples estudios, debiéndose principalmente a que un mayor peso corporal produce una mayor carga mecánica sobre el tejido óseo, lo cual trae como resultado un aumento en la masa ósea. También se ha observado el efecto de los adipocitos y las adipocitocinas, como la leptina, pretina y amilina, las cuales pueden actuar directa o indirectamente sobre la actividad osteoclástica y osteoblástica dando como resultado la formación de masa ósea⁹. Por otro lado el tejido adiposo protege de manera indirecta ante la pérdida ósea al proporcionar una fuente y un depósito de conversión periférica de androstenediona, que es el metabolito activo del estrógeno, cuya disminución se asocia con mayor pérdida ósea debido a sus efectos reguladores sobre el sistema inmunológico y sobre las etapas oxidativas y efectos directos sobre las células óseas¹⁰.

Al realizar una comparación entre los pacientes con presencia o no de osteoporosis y la presencia de actividad de la enfermedad desde actividad leve a grave, teniendo como corte un DAS-28 PCR $\geq 2,3$ puntos, encontramos que las mujeres con osteoporosis tenían mayor actividad de la enfermedad; esto puede deberse al impacto que produce la inflamación sobre la remodelación ósea. La inflamación de la sinovial articular aumenta la expresión de citocinas, como es el caso del factor de necrosis tumoral, la IL-1 y la IL-6, así como el factor estimulante de colonias de macrófagos y el ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa- β (RANK), las cuales aumentan la osteoclastogénesis y destrucción ósea¹¹. Basados en el principio de que la activación de las células T es fundamental para la etiología de la AR y a la presencia de actividad semejante a las citocinas en medios con células T activadas observadas en investigaciones previas, Rifas *et al.*¹² realizaron un estudio para identificar los factores secretados por las células T que sean responsables de la inducción de IL-6 por parte de los osteoblastos, con lo cual se estimula la osteoclastogénesis y una producción de osteoclastos independientemente de RANK; encontrando una citocina a la cual denominaron por sus siglas en inglés SOFAT (factor de secreción osteoclastogénica activador de células T), la cual puede actuar para exacerbar la inflamación y el recambio óseo en condiciones inflamatorias, como es el caso de la AR.

Sin embargo, a pesar de que encontramos diferencias entre la actividad de la enfermedad y la presencia de osteoporosis, no se encontró signifi-

cancia al realizar la regresión logística. Esto puede deberse a que más de la mitad de los pacientes estaba en remisión y a que la mayoría de los pacientes con actividad eran de tipo leve, siendo de actividad grave menos del 2%.

Encontramos una asociación entre la anemia y el desarrollo de OF, tal como se reportó en el estudio InCHIANTI¹³, cuyo objetivo fue evaluar la relación entre la masa ósea y las medidas de densidad con la anemia, encontrando que la anemia y los bajos niveles de Hb se asocian negativa e independientemente con la masa ósea y la densidad, de manera limítrofe con la densidad ósea trabecular (T-score lumbar) y principalmente en el hueso cortical (T-score femoral).

Díaz *et al.*¹⁴, realizaron un estudio en ratas Wistar, encontrando que la anemia por déficit de hierro tuvo un impacto significativo a nivel óseo, afectando a su mineralización, disminuyendo la formación de la matriz y aumentando su resorción, esto asociado al metabolismo del colágeno. Se ha observado que el hierro participa en los procesos enzimáticos implicados en la síntesis de colágeno, el cual es un componente importante del tejido óseo ya que alrededor del 90% está compuesto de colágeno tipo I¹⁵. También se ha observado que el hierro es necesario para el metabolismo de la vitamina D, ya que los citocromos que se relacionan con la vitamina D usan hierro para llevar a cabo sus acciones¹⁶.

Otra explicación de la relación entre la anemia y osteoporosis en los pacientes con AR podría ser la observada en los pacientes con anemia de células falciformes, en donde la pérdida ósea se atribuye a la hiperplasia, a la inflamación secundaria a la anemia crónica, a la hipoxia y a la isquemia de la médula ósea¹⁷.

De igual manera los pacientes con anemia, independientemente de la etiología, tienen mayor grado de hipoxia, la cual es un importante estimulador de la resorción ósea induciendo la osteoclastogénesis y posteriormente la osteoblastogénesis¹⁸.

Un estudio realizado por Rutten *et al.*¹⁹ en pacientes con EPOC, encontraron una asociación entre las bajas concentraciones de Hb y el desarrollo de osteoporosis asociándolo a la hipoxia y a la inflamación.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el no clasificar morfológicamente la anemia, lo cual nos podría ayudar a determinar la etiología; ejemplo de ello es la anemia microcítica la cual puede deberse a gastritis atrófica, con lo que se disminuye la secreción ácida y conlleva a una mala absorción de ion calcio, lo cual puede contribuir al desarrollo de osteoporosis. Además al tratarse de un estudio transversal no se puede asegurar si la osteoporosis ocurrió antes del desarrollo de la anemia. Otra limitación es la falta de determinaciones de los niveles de vitamina D y parathormona. Una última limitación es el no haber recogido la prevalencia de fracturas por fragilidad, que es la principal complicación clínica de la osteoporosis.

Conclusiones

Podemos concluir una asociación entre la anemia y la baja densidad mineral ósea en pacientes con AR principalmente en la región femoral, aunque no podemos inferir una relación causal. La anemia crónica puede predisponer a la pérdida ósea, el desarrollo de osteoporosis y aumentar el riesgo de fracturas, siendo importante determinar los parámetros hematológicos y óseos en nuestros pacientes con AR, para poder corregir los valores de Hb y disminuir el riesgo de fractura.

Conflicto de intereses: Los autores declaramos la ausencia de conflictos de intereses y haber seguido todas las normas éticas para la realización de estudios clínicos.

Bibliografía

1. Masson C. Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine*. 2011;78:131-7.
2. Ganna S. The prevalence of anemia in rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54:257-9.
3. Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, Uhlig T, Orstavik RE, Kostense PJ. Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Rheum*. 2003;49:209-15.
4. Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, Silva RG, Zerbini CA, Martini LA. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2009;127:216-22.
5. Gurevitch O, Salvin S. The hematological etiology of osteoporosis. *Med Hypotheses*. 2006;67:729-35.
6. Gurevitch O, Khitrin S, Valitov A, Slavin S. Osteoporosis of hematologic etiology. *Exp Hematol*. 2007;35:128-36.
7. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107:1747-50.
8. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2003;921:1-164.
9. Mazocco L, Chagas P. Association between body mass index and osteoporosis in women from northwestern Rio Grande do Sul. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57:299-305.
10. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23:576-81.
11. Manzano F, Riesco M. Osteoporosis en la artritis psoriásica. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2013;14:72-9.
12. Rifas L, Weitzmann M. A novel T cell cytokine, secreted osteoclastogenic factor of activated T cells, induces osteoclast formation in a RANKL-independent manner. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3324-35.
13. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Penninx BW, Bartali B, Russo R, et al. Bone density and hemoglobin levels in older persons: results from the InCHIANTI study. *Osteoporos Int*. 2005;16:691-99.
14. Díaz-Castro J, López-Frías MR, Campos MS, López Frías M, Alférez MJ, Nestares T, et al. Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats. *Eur J Nutr*. 2012;51:241-7.
15. Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, Kennedy O. Osteocytes: Master orchestrators of bone. *Calcif Tissue Int*. 2014;94:5-24.
16. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*. 2014;55:13-31.
17. Gupta R, Marouf R, Adekile A. Pattern of bone mineral density in sickle cell disease patients with the high-Hb F phenotype. *Acta Haematol*. 2010;123:64-70.
18. Arnett TR, Gibbons DC, Utting JC, Orriss IR, Hoebertz A, Rosendaal M, et al. Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption. *J Cell Physiol*. 2003;196:2-8.
19. Rutten EP, Franssen FM, Spruit MA, Wouters EF. Anemia is Associated with Bone Mineral Density in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *CODP*. 2013;10:286-92.

Palma-Sánchez D¹, Haro-Martínez AC¹, Gallardo Muñoz I², Portero de la Torre M², García-Fontana B³, Reyes-García R⁴

1 Unidad de Reumatología. Hospital General Universitario Rafael Méndez. Lorca. Murcia (España)

2 Servicio de Radiología. Hospital General Universitario Rafael Méndez. Lorca. Murcia (España)

3 Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada (España)

4 Servicio de Endocrinología. Hospital Torrecárdenas. Almería (España)

Efecto de la terapia biológica en las concentraciones de DKK1 y esclerostina, riesgo cardiovascular y metabolismo óseo en pacientes con artritis reumatoide

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000100004>

Correspondencia: Deseada Palma Sánchez - Hospital Rafael Méndez - Ctra. Nacional 340 - km 589 - 30800 Lorca - Murcia (España)

Correo electrónico: d_esiree@hotmail.com

Fecha de recepción: 24/09/2017

Fecha de aceptación: 12/12/2017

Trabajo premiado con una Beca de Investigación Clínica FEIOMM 2015.

Resumen

Introducción: Estudios previos han relacionado la vía Wnt con la alteración del metabolismo óseo y la patología cardiovascular. Así mismo, el control de la inflamación con terapia biológica tiene un efecto positivo sobre la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo cardiovascular. El objetivo de este estudio fue, por tanto, evaluar el efecto de la terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide (AR) que no habían recibido previamente terapia biológica sobre la carga inflamatoria, y su relación con el riesgo cardiovascular y el metabolismo óseo.

Pacientes y métodos: Estudio de cohortes prospectivo en pacientes con diagnóstico de AR activa que iniciaban terapia biológica. Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva no seleccionada. Se recogieron: las concentraciones séricas de proteína Dickkopf-1 (DKK1) y esclerostina, ambas mediante el método ELISA (Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co. KG, Viena, Austria); características sociodemográficas y clínicas; marcadores de remodelado óseo; la DMO en columna lumbar y en cadera mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA); el grosor íntima-media carotídea (c-IMT); y la evaluación de riesgo cardiovascular mediante el modelo *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE).

Resultados: El 46,7% de los pacientes presentaron respuesta EULAR al tratamiento a los 12 meses. Sólo en este subgrupo de pacientes encontramos un aumento en las concentraciones de DKK1 tras el inicio de la terapia biológica (basal: 20,55±8,13 pg/ml *vs.* 12 meses: 31,20±4,88 pg/ml, $p=0,03$). En cuanto a los marcadores de remodelado óseo, se detectó un aumento en los niveles de osteocalcina (basal: 11,25±3,28 ng/ml *vs.* 12 meses: 15,78±4,11 ng/ml, $p=0,01$). No se encontraron cambios estadísticamente significativos en el c-IMT ni en el SCORE tras 12 meses de tratamiento.

Conclusiones: En pacientes con AR tratados con terapia biológica y con respuesta al tratamiento hemos observado un aumento significativo de las concentraciones séricas de DKK1 a los 12 meses de tratamiento, no asociado a cambios en el metabolismo óseo o al riesgo cardiovascular.

Palabras clave: *artritis reumatoide, DKK1, esclerostina, terapia biológica.*

Effect of biological therapy on concentrations of DKK1 and sclerostin, cardiovascular risk and bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis

Summary

Introduction: Previous studies have linked the Wnt pathway in the alteration of bone metabolism and cardiovascular pathology. Also, the control of inflammation with biological therapy has a positive effect on bone mineral density (BMD) and cardiovascular risk. The aim of the study was to evaluate the effect of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis, naïve to these therapy, on the inflammatory load and its relation with cardiovascular risk and bone metabolism.

Patients and methods: Prospective cohort study performed in patients diagnosed with active rheumatoid arthritis (RA) initiating biological therapy. Patients were selected consecutively not selected. The serum concentrations of Dickkopf-1 protein (DKK1) and sclerostin were collected, both by means of the ELISA method (Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co. KG, Vienna, Austria); demographic and clinical variables, markers of bone remodeling, hip and lumbar spine BMDs were measured by dual energy X-ray absorptiometry (DXA), measurement of intima-media thickness (IMT), evaluation cardiovascular risk by Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE).

Results: 46.7% of patients presented EULAR response to treatment at 12 months. Only in this subgroup of patients, we found in the subgroup of patients an increase in the concentrations of DKK1 following the initiation of biological therapy (baseline 20.55 ± 8.13 pg/ml vs 12 months 31.20 ± 4.88 pg/ml, $p=0.03$). Regarding markers of bone remodeling, an increase in osteocalcin levels (baseline: 11.25 ± 3.28 ng/ml vs 12 months 15.78 ± 4.11 ng/ml, $p=0.01$). There was no change in IMT or SCORE at 12 months of treatment.

Conclusions: In patients with RA treated with biological therapy who presented EULAR response we observed a significant increase in serum concentrations of DKK1 at 12 months of treatment not associated with changes in bone metabolism and cardiovascular risk.

Key words: *rheumatoid arthritis, DKK1, sclerostin, biological therapy.*

Introducción

La artritis reumatoide (AR) y otras enfermedades reumáticas inflamatorias presentan una mayor mortalidad cardiovascular debida al desarrollo de aterosclerosis acelerada¹. La inflamación crónica persistente, así como factores genéticos, se han implicado en el desarrollo de la aterosclerosis acelerada y, consecuentemente, en episodios cardiovasculares². Así mismo, se ha demostrado un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis en estos pacientes^{3,4}.

La vía Wnt se ha involucrado no sólo en la alteración del metabolismo óseo⁵, sino también en la patología cardiovascular^{6,7}, por lo que podría ser uno de los nexos comunes entre estas enfermedades.

Estudios previos han encontrado niveles séricos más elevados de proteína Dickkopf-1 (DKK1) en pacientes con AR que en el grupo control, lo que se ha correlacionado con erosiones e inflamación⁸. DKK1 también se ha implicado en la pérdida ósea inducida por la inflamación⁹ y en los procesos de calcificación vascular, con datos que muestran una relación entre los niveles de DKK1 y la aterosclerosis en seres humanos^{10,11}.

La implicación de la artritis reumatoide en esta vía se ha explicado a través de las citoquinas proinflamatorias involucradas en su patogénesis, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), o las interleukinas 1 y 6, que tienen un papel relevante en el proceso de diferenciación osteoclástica, aumentando el ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL) así como la DKK1 y la

esclerostina, ambas inhibidoras de la vía Wnt^{12,13}. Por tanto, el control de la actividad en pacientes con AR debería inducir un aumento de la densidad mineral ósea, así como una reducción del riesgo cardiovascular.

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la terapia biológica, en pacientes con AR que no habían recibido previamente terapia biológica, sobre la carga inflamatoria, y su relación con el riesgo cardiovascular y el metabolismo óseo. Para ello se analizó la actividad inflamatoria, las concentraciones séricas de antagonistas de la vía Wnt (DKK1 y esclerostina), la presencia de riesgo cardiovascular determinada por el método SCORE modificado para AR, el grosor íntima-media carotídeo y la enfermedad ósea en pacientes con AR, al inicio de tratamiento con terapia biológica y a los 6 y 12 meses de tratamiento.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio cohortes prospectivo de pacientes con diagnóstico de AR activa evaluados en la Unidad de Reumatología y que iniciaban terapia biológica. Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva no seleccionada. Para el diagnóstico de AR se aplicaron los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: diagnóstico de AR; edad mayor de 18 años; presencia de actividad de la enfermedad definida por la *Disease Activity Score* 28 (DAS-28) con VSG $>2,4$

a pesar de tratamiento con fármacos modificadores sintéticos de la enfermedad (FAMES); y la firma del consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con eventos cardiovasculares previos, fracturas osteoporóticas previas, enfermedad metabólica ósea distinta a osteoporosis, enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, diabetes *mellitus* tipo 1 y 2, enfermedad neoplásica, embarazo y lactancia.

El estudio fue presentado y aceptado por el Comité de Ética para la Investigación Clínica del Hospital General Universitario Rafael Méndez. Todos los participantes fueron informados del tipo de estudio y de sus procedimientos, y proporcionaron su consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento del estudio. El estudio se diseñó y se realizó de acuerdo a las normas éticas de la declaración de Helsinki.

Se recogieron las siguientes variables: niveles séricos de DKK1 y esclerostina; características sociodemográficas; tensión arterial (TA); DAS-28 con VSG; escala analógica visual (EVA) de la enfermedad por el paciente medida de 0 a 10; duración de la enfermedad determinada en meses; respuesta de la enfermedad al tratamiento valorada mediante respuesta EULAR; valores de factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido citrulinado; hemograma; bioquímica general con función hepato-renal; perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos); proteína C reactiva (PCR); calcio y fósforo sérico; parathormona (PTH); 25-hidroxivitamina D3 (25-OH vitamina D3); marcadores del remodelado óseo (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, telopéptido C-terminal del colágeno tipo I -CTX-); grosor de la íntima-media carotídea (c-IMT); modelo SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*, Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario); modelo SCORE modificado para AR; y densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y cadera medida mediante absorciometría dual de rayos X (DXA).

Determinaciones bioquímicas

El análisis de parámetros bioquímicos habituales se realizó a través de técnicas estandarizadas.

Las concentraciones de hormonas calciotropas se determinaron por HPLC para la 25-OH vitamina D3 y ELECSYS para la PTH intacta. Los marcadores bioquímicos de remodelado se determinaron de forma automatizada (Roche Elecsys 2010).

Las concentraciones de DKK1 se evaluaron a través de ELISA (Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co. KG, Viena, Austria) según las instrucciones del fabricante. Las determinaciones de DKK1 se expresaron en pg/ml. Las concentraciones de esclerostina se evaluaron a través de ELISA (Biomedica, Viena, Austria) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Las determinaciones de esclerostina se expresaron en pmol/l, y el límite inferior de la detección fue de 10 pmol/l.

Evaluación de la actividad de la enfermedad

La actividad de la enfermedad se evaluó según DAS-28 con VSG.

Los cambios en la actividad de la enfermedad se expresaron mediante cambios relativos de DAS-28 con VSG a los 6 y 12 meses con respecto al basal, y mediante la respuesta EULAR al tratamiento a los 12 meses.

Evaluación de densidad mineral ósea

La DMO en columna lumbar y cuello femoral se evaluó a través de densitometría dual de rayos X (DXA) (Norland XR-800). La DMO se definió como el contenido mineral óseo dividido por área explorada expresada en g/cm². Para pacientes postmenopáusicas y varones >50 años se utilizó la T-score para clasificar la DXA central en normal, osteopenia y osteoporosis. En el resto de los casos se utilizó la Z-score, considerándose baja masa ósea una Z-score <-2.

Los cambios en la DMO se expresaron como cambios relativos al año comparado con la basal.

Evaluación de c-IMT

La evaluación ultrasonográfica de las arterias carótidas se realizó a través de eco-doppler (Philips iU22) con una sonda lineal de 9-3 MHz. Se valoró el c-IMT y la existencia de placas. El c-IMT se midió en el tercio distal de ambas arterias carótidas primitivas, 1 cm antes del bulbo. La placa se definió como un engrosamiento focal mayor de 0,5 mm dentro de la luz arterial o un engrosamiento >50% del espesor de la íntima adyacente o un grosor de la íntima >1,5 mm.

Los cambios en el IMC y la existencia de placas se expresaron como cambios relativos a los 6 y 12 meses con respecto al basal.

Evaluación de riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular de los pacientes se determinó mediante el modelo SCORE y SCORE modificado para AR¹⁴. Aquellos pacientes que en la ecografía carotídea presentaban placas y/o c-IMT >0,9 mm se clasificaron como pacientes de muy alto riesgo cardiovascular independientemente del SCORE obtenido.

Análisis estadístico

Los datos de variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar (distribución normal) o mediana (distribución no normal). Los datos para las variables cualitativas se presentan como porcentajes. Los cambios en las variables cuantitativas antes y después del tratamiento se han comparado con el test de la t de Student para muestras apareadas. Las variables categóricas se han comparado a través del test χ^2 .

Los análisis de correlación entre variables cuantitativas se han realizado mediante la correlación de Pearson (distribución normal) o de Spearman (distribución no normal). Los análisis de asociación entre variables cuantitativas y cualitativas dicotómicas se han realizado mediante el test de la t de Student para muestras independientes (distribución normal) y la U de Mann-Whitney (distribución no normal), mientras que para variables policotómicas se ha utilizado ANOVA (distribución normal) y K muestras independientes (distribución no normal). Los valores de $p < 0,05$ se han considerado significativos. Para el

análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS, versión 18.0 (SPSS, Chicago, Illinois. EE.UU.).

Resultados

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes que no habían recibido previamente terapia biológica, de los cuales 18 completaron el estudio a los 6 meses y 15 pacientes a los 12 meses.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS-CLÍNICAS

La edad media de los pacientes fue de $45,22 \pm 14,47$ años, siendo el 72,2% mujeres. El 11,1% de los pacientes incluidos eran hipertensos y el 44,4% eran fumadores. Los valores del resto de variables se muestran en la tabla 1.

VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD

La duración media de la enfermedad fue de $79,16 \pm 69,75$ meses, mediana 55,50. El DAS-28-VSG basal medio fue de $4,51 \pm 1$; el número de articulaciones tumefactas medio de $3,33 \pm 1,97$; el número de articulaciones dolorosas medio de $4,39 \pm 3,25$, mediana de 5; y el valor en la escala visual analógica (EVA) de la enfermedad determinada por el paciente fue de $6,52 \pm 1,94$.

El 72,2% presentaron factor reumatoide positivo, y el 83,3% anticuerpos anti-péptido citrulinado. El 72,2% de los pacientes iniciaron terapia biológica con fármacos anti-TNF α , el 22,2% con abatacept y solo un 5,6% con tocilizumab. El 66,7% de los pacientes incluidos en el estudio tomaban fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) asociados a la terapia biológica. La dosis media de prednisona fue de $4,86 \pm 4,65$ mg, mediana de 5.

De los 18 pacientes que completaron los 6 meses del estudio, el 44% presentaron respuesta EULAR a los 6 meses, y de los 15 pacientes que finalizaron el estudio, 7 (46,7%) presentaron respuesta EULAR a los 12 meses.

VARIABLES ANALÍTICAS Y RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ÓSEO

Los niveles séricos de DKK1 fueron de $35,96 \pm 36,25$ pg/ml, y los de esclerostina $56,09 \pm 36,46$ ng/ml. Solo el 6,3% de los pacientes presentaban osteopo-

rosis según la DXA. Los valores del resto de variables se representan en la tabla 2.

VARIABLES RELACIONADAS CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR

El c-IMT medio derecho fue de $0,55 \pm 0,15$ mm y el izquierdo de $0,62 \pm 0,20$ mm. El 33,3% de los pacientes presentaban placas carotídeas. El 61,1% de los pacientes presentaron un SCORE bajo; ninguno presentó un SCORE alto o muy alto. Sin embargo, al aplicar el SCORE modificado para AR, el 11,1% de los pacientes presentaron un SCORE alto, y al realizar la ecografía carotídea el 38,9% de los pacientes se clasificaron con un SCORE muy alto y el 5,6% alto.

A los 12 meses de tratamiento no se encontraron cambios estadísticamente significativos en estas variables.

CORRELACIÓN ENTRE REMODELADO ÓSEO, DMO, DKK1, ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y c-IMT

No se observó una correlación estadísticamente significativa entre la actividad de la enfermedad medida mediante DAS-28-VSG y los niveles de fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, CTX, 25-OH vitamina D3, DKK1, esclerostina, DMO (g/cm^2) o el grosor de la íntima media. Sin embargo, encontramos una correlación entre el grosor de la íntima media y los niveles de fosfatasa alcalina ósea ($p=0,01$, $r=0,6$) y esclerostina ($p=0,05$, $r=0,5$).

La actividad de la enfermedad, medida por DAS-28-VSG, y el riesgo cardiovascular, evaluado mediante SCORE, SCORE modificado y SCORE por ecografía carotídea, no se relacionaron.

CAMBIOS EN DKK1, ESCLEROSTINA Y MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO TRAS EL TRATAMIENTO

En el subgrupo de pacientes que presentaron respuesta EULAR a los 12 meses de tratamiento encontramos un aumento en los niveles de DKK1 a los 12 meses de tratamiento con terapia biológica (basal: $20,55 \pm 8,13$ pg/ml vs. 12 meses: $31,20 \pm 4,88$ pg/ml, $p=0,03$) (Figura 1), no encontrándose cambios en los niveles de esclerostina (Figura 2). En cuanto a los marcadores de remodelado óseo, sólo se detectó un aumento en los niveles de osteocalcina (basal: $11,25 \pm 3,28$ ng/ml vs. 12 meses $15,78 \pm 4,11$ ng/ml, $p=0,01$).

En el subgrupo de pacientes que no alcanzaron respuesta EULAR a los 12 meses de tratamiento no se encontraron cambios en los niveles de DKK1, esclerostina, ni de marcadores de remodelado óseo.

CAMBIOS EN EL METABOLISMO ÓSEO Y RIESGO CARDIOVASCULAR TRAS EL TRATAMIENTO

No se encontraron cambios estadísticamente significativos a los 12 meses de tratamiento en la DMO (g/cm^2), en el grosor de la íntima media (mm) ni en la presencia de placas carotídeas.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas

N	18
Edad, media \pm DE	$45,22 \pm 14,47$
Mujer, n (%)	13 (72,2)
IMC, media \pm DE	$30,39 \pm 7,85$
HTA, n (%)	2 (11,1)
DLP, n (%)	5 (27,8)
Toma de alcohol, n (%)	2 (11,1)
Hábito tabáquico, n (%)	8 (44,4)

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia.

Tabla 2. Variables bioquímicas relacionadas con el metabolismo óseo, actividad de la enfermedad y riesgo cardiovascular basal, a los 6 y a los 12 meses

	Basal	6 meses	12 meses
Colesterol total (mg/dl), media ± DE	206±44,36	212,22±54,59 p=0,34	208,13±47,4 p=0,50
HDL-colesterol (mg/dl), media ± DE	53,22±11,72	52,40±19,34 p=0,27	51,20±16,4 p=0,72
LDL- colesterol (mg/dl), media ± DE	150,44±42,21	155,40±49,40 p=0,44	156±23,88 p=0,54
Triglicéridos (mg/dl), media ± DE	123,72±45,63	138,27±58,62 p=0,23	136,21±37,79 p=0,54
PCR (mg/l), media ± DE	9,98±10,97	7,30±8,11 p=0,12	8,60±7,68 p=0,57
Mediana	5	5	6
PTH-i (pg/ml), media ± DE	41,58±17,23	45,23±12,12 p=0,86	49,36±15,89 p=0,12
25-OH vitamina D3 (ng/dl), media ± DE	19,11±7,94	22,91±15,63 p=0,18	20,68±8,31 p=0,74
Fosfatasa alcalina ósea (µg/dl), media ± DE	12,25±4,89	12,22±2,71 p=0,81	12,40±3,83 p=0,78
Osteocalcina (ng/ml), media ± DE	12,83±5,51	15,59±8,99 p=0,18	17,72±6,52 p=0,002
CTX (ng/ml), media ± DE	0,27±0,11	0,32±0,16 p=0,19	1,83±5,80
DKK1 (pg/ml), media ± DE	35,96±36,25	28,79±17,32 p=0,53	36,27±20,43 p=0,07
Mediana	26,56	24,71	31,28
Esclerostina (ng/ml), media ± DE	56,09±36,46	89,97±177,68 p=0,31	59,60±62,47 p=0,4
Mediana	45,65	43,61	42,03
DMO (g/cm ²)			
- L2-L4, media ± DE	1,19±0,17		1,19±0,22 p=0,22
- Cuello femoral, media ± DE	0,99±0,13		0,93±0,15 p=0,5
DXA central			
- Normal, n (%)	14 (87,5)		10 (83,3)
- Osteopenia, n (%)	1 (6,3)		1 (8,3)
- Osteoporosis, n (%)	1 (6,3)		1 (8,3)

Tabla 2. (cont.)

	Basal	6 meses	12 meses
DAS-28-VSG, media \pm DE	4,51 \pm 0,99	3,39 \pm 1,36 p=0,001	3,31 \pm 1,24 p=0,001
EVA-enfermedad, media \pm DE	6,52 \pm 1,94	3,66 \pm 2,74 p=0,001	3,20 \pm 3,12 p=0,002
Mediana	7	4	3
SCORE			
- Bajo, n (%)	11 (61,1)	11 (61,1)	9 (60)
- Moderado, n (%)	7 (38,9)	6 (33,3)	5 (33,3)
- Alto, n (%)	0 (0)	1 (5,6)	1 (6,7)
- Muy alto, n (%)	0 (0)	0 (0)	
SCORE modificado			
- Bajo, n (%)	10 (55,6)	10 (55,6)	9 (60)
- Moderado, n (%)	6 (33,3)	5 (27,8)	3 (20)
- Alto, n (%)	2 (11,1)	2 (11,1)	3 (20)
- Muy alto, n (%)	0 (0)	1 (5,6)	
SCORE-ecografía			
- Bajo, n (%)	8 (44,4)	9 (50)	7 (46,7)
- Moderado, n (%)	2 (11,1)	1 (5,6)	0 (0)
- Alto, n (%)	1 (5,6)	1 (5,6)	2 (13,3)
- Muy alto, n (%)	7 (38,9)	1 (38,9)	6 (40)
c-IMT derecha (mm), media \pm DE	0,55 \pm 0,15	0,55 \pm 0,16 p=0,92	0,57 \pm 0,17
c-IMT izquierda (mm), media \pm DE	0,62 \pm 0,20 p=0,10	0,59 \pm 0,18	0,61 \pm 0,15
Placas carotídeas, n (%)	6 (33,3)	5 (27,8)	5 (33,3)

DE: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; c-IMT: grosor íntima-media carotídea.

Discusión

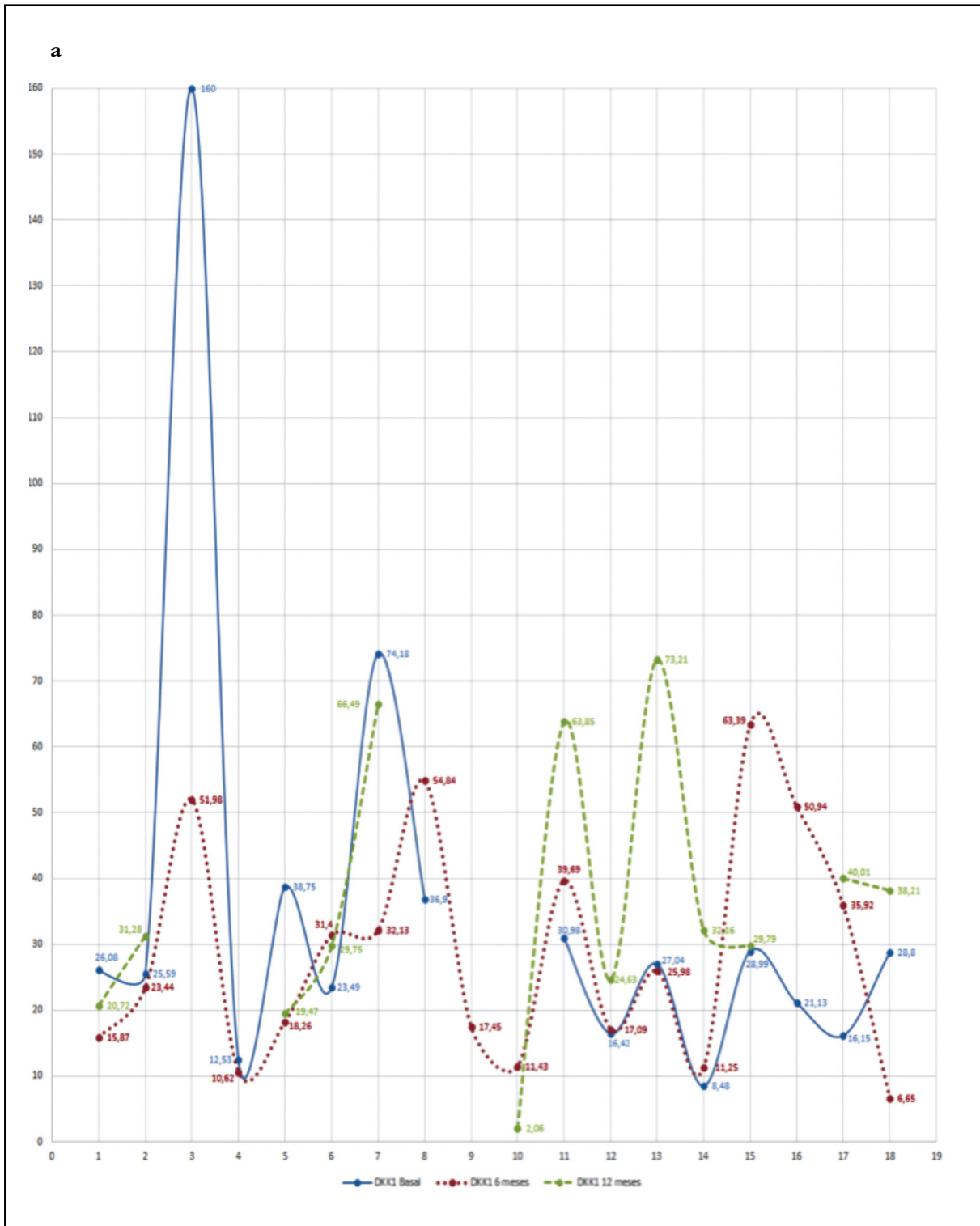
Nuestro estudio encontró en el subgrupo de pacientes que presentaron respuesta EULAR a los 12 meses de tratamiento un aumento estadísticamente significativo en los niveles de DKK1 que no se asoció a cambios en la DMO ni en el riesgo cardiovascular.

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la pérdida de densidad mineral ósea, la calcificación vascular y la morbimortalidad cardiovascular¹⁵⁻¹⁷. La vía Wnt está implicada en la regulación de la calcificación vascular y en la diferenciación de las células musculares lisas a osteoblastos¹⁸. Así, se ha demostrado un aumento en la expresión de DKK1 en pla-

cas ateroscleróticas carotídeas^{19,20}, así como un aumento de las concentraciones séricas de esclerostina en pacientes con enfermedad aterosclerótica y diabetes tipo 2²¹.

Por otra parte, en pacientes con AR se han demostrado niveles circulantes de DKK1 elevados que se han relacionado con daño radiológico^{8,22-25}, y la expresión de esclerostina parece correlacionarse de manera positiva con los niveles de DKK1⁹. Sin embargo, este es el primer estudio prospectivo en el que se analiza el efecto de la terapia biológica sobre la carga inflamatoria de la enfermedad, y su relación con el riesgo cardiovascular y el metabolismo óseo teniendo en cuenta los inhibidores de la vía Wnt (DKK1 y esclerostina).

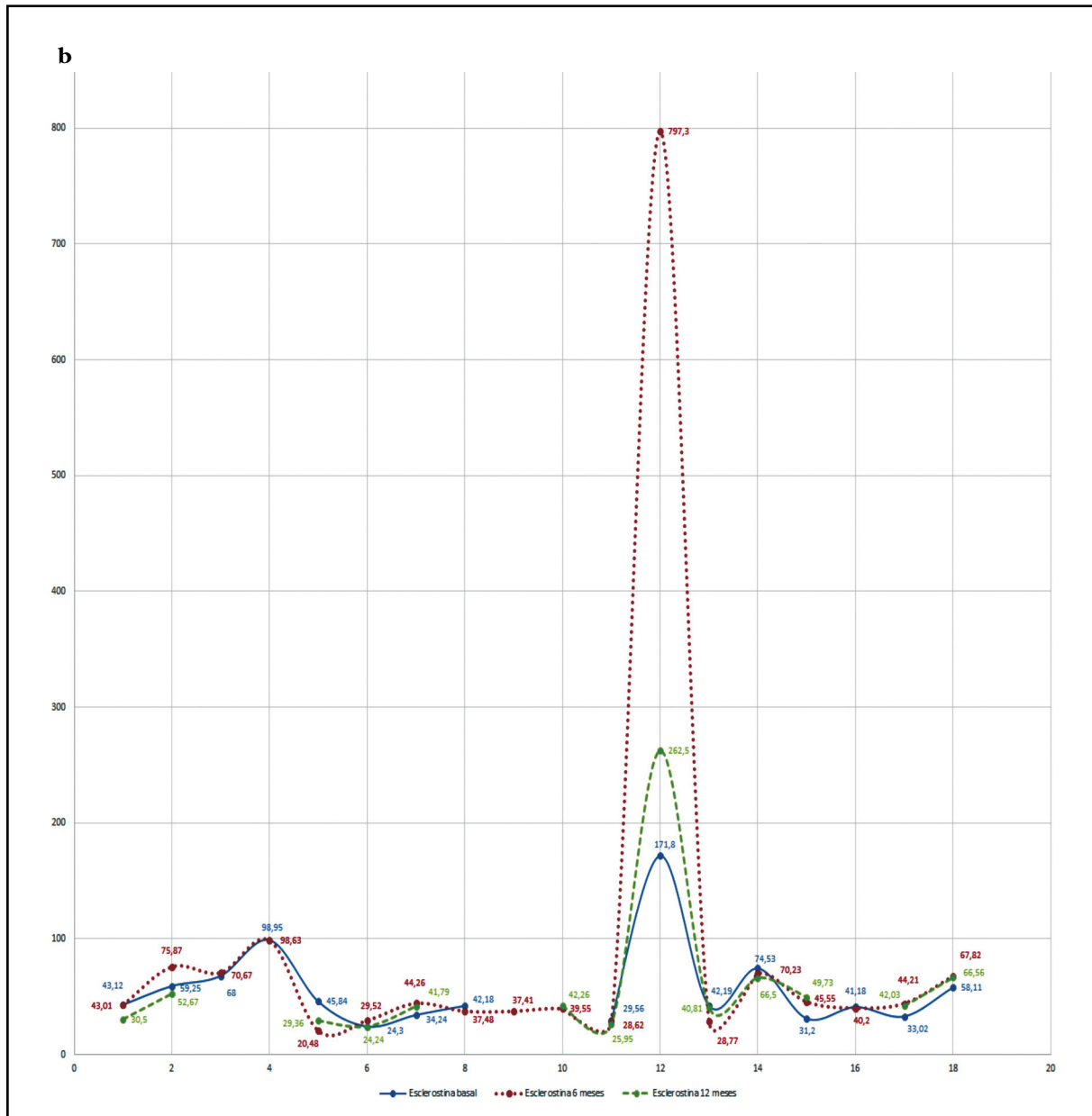
Figura 1. Cambios en las concentraciones de DKK1 tras el tratamiento biológico en pacientes que alcanzaron respuesta EULAR



Nuestro estudio preliminar mostró una disminución en los niveles de DKK1 a los 6 meses de tratamiento²⁶, lo que estaba en concordancia con lo publicado por Briot y cols.¹³. En este artículo, los pacientes con AR activa tratados con tocilizumab experimentaron un descenso de las concentraciones de DKK1, así como un descenso de los marcadores de formación ósea a los 3 y 12 meses de tratamiento, no encontrando cambios en los niveles de esclerostina.

Sin embargo, nuestros resultados a 12 meses mostraron un aumento estadísticamente significativo en los niveles de DKK1 y osteocalcina en el subgrupo de pacientes que alcanzaron respuesta EULAR al tratamiento. Estos resultados discordantes podrían deberse al tamaño muestral de nuestro estudio. Sin embargo, recientemente se ha publicado que los anti-TNF α producen a corto plazo (6 meses) un aumento en los niveles de PTH y un descenso de DKK1, y que este

Figura 2. Cambios en las concentraciones de esclerostina tras el tratamiento biológico en pacientes que alcanzaron respuesta EULAR



aumento de PTH podría promover la resorción ósea y atenuar la normalización de los niveles séricos de DKK1 en la AR²⁷. Los autores sugieren una relación directa entre TNF α y PTH, suprimiendo el TNF α la producción de PTH. Los anti-TNF α , por tanto, impedirían esta supresión y darían lugar a un aumento en los niveles de PTH y, secundariamente, de DKK1. En este sentido, en nuestro estudio encontramos un descenso en los niveles séricos de DKK1 a los 6 meses, sin cambios en los niveles de PTH. En cambio, se detectó un incremento de PTH no significativo a los 12 meses en el subgrupo de pacientes con respuesta EULAR, que podría explicar el aumento en los niveles de DKK1. En el caso del estudio de Briot y cols., no se analizaron los niveles de PTH, lo que podría haber influido en los niveles de DKK1. Además, la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio iniciaron tratamiento con anti-TNF α y solo un 5% con

tocilizumab, por lo que esta diferencia de resultados se podría deber a un efecto de clase de los fármacos.

Hay que destacar como limitaciones de nuestro estudio, la ausencia de grupo control y de análisis multivariante, lo que podría haber limitado la detección de una variable con efecto confusor en los resultados encontrados. Sin embargo, hay que señalar que las variables demográficas, clínicas y biológicas fueron similares tanto en el grupo de pacientes con respuesta EULAR al tratamiento a los 12 meses como en el grupo que no presentaron dicha respuesta.

El tiempo de seguimiento de los pacientes podría haber influido en no encontrar cambios en el c-IMT y la DMO, ya que los estudios publicados han encontrado cambios en el c-IMT en pacientes con AR a los 2 años de tratamiento con terapia biológica²⁸. En el caso de la DMO, a pesar de

haber estudios en los que se han encontrado cambios al año del tratamiento, la mayoría presentaban resultados a los 2 años²⁹.

Como conclusión, podemos decir que en pacientes con AR activa tratados con terapia biológica hemos observado un aumento significativo de las concentraciones séricas de DKK1 y osteocalcina, no encontrando asociación con cambios en la DMO ni en el riesgo cardiovascular. Por tanto, son necesarios estudios con mayor tamaño muestral que confirmen estos resultados, y que ayuden a definir el papel de DKK1 y esclerostina en la AR y en la respuesta al tratamiento con terapia biológica.

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

Los autores declaran haber observado los preceptos de la declaración de Helsinki sobre estudios clínicos.

Bibliografía

- González-Gay M, González-Juanatey C, Martín J. Rheumatoid arthritis: A disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:8-17.
- González-Gay M, González-Juanatey C, López-Díaz MJ, Piñero A, García-Porrúa C, Miranda-Fillooy JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:125-32.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequency and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2776-84.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000;43:522-30.
- Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology.* 2007;148:2635-43.
- Towler DA, Shao JS, Cheng SL, Pingsterhaus JM, Loewy OP. Osteogenic regulation of vascular calcification. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1068:327-33.
- Shao JS, Cheng SL, Pingsterhaus JM, Charlton-Kachigian N, Loewy OP, Towler DA. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals. *J Clin Invest.* 2005;115:1210-20.
- Wang SY, Liu YY, Ye H, Guo JP, Li R, Liu X, et al. Circulation Dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:821-7.
- Heiland GR, Zwerina K, BaumW, Kireva T, Distler JH, Grisanti M, et al. Neutralisation of DKK1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2152-9.
- Kim KI, Park KU, Chun EJ, Choi SI, Cho YS, Youn TJ, et al. A novel biomarker of coronary atherosclerosis: serum DKK1 concentration correlates with coronary artery calcification and atherosclerotic plaques. *J Korean Med Sci.* 2011;26:1178-84.
- Register TC, Hruska KA, Divers J, Bowden DW, Palmer ND, Carr JJ, et al. Plasma Dickkopf (DKK1) concentrations negatively associate with atherosclerotic calcified plaque in african-americans with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:60-5.
- Walsh C, Gravallesse EM. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:419-27.
- Briot K, Rouanet S, Schaefferbeke T, Etchepare F, Gaudin P, Perdriger A, et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density, serum levels of Dickkopf-1 and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2015;82:109-15.
- Peters MJ, Symmons D, McCarey D, Dijkmans BA, González-Gay MA, Kitas G, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis: Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:325-31.
- Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, Mc Nabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1912-20.
- Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169:186-94.
- Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteopor Int.* 2008;19:1161-6.
- Tsaousi A, Mill C, George SJ. The Wnt pathways in vascular disease: lesson from vascular development. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22(5):350-7.
- Towler DA, Shao JS, Cheng SL, Pingsterhaus JM, Loewy AP. Osteogenic regulation of vascular calcification. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:327-33.
- Ueland T, Otterdal K, Lekva T, Halvorsen B, Gabrielsen A, Sandberg WJ, et al. Dickkopf-1 enhances inflammatory interaction between platelets and endothelial cells and shows increased expression in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1228-34.
- Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Martín A, Rozas-Moreno P, García-Salcedo JA, Reyes-García R, Muñoz-Torres M. Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels. *Diabetes Care.* 2013;36:1667-74.
- Voorzanger-Rousselot N, Ben-Tabassi NC, Garnero P. Opposite relationships between circulating DKK1 and cartilage breakdown in patients with rheumatoid arthritis and Knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1513-4.
- Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Mes.* 2007;13:156-63.
- Liu YY, Long L, Wang SY, Guo JP, Ye H, Cui LF, et al. Circulation Dickkopf-1 and osteoprotegerin in patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Chin Med J (Eng).* 2010;123:1407-12.
- Garnero P, Tabassi NC, Voorzanger-Rousselot N. Circulating dickkopf-1 and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2008;35:2313-5.
- Palma-Sánchez D, Haro-Martínez AC, Gallardo Muñoz I, Portero de la Torre M, Mayor González M, Peñas E, et al. Cambios inducidos en DKK1 en pacientes con artritis reumatoide que inician tratamiento con terapia biológica. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2016;8:30-5.
- Adami G, Orsolini G, Adami S, Viapiana O, Idolazzi L, Gatti D, et al. Effects of TNF Inhibitors on Parathyroid Hormone and Wnt Signaling Antagonists in Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2016;99:360-4.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, García-Porrúa C, Martín J, Gonzalez-Gay MA. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55:150-3.
- Okano T, Koike T, Tada M, Sugioka Y, Mamoto K, Wakitani S, et al. The limited effects of anti-tumor necrosis factor blockade on bone health in patients with rheumatoid arthritis under the use of glucocorticoid. *J Bone Miner Metab.* 2014;32(5):593-600.

Mir-Perelló C¹, Galindo Zavala R², González Fernández MI³, Graña Gil J⁴, Sevilla Pérez B⁵, Magallares López B⁶, Bou Torrent R⁷
(En representación del Grupo de Trabajo en Osteoporosis Infantil y Osteogénesis Imperfecta de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica)

1 Unidad de Reumatología Pediátrica - Servicio de Pediatría - Hospital Universitario Son Espases - Palma de Mallorca (España).

Grupo de Investigación en Litiasis Renal y Biomineralización - Instituto de Investigación Sanitaria de la Universidad de las Islas Baleares (IUNICS) - Palma de Mallorca (España)

2 Sección de Reumatología Pediátrica - Unidad de Gestión Clínica de Pediatría - Hospital Regional Universitario de Málaga - Málaga (España).

Departamento de Pediatría y Farmacología - Facultad de Medicina - Universidad de Málaga - Málaga (España)

3 Unidad de Reumatología Pediátrica - Hospital Universitario y Politécnico La Fe - Valencia (España)

4 Servicio de Reumatología - Estructura Organizativa de Gestión Integrada (EOXI) - Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña - A Coruña (España)

5 Unidad de Gestión Clínica de Pediatría - Hospital Universitario San Cecilio - Granada (España)

6 Servicio de Reumatología - Hospital Santa Creu i Sant Pau - Barcelona (España)

7 Unidad de Reumatología Pediátrica - Hospital Sant Joan de Déu - Esplugues de Llobregat - Barcelona (España)

Prevención y diagnóstico precoz de osteoporosis infantil: ¿estamos haciendo lo correcto?

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000100005>

Correspondencia: Concepción Mir-Perelló - Servicio de Pediatría - Hospital Universitari Son Espases - Ctra. de Valldemossa 79 - 07010 Palma de Mallorca (España)

Correo electrónico: maria.c.mir@ssib.es

Fecha de recepción: 17/10/2017

Fecha de aceptación: 08/01/2018

Resumen

Objetivos: Evaluar la prevención, el diagnóstico precoz y la formación recibida de la osteoporosis en la Pediatría de nuestro medio.

Material y métodos: Encuesta dirigida a facultativos de Pediatría de Atención Primaria (AP) y Atención Especializada (AE) que valora su actividad en prevención, detección y formación recibida en osteoporosis, y que fue difundida a través de las sociedades científicas pertinentes.

Resultados: Participaron 420 pediatras (324 de AP y 96 de AE). El 93,5% de los pediatras de AP y el 89,6% de los de AE valoraban la actividad física de los pacientes; el 85,19% y 35,4% de ellos, respectivamente, la ingesta de lácteos. El 45,68% de AP y el 70,2% de AE suplementaban con calcio y vitamina D ante aporte nutricional bajo, realizándoles seguimiento el 39,2% de AP y el 47,2% de AE. El 39,6% de pediatras de AE solicitaba densitometría ósea ante enfermedad o tratamiento de riesgo, y el 47,9% medía los niveles de 25-OH-vitamina D. El 25,93% de AP y el 45,3% de AE preguntaban por la existencia de fracturas, el 90,4% y 96,8% valoraban el mecanismo etiopatogénico. El 40% de AP y el 86,2% de AE solicitaban una densitometría ósea o derivaban al especialista ante fracturas por traumatismos de baja energía, con criterios específicos en el 13,7% y 5,86%, respectivamente. El 92% de AP y el 82,3% de AE no habían recibido formación reciente en osteoporosis infantil.

Conclusión: La detección, los circuitos de derivación y la formación de los pediatras respecto a la salud ósea en nuestro país es mejorable. Optimizar estos aspectos es fundamental para favorecer el pico de masa ósea en nuestra población.

Palabras clave: salud ósea, prevención osteoporosis, diagnóstico precoz osteoporosis.

Prevention and early diagnosis of childhood osteoporosis: are we doing the right thing?

Summary

Objectives: To assess prevention, early diagnosis and training received regarding osteoporosis among the pediatrics professionals in our area.

Material and methods: Survey directed to physicians of pediatricians of Primary Care (PC) and Specialized Care (SC) in order to evaluate their activity in prevention, detection and training received in osteoporosis. The survey was disseminated through the relevant scientific societies.

Results: 420 pediatricians participated (324 from PC and 96 from SC). 93.5% of PC pediatricians and 89.6% of SC pediatricians valued the physical activity of the patients; 85.19% and 35.4% of them, respectively, the intake of dairy products. 45.68% of PC and 70.2% of SC recommended calcium and vitamin D supplements in the case of low nutritional intake, whereas 39.2% of PC and 47.2% of SC favored follow-up. 39.6% of SC pediatricians requested bone densitometry for this disease or risk treatment, and 47.9% measured the levels of 25-OH-vitamin D. 25.93% of PC and 45.3% of SC asked about the existence of fractures, 90.4% and 96.8% requested etiopathogenic mechanism. 40% of PC and 86.2% of SC requested a bone densitometry or referred to the specialist for fractures due to low trauma energy, with specific criteria in 13.7% and 5.86%, respectively. 92% of PC and 82.3% of SC had not received recent training in childhood osteoporosis.

Conclusion: Detection, derivation circuits and the training of pediatricians regarding bone health in our country can be improved. Optimizing these aspects is essential to favor the peak of bone mass in our population.

Key words: bone health, osteoporosis prevention, early diagnosis of osteoporosis.

Introducción

Durante la infancia y la adolescencia la masa ósea se va incrementado hasta alcanzar su máximo valor poco después de la pubertad^{1,2}. Éste resulta de la interacción de varios factores, de entre los cuales la carga genética determina hasta el 80%, mientras que el 20% restante depende de factores exógenos modificables, como la nutrición, el ejercicio y la exposición a la radiación ultravioleta y a sustancias osteotóxicas, entre otros^{3,5}. La optimización de todos ellos es esencial para conseguir el máximo pico de masa ósea al final del desarrollo⁶.

Los niños afectados de patologías crónicas suelen presentar dificultades para alcanzar un pico óptimo de masa ósea. En general tienen una mayor incidencia de desnutrición, practican menos ejercicio físico y se exponen menos a la radiación solar a causa de su enfermedad⁷. Además la actividad inflamatoria presente en algunas enfermedades inhibe la formación de hueso y estimula su reabsorción, al igual que ocurre con algunos medicamentos (especialmente los glucocorticoides) utilizados para su tratamiento⁸.

Diversos trabajos han señalado que la mejor forma de prevenir la osteoporosis en el adulto es favorecer la adquisición de un pico de masa ósea óptimo al final de la etapa de crecimiento⁹⁻¹¹. Así, el control de la mineralización del hueso durante la etapa infantil supone una obligación ineludible para el pediatra, que debe promover en sus pacientes hábitos de vida saludable, minimizar el uso de fármacos osteotóxicos y conocer los signos de alerta para realizar un diagnóstico precoz en caso de que exista una alteración en el metabolismo del hueso.

El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad preventiva y de diagnóstico precoz de osteoporosis que se realiza actualmente, así como la for-

mación recibida en este campo, por los facultativos de Pediatría de Atención Primaria (AP) y los pediatras hospitalarios que atienden a niños con enfermedades crónicas en nuestro país.

Material y métodos

Se elaboraron dos encuestas *online*, una dirigida a pediatras de AP y otra a los pediatras de Atención Especializada (AE). Dichas encuestas recogían datos sobre prevención, detección y abordaje de los niños en riesgo de osteoporosis en la práctica clínica habitual. También preguntaba sobre la formación recibida en esta patología.

Las encuestas fueron diseñadas mediante la tecnología de Google Docs y difundidas a través de diferentes sociedades científicas entre noviembre de 2014 y octubre de 2015. Además, con la intención de que la encuesta llegara al máximo número de facultativos posible, se instaba a los receptores de la misma a que la reenviaran a sus contactos pediatras con actividad asistencial. A cada participante se le remitieron ambas encuestas indicando que debía contestar una u otra según ejerciera su actividad profesional en AP o AE. Se realizó un estudio descriptivo de los datos obtenidos. Los resultados se expresaron como porcentajes. El análisis estadístico se realizó con la ayuda del paquete SPSS v21.

Dado que las encuestas no incluían datos de pacientes y fueron anónimas y voluntarias, no fue necesaria la aprobación por un Comité de Ética. No obstante, se notificó la realización del estudio al Comité del centro coordinador de éste, que aceptó el planteamiento. Los investigadores fueron los únicos que tuvieron acceso a los datos de la encuesta, que fueron recogidos exclusivamente con fines estadísticos.

Resultados

Participaron 420 profesionales, 324 pediatras de AP y 96 de diferentes especialidades pediátricas. La especialidad pediátrica de los profesionales encuestados del ámbito hospitalario se muestra en la tabla 1.

En relación con la valoración de los hábitos preventivos, el 93,5% de los pediatras de AP y el 89,6% de AE referían valorar la cantidad y el tipo de ejercicio físico de los pacientes, y el 85,2% y 35,4%, respectivamente, la ingesta diaria de lácteos. Los resultados detallados se muestran en la tabla 2. En lo referente al tratamiento preventivo, el 45,68% de los pediatras de primaria y el 70,2% de especializada referían suplementar con calcio y vitamina D a los pacientes con aporte nutricional bajo de alguno de estos elementos. El seguimiento con pruebas complementarias en los pacientes que recibían suplemento, lo realizaban el 39,2% de AP y el 47,2% de AE.

En cuanto a la detección de pacientes con riesgo de osteoporosis en AP, sólo el 25,93% de profesionales preguntaba específicamente por la existencia de fracturas dentro del Programa de Salud Infantil. El

90,43% refería valorar el mecanismo etiopatogénico y el 40% reconocía derivar a AE a los pacientes con fracturas por traumatismos de baja energía. El 94,2% admitía no tener criterios específicos de derivación ante la presencia de osteoporosis (Tabla 3).

Con respecto al manejo del paciente crónico en Atención Especializada, el 39,6% refería solicitar una densitometría de doble energía (DXA) en caso de corticoterapia prolongada o enfermedad crónica que afectara al hueso aunque no existieran fracturas, y el 49,7% no monitorizaba los niveles de 25-OH-vitamina D en pacientes con factores de riesgo. El 86,2% solicitaba DXA o derivaba a Reumatología o Endocrinología ante fracturas por traumatismos banales. El 13,7% reconocía tener criterios específicos de derivación ante la presencia de osteoporosis (Tabla 4).

En referencia a la formación recibida, el 92% de los pediatras de AP y el 82,3% de los de AE no habían recibido formación en osteoporosis infantil en los últimos 5 años, y el 88,27% y 79,8%, respectivamente, la consideraban insuficiente.

Tabla 1. Perfil del encuestado en Atención Especializada

Especialidad pediátrica (n=96)	Porcentaje del total (%)
Hemato-oncología	27,1
Traumatología	11,5
Infectología	10,4
Neumo-alergología	10,4
Neuropediatría	9,4
Pediatría General	9,4
Digestivo y Nutrición	5,2
Nefrología	5,2
Reumatología	4,2
Cardiología	3,1
Endocrinología	3,1

Tabla 2. Valoración de los hábitos preventivos de la osteoporosis infantil dentro del Programa de Salud Infantil (AP) y en la consulta del paciente crónico (AE). (n=420 encuestas cumplimentadas)

Pregunta	Porcentaje (%)			
	AP (n=324)		AE (n=96)	
	Sí	No	Sí	No
¿Se interesa por cantidad y tipo de ejercicio que sus pacientes realizan?	93,5%	6,5%	89,6%	10,4%
¿Pregunta sistemáticamente la cantidad de lácteos que toman diariamente sus pacientes?	85,2%	14,8%	35,4%	64,6%
¿Recomienda la ingesta de al menos 2 vasos de leche diarios o equivalente?	94,4%	5,6%	72,9%	27,1%
¿Considera que la leche de soja, almendra, etc., son equivalentes como fuentes de calcio y vitamina D a la leche de vaca?	9,9%	90,1%	10,5%	89,5%

Tabla 3. Detención precoz y derivación de los pacientes de riesgo en Atención Primaria. (n=324 encuestas cumplimentadas)

Pregunta	Porcentaje (%)	
	Sí	No
Dentro del Programa de Salud Infantil, ¿pregunta específicamente si sus pacientes han tenido alguna fractura?	25,9%	74,1%
Si un paciente le refiere haber tenido una fractura, ¿se interesa por el mecanismo de producción de la misma?	90,43%	9,57%
Ante fracturas por un traumatismo de baja energía, ¿deriva a Atención Especializada para despistaje de osteoporosis?	40%	60%
¿A partir de qué número de fracturas deriva a sus pacientes a Atención Especializada para despistaje de osteoporosis?	- 2 fracturas: 29,10% - 3 fracturas: 51,40% - 4 fracturas: 4,19% - 5 o más fracturas: 9,26%	
¿Dispone de criterios específicos de derivación por sospecha de osteoporosis a Atención Especializada?	5,86%	94,14%

PSI: Programa de Salud de la Infancia.

Tabla 4. Manejo del paciente crónico de riesgo en Atención Especializada. (n=96 encuestas cumplimentadas)

Pregunta	Porcentaje (%)	
En ausencia de fracturas, ¿solicita periódicamente densitometría de doble energía (DXA) o alguna otra prueba de imagen para valorar la densidad mineral ósea (DMO)?	- sí: 1,1% - si corticoterapia prolongada: 16,7% - si patología crónica que afecte la DMO: 7,3% - si corticoterapia prolongada y/o patología crónica que afecte la DMO: 39,6% - no: 35,4%	
En ausencia de fracturas, ¿solicita periódicamente niveles de 25hidroxivitamina D3 plasmática en sus pacientes con factores de riesgo?	- sí: 7,3 % - sí, si factores de hipovitaminosis D: 51,1% - no: 41,7%	
¿Pregunta específicamente a sus pacientes si han tenido alguna fractura desde la última visita?	- sí: 45,3%	- no: 54,7%
Si la han padecido, ¿se interesa por el mecanismo de producción de la misma?	- sí: 96,8%	- no: 3,2%
Si le parece un traumatismo de baja energía para provocar una fractura, ¿solicita DXA o deriva al paciente a atención especializada para despistaje de osteoporosis?	- sí: 86,2%	- no: 13,8%
¿A partir de qué número de fracturas solicita DXA o deriva a sus pacientes a atención especializada para despistaje de osteoporosis?	- 2 fracturas: 72,4% - 3 fracturas: 23% - 4 fracturas: 2,3% - 5 o más fracturas: 2,3%	
¿Dispone de criterios específicos de derivación por sospecha osteoporosis a consulta especializada?	- sí: 13,7%	- no: 86,3%

Discusión

Se trata del primer estudio publicado de características similares tanto a nivel nacional como a nivel europeo.

El hallazgo fundamental de este estudio es la gran variabilidad sobre la actividad preventiva en relación a la osteoporosis infantil en nuestro medio y la escasez de formación al respecto en el ámbito pediátrico.

La promoción de la salud ósea en la edad pediátrica es la mejor estrategia para disminuir el riesgo de fracturas y la discapacidad física en edades avanzadas¹². La necesidad de programas de prevención en osteoporosis ha sido analizada en diferentes publicaciones sobre comportamiento y conocimientos en población adulta, aunque pocas han demostrado efectividad¹³. A nivel escolar se realizan intervenciones encaminadas a mejorar la salud de la población infantil, pero dichas intervenciones son más efectivas cuando provienen del personal sanitario de referencia¹³. Por tanto, es el pediatra quien debe identificar a los niños y adolescentes con riesgo de presentar o desarrollar baja masa ósea con el objeto de aplicar medidas preventivas y terapéuticas adecuadas para evitar su progresión y la aparición de fracturas por fragilidad¹³.

Las principales medidas de prevención de la osteoporosis en el niño son la ingesta diaria adecuada de calcio y la realización de ejercicio físico, especialmente aquel que soporta peso¹⁴. Otras medidas que han demostrado beneficios son el control de peso corporal, la exposición solar regular y evitar tabaco y alcohol¹⁴. La adolescencia es el momento de mayor adquisición de masa ósea, por lo que la presencia de hábitos de vida poco saludables (escasa actividad física, disminución en la ingesta de lácteos, tabaco, alcohol, etc., que son relativamente frecuentes en esta etapa de la vida) incide de forma muy negativa sobre su pico final¹⁵. Por lo tanto, los adolescentes son el principal grupo de riesgo y la población en la que deben centrarse las medidas de prevención, especialmente en las mujeres por su mayor riesgo de padecer osteoporosis en la edad adulta¹³. Así, los pediatras debemos explorar los hábitos de vida de nuestros pacientes y corregir aquellos aspectos perjudiciales para el adecuado desarrollo del esqueleto en el niño y en el adolescente. En nuestro estudio la mayoría de pediatras de Atención Primaria referían interesarse por la actividad física y la ingesta de lácteos de sus pacientes y afirmaban realizar recomendaciones específicas para optimizar estos aspectos.

En el caso de los niños con patología crónica es aún más importante favorecer la adquisición de masa ósea mediante la promoción de hábitos de vida saludables. Estos pacientes tienen especial riesgo de presentar osteoporosis en la edad adulta, ya que cualquier trastorno sistémico crónico puede influir en la densidad mineral ósea: nefropatías, enfermedades metabólicas, hematológicas, endocrinológicas, gastrointestinales y reumatológicas¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, en nuestro estudio, si bien más del 80% de pediatras especialistas hospitalarios se interesaba por la actividad física de sus

pacientes, sólo el 34,5% preguntaba de forma sistemática acerca de la ingesta de lácteos.

La aparición de fracturas de bajo impacto (consecuencia de la fragilidad ósea) traduce una disminución importante de la densidad mineral ósea, y aparece en fases ya establecidas de la enfermedad¹⁻³. Por ello, es importante la búsqueda activa de los niños de riesgo, incluyendo en la anamnesis de los Programas de Salud Infantil la valoración sobre las fracturas que presentan y la monitorización de los niveles de calcio y vitamina D. En nuestro estudio destaca el bajo porcentaje de pediatras de AP que incluyen en la anamnesis el número y las características de las fracturas del niño y que derivan a Atención Especializada ante fracturas de bajo impacto. Por otra parte, más de la mitad de pediatras de AE no monitorizan los niveles de vitamina D ni la densidad mineral ósea en el paciente crónico de riesgo, aunque la mayoría valora el mecanismo etiopatogénico y deriva a las unidades de referencia de su Centro.

En lo referente a los suplementos de calcio, múltiples estudios restringen su uso a los individuos con aportes insuficientes a través de la dieta, no respaldando la suplementación sistemática ni en niños sanos ni con osteoporosis si tienen un aporte adecuado¹⁹⁻²². Del mismo modo, no existen datos que nos permitan recomendar sistemáticamente la suplementación con vitamina D^{23,24}. Sin embargo, sí que se recomienda la suplementación con calcio y/o vitamina D cuando el aporte de estos elementos es bajo de forma basal. Los niveles adecuados de vitamina D₃ (25-OH Vitamina D) en la infancia se sitúan entre los 20 y los 30 ng/ml (75-50 nmol/l), aunque recientes estudios sitúan los niveles óptimos por encima de los 30 ng/ml (75 nmol/l)^{27,28}. La cantidad diaria recomendada de vitamina D₃ y calcio se muestra en la tabla 5. En el caso de la vitamina D podemos medir sus niveles plasmáticos (25-OH vitamina D), mientras que el aporte de calcio deberá ser estimado mediante encuesta dietética. En nuestro estudio sólo la mitad de los pediatras de AP y el 86% de AE referían pautar suplementos de calcio y vitamina D en estas situaciones. Dicha suplementación conlleva la necesidad de controlar sus niveles plasmáticos y de detectar posibles complicaciones, como hipercalcemia, litiasis renal o complicaciones cardiovasculares^{29,30}. En nuestro estudio, es destacable que la mayoría de pediatras de ambos grupos no realizaba monitorización analítica ni seguimiento con exploraciones complementarias durante el tratamiento.

En referencia a las guías de abordaje de osteoporosis infantil, a nivel internacional han sido publicadas tanto las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endocrinología Infantil²⁸ como las de la Sociedad Internacional de la Densitometría Clínica (ISCD)³⁰, y en España el Comité de Nutrición de la Sociedad Española de Pediatría también ha establecido sus recomendaciones sobre nutrición infantil y salud ósea³⁰. A pesar de ello, la mayoría de los encuestados tanto de AP como de AE refería carecer de protocolos específicos para el abordaje de esta patología y de circuitos de derivación de estos pacientes, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario.

Tabla 5. Cantidad diaria recomendada de calcio y vitamina D3 en la población infantil

Grupo	Cantidad diaria
Niños sanos	400 UI vitamina D3 Calcio: 700 mg de 1 a 3 años 1.000 mg de 4 a 8 años 1.300 mg de 9 a 18 años
Niños de riesgo	400 a 1.000 UI de vitamina D3 Dosis mayores de calcio
Niños con hipovitaminosis D	2.000 UI de vitamina D3 al día durante 6 semanas, aumentando de 4.000 a 6.000 UI al día durante 6 semanas si asocian malabsorción, obesidad o tratamiento con fármacos que aceleren el catabolismo de la vitamina D

Por otra parte, la formación de nuestros facultativos respecto a la salud ósea es muy escasa, siendo el porcentaje menor en los pediatras de Atención Primaria, pilar fundamental en la atención del niño. Además, la mayoría de pediatras de ambos ámbitos considera que la formación que reciben sobre estos aspectos es insuficiente.

La principal limitación de nuestro trabajo reside en que no pudimos conocer el porcentaje de participación, ya que las encuestas no sólo fueron difundidas por diferentes sociedades científicas, sino que se animaba a los participantes a reenviar la encuesta a sus contactos pediatras que pudieran estar interesados en participar. Aún así, teniendo en cuenta el total de pediatras con actividad asistencial en nuestro país, consideramos que el número de encuestas implementadas es mejorable.

Además, la participación fue voluntaria, por lo que es probable que exista cierto sesgo de participación, y que fueran los facultativos más sensibilizados con el tema en cuestión los que respondieran a la encuesta. En cualquier caso, esto no invalida la principal conclusión del estudio: la gran variabilidad en el abordaje de esta entidad.

En conclusión, la actividad preventiva en relación a la osteoporosis infantil que se realiza en nuestro medio es muy variable, y la formación que los pediatras reciben sobre osteoporosis, muy escasa. Además, no existen en nuestro medio protocolos específicos para el abordaje de los niños de riesgo. En consecuencia, no se están realizando medidas de prevención y tratamiento adecuadas en nuestra población infantil, especialmente en los pacientes con patologías crónicas.

Es fundamental optimizar estos aspectos e implicar al conjunto de pediatras en la detección y prevención de los niños de riesgo, para favorecer la obtención del máximo pico de masa ósea en edad infantil, y así disminuir la incidencia de osteoporosis en el futuro.

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

Bibliografía

- Rauch F, Plotkin H, DiMeglio L, Engelbert RH, Henderson RC, Munns C. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11:22-8.
- Nevitt MC. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:535-9.
- Diez Pérez A, Puig Manresa J, Martínez Izquierdo MT, Guelar Grimberg AM, Cucurull Canosa J, Mellibovsky Saidler L, et al. Aproximación a los costes de fractura osteoporótica de fémur en España. *Med Clin.* 1989;92:721-3.
- Von Scheven E, Corbin KJ, Stagi S, Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:289-99.
- Bryant RJ, Wastney ME, Martin BR, Wood O, McCabe GP, Morshidi M. Racial differences in bone turnover and calcium metabolism in adolescent females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1043-7.
- Carrascosa A, Del Río L, Gussinyé M, Yeste D, Audí L. Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y adolescencia. Factores reguladores y patrones de normalidad. *An Esp Pediatr.* 1994;40:246-52.
- Loud KJ, Gordon CM. Adolescence: bone disease. En: Walker, Watkins, Duggan, editores. *Nutrition in Pediatrics. Basic Science and Clinical Applications.* 3ª ed. Ontario. 2003.
- Van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Scharama SM. Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:817-32.
- Daci E, van Cromphaut S, Bouillon R. Mechanisms influencing bone metabolism in chronic illness. *Horm Res.* 2002;58(Suppl 1):44-51.
- Klibanski A, Adams CL. NIH Consensus Development Panel: Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA.* 2001;285:785-95.
- National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment, and cost-effectiveness analysis. Executive summary. *Osteoporos Int.* 1998;8(Suppl 4):S3-6.
- DeBar LL, Ritenbaugh C, Vuckovic N, Stevens VJ, Aickin M, Elliot D, et al. Youth: decisions and challenges in designing an osteoporosis prevention intervention for teen girls. *Prev Med.* 2004;39(5):1047-55.
- Tussing L, Chapman-Novakofski K. Osteoporosis prevention education: behavior theories and calcium intake. *J Am Diet Assoc.* 2005;105:92-7.
- Behringer M, Gruetzner S, McCourt M, Mester J. Effects

- of weight-bearing activities on bone mineral content and density in children and adolescents: A meta-analysis. *J Bone Mineral Res.* 2014;29:467-78.
15. Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
 16. Högler W, Ward L. Osteoporosis in Children with Chronic Disease. *Endocr Dev.* 2015;28:176-95.
 17. Cassidy JT, Hillman LS. Abnormalities in skeletal growth in children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:499-522.
 18. García Nieto V, Ferrández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:578-83.
 19. Galindo Zavala R, Núñez Cuadros E, Díaz Cordovés-Rego G, Urda Cardona AL. Avances en el tratamiento de la osteoporosis secundaria. *An Pediatr (Barc).* 2014;81:399.e1-7.
 20. Recker RR, Cannata Andía JB, del Pino Montes J, Díaz Curiel M, Nogués i Solán X, Valdés Llorca C. Papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2(1):61-72.
 21. Dibba B, Prentice A, Ceesay M, Stirling DM, Cole TJ, Poskitt EM. Effect of calcium supplementation on bone mineral accretion in Gambian children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:544-9.
 22. Greene DA, Naughton GA. Calcium and vitamin-D supplementation on bone structural properties in peripubertal female identical twins: A randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2011;22:489-98.
 23. Nieves JW, Melsop K, Curtis M, Kelsey JL, Bachrach LK, Greendale G, et al. Nutritional factors that influence change in bone density and stress fracture risk among young female cross-country runners. *PM R.* 2010;2:740-50.
 24. Winzenberg TM, Shaw KA, Fryer J, Jones G. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005119.
 25. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7254.
 26. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
 27. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691.
 28. Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:S33-9.
 29. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hands DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2008;11:6-21.
 30. Alonso Franch M, Redondo del Río MP, Suárez Cortina L. Nutrición infantil y salud ósea. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:80.e1-11.

Prol C¹, Ruiz-Oslé S², Malaxetxebarria S³, Álvarez J¹

1 Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial

2 Servicio de Urología

3 Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Universitario Cruces - Baracaldo (España)

Adenocarcinoma de próstata metastásico y enfermedad ósea de Paget mandibular

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000100006>

Correspondencia: Carlos Prol Teijeiro - C/Gernikako Arbola, 30 - 6º izda. - 48902 Baracaldo - Vizcaya (España)
Correo electrónico: drprolteijeiro@gmail.com

Fecha de recepción: 19/11/2017

Fecha de aceptación: 18/01/2018

Resumen

El cáncer de próstata es la lesión maligna no cutánea más frecuente en varones mayores de 70 años. El diagnóstico en estadios avanzados de la enfermedad no es excepcional, mediante las lesiones metastásicas como debut. Las más características son óseas con comportamiento osteoblástico, infrecuentes en huesos maxilares.

Por otro lado, la enfermedad ósea de Paget es una patología metabólica crónica por disfunción de osteoclastos. A nivel craneofacial la afectación característica es un aumento de tamaño, patrón en "copos de algodón" u osteoporosis circunscrita, siendo excepcional la localización única mandibular.

Se presenta un caso de enfermedad ósea de Paget en hemimandíbula derecha sobre la que se desarrolla una metástasis por adenocarcinoma prostático.

Palabras clave: *enfermedad ósea de Paget, osteitis deformante, cáncer de próstata, metástasis, neoplasias orales.*

Metastatic prostate adeno-carcinoma and Paget's bone disease of the mandible

Summary

Prostate cancer is the most common non-cutaneous malignant lesion in males over 70 years of age. Diagnosis in advanced stages of the disease is not exceptional, through metastatic lesions as debut. The most characteristic of these lesions are osseous with osteoblastic behavior, uncommon in maxillary bones. On the other hand, Paget's disease is a chronic metabolic disorder attributed to osteoclast dysfunction. At the craniofacial level, the characteristic affectation is an increase in size, a "cotton flakes" pattern or circumscribed osteoporosis. The fact that this is only located in the mandible is exceptional.

A case of Paget's disease of the right hemi-mandible bone is presented in which a metastasis is developed due to prostatic adenocarcinoma.

Key words: *Paget's bone disease, osteitis deformans, prostate cancer, metastasis, oral neoplasms.*

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es la lesión maligna no cutánea más frecuente en varones mayores de 70 años. Existe predisposición genética, y se han propuesto varios factores exógenos, pero sin suficiente evidencia como para recomendar cambios en el estilo de vida en su prevención. Los programas de cribado son controvertidos, mediante tacto rectal y niveles de antígeno prostático específico (PSA), recomendando estrategias individualizadas en función del perfil de riesgo. El estándar para el diagnóstico es la biopsia eco-guiada, correspondiendo en más del 95% de casos a adenocarcinomas acinares¹.

Por otro lado, la enfermedad ósea de Paget (EOP) es una patología crónica de etiología desconocida por disfunción de osteoclastos, con un remodelado óseo incrementado que desencadena crecimiento óseo y desfiguración. Existe susceptibilidad genética, predomina en la raza caucásica, es discretamente más frecuente en varones y excepcional en menores de 40 años. No se dispone de tratamiento curativo, aunque se suelen prescribir bifosfonatos en función de la actividad metabólica y la sintomatología²⁻⁵.

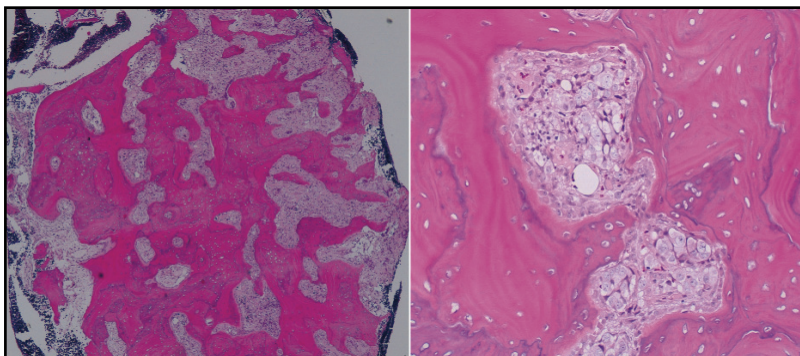
Caso Clínico

Varón de 77 años, ex-fumador de 20 paquetes-año, ex-bebedor de 7 unidades de bebida estándar/día hasta hace 2 años, y con antecedentes de hipertensión arterial, ictus isquémico y estenosis carotídea izquierda intervenida. Como tratamiento médico habitual refiere atorvastatina, valsartán, hidroclorotiazida y clopidogrel. Es diagnosticado de adenocarcinoma de próstata en estadio IV Gleason 3+4, con valores de PSA de 110,47 ng/mL y fosfatasa alcalina (FA) de 142 U/L iniciales, y metástasis óseas en vértebras C7 y D1. Los niveles séricos de calcio, fósforo y hormona paratiroidea están dentro de la normalidad. Inicia tratamiento con bloqueo androgénico completo. 19 meses después refiere clínica de flemón hemifacial derecho, con abombamiento de ambas corticales de la rama ascendente de mandíbula ipsilateral (Figura 1) y sin ulceración de mucosa oral a la exploración. La anatomía patológica proporciona un nuevo diagnóstico de EOP en fase mixta, sin datos sugestivos de malignidad (Figura 2). No hay sospecha de afectación en otras regiones del esqueleto.

Figura 1. Ortopantomografía. Esclerosis irregular de hemimandíbula derecha. Ensanchamiento de espacios periodontales adyacentes



Figura 2. Hematoxilina & Eosina 10x, 200x. Pérdida de demarcación entre hueso esponjoso y cortical. Hiperostosis con patrón en mosaico, trabéculas óseas aumentadas y líneas basófilas prominentes. Osteoclastos multinucleados y con inclusiones intranucleares eosinófilas aislados. Médula ósea con estroma fibroso



No recibe tratamiento por estabilidad sintomática hasta 11 meses posteriores, cuando la clínica maxilofacial se acentúa. Radiológicamente se evidencia intensificación de la esclerosis con crecimiento óseo mandibular, aumento de partes blandas en espacio masticador, además de adenopatías en niveles Ia y Ib cervicales derechos (Figura 3). Una nueva biopsia submucosa de tejidos blandos y ósea, informa de tejido fibroso con cambios de esclerosis e intenso artefacto, con infiltración por células malignas de aspecto epitelial positivas para CK, AE1/AE3 y PSA. Además, es diagnosticado de una nueva metástasis ósea a nivel de pala ilíaca izquierda. Se desestima quimioterapia, y se aplican sendas dosis de 20 Gy de radioterapia con intención antiálgica en mandíbula y pelvis.

Tras 9 meses, en una gammagrafía ósea de control, se evidencian nuevos focos metastásicos en órbita derecha, costillas de ambos lados, columna sacra, húmero izquierdo, ambas escápulas y diáfisis femoral derecha. Requiere cirugía con clavo endomedular por fractura patológica de cuello de fémur. El paciente fallece 46 meses después del diagnóstico oncológico inicial, tras encamamiento prolongado en su domicilio.

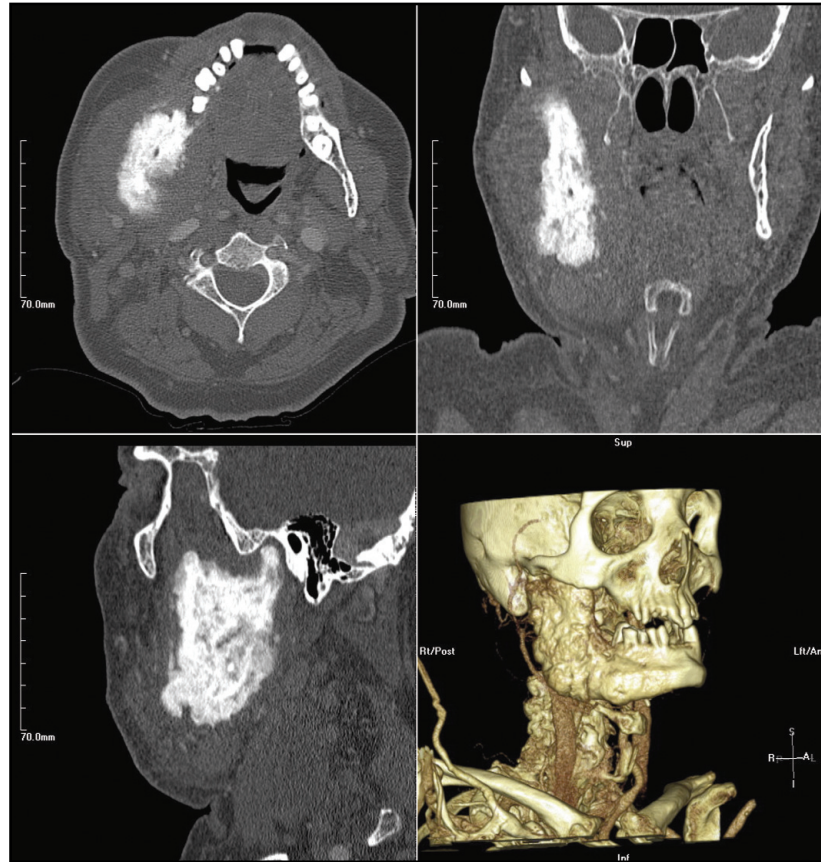
Discusión

El 3% de las lesiones malignas intraorales corresponden a metástasis. Las regiones más frecuentes afectas son la mandíbula en zona de molares, donde existe un rico aporte vascular y un remanente de médula ósea en adultos; y la encía adherida en cuanto a tejidos blandos. En muchas ocasiones, se trata de complicaciones tardías de enfermedad maligna avanzada con múltiples metástasis viscerales, aunque hasta en el 25% de casos son la primera manifestación. Globalmente, los cánceres primarios más comunes en huesos maxilares son los de mama, mientras que en tejidos blandos son los de pulmón. En varones, las metástasis maxilares de origen prostático corresponden al 11%, frente al 1,5% en tejidos blandos. Inflamación, dolor, alteraciones sensitivas de relativa rápida evolución, o una lesión hiperplásica exofítica sangrante suelen ser los síntomas habituales, que fácilmente pueden malinterpretarse como patología benigna. La histología puede simular neoplasias primarias intraorales, especialmente aquéllos pobremente diferenciados con origen en glándulas salivales, precisando de técnicas adicionales de inmunohistoquímica y moleculares^{6,7}.

En el CaP, la escala de Gleason permite, junto al estadiaje TNM, establecer grupos de riesgo. Para valorar la extensión locoregional destaca la resonancia magnética, mientras que para la extensión a distancia se emplean la tomografía computarizada y la gammagrafía ósea, tejido donde se localizan las metástasis más características¹. Las células del CaP secretan frecuentemente factores promotores de la formación ósea, como las proteínas morfogénicas óseas (BMPs), y los inhibidores de RANK-L, atenuando la acción osteoclástica⁶. Por ello, la mayoría de metástasis serán osteoblásticas; aunque también han sido notificadas en forma mixta, osteolítica, incluso sin evidencia radiológica. Al igual que otras neoplasias mandibulares, no es extraordinario el diagnóstico tras un dolor o parestesia-hipoestesia del nervio dentario inferior que no mejora tras tratamientos odontológicos⁸⁻¹¹. No sólo han sido reportadas a nivel del cuerpo mandibular: también en ramas¹², condilos¹³ y glándulas parótidas con infiltración ósea¹⁴.

El número y localización de las metástasis óseas en el CaP forma parte de los factores pro-

Figura 3. Tomografía computarizada. Axial, coronal, sagital y 3D. Esclerosis cortico-medular con aumento de partes blandas rodeando a la rama de hemimandíbula derecha



nósticos más empleados, aunque no validados, además de las metástasis viscerales, la escala Gleason, el PSA y la FA. El manejo habitual es el bloqueo androgénico combinado o no con quimioterapia. Está aceptado con fines paliativos la prescripción de bifosfonatos, radioterapia, incluso cirugías citoreductoras o metastasectomías para mejorar la calidad de vida¹.

En cuanto a la EOP, la localización es segmentaria, monostótica o poliostótica, más habitual en pelvis, fémur, columna vertebral, cráneo y tibia, aunque puede afectar a cualquier hueso. Puede cursar con dolor, artralgias y síndromes de compresión. Existe riesgo aumentado de fractura y malignización. Es asintomática en muchos casos, realizándose el diagnóstico por aparición de las complicaciones o imágenes características radiológicas. El hueso pagético tiene alteraciones en la vascularización, con vasodilatación regional, pudiendo incrementar el riesgo cardiovascular. La gammagrafía permite valorar la extensión. En la fase activa de la enfermedad, sin ser un dato específico, la FA sérica aumenta junto con otros marcadores de recambio. La histología suele mostrar un patrón en mosaico, con zonas de actividad osteoclástica y osteoblástica. Los osteoclastos multinucleados y las inclusiones citoplasmáticas o intranucleares son más típicos de la fase resorptiva inicial. Además, cursa con fibrosis de médula ósea y *shunts* arterio-venosos³⁻⁵.

El aumento del tamaño craneal, un patrón en "copos de algodón" o una osteoporosis circunscrita, son los hallazgos más característicos a nivel de cabeza de la EOP, siendo la afectación única mandibular excepcional. Los dientes erupcionan mal posicionados y migran con el crecimiento óseo, pudiendo evidenciarse en radiografías tanto áreas radiolucetas como de hiper cementosis o anquilosis de raíces. En estos casos las exodoncias son complejas, la cicatrización alveolar es lenta con osteítis localizada, y existe mayor riesgo de osteomielitis secundaria. Remodelaciones quirúrgicas locorregionales tienen su papel, y se deben tomar precauciones adicionales de control de hemostasia e infecciones en cirugía oral optativa^{5,15,16}.

Los bifosfonatos frenan la diferenciación de células precursoras comunes, promueven la apoptosis y suprimen la actividad resortiva de los osteoclastos, de ahí su indicación en EOP activa y en metástasis óseas sintomáticas. Tienen también propiedades antiangiogénicas y una vida media de hasta 11 años tras la incorporación ósea. Antes de iniciar el tratamiento, cualquiera que sea la enfermedad y la vía de administración, sería conveniente realizar una revisión odontológica y exodonciar dientes periodontales sobre o adyacentes a la lesión, en aras de prevenir una osteonecrosis^{2,17-19}.

Los diagnósticos diferenciales principales de EOP craneofacial son displasia fibrosa y fibro-osteomas⁵. En el presente caso, al haber un cambio reciente en la lesión con componente de partes blandas, se incluiría además la malignización sarcomatoide, siendo menos probable la osteonecrosis al carecer de antecedentes de toma de bifosfonatos, antiangiogénicos ni radioterapia. Sin embargo, por las alteraciones vasculares y la cicatrización comprometida del hueso pagético, podría desencadenarse una osteonecrosis espontánea²⁰. A pesar de que el paciente evolucionó desfavorablemente, ha sido demostrado que la asociación de CaP y EOP demora la progresión metastásica y aumenta la supervivencia global²¹.

Conclusiones

El CaP metastásico no es infrecuente en nuestro medio, con una alta tasa de supervivencia. La localización mandibular, de esta estirpe oncológica u otra, es un reto tanto para el clínico como para el patólogo. En ocasiones, la superposición de patología ósea puede dificultar todavía más el diagnóstico, a destacar las alteraciones del metabolismo, tanto formador como resortivo, y los efectos secundarios de las terapias, como la osteonecrosis.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses. Se han observado los preceptos de la declaración de Helsinki sobre estudios clínicos.

Bibliografía

- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al; members of the EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress London 2017. 978-90-79754-91-5. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
- Corral-Gudino L, Tan AJ, Del Pino-Montes J, Ralston SH. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD004956.
- Torrijos A. Enfermedad ósea de Paget. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;6(4):77-8.
- Lisbona MP, Blanch-Rubió J, Galisteo C, Esquerra E, Monfort J, Ciria M, et al. Epidemiología de la enfermedad ósea de Paget en un área de Barcelona. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2009;1(1):7-12.
- Cooke BED. Paget's Disease of the Jaws: Fifteen Cases. *Ann R Coll Surg Engl*. 1956;19(4):223-40.
- Kumar GS, Manjunatha BS. Metastatic tumors to the jaws and oral cavity. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2013;17(1):71-5.
- Hirshberg A, Shnaiderman-Shapiro A, Kaplan I, Berger R. Metastatic tumours to the oral cavity-pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol*. 2008;44(8):743-52.
- Aksoy S, Orhan K, Kursun S, Kolsuz ME, Celikten B. Metastasis of prostate carcinoma in the mandible manifesting as numb chin syndrome. *World J Surg Oncol*. 2014;12(1):401.
- Menezes JDS, Cappellari PFM, Capelari MM, Gonçalves PZ, Toledo GL, Toledo Filho JL, et al. Mandibular metastasis of adenocarcinoma from prostate cancer: case report according to epidemiology and current therapeutical trends of the advanced prostate cancer. *J Appl Oral Sci*. 2013;21(5):490-5.
- Parkins GE, Klufio GO. Prostate cancer metastasis to the mandible: case report. *East Afr Med J*. 2009;86(5):251-2.
- Court DR, Encina S, Levy I. Prostatic adenocarcinoma with mandibular metastatic lesion: Case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(6):E424-7.
- Angulo JC, López JI, Ruiz de Galarreta JC, Larrinaga JR, Flores N. Carcinoma of the prostate metastasized to mandible simulating primary parotid tumor. *Arch Esp Urol*. 1993;46(2):143-4.
- Eres Saz FJ, Camps C, Sarmentero Ortiz E, Colomer F, Zaragoza J. Mandibular metastasis as the first manifestation of adenocarcinoma of the prostate. *Actas Urol Esp*. 1989;13(4):274-5.
- Head CS, Hematpour K, Sercarz J, Luu Q, Bennett CJ. Carcinoma of the prostate presenting as a painful parotid mass with mandibular invasion: a case report. *Ear Nose Throat J*. 2009;88(12):E7-8.
- Umamaheswari G, Pangarikar AB, Urade VB, Parab PG. Management of craniofacial osteitis deformans. *Ann Maxillofac Surg*. 2014;4(2):243-6.
- Shankar YU, Misra SR, Baskaran P. Paget disease of bone: A classic case report. *Contemp Clin Dent*. 2013;4(2):227-30.
- García M, Torrijos A. Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3(1):35-40.
- Joshi J, Rollón A, Coello, Lledó E, Lozano R, Sanchez-Moliní M, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos: revisión de ocho casos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2011;33(1):15-21.
- Şalvarcı A, Altınay S. Mandibular osteonecrosis due to bisphosphonate use. *Turk J Urol*. 2015;41(1):43-7.
- Polisetti N, Neerupakam M, Prathi VS, Prakash J, Vaishnavi D, Beeraka SS, et al. Osteonecrosis Secondary to Paget's Disease: Radiologic and Pathologic Features. *J Clin Imaging Sci*. 2014;4(Suppl 2):1.
- Tu S-M, Som A, Tu B, Logothetis CJ, Lee M-H, Yeung S-CJ. Effect of Paget's disease of bone (osteitis deformans) on the progression of prostate cancer bone metastasis. *Br J Cancer*. 2012;107(4):646-51.

Díaz-Romero Paz R¹, Reimunde Figueira P²

1 Servicio de Neurocirugía - Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria - Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Servicio de Neurocirugía - Hospital Universitario Central de Asturias - Oviedo (España)

Osteoporosis y cirugía de raquis: estrategias de tratamiento médico y quirúrgico

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000100007>

Correspondencia: Ricardo Díaz-Romero Paz - Servicio de Neurocirugía - Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria - Avda. Marítima del Sur, s/n - 35016 Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: ricdrp@yahoo.com

Resumen

La prevalencia de osteoporosis en pacientes sometidos a cirugía de raquis se ha estimado en el 50% de las mujeres de más de 50 años, cifra superior a la de la población en general ajustada por edad. Consecuentemente, muchos autores recomiendan la evaluación sistemática y el tratamiento oportuno de la osteoporosis en la mayoría de pacientes que se van a someter a una cirugía de artrodesis.

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es el principal factor de riesgo independiente relacionado con el fracaso de la instrumentación en las cirugías de fusión lumbar.

Las complicaciones derivadas de la cirugía de fusión vertebral son más frecuentes en pacientes mayores de 65 años y osteoporóticos. Las complicaciones tempranas más frecuentes son el *pullout* o arrancamiento de los tornillos pediculares, la fractura pedicular y la fractura por mecanismo de compresión en el segmento vertebral adyacente. Después de los 3 meses, las complicaciones más frecuentes son la pseudoartrosis, la fractura o la movilización de las barras, la subsidencia de cajas intersomáticas vertebral y la cifosis de la unión proximal.

Existen algunos ensayos clínicos de cirugía de artrodesis de columna con tratamiento perioperatorio con alendronato, ácido zoledrónico, o teriparatida que han demostrado ser efectivos en la mejoría clínica y el incremento de las tasas de fusión.

Existen diversas modificaciones en el arsenal quirúrgico que pueden mejorar las tasas de fusión y disminuir las complicaciones quirúrgicas, a destacar la artrodesis con tornillos pediculares cementados y tornillos expansibles.

Finalmente existen ensayos clínicos aleatorizados que han demostrado que los tratamientos de refuerzo vertebral en fracturas vertebrales osteoporóticas son claramente beneficiosos a corto y a largo plazo.

Palabras clave: *osteoporosis, artrodesis vertebral, columna lumbar, fusión vertebral.*

Osteoporosis and spinal surgery: strategies for medical and surgical treatment

Summary

The prevalence of osteoporosis in patients undergoing spinal surgery is estimated at 50% in women over 50 years, a higher figure than in the general population adjusted for age. Consequently, many authors recommend the systematic assessment and timely treatment of osteoporosis in most patients who are going to undergo arthrodesis.

The decrease in bone mineral density (BMD) is the main factor in independent risk related to the failure of the instrumentation in spinal fusion surgeries.

Complications arising from spinal fusion are more frequent in osteoporotic patients over 65. The most frequent early complications are pullout or tearing pedicular screws, pedicular fracture and fracture by compression in the adjacent vertebral segment. After 3 months, the most frequent complications are pseudoarthrosis, fracture or mobilization of the bars, subsidence of vertebral intersomatic boxes and the kyphosis of the proximal joint. There are some clinical trials of spinal arthrodesis surgery with perioperative treatment with alendronate, zoledronic acid, or teriparatide that have been shown to be effective in clinical improvement and increase in fusion rates.

Several modifications in the surgical arsenal may improve fusion rates and decrease surgical complications. Arthrodesis has been highlighted with cemented and expandable pedicle screws.

Finally, randomized clinical trials have shown that vertebral reinforcement treatments in osteoporotic vertebral fractures are beneficial in the short and long term.

Key words: *osteoporosis, vertebral arthrodesis, lumbar spine, spinal fusion.*

Metabolismo óseo y patología de raquis

Las cirugías de fusión de la columna vertebral con o sin instrumentación son procedimientos quirúrgicos que se han ido consolidando en el arsenal terapéutico de la patología de raquis, ya sea degenerativa, por deformidad (escoliosis y cifosis degenerativas), por inestabilidad vertebral (espondilolistesis degenerativa e ístmica) y por estenosis de canal espinal lumbar (central o foraminal).

El envejecimiento paulatino de la población ha propiciado un incremento creciente de cirugías de fusión espinal en pacientes ancianos. Entre los años 2001 y 2007, los procedimientos de fusión de columna vertebral en los asegurados por Medicare en EE.UU. aumentó en 15 veces¹. Un porcentaje significativo de pacientes que requieren artrodesis vertebral lumbar o cervical son mayores de 50 años, muchos de los cuales padecen de osteoporosis sin ser diagnosticados correctamente.

En España aproximadamente 2 millones de mujeres padecen osteoporosis, conforme a los criterios densitométricos propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Díaz-Curiel y cols.² estimaron que la prevalencia de osteoporosis en España se encuentra en torno al 26% (1 de cada 4) de las mujeres a partir de los 50 años.

En un estudio reciente realizado en pacientes de más de 50 años intervenidos de cirugía de columna vertebral, se reportó que el 41,4% de las mujeres tenía osteopenia y el 51,3% osteoporosis; por otra parte, en varones, el 46,1% presentaba osteopenia y el 14,5% osteoporosis^{3,4}. En definitiva, la prevalencia de osteoporosis en mujeres sometidas a cirugía de raquis es superior a la de la población en general ajustada por edad. Consecuentemente, muchos autores recomiendan la evaluación sistemática y el tratamiento oportuno de la osteoporosis, especialmente en las mujeres mayores de 50 años⁵.

Los pacientes con osteoporosis tienen una menor densidad mineral ósea (DMO) y una menor actividad osteoblástica, que en definitiva influyen negativamente en la capacidad osteoconductiva, osteoinductiva y osteogénica. Por ende, los pacientes con osteoporosis tienen un remodelado óseo aumentado y un balance óseo final negativo, que condiciona una deficiente fusión ósea, y una reducción de la fuerza de extracción o *pullout* de los tornillos pediculares⁴.

La disminución de la DMO es el principal factor de riesgo independiente relacionado con el fracaso de la instrumentación en las cirugías de fusión lumbar⁴, y un factor de riesgo moderado para el desarrollo de pseudoarthrosis. Se ha reportado que la DMO es significativamente mayor en los pacientes que alcanzan mayores tasas de fusión comparados a los que padecieron de la falta de fusión después de una artrodesis de columna vertebral⁵. Aunque el desarrollo de pseudoarthrosis es multifactorial, una proporción significativa podría explicarse por los bajos niveles de DMO⁶.

Complicaciones en la cirugía de raquis asociadas a osteoporosis

Las artrodesis con montajes largos de instrumentación son cada vez más frecuentes en el tratamiento de deformidad espinal (escoliosis y cifosis degenerativas). Las deformidades escolióticas están presentes entre el 36-48% de las mujeres osteoporóticas y los pacientes que presentan grandes deformidades en la columna vertebral padecen habitualmente una baja DMO⁷.

En general, las complicaciones derivadas de la cirugía de fusión vertebral son más frecuentes en pacientes mayores de 65 años y osteoporóticos.

Las complicaciones tempranas ocurren dentro de los 3 primeros meses de la cirugía, siendo las más frecuentes: el *pullout* o arrancamiento de los tornillos pediculares, el hematoma epidural, la frac-

tura pedicular y la fractura del segmento vertebral adyacente por mecanismo de compresión⁷⁻¹⁰.

Las complicaciones tardías, después de 3 meses son: la pseudoartrosis, fractura o movilización de las barras, la fractura por mecanismo de compresión del segmento vertebral adyacente, el dolor en la zona iliaca (concretamente en la zona de inserción de los tornillos ilíacos), la hernia de disco (a nivel cefálico principalmente), la subsidencia de cajas intersomáticas vertebral y la cifosis de la unión proximal (CUP) (Figura 1).

El fracaso de la instrumentación también puede subdividirse en función de la ubicación de la instrumentación, ya sea anterior o posterior.

La instrumentación posterior tiende a fallar debido a una limitada fuerza de fijación en el hueso de baja densidad, lo que resulta en la extracción o *pullout* y/o el aflojamiento de los tornillos pediculares^{11,12}. En contraste, la instrumentación anterior está sujeta a una carga cíclica repetitiva, resultando más frecuentemente en rotura del tornillo o subsidencia del implante en pacientes con compromiso de la DMO^{12,13}.

La osteoporosis es un factor de riesgo principal para el fracaso de la cirugía en la columna vertebral, y más aún cuando son múltiples niveles vertebrales los que se instrumentan^{14,15}.

De Wald y cols.¹⁰ refieren que los dos mecanismos más frecuentes de complicaciones en pacientes mayores de 65 años, intervenidos de 5 niveles de instrumentación como mínimo, fueron: la fractura vertebral por mecanismo de compresión del último segmento vertebral superior de una artrodesis y la CUP al último segmento instrumentado en 28% de los casos. Otros artículos coinciden en que la CUP es la complicación más frecuente en columnas instrumentadas de múltiples niveles¹⁶⁻¹⁸. La CUP es una complicación que ha despertado mucho interés por su frecuencia y su complejidad. La Scoliosis Research Society define la cifosis de la unión proximal (CUP) (*proximal junctional kyphosis -PJK-*) como el ángulo de Cobb cifótico igual o superior a 20° entre la última vértebra instrumentada y las dos vértebras situadas por encima (Figura 2). La CUP ocurre en el 39% de las deformidades operadas ocurriendo la mayoría entre las 6-8 semanas postquirúrgicas. Los tres factores de riesgo más importantes son la edad avanzada, la mala calidad ósea y el desbalance sagital significativo previo a la cirugía. De todos los pacientes que desarrollan CUP, aproximadamente un tercio son reoperados de forma temprana antes de los 5 meses para una revisión quirúrgica por fallo mecánico e inestabilidad vertebral¹⁹.

Figura 1. (A) Radiografía lateral de columna lumbosacra: se observa rotura de tornillo S1 (flecha). (B) Pieza quirúrgica del tornillo roto extraído. (C) Radiografía lateral de columna lumbosacra donde se observa movilización de las barra a nivel distal (flecha). (D) TC corte axial y (E) sagital, se observa halo hipodenso alrededor de los tornillos pediculares (flechas), característico de la pseudoartrosis. (F) TC sagital que ilustra la presencia de subsidencia o hundimiento del dispositivo intersomático, nótese la pérdida de la altura discal y la erosión de los plattillos vertebrales (flecha)

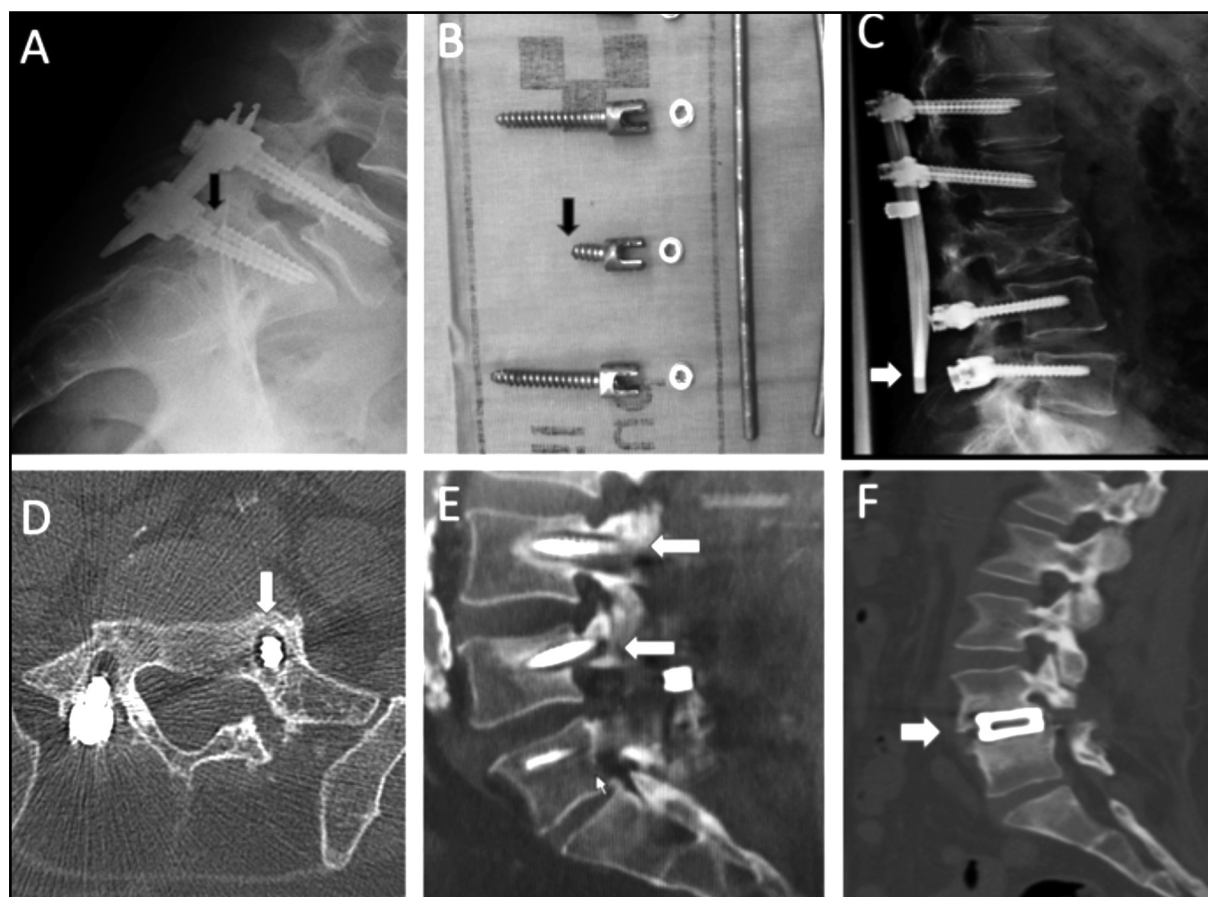
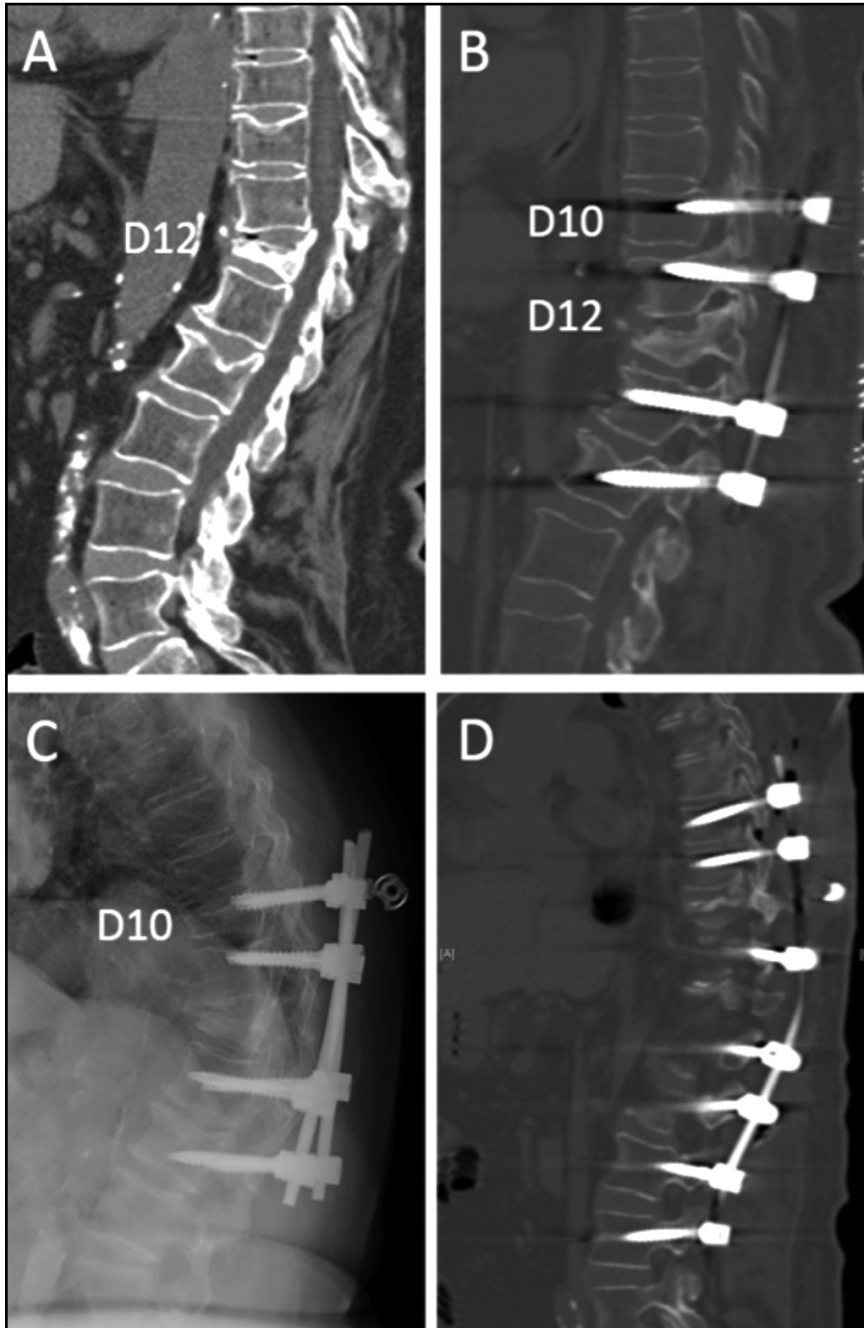


Figura 2. (A) TC sagital a nivel dorsolumbar; se observa fractura por compresión osteoporótica a nivel D12 con cifosis segmentaria. (B) Artrodesis mediante instrumentación con tornillos pediculares de D10 hasta L2, con corrección significativa de cifosis. (C) Radiografía lateral: fractura vertebral por compresión a nivel D10 con cifosis de la unión proximal y pullout del tornillo a nivel D10. (D) Ampliación de la artrodesis, superior a niveles D8 y D9 e inferior a niveles L3 y L4, y corrección de la cifosis



Es importante considerar que una cifosis torácica preoperatoria de más de 30° es un factor de riesgo independiente para la aparición de CUP, y que la adecuada resolución del desbalance sagital previo a la cirugía reduce la incidencia de CUP de un 45% a un 19%²⁰.

Estrategias de tratamiento médico

Se ha descrito que los pacientes con osteoporosis y con hipovitaminosis D no corregida tienen peo-

res tasas de fusión ósea posteriores a una artrodesis vertebral, y también pueden tener peores resultados clínicos en las escalas de discapacidad en el periodo perioperatorio⁴.

En las últimas décadas se ha producido un notable avance en el conocimiento de la fisiopatología de la formación y resorción ósea, así como en el tratamiento de la osteoporosis, lo cual lógicamente nos lleva a preguntarnos sobre la influencia de estas terapias en el proceso de fusión ósea en la cirugía de columna vertebral²¹. Existen actualmente cada vez más estudios y ensayos clínicos evaluando el impacto de diversos tratamientos farmacológicos (bifosfonatos, ácido zolendrónico, PTH), sobre la fusión ósea en cirugías de raquis. En la tabla 1 se resumen los principales estudios hasta la fecha.

Se han reportado 18 estudios en animales de experimentación que evaluaron la influencia de los bifosfonatos sobre el proceso de fusión en artrodesis, la mayoría no demostraron efectos significativos en la tasa de fusión ósea probablemente atribuidas al bajo poder estadístico. Los estudios en animales con terapia a base de bifosfonatos mostraron que la masa de fusión ósea fue histológicamente menos madura, sin embargo el impacto en la biomecánica espinal no fue clara²².

Por otro lado, en un modelo animal osteoporótico se demostró que el ácido alendronico fue eficaz en obtener mejoría radiológica, biomecánica e histológica de la fusión de la columna vertebral²³. El alendronato aumentó la fuerza biomecánica con crecimiento interno óseo en las masas de fusión posterolateral en los animales osteoporóticos. Este estudio sugiere que el alendronato puede ayudar a lograr una fusión de la columna vertebral con éxito en animales afectados de osteoporosis.

Tabla 1. Estudios que valoran el efecto del tratamiento farmacológico de la osteoporosis en la cirugía de artrodesis vertebral

Estudio	Población	Tratamiento médico (grupos)	Duración del tratamiento	Tasas de fusión	Método de valoración de fusión
Alendronato Kim y cols. ²⁴	44 pacientes con OP que se operaron de PLIF	- Alendronato sódico (35 mg/semana) - Grupo control	No especificado	- Alendronato: 66,7 - Grupo control: 7,9%	RX: fusión con puentes óseos entre cuerpos vertebrales, en el interior o alrededor de la cajas intersomáticas y movimiento angular menor de 5° en RX dinámicas
Alendronato Nagahama y cols. ²⁵	40 pacientes con OP con fusión intersomática PLIF de 1 nivel	- Alendronato sódico (35 mg/semana) - Alfacalcidol (1 mg/día)	1 año	- Alendronato: 95% - Alfacalcidol: 65% (p=0,025)	TC coronal y sagital para valorar puentes óseos
Zoledronato Park y cols. ²⁶	44 pacientes con estenosis espinal lumbar sintomática sometidos a fusión lumbar posterolateral de 1 ó 2 niveles	- 1: Fusión posterolateral autólogo cresta iliaca y ácido zoledrónico (5 mg) - 2: Aloinjerto y autoinjerto local y ácido zoledrónico (5 mg) - 3: Autoinjerto con cresta iliaca y hueso local solamente - 4: Aloinjerto y autoinjerto local	2 semanas después de la cirugía una dosis única intravenosa	- Grupo 1: 100% - Grupo 2: 100% - Grupo 3: 100% - Grupo 4: 82%	RX funcionales y TC 3-D, valoración a ciegas de hueso a nivel intertransverso
Zoledronato Tu y cols. ²⁷	64 pacientes con OP y espondilolistesis degenerativa lumbar operados de fusión intersomática	- Zoledronato, 5 mg IV (n=32) - Grupo control (n=32)	3 días de <i>postoperatio</i> y luego una vez al año	- Zoledronato: 1,75% - Grupo control: 2,56%	RX evaluador independiente. Fusión = ausencia de radiolucidez alrededor del injerto, evidencia de puentes óseos entre los platillos intervertebrales y ausencia de movimiento en las RX dinámicas
Zoledronato Chen y cols. ²⁸	79 pacientes con espondilolistesis degenerativa de 1 nivel	- Zoledronato, 5 mg - Control con infusión de solución salina	3 días después de la cirugía Zoledronic acid (5 mg) o solución salina	Grado A o B más frecuentes en grupo de zoledronato a los 3, 6, y 9 meses comparado con grupo control (p<0,05). Sin serlo a los 12 meses	3 categorías: - Grado A: puentes óseos completos entre ambos cuerpos vertebrales - Grado B: puentes óseos en el platillo superior o inferior - Grado C: puentes óseos incompletos (g) Fusión = movimiento angular menor de 5° y Grados A o B
Teriparatida Ohtori y cols. (2012) ²⁹	57 mujeres con OP y espondilolistesis degenerativa de 1 o 2 niveles y instrumentación con fusión posterolateral con injerto local	- Teriparatida (20 mg/día, inyección subcutánea) - Risedronato (17,5 mg/semana, oral)	2 meses antes y 8 meses después de la cirugía (10 meses en total)	- Teriparatida: 84% (RX) y 82% (TC) - Risedronato: 74% (RX) y 68% (TC) (p<0,05)	RX y TC interpretadas a ciegas por 3 cirujanos. Definición de puentes óseos entre los platillos intervertebrales e intertransverso
Teriparatida Ohtori y cols. (2013) ³⁰	62 mujeres con OP y espondilolistesis degenerativa	- Teriparatida (20 mg/día, SC) - Risedronato (2,5 mg/día, oral) - Grupo control	2 meses antes y 10 después de la cirugía	Alojamiento de tornillos: - Teriparatida: 7%-13%; - Risedronato: 13%-26% - Control: 15%-25% (p<0,05)	RX y TC interpretadas con cegamiento por 3 cirujanos para la valoración de alojamiento de tornillos

OP: osteoporosis; PLIF: fusión intersomática lumbar posterior; RX: radiografía; TC: tomografía computarizada; 3-D: tridimensional.

Kim y cols.²⁴ estudiaron el efecto del alendronato en 44 pacientes operados de fusión lumbar intersomática instrumentada de 1 nivel comparados a grupo control sin tratamiento. No encontraron diferencias significativas en cuanto a la fusión ósea, y en cambio existió una mayor incidencia de degeneración del platillo vertebral en el grupo de alendronato.

Nagahama²⁵ publicó un ensayo clínico en 40 pacientes con osteoporosis que se sometieron a fusión lumbar intersomática y tratamiento con bifosfonatos. Se verificó un incremento de la tasa de fusión al año de seguimiento en el grupo de alendronato comparado a los controles (95% vs. 65%, respectivamente), además de disminuir la presencia de subsidencia de la prótesis y de la fractura vertebral del nivel adyacente. Finalmente, los autores recomiendan el tratamiento postoperatorio con bifosfonatos en todos los pacientes con osteoporosis, aunque reconocen que aún no existe un consenso respecto a la utilización de estos fármacos.

Park y cols.²⁶ en el 2013 evaluaron el efecto del ácido zoledrónico en 44 pacientes con estenosis espinal lumbar intervenidos de artrodesis posterolateral con instrumentación de 1 ó 2 niveles, un grupo recibió una dosis de ácido zoledrónico y otro grupo control. A los 6 meses después de la cirugía no hubo un aumento significativo en la masa de fusión en el grupo de ácido zoledrónico de dosis única demostrada por tomografías computarizadas 3D. Sin embargo, se registró una mejoría significativa en la Escala Visual Analógica (EVA) y la escala funcional de Oswestry (ODI) en el grupo de ácido zoledrónico.

Tu y cols.²⁷ también estudiaron el efecto del ácido zoledrónico en las tasas de fusión en pacientes con osteoporosis después de la fusión intersomática lumbar posterior con 2 años de seguimiento. El grupo de ácido zoledrónico recibió una infusión intravenosa a los 3 y 12 meses después de la cirugía. Hubo una diferencia no estadísticamente significativa en los pacientes con ácido zoledrónico con una tasa de fusión del 75%, en comparación con el 56% del grupo control. Además, hubo puntuaciones de EVA y ODI mejores, pero sin llegar a ser estadísticamente significativas en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico. Las tasas de aflojamiento del tornillo pedicular fueron significativamente menores en los pacientes con ácido zoledrónico de 18% en comparación con el 45% en el grupo control.

Chen y cols.²⁸ realizaron un ensayo clínico aleatorizado reciente sobre el efecto de ácido zoledrónico en la fusión ósea en pacientes con osteoporosis después de una artrodesis de columna lumbar. Se estudiaron 79 pacientes con espondilolistesis degenerativa de 1 nivel. Se observó una mayor fusión a los 3, 6 y 9 meses en el grupo de ácido zoledrónico sin ser significativa a los 12 meses. El ácido zoledrónico previno la pérdida ósea inducida por la inmovilización e incrementó la DMO. Los autores concluyeron que el ácido

zoledrónico acorta el tiempo en lograr una fusión ósea, y previene la fractura por compresión vertebral subsecuente. Las limitaciones fueron el pequeño tamaño de muestra y el corto tiempo de seguimiento.

Otro ensayo clínico aleatorizado fue realizado por Ohtori y cols.²⁹ en 57 mujeres con osteoporosis y espondilolistesis degenerativa sometidas a procedimiento de artrodesis posterolateral. Un grupo recibió risedronato y otra hormona paratiroidea (teriparatida). Los autores encontraron una tasa de fusión de 82% con PTH y 68% con risedronato; la duración para alcanzar fusión ósea fue de 8 meses para PTH y 10 meses con risedronato.

En un estudio más reciente, también de Ohtori y cols.³⁰, se evaluó el efecto de la teriparatida y el risedronato en la incidencia de aflojamiento de los tornillos pediculares en pacientes intervenidos de fusión posterolateral instrumentada con injerto óseo local, concretamente en 62 mujeres con espondilolistesis degenerativa y osteoporosis. Existió una diferencia significativa estadísticamente a favor del grupo de teriparatida en el aflojamiento de tornillos (7-13%) en comparación con risedronato y el grupo control (15-26%).

Estrategias quirúrgicas en el tratamiento de pacientes osteoporóticos

Ante el impacto de la osteoporosis en las intervenciones de artrodesis de columna, se han desarrollado técnicas que pueden incrementar las posibilidades de éxito de una cirugía de fusión vertebral.

En el desarrollo de estas estrategias, es esencial tener en consideración las formas más comunes de fracaso de la instrumentación expuestas en sección anterior¹. Estas técnicas son:

1. Métodos que refuerzan la instrumentación vertebral segmentaria

Aumento de los puntos de fijación. El método más común es el de extender la instrumentación con tornillos pediculares por lo menos 3 niveles rostral y caudalmente al nivel comprometido. De esta manera se reduce el estrés que se transmite a varios puntos de fijación; esto es de especial importancia en pacientes mayores de 65 años con deformidad u osteoporosis¹⁰.

Existen reportes que sugieren que la adición de alambres o ganchos sublaminares a los tornillos pediculares, es decir montajes híbridos, pueden mejorar significativamente los resultados de una artrodesis en la columna osteoporótica³¹. Aunque esta técnica es una opción eficaz, no ha sido ampliamente utilizada, probablemente debido a las dificultades técnicas que conlleva.

Uso del conector transversal Cross-links. Se ha demostrado que la adición de un conector transversal a la instrumentación con tornillos pediculares segmentarios aumenta la rigidez del sistema y previene la rotación axial de la instrumentación³². También se ha demostrado que aumentan la resistencia a la extracción o *pullout* de los tornillos de pediculares; sin embargo, este efecto fue sustancialmente menor en la columna osteoporótica³³.

2. Modificaciones técnicas en la colocación de tornillos

Tamaño del agujero piloto. La creación de un agujero piloto es el primer paso para la inserción de un tornillo de pedicular. Es importante tener en cuenta el tamaño del agujero piloto, especialmente en el hueso osteoporótico, ya que los agujeros piloto de gran tamaño conducen a un mal agarre de los tornillos, mientras que los agujeros piloto muy pequeños pueden aumentar el torque de inserción, con el consecuente riesgo de fractura de pedículo.

Battula y cols.³⁴ intentaron caracterizar el tamaño óptimo del orificio piloto en el hueso osteoporótico. En función de sus resultados, los autores recomiendan la creación de un agujero piloto no mayor al 71,5% del diámetro exterior para un máximo de resistencia al *pullout* y minimizar la fractura iatrogénica del pedículo, para lo cual se requiere de una técnica más precisa a través del fresado de alta velocidad, o el uso de punzón en lugar de la gubia.

Preparación del trayecto del tornillo. En condiciones normales, el terrajado mejora la trayectoria de inserción de los tornillos pediculares; sin embargo, el terrajado influye en la fuerza de agarre de los tornillos pediculares en la columna osteoporótica.

Halvorson y cols.³⁵ encontraron que la falta de terrajado o el terrajado con diámetros por debajo de 1 mm del diámetro final del tornillo, condujo a una mayor fuerza de agarre del tornillo pedicular.

Carmouche y cols.³⁶ observaron resultados similares en un estudio realizado en cadáveres con hueso osteoporótico: el terrajado con el mismo diámetro del tornillo insertado condujo a una disminución de la resistencia de extracción del tornillo del pedículo lumbar. Por el contrario, el no terrajado o terrajado con un diámetro inferior mostró una mayor fuerza requerida para la extracción de los tornillos pediculares lumbares, aunque estas diferencias no se replicaron con los tornillos pediculares torácicos.

Fijación bicortical de tornillos pediculares. Como es conocido la corteza del cuerpo vertebral es significativamente más fuerte en comparación al hueso esponjoso, por lo que el agarre o enganche bicortical es más fuerte que la inserción en la esponjosa y unicortical. Sin embargo, la técnica de fijación bicortical lleva a un riesgo adicional de lesión en estructuras neurológicas, incluidas las raíces lumbares y el tronco simpático sacro; en estructuras vasculares, como la aorta y la vena cava; y en el colon³⁷.

Habitualmente la fijación con tornillos bicorticales se puede realizar con tornillos bicorticales se puede realizar ventral o cranealmente al platillo superior de S1, donde el riesgo de dañar estructuras neurovasculares es menor. Se ha demostrado que esta última técnica aumenta significativamente la fuerza de torsión y extracción del tornillo después de una carga cíclica en comparación con fijación tradicional dirigida anteromedialmente³⁸.

Los tornillos en S1 también se pueden insertar en lo que se conoce como una trayectoria tricortical apuntando hacia el vértice del promontorio

sacro, de manera que el tornillo se inserte o engrane en la cortical posterior y la anterosuperior del platillo superior de S1.

El hubbing. Es el método de inserción del tornillo hasta que la cabeza del mismo se incruste o colinde con el hueso cortical dorsal de la vértebra, en teoría evita el efecto limpiaparabrisas *windshield-wiper*ing, del sistema de instrumentación. Sin embargo, en un estudio biomecánico cadavérico de esta técnica, Paik y cols.³⁹ observaron que el *hubbing* llevó a una disminución de más del 40% en la fuerza de extracción del tornillo, independientemente de espécimen de densidad ósea, por lo que no se recomienda.

Una trayectoria alternativa del tornillo pedicular: el tornillo óseo cortical. La inserción de los tornillos de pediculares con la trayectoria tradicional de dorsolateral a ventromedial normalmente implica que el roscado del tornillo se ubique en el hueso esponjoso del cuerpo vertebral, lo que en pacientes osteoporóticos puede ocasionar un mal anclaje. Una trayectoria alternativa introducida en el año 2009 es la colocación del tornillo con una trayectoria de dorsomedial a ventrolateral, a modo de acoplar el tornillo con más hueso cortical de la *pars* interarticular y del pedículo⁴⁰.

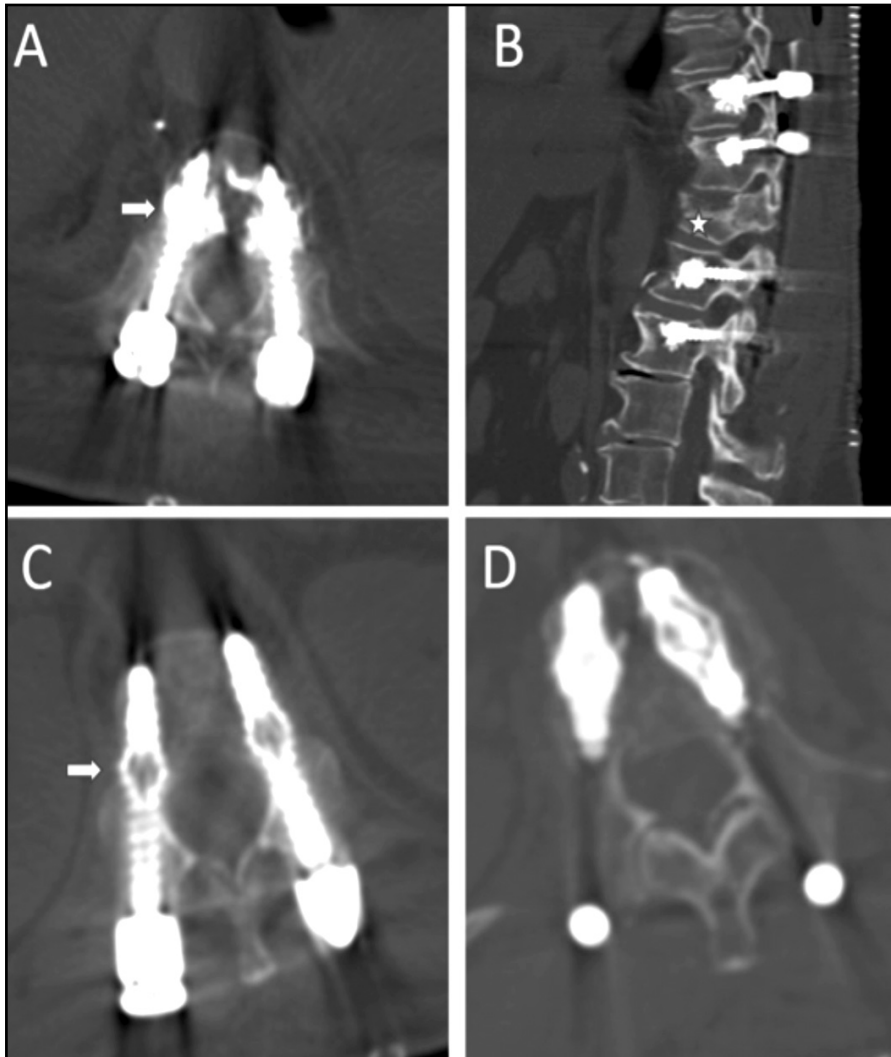
A pesar que la trayectoria de los tornillos colocados con el hueso cortical tiende a ser más pequeña en diámetro y más corta en longitud comparado a la técnica tradicional, se ha demostrado que tiene un mayor torque de inserción y una mayor fuerza de extracción de los tornillos⁴¹.

En la actualidad existe un solo ensayo clínico aleatorizado que comparó los tornillos en hueso cortical con la técnica estándar⁴². A las 12 meses, las tasas de fusión evaluadas mediante tomografías computarizadas fueron similares entre los 2 grupos (89,5%, n=39, en el grupo de tornillo pedicular convencional y 92,1%, n=38, en el grupo de tornillo cortical), sin diferencias en la mejoría del dolor en la pierna o los puntajes en el índice de discapacidad de Oswestry. Sin embargo, los sujetos sometidos a una trayectoria cortical del tornillo demostraron menor pérdida sanguínea, un tiempo quirúrgico más corto, y una longitud de incisión más corta en comparación con su contraparte de tornillos de pediculares convencionales, probablemente debido a la falta de necesidad de exponer más allá de la articulación facetaria en los puntos de inserción de los tornillos.

3. Modificación en el diseño de los tornillos pediculares

Incremento del tamaño de los tornillos. Una de las técnicas fundamentales es la selección de tornillos de instrumentación más largos y de mayor diámetro. Se cree que los tornillos de mayor diámetro "llenan" más el pedículo y permiten un mejor contacto de la rosca del tornillo con cortical del pedículo. Además de proporcionar una mayor área de superficie de hueso en contacto con la rosca del tornillo y obtener una mejora adicional en fijación, particularmente en el sacro. Existen varios estudios que han confirmado que el aumento del diámetro y la longitud del tornillo mejoran la fuerza de retención de los tornillos^{43,44}.

Figura 3. (A) TC corte axial y (B) sagital se observa tornillos pediculares con la técnica de refuerzo vertebral con cemento. (C) y (D) TC proyección axial muestra la técnica con tornillos expansibles, con parte del tornillo expandido a nivel de cuerpo vertebral (flecha)



Tornillos pediculares cónicos. Se han considerado también modificaciones en el diseño de los tornillos en cuanto a la morfología y el roscado del tornillo. La utilización de tornillos cónicos, tanto con la rosca cónica como con el centro o núcleo cónico, son habituales. Si el diámetro exterior es constante, entonces el núcleo cónico permite una mayor superficie de contacto con el roscado del tornillo en el cuerpo vertebral esponjoso, donde el hueso osteoporótico tiene poco poder de retención⁴⁵. Los tornillos con un diámetro exterior cilíndrico y diámetro interno cónico demuestran una mejor fuerza de extracción comparado con otros diseños.

Tornillos cementados. Una técnica que ha recibido bastante atención estos últimos años consiste en el refuerzo de los tornillos pediculares a través de una capa o manto de cemento alrededor del tornillo a nivel del cuerpo vertebral; al parecer, esto distribuye la tensión del hueso trabecular adyacente de modo que sean menos propensos al aflojamiento o *pullout* de los tornillos⁴⁶ (Figura 3).

Este efecto se demostró más a fondo con el uso de polimetilmetacrilato (PMMA)⁴⁷: se produce un incremento entre 2 a 5 veces de la fuerza de extracción del tornillo en las vértebras osteoporóticas, hallazgo que ha sido replicado en muchos estudios. De igual manera se han utilizado otros cementos bioactivos constituidos por sulfato de calcio o fosfato de calcio con buenos resultados⁴⁸.

Existe una creciente experiencia en las técnicas de cementación de los tornillos pediculares, y recientemente se han reportado estudios sobre su seguridad y eficacia que se resumen en la tabla 2.

Por otra parte, esta técnica implica riesgos derivados del uso de cemento. Los principales son la extravasación cemento a nivel venoso, con la consecuente posibilidad de embolia, y la extravasación en el canal raquídeo, con riesgo de lesión

neurológica. Afortunadamente, la gran mayoría de complicaciones son infrecuentes o asintomáticas⁴⁹.

Tornillos pediculares expansibles. Se han probado variadas modificaciones en el diseño de tornillos para la fijación de columna vertebral osteoporótica; estos incluyen los tornillos expansibles y los tornillos recubiertos de hidroxapatita. Los tornillos expansibles tienen un mecanismo que permite la expansión de una parte del tornillo que se encuentra dentro del cuerpo vertebral, manteniendo indemne la parte del pedículo (Figura 3). El tornillo comprime el hueso esponjoso en el cuerpo vertebral a medida que se expande, aumentando la densidad del hueso alrededor del tornillo. Se ha logrado mejorar la fijación pedicular con un aumento del 50% en la resistencia a la extracción del tornillo en el hueso osteoporótico⁵⁰. Este efecto se magnificó cuando se reforzó el tornillo expansible con cemento óseo^{51,52}. Un inconveniente de esta técnica es la dificultad que implican las cirugías de revisión que requieren la extracción de los tornillos expansibles.

Tabla 2. Estudios que valoran el efecto de las diferentes técnicas quirúrgicas en pacientes con osteoporosis

	Pacientes	Técnica quirúrgica	Tasas de fusión	Métodos de valoración de fusión
Tornillos canulados y cementados				
Moon y cols. ²²	37 pacientes con OP y estenosis canal espinal degenerativas	Tornillos canulados y cementados con PMMA	91,9%	RX con puentes óseos intersomáticos, ausencia de movimientos en estudios funcionales, ausencia de patrón radiolúcido
Piñera y cols. ²²	23 pacientes con OP >70 años, espondilolistesis lumbar degenerativa e inestabilidad o estenosis lumbar	Instrumentación de tornillos canulados y cementados con PMMA	- 74% (RX) - 100% (TC a los 6 meses) - Radiolucidez en la interfase tornillo cemento en 3 pacientes	RX con puentes óseos intersomáticos TC puentes óseos intertransverso o interfacetario
Dai y cols. ²²	43 pacientes con OP y enfermedad degenerativa espinal	Instrumentación de tornillos canulados y cementados	100%	TC en 2- y 3-D utilizando los métodos de Sapkas' y Christiansen's
Tornillos pediculares expansibles				
Cook y cols. ⁵¹	145 pacientes estudiados; 21 padecían OP	Tornillos pediculares expansibles (Sistema espinal Omega21)	86%	RX que demuestren puentes de hueso trabecular entre los segmentos fusionados
Gazzeri y cols. ⁵¹	10 pacientes con OP	Tornillos pediculares expansibles (OsseoScrew)	0% de aflojamiento de tornillo	RX y TC para valorar radiolucidez alrededor de tornillos
Wu y cols. ⁵¹	157 pacientes con estenosis de canal y OP	Tornillos pediculares expansibles: n=80 Tornillos convencionales: n=77	- Expansibles: 92,5% - Convencionales: 80,5% (p=0,048)	RX dinámicas TC valoradas a ciegas por 2 radiólogos. Fusión = hueso trabecular a través del segmento fusionado, Translación <3 mm o angulación <5 mm en RX de flexión-extensión

OP: osteoporosis; PMMA: polimetilmetacrilato; RX: radiografía; TC: tomografía computarizada; 2-, 3-D: bi-tridimensional.

4. Estrategias para la prevención de la "cifosis de la unión proximal" (CUP)

En cuanto a las estrategias de prevención de CUP, no existe una solución claramente efectiva. Es esencial la evaluación preoperatoria de la densidad de masa ósea y de ser posible su corrección oportuna. Otras estrategias relacionadas con la técnica quirúrgica son: el adecuado curvado de la barra terminal en cifosis, la colocación de ganchos en las apófisis transversas de la vértebra superior de la instrumentación, y el evitar terminar la instrumentación en un segmento vertebral cifótico. Es importante una menor corrección de la cifosis, pero manteniendo un adecuado balance sagital y coronal.

La mayoría de autores propugna la vertebroplastia en uno o dos niveles superiores a la instrumentación para evitar la fractura o colapso vertebral en este segmento susceptible. En la tabla 3 se resumen las principales estrategias quirúrgicas en la columna osteoporótica.

Técnicas de refuerzo vertebral

La vertebroplastia y la cifoplastia son procedimientos terapéuticos que pueden incluirse dentro de las denominadas "técnicas de refuerzo vertebral" y que son llevados a cabo por radiólogos intervencionistas, por traumatólogos o por neurocirujanos, de forma percutánea habitualmente con abordaje transpedicular. La vertebroplastia percutánea consiste en la introducción de un cemento óseo, que puede ser el polimetilmetacrilato (PMMA), en un cuerpo vertebral fracturado, para aliviar el dolor mediante el refuerzo y la estabilización de la fractura vertebral (Figura 4). De forma similar a la vertebroplastia, en la cifoplastia percutánea, previamente a la administración del cemento a nivel de la vértebra fracturada, se inserta un balón que se insufla, con la finalidad de restaurar la altura del cuerpo vertebral y reducir la deformidad cifótica; al retirar el balón, permanece en el interior del cuerpo vertebral una cavidad o nido que permite introducir el cemento a menor presión y con mayor viscosidad, con lo que se reduce el riesgo de extravasación. Algunos autores prefieren denominar la cifoplastia como "vertebroplastia mediante balón"⁵³.

Como se ha demostrado ampliamente en la literatura y como se ha asegurado desde diferentes sociedades científicas, el uso de la vertebroplastia o la cifoplastia es un procedimiento seguro, eficaz y duradero en pacientes seleccionados con fracturas osteoporóticas y neoplásicas sintomáticas, siempre y cuando se lleve a cabo de acuerdo con los estándares publicados. Estos procedimientos deben ser ofrecidos cuando el tratamiento médico no quirúrgico no ha proporcionado un alivio adecuado del dolor y éste está alterando significativamente la calidad de vida del paciente⁵⁴.

Múltiples series de casos, estudios retrospectivos y prospectivos no aleatorizados y, más recientemente, ensayos controlados aleatorizados, han mostrado cómo estas técnicas logran mejoras

estadísticamente significativas en el dolor y la función, particularmente en la deambulaci3n, con respecto al tratamiento médico⁵⁴.

Existen actualmente un total de seis ensayos controlados aleatorizados, incluyendo un total de 842 pacientes, en los que se compara el tratamiento de refuerzo vertebral, vertebroplastia o cifoplastia, con el tratamiento médico o simulado no quirúrgico, en fracturas vertebrales osteoporóticas⁵⁴ (Tabla 4).

Los dos ensayos controlados aleatorizados con el mayor número de pacientes estudiados han demostrado beneficios para la vertebroplastia y la cifoplastia que perduran hasta 1 año después de la intervenci3n^{55,56}. Respaldando dichos resultados, otro estudio mostr3 beneficios significativos para la vertebroplastia que persistían hasta 3 años después del tratamiento⁵⁷. Por otro lado, otras investigaciones han demostrado beneficios de la vertebroplastia hasta 1 mes después de la intervenci3n, pero no más allá de este punto^{58,61}. El ensayo clínico INVEST mostr3 una tendencia muy significativa hacia una mejoría clínica en relaci3n al dolor para el grupo tratado mediante vertebroplastia al primer mes de tratamiento, a pesar de lo cual no se lograron diferencias estadísticamente significativas⁵⁹. Por otro lado, sólo un estudio no pudo demostrar que el tratamiento mediante vertebroplastia fuera beneficioso después del primer mes tras la intervenci3n⁶⁰. Por lo tanto, basándonos en dichos estudios, podemos concluir que los tratamientos de refuerzo vertebral en fracturas vertebrales osteoporóticas son claramente beneficiosos a corto plazo y, probablemente, también a largo plazo⁵⁴ (Tabla 4).

Conclusiones

El progresivo envejecimiento de la poblaci3n ha incrementado significativamente los procedimientos de fusi3n vertebral. La prevalencia de osteoporosis en pacientes que se intervienen de cirurfa oscila alrededor del 50% en mujeres de más de 50 años. Una proporci3n significativa de estos pacientes no est3n adecuadamente diagnosticados de osteoporosis ni de deficiencia de vitamina D y, por lo tanto, no reciben ning3n tratamiento oportuno. Existe evidencia de que los pacientes con osteoporosis y con hipovitaminosis D no corregida tienen peores resultados en las escalas de discapacidad cervical y lumbar. Los pacientes con osteoporosis, al tener una deficiente densidad mineral ósea, padecen de peores tasas de fusi3n ósea en artrodesis de columna.

Existen complicaciones quirúrgicas que son más frecuentes en los pacientes con osteoporosis, en especial en los que no llevan un tratamiento oportuno y no se realizan las modificaciones de la técnica quirúrgica pertinentes.

En la actualidad, existe una variedad de estrategias de tratamiento médico farmacológico y quirúrgico que pueden mejorar los resultados clínicos y las tasas de fusi3n de los pacientes intervenidos de artrodesis de columna.

Tabla 3. Perlas quirúrgicas para maximizar los resultados de la cirugía de la columna vertebral en pacientes con osteoporosis

1. La prevención y tratamiento oportuno de la osteoporosis es el principio más importante.
2. La pronta valoración por el especialista en osteoporosis para la optimización preoperatoria de la osteoporosis.
3. Montajes de instrumentación más largos para evitar comenzar o terminar la instrumentación en la unión cervicotorácica o toracolumbar o en un segmento cifótico.
4. Incluir al menos tres puntos de fijación por encima y por debajo del vértice de la deformidad.
5. Las construcciones híbridas (tornillos de pedículo, ganchos, alambres) pueden mejorar la fuerza de fijación. Se recomienda la fijación con tornillos iliacos y sacros en construcciones de fusión largas, y así maximizar la estabilidad.
6. El soporte de columna anterior aumenta el reparto de carga, disminuye la tensión en las instrumentaciones vía posterior.
7. La dirección de la inserción del tornillo pedicular afecta la fuerza de extracción o *pullout* por lo que se recomienda el anclaje o agarre en el hueso subcondral (p. ej., promontorio sacro) para maximizar fijación.
8. El terrajado con diámetros inferiores aumenta el torque de inserción y la fuerza de extracción o *pullout* del tornillo pedicular.
9. Evitar el *hubbing* de los tornillos de pediculares ya que afecta negativamente a la fuerza de extracción o *pullout*.
10. El uso de técnicas de refuerzo vertebral con tornillos cementados o expansibles pueden mejorar los resultados clínico radiológicos.

Figura 4. RM secuencia T2 (A) y (B) T1: se observa fractura vertebral por compresión aguda a nivel D7 con edema de cuerpo vertebral. (C) Radiografía lateral de columna dorsal se observa acunamiento vertebral a nivel D7 con discreta cifosis segmentaria. (D) Vertebroplastia del nivel fracturado con mejoría de la cifosis segmentaria. (E) Radiografía lateral de seguimiento, se observa refractura con colapso vertebral de D7 y una cifosis segmentaria significativa. (F) Cirugía de rescate mediante artrodesis con tornillos pediculares cementados de D5 a D9, con corrección de la cifosis

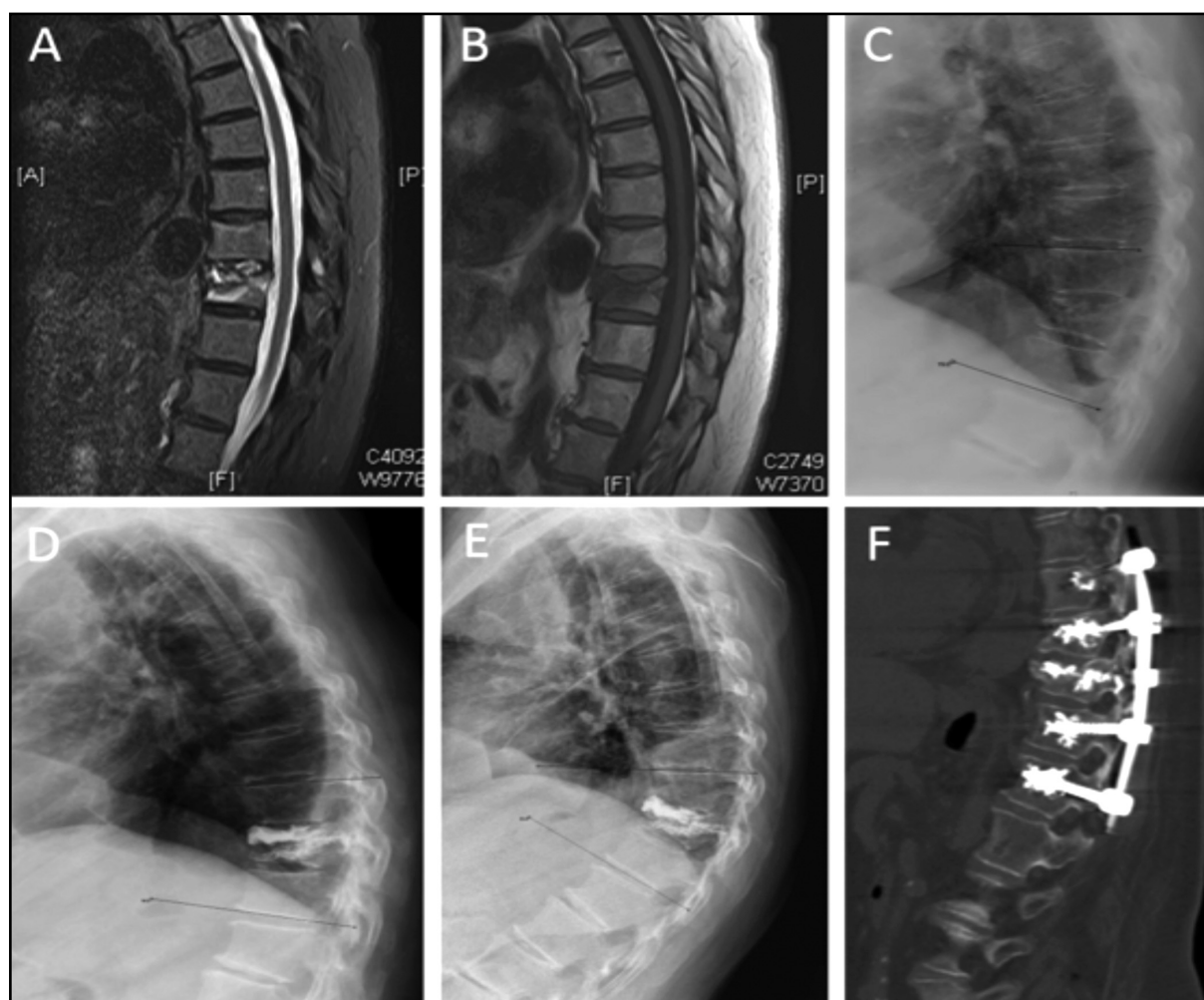


Tabla 4. Ensayos controlados aleatorizados que comparan tratamiento de refuerzo vertebral, vertebroplastia o cifoplastia, con tratamiento médico o simulado no quirúrgico, en fracturas vertebrales osteoporóticas

ECAP	n	Criterios de inclusión	Grupos	Parámetros	Tiempo de seguimiento	Resultados (en relación al grupo "vertebroplastia")
FREE (2009)	300	1-3 FCV; al menos 1 con edema (RM) y pérdida >15% de la altura; <3 meses de la fractura	Cifoplastia (n=149) vs. tratamiento médico (n=151)	- Principal: <i>Short-Form-36 physical component summary</i> (SF-36 PCS). - Secundarios: dolor de espalda y discapacidad	12 meses	Mejoría clínica significativa al primer mes (p<0,001). Mejoría clínica significativa en el dolor de espalda y discapacidad al año. No diferencias en relación a efectos adversos
INVEST (2012)	131	1-3 FCV; <12 meses de la fractura; se excluyen pacientes con patología tumoral maligna	Vertebroplastia (n=68) vs. placebo (n=63)	<i>Modified Roland-Morris Disability Questionnaire</i> (RDQ) e intensidad del dolor al primer mes	12 meses	No diferencias significativas en los parámetros principales al primer mes, aunque sí diferencias clínicas en relación a la intensidad del dolor al primer mes (p=0,06). No diferencias en relación a efectos adversos
Buchbinder y cols. (2009)	78	1-2 FCV; al menos 1 con edema (RM) o línea de fractura visible; <12 meses de la fractura	Vertebroplastia (n=38) vs. placebo (n=40)	Dolor general a los 3 meses	6 meses	No diferencias significativas entre los grupos en ningún momento del seguimiento
Rousing y cols. (2009 y 2010)	49	1-3 FCV; <8 meses de la fractura; se excluyen pacientes con patología tumoral maligna	Vertebroplastia (n=25) vs. tratamiento médico (n=24)	- Principal: intensidad del dolor (EVA) a los 3 y 12 meses. - Secundarios: escalas funcionales	12 meses	No diferencias significativas en relación al dolor o escalas funcionales a los 3 y 12 meses. Diferencias significativas en relación al dolor al primer mes (p<0,01)
VERTOS II (2010)	202	1-3 FCV; al menos 1 con edema (RM) y pérdida >15% de la altura; se excluyen pacientes con patología tumoral maligna	Vertebroplastia (n=101) vs. tratamiento médico (n=101)	- Principal: intensidad del dolor (EVA) al primer mes y 12 meses. - Secundarios: análisis de coste efectividad	12 meses	Diferencias significativas en relación a la intensidad del dolor en todos los momentos del seguimiento, con un coste aceptable
Farrokhi y cols. (2011)	82	1-4 FCV; edema vertebral (RM); dolor presente entre 4 semanas y 10 meses; osteoporosis demostrada mediante densitometría	Vertebroplastia vs. tratamiento médico. Se permitió el cruce desde el grupo tratado después del primer mes	Intensidad del dolor (EVA); <i>Oswestry Disability Index</i> ; altura del cuerpo vertebral; grado de cifosis	36 meses	Mejoría significativa en relación al dolor en todos los momentos después de los 6 meses y en relación al <i>Oswestry Disability Index</i> en todos los momentos a partir de los 3 años. Mejoría significativa en todos los momentos en relación a los parámetros radiológicos

ECAP: ensayos controlados aleatorios y prospectivos; EVA: Escala Visual Analógica; FCV: fractura-compresión vertebral; FREE: *Fracture Reduction Evaluation Trial*; INVEST: *Investigational Vertebroplasty Safety and Efficacy Trial*; RM: resonancia magnética.

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

Bibliografía

- Goldstein CL, Brodke DS, Choma T J. Surgical management of spinal conditions in the elderly osteoporotic spine. *Neurosurgery*. 2015;77:S98-107.
- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Cano R, Rapado A, Sanz C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clín. (Barc)*. 2001;116(3):86-8.
- Chin DK, Park JY, Yoon YS, Kuh SU, Jin BH, Kim KS, et al. Prevalence of osteoporosis in patients requiring spine surgery: incidence and significance of osteoporosis in spine disease. *Osteoporos Int*. 2007;18(9):1219-24.
- Lubelski D, Choma TJ, Steinmetz MP, Harrop JS, Mroz TE. Perioperative medical management of spine surgery patients with osteoporosis. *Neurosurgery*. 2015;77:S92-7.
- Dipaola CP, Bible JE, Biswas D, Dipaola M, Grauer JN, Rechtine GR. Survey of spine surgeons on attitudes regarding osteoporosis and osteomalacia screening and treatment for fractures, fusion surgery, and pseudoarthrosis. *Spine J*. 2009;9(7):537-44.
- Okuyama K, Abe E, Suzuki T, Tamura Y, Chiba M, Sato K. Influence of bone mineral density on pedicle screw fixation: a study of pedicle screw fixation augmenting posterior lumbar interbody fusion in elderly patients. *Spine J*. 2001;1(6):402-7.
- Vanderpool DW, James JIP, Wynne-Davies R. Scoliosis in the elderly. *J Bone Joint Surg*. 1969;51:446-55.
- Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Horm Res*. 2000;54(suppl 1):58-63.
- Grubb SA, Lipscomb HJ, Coonrad RW. Degenerative adult onset scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1988;13:241-5.
- DeWald CJ, Stanley T. Instrumentation-related complications of multilevel fusions for adult spinal deformity patients over age 65: surgical considerations and treatment options in patients with poor bone quality. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(Suppl 19):S144-51.
- Coe JD, Warden KE, Herzig MA, McAfee PC. Influence of bone mineral density on the fixation of thoracolumbar implants. A comparative study of transpedicular screws, laminar hooks, and spinous process wires. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990;15(9):902-7.
- Hitchon PW, Brenton MD, Coppes JK, From AM, Torner JC. Factors affecting the pullout strength of self-drilling and self-tapping anterior cervical screws. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(1):9-13.
- Lim TH, Kwon H, Jeon CH, Kim JG, Sokolowski M, Natarajan R, et al. Effect of endplate conditions and bone mineral density on the compressive strength of the graft-endplate interface in anterior cervical spine fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(8):951-6.
- Healy JH, Lane JM. Structural scoliosis in osteoporotic women. *Clin Orthop*. 1985;195:216-23.
- Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med*. 2000;109:267-76.
- Cook SD, Salkeld S, Stanley T, Faciane A, Miller SD. Biomechanical study of pedicle screw. Fixation in severely osteoporotic bone. *Spine J*. 2004;4:402-8.
- Hu SS. Internal fixation of the osteoporotic spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(Suppl 24):S43-8.
- Brodke DS, Bachus KN, Mohr RA, Nguyen BK. Segmental pedicle screw fixation or cross-links in multilevel lumbar constructs: a biomechanical analysis. *Spine J*. 2001;1:373-9.
- Yagi M, Akilah KB, Boachie-Adjei. Incidence, risk factors and classification of proximal junctional kyphosis: surgical outcomes review of adult idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(1):E60-8.
- Maruo K, Ha Y, Inoue S, Samuel S, Okada E, Hu SS, et al. Predictive factors for proximal junctional kyphosis in long fusions to the sacrum in adult spinal deformity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(23):E1469-76.
- Slimack NP, Bae HW. Commentary: Therapies for osteoporosis: are they good for spinal fusion. *Spine J*. 2013;13(2):200-1.
- Hirsch, B P, Unnanuntana A, Cunningham ME, Lane JM. The effect of therapies for osteoporosis on spine fusion: a systematic review. *Spine J*. 2013;13(2):190-9.
- Nakao S, Minamide A, Kawakami M, Boden SD, Yoshida M. The influence of alendronate on spine fusion in an osteoporotic animal model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:1446-52.
- Kim TH, Yoon JY, Lee BH, Jung HS, Park MS, Park JO, et al. Changes in vitamin D status after surgery in female patients with lumbar spinal stenosis and its clinical significance. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(21):E1326-30.
- Nagahama K, Kanayama M, Togawa D, Hashimoto T, Minami A. Does alendronate disturb the healing process of posterior lumbar interbody fusion? A prospective randomized trial: Clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2011;14(4):500-7.
- Park YS, Kim HS, Baek SW, Kong DY, Ryu JA. The effect of zoledronic acid on the volume of the fusion-mass in lumbar spinal fusion. *Clin Orthop Surg*. 2013;5(4):292-7.
- Tu CW, Huang KF, Hsu HT, Li HY, Yang SS, Chen YC. Zoledronic acid infusion for lumbar interbody fusion in osteoporosis. *J Surg Res*. 2014;192(1):112-6.
- Chen F, Dai Z, Kang Y, Lv G, Keller ET, Jiang Y. Effects of zoledronic acid on bone fusion in osteoporotic patients after lumbar fusion. *Osteoporos Int*. 2016;27(4):1469-76.
- Ohtori S, Inoue G, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Ochiai N, et al. Teriparatide accelerates lumbar posterolateral fusion in women with postmenopausal osteoporosis: prospective study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(23):E1464-8.
- Ohtori S, Inoue G, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Ochiai N, et al. Comparison of teriparatide and bisphosphonate treatment to reduce pedicle screw loosening after lumbar spinal fusion surgery in postmenopausal women with osteoporosis from a bone quality perspective. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(8):E487-92.
- Tan JS, Kwon BK, Dvorak MF, Fisher CG, Oxland TR. Pedicle screw motion in the osteoporotic spine after augmentation with laminar hooks, sublaminar wires, or calcium phosphate cement: a comparative analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(16):1723-30.
- Brodke DS, Bachus KN, Mohr RA, Nguyen BK. Segmental pedicle screw fixation or cross-links in multilevel lumbar constructs: a biomechanical analysis. *Spine J*. 2001;1(5):373-9.
- Suzuki T, Abe E, Okuyama K, Sato K. Improving the pullout strength of pedicle screws by screw coupling. *J Spinal Disord*. 2001;14(5):399-403.
- Battula S, Schoenfeld AJ, Sahai V, Vrabec GA, Tank J, Njus GO. The effect of pilot hole size on the insertion torque and pullout strength of self-tapping cortical bone screws in osteoporotic bone. *J Trauma*. 2008;64(4):990-5.
- Halvorson TL, Kelley LA, Thomas KA, Whitecloud TS III, Cook SD. Effects of bone mineral density on pedicle screw fixation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994;19(21):2415-20.
- Carmouche JJ, Molinari RW, Gerlinger T, Devine J, Patience T. Effects of pilot hole preparation technique on pedicle screw fixation in different regions of the osteoporotic thoracic and lumbar spine. *J Neurosurg Spine*. 2005;3(5):364-70.
- Ponnusamy KE, Iyer S, Gupta G, Khanna AJ. Instrumentation of the osteoporotic spine: biomechanical and clinical considerations. *Spine J*. 2011;11(1):54-63.
- Luk KD, Chen L, Lu WW. A stronger bicortical sacral pedicle screw fixation through the s1 endplate: an in vitro cyclic loading and pull-out force evaluation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(5):525-9.
- Paik H, Dmitriev AE, Lehman RA Jr, Gaume RE, Ambati DV, Kang DG, et al. The biomechanical effect of pedicle screw hubbing on pullout resistance in the thoracic spine. *Spine J*. 2012;12(5):417-24.

40. Santoni BG, Hynes RA, McGilvray KC, Rodríguez-Canessa G, Lyons AS, Henson MA, et al. Cortical bone trajectory for lumbar pedicle screws. *Spine J*. 2009;9(5):366-73.
41. Inceoglu S, Montgomery WH Jr, St Clair S, McLain RF. Pedicle screw in-sertion angle and pullout strength: comparison of 2 proposed strategies. *J Neurosurg Spine*. 2011;14(5):670-6.
42. Lee GW, Son JH, Ahn MW, Kim HJ, Yeom JS. The comparison of pedicle screw and cortical screw in posterior lumbar interbody fusion: a prospective randomized noninferiority trial. *Spine J*. 2015;15(7):1519-26.
43. Brantley AG, Mayfield JK, Koeneman JB, Clark KR. The effects of pedicle screw fit. An in vitro study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994;19(15):1752-8.
44. Bianco RJ, Arnoux PJ, Wagnac E, Mac-Thiong JM, Aubin CE. Minimizing pedicle screw pullout risks: a detailed biomechanical analysis of screw design and placement. *Clin Spine Surg*. 2017;30(3):E226-32.
45. Kim YY, Choi WS, Rhyu KW. Assessment of pedicle screw pullout strength based on various screw designs and bone densities-an ex vivo biomechanical study. *Spine J*. 2012;12(2):164-8.
46. Pfeifer BA, Krag MH, Johnson C. Repair of failed transpedicle screw fixation. A biomechanical study comparing polymethylmethacrylate, milled bone, and matchstick bone reconstruction. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994;19(3):350-3.
47. Aydogan M, Ozturk C, Karatoprak O, Tezer M, Aksu N, Hamzaoglu A. The pedicle screw fixation with vertebroplasty augmentation in the surgical treatment of the severe osteoporotic spines. *J Spinal Disord Tech*. 2009;22(6):444-7.
48. Choma TJ, Frevert WF, Carson WL, Waters NP, Pfeiffer FM. Biomechanical analysis of pedicle screws in osteoporotic bone with bioactive cement augmentation using simulated in vivo multicomponent loading. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(6):454-62.
49. Kerry G, Ruedinger C, Steiner HH. Cement embolism into the venous system after pedicle screw fixation: case report, literature review, and prevention tips. *Orthop Rev. (Pavia)*. 2013;5(3):E24.
50. Cook SD, Salkeld SL, Stanley T, Faciane A, Miller SD. Biomechanical study of pedicle screw fixation in severely osteoporotic bone. *Spine J*. 2004;4(4):402-8.
51. Cook SD, Salkeld SL, Whitecloud TS III, Barbera J. Biomechanical evaluation and preliminary clinical experience with an expansive pedicle screw design. *J Spinal Disord*. 2000;13(3):230-6.
52. Gao M, Lei W, Wu Z, Liu D, Shi L. Biomechanical evaluation of fixation strength of conventional and expansive pedicle screws with or without calcium based cement augmentation. *Clin Biomech. (Bristol, Avon)*. 2011;26(3):238-44.
53. Martínez-Quiñones JV, Aso-Escario J, Arregui-Calvo R. Refuerzo vertebral percutáneo: vertebroplastia y cifoplastia. *Procedimiento técnico. Neurocirugía*. 2005;16:427.
54. Barr JD, Jensen ME, Hirsch JA, McGraw JK, Barr RM, Brook AL, et al. Position statement on percutaneous vertebral augmentation: a consensus statement developed by the Society of Interventional Radiology (SIR), American Association of Neurological Surgeons (AANS) and the Congress of Neurological Surgeons (CNS), American College of Radiology (ACR), American Society of Neuroradiology (ASNR), American Society of Spine Radiology (ASSR), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), and the Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS). *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25:171-81.
55. Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Tillman JB, Ranstam J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1016-24.
56. Klazen CAH, Lohle PNM, de Vries J, Jansen FH, Tielbeek AV, Blonk MC, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (VERTOS II): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1085-92.
57. Farrokhi MR, Alibai E, Maghami Z. Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures. *J Neurosurg Spine*. 2011;14:561-9.
58. Rousing R, Hansen KL, Andersen MO, Jespersen SM, Thomsen K, Lauritsen JM. Twelve-months follow-up in forty-nine patients with acute/semiacute osteoporotic vertebral fractures treated conservatively or with percutaneous vertebroplasty: a clinical randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35:478-82.
59. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med*. 2009;361:569-79.
60. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009;361:557-68.
61. Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, Thomsen K, Lauritsen J. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-month follow-up in a clinical randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34:1349-54.

Declaración de Sant Joan d'Alacant en defensa del Acceso Abierto a las publicaciones científicas, del Grupo de Editores de Revistas Españolas sobre Ciencias de la Salud (GERECS)

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000100008>

El concepto de Acceso Abierto (*Open Access*, OA) no sólo tiene que ver con la accesibilidad al documento científico, sino también con los permisos de reutilización más o menos restrictivos en función de los derechos reservados para su distribución. A partir de esta idea, surgieron numerosas iniciativas, con o sin ánimo de lucro, con el fin de facilitar el acceso universal a través de internet a las publicaciones científicas.

Proyectos como *Scientific Electronic Library Online* (SciELO, 1998), *The Scholarly Publishing and Academic Resources Coalition* (SPARC, 1998), PubMed Central (PMC, 2000), *The Public Library of Science* (PLOS, 2000) o BioMed Central (BMC, 2001), fueron pioneros de una revolución que haría replantear las estrategias comerciales de la edición científica. Otros como Dialnet (2001), Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (Redalyc, 2003) y el *Directory of Open Access Journals* (DOAJ, 2003), también extenderían el movimiento del acceso abierto y ayudaron al proceso de globalización del conocimiento en las comunidades científicas del ámbito iberoamericano.

Las primeras Declaraciones que sentaron las bases del futuro desarrollo del acceso abierto fueron: la *Budapest Open Access Initiative* (2002), *Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities*, (2003) y *Bethesda Statement on Open Access Publishing* (2003), esta última considerada como la declaración de principios para las ciencias de la salud.

Por otro lado, se han promovido manifiestos, impulsados generalmente en reuniones de editores de revistas científicas que proponían algunas recomendaciones para el correcto desarrollo del acceso abierto a la ciencia. En España se podría citar la Declaración de la Alhambra (2010), que aportó recomendaciones para las políticas y plan de acción para el desarrollo del acceso abierto en

el sur de Europa. Más reciente y en el ámbito latinoamericano, se elaboró la Declaración de la Reunión de Consorcios de Iberoamérica y el Caribe (2017), que entre sus recomendaciones discute la desviación del concepto de *Open Access* por la creciente aparición de revistas de pago por publicación con precios a veces abusivos (APC, *article processing charges*) con la etiqueta de *Open Access*.

La pasada conferencia de Ámsterdam, «*Open Science – From Vision to Action*» (2016) formuló dos importantes objetivos paneuropeos a alcanzar en el año 2020:

- Acceso abierto completo para todas las publicaciones científicas.
- Un nuevo enfoque orientado hacia la reutilización óptima de los datos de investigación.

Para alcanzar estos objetivos, se propuso la aplicación de nuevos sistemas de evaluación y recompensa de los trabajos científicos y la generación de políticas de buenas prácticas.

En esta línea, los ministros de ciencia de las naciones de la Unión Europea acordaron, en la sesión celebrada el 27 de mayo de 2016, el documento *The transition towards an Open Science system - Council conclusions*, recomendando que las publicaciones resultantes de la investigación financiadas con fondos públicos estén disponibles de forma gratuita en el año 2020, para lo cual, cada país deberá implementar su propia política de publicación.

Este acuerdo subraya que el principio para la reutilización óptima de los datos de investigación debería ser «lo más abierto posible, tan cerrado como sea necesario» y hace hincapié en que las oportunidades para la reutilización óptima de los datos de investigación solo pueden realizarse si los datos son consistentes con los principios FAIR (*findable, accessible, interoperable and re-usable*) dentro de un entorno seguro y confiable.

Así, la *European Open Science Policy Platform*, en su tercera reunión de marzo de 2017, adoptaba las siguientes recomendaciones:

- Las comunidades interesadas, los Estados miembros y la Comisión Europea deberían evaluar e identificar conjuntamente cómo se debe alcanzar el mandato de *Open Access* para 2020.
- El progreso hacia un OA completo debe tener en cuenta la rapidez con la que cambia el sistema de publicación y cómo las comunicaciones académicas crecen en riqueza y variedad.
- No hay una solución única, aunque el objetivo final para todas las disciplinas pueda ser el mismo. Las cuestiones relacionadas con el cumplimiento, incluidos los incentivos y la observancia, deberían proponerse, aclararse y armonizarse de una manera que sea sensible a todas las disciplinas.
- Las opciones de las condiciones de pago por la publicación deben ser claras y de fácil localización en las condiciones establecidas por cada revista.
- A partir de 2020 la Comisión Europea debe avanzar hacia una definición más amplia de OA, que incorpore toda la gama de formatos y aplicaciones emergentes como resultado de la investigación científica.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente mencionado, conscientes de los futuros cambios que tendrán que asumir los editores de las revistas españolas sobre ciencias de la salud, estos proponen las siguientes recomendaciones y peticiones:

1. Adherirse a los criterios emanados de la reunión de marzo de 2017 de la *European Open Science Policy Platform*.

2. Alentar a nuestras instituciones a que respalden la Expresión de Interés OA2020 (<https://oa2020.org/>) y, en consecuencia, firmen sus principios.

3. Instar a las agencias de investigación a nivel nacional a poner en marcha políticas científicas que requieran a sus investigadores que depositen sus publicaciones en repositorios institucionales.

4. Teniendo en cuenta el compromiso social de las revistas en OA con la accesibilidad del conocimiento, incluyendo a la ciudadanía, se solicita el reconocimiento como mérito académico/profesional la publicación en revistas de acceso abierto que estén indizadas en plataformas comprometidas con la excelencia, como SciELO, Redalyc o DOAJ.

Asimismo, en línea con la Declaración de San Francisco de Evaluación de la Investigación (*San Francisco Declaration on Research Assessment*, DORA, 2012), los editores de revistas de ciencias de la salud consideran necesario apoyar la adopción de las siguientes prácticas:

1. Reducir el énfasis del índice de impacto, u otras métricas basadas en indicadores sobre la revista en que fue publicado, como una herramienta de promoción personal.

2. Promover nuevos indicadores relacionados con el contenido científico del artículo en lugar de métricas sobre la revista en que fue publicado.

En San Juan de Alicante, a 25 de noviembre de 2017

Firmantes

- Javier Sanz-Valero. Editor jefe de la revista *Medicina y Seguridad del Trabajo*. Instituto de Salud Carlos III, Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Madrid (España).

- Remedios Melero Melero. Miembro del grupo de trabajo Acceso Abierto a La Ciencia. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos-CSIC. Valencia (España).

- Cristina Bojo Canales. Coordinadora de la red SciELO España. Instituto de Salud Carlos III, Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud. Madrid (España).

- Enrique Perdiguero Gil. Director de la revista *Doctorado*. Universidad Miguel Hernández. Elche (España).

- Jesús Manuel Culebras Fernández. Director de la revista *Journal of Negative and No Positive Results*. Asociación para el Progreso de la Medicina. León (España).

- Carmina Wanden-Berghe. Directora de la revista *Hospital a Domicilio*. Centro Internacional Virtual de Investigación en Nutrición (CIVIN). Alicante (España).

- María Dolores Ruiz López. Editora de la revista *Ars Pharmaceutica*. Universidad de Granada. Granada (España).

- Manuel Amezcua Martínez. Director de la revista *Index de Enfermería*. Fundación Index. Granada (España).

- Carlos Álvarez-Dardet. Director de la revista *Gaceta Sanitaria*. Sociedad Española de Salud Pública (SESPAS). Barcelona (España).

- Mikel Astrain Gallart. Director de la revista *Dynamis*. Universidad de Granada. Granada (España).

- María del Mar Vaquero Pérez. Directora de la revista *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*. Federación Ibero-latinoamericana de Cirugía Plástica (FILACP) y Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE). Madrid (España).

- María José López Montesinos. Directora de la revista Enfermería Global. Universidad de Murcia. Murcia (España).
- Manuel Sosa Henríquez. Director de la Revista Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Madrid (España).
- José Luis Pardal-Refoyo. Director de la revista ORL. Universidad de Salamanca. Salamanca (España).
- Agustín Romero Medina. Director de la revista Anales de Psicología. Universidad de Murcia. Murcia (España).
- Elena Primo Peña. Directora de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud. Instituto de Salud Carlos III. Madrid (España).
- Ángel Hernández Merino. Director de la Revista Pediatría de Atención Primaria. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Madrid (España).
- Luis Miguel Torres Morera. Director de la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Sociedad Española del Dolor. Cádiz (España).
- Antonio Bascones Martínez. Director de la revista Avances en Odontostomatología. Ediciones Avances. Madrid (España).
- Fernando Fernández-Llimos. Editor jefe de la revista *Pharmacy Practice*. Centro de Investigaciones y Publicaciones Farmacéuticas. Granada (España).
- Mariano Rodríguez Portillo. Director de la revista Nefrología. Sociedad Española de Nefrología. Santander (España).
- J. Javier Soldevilla Agreda. Director de la revista GEROKOMOS. Sociedad Española de Enfermería Geriátrica y Gerontológica. Barcelona (España).
- José Miguel Soriano del Castillo. Editor jefe de la Revista Española de Nutrición Humana y Dietética. Fundación Academia Española de Nutrición y Dietética. Pamplona (España).
- Elena Ronda Pérez. Directora de la revista Archivos de Prevención de Riesgos Laborales. Sociedad Catalana de Salud Laboral. Barcelona (España).
- Martín Rodríguez Álvaro. Director de ENE Revista de Enfermería. Grupo de enfermería ENE. La Palma (España).
- Jose Manuel Moreno Villares. Director de la revista Nutrición Hospitalaria. Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Madrid (España).
- Teresa del Campo Balsa. Directora de la Revista de la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo. Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo. Madrid (España).
- Marta Molina Olivas. Editora de la Revista Española de Salud Pública. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España).
- Julián Almaraz Carretero. Director de la revista Escritos de Psicología. Facultad de Psicología de la Universidad de Málaga. Málaga (España).
- Ernest Abadal. Editor de la revista BiD. Universidad de Barcelona. Barcelona (España).
- Rodolfo Crespo Montero. Director de la revista Enfermería Nefrológica. Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Madrid (España).
- Ana Dago Martínez. Directora de la revista *Pharmaceutical Care* España. Fundación *Pharmaceutical Care* España. Madrid (España).

