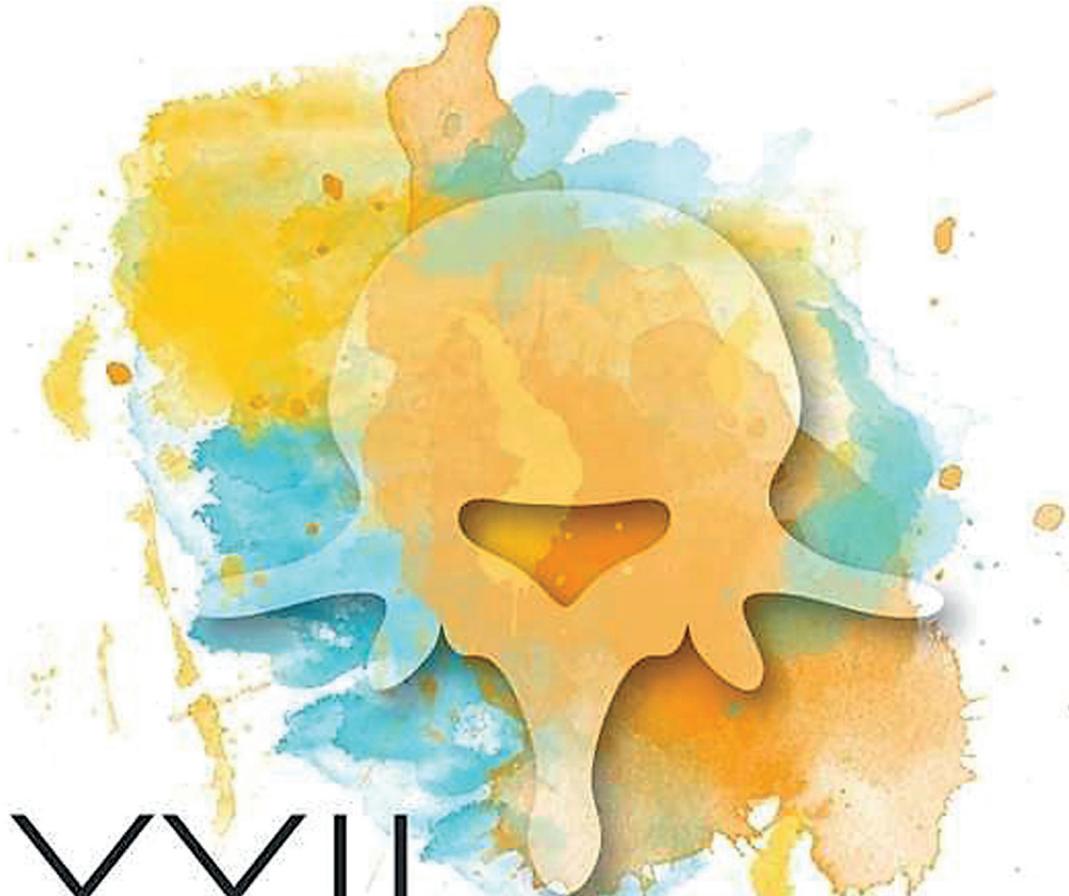


Volumen 9 · Número 2 · Abril-Junio 2017

# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

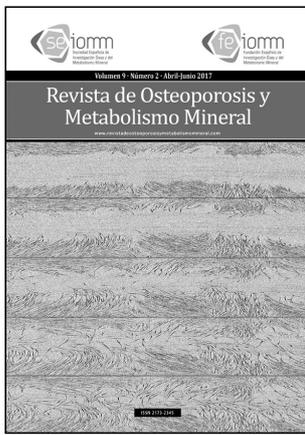
[www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com](http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com)

ISSN 2173-2345

A stylized skull rendered in a watercolor style, with a palette of warm yellows, oranges, and cool blues. The skull is centered in the upper half of the page, with a soft, painterly texture. Below the skull, the text 'XXII Congreso de la SEIOMM' is displayed in a clean, black, sans-serif font. The date 'Elche, 25-27 de octubre 2017' is written in a teal color below the main title.

XXII Congreso de la SEIOMM  
Elche, 25-27 de octubre 2017





#### Nuestra portada

Imágenes de un experimento de migración de 24 horas de duración, realizado con un cultivo de células troncales (madre) mesenquimales humanas derivadas de médula ósea. De arriba hacia abajo, las imágenes muestran como las células invaden el espacio libre de células creado artificialmente en el cultivo

#### Autores:

Antonio Casado Díaz, Joel Cabezas, José Manuel Quesada Gómez. CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (España)

Director

**Manuel Sosa Henríquez**

Redactora

**M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero**

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

Presidente

**Josep Blanch Rubió**

Vicepresidenta

**M<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> planta)  
28006 Madrid

Tel: +34-625 680 737

Fax: +34-917 817 020

e-mail: [seiommm@seiommm.org](mailto:seiommm@seiommm.org)

<http://www.seiommm.org>

Edición



Avda. Reina Victoria, 47 (6<sup>o</sup> D)

28003 Madrid

Tel: +34-915 538 297

e-mail: [correo@ibanezyplaza.com](mailto:correo@ibanezyplaza.com)

<http://www.ibanezyplaza.com>

Maquetación

**Concha García García**

Traducción inglés

**David Shea**

ISSN: 2173-2345

Envío de originales:

[romm@ibanezyplaza.com](mailto:romm@ibanezyplaza.com)

## SUMARIO

Vol. 9 - Nº 2 - Abril-Junio 2017

### 53 EDITORIAL

#### La calculadora Garvan y el riesgo de fractura por fragilidad

Hernández Hernández JL, Olmos Martínez JM

### 55 ORIGINALES

#### Valoración de la capacidad predictiva de la calculadora Garvan del riesgo de fractura a 10 años en una población española

Reyes Domínguez AI, Sosa Cabrera N, Saavedra Santana P, Gómez de Tejada Romero MJ, Jódar Gimeno E, Sosa Henríquez M

### 62 Circuitos de atención médica de la paciente con osteoporosis postmenopáusica en España

Blanch J, Nogués X, Moro MJ, Valero MC, del Pino-Montes D, Canals L, Lizán L

### 72 Análisis genético de enzimas de la vía esteroidea asociadas a efectos adversos musculoesqueléticos de los inhibidores de la aromatasa

Pineda-Moncusí M, Rodríguez-Sanz M, Díez-Pérez A, Aymar I, Martos T, Servitja S, Tusquets I, García-Giralt N, Nogués X

### 82 Cribado y caracterización bioquímica del hiperparatiroidismo primario en Guayaquil (Ecuador)

López Gavilanez E, Guerrero Franco K, Segale Bajaña A, Solórzano Romero N, Navarro Chavez M

### 89 REVISIÓN

#### Hormonas tiroideas, TSH, cáncer de tiroides y hueso en mujeres pre y postmenopáusicas

Hawkins Carranza F, Guadalix Iglesias S, Martínez Díaz-Guerra G, López Álvarez B, De Mingo Domínguez ML

**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.

Indexada en las siguientes bases de datos: Scielo, Web of Sciences, IBECs, 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.

## Comité Editorial

### Teresita Bellido. PhD

Department of Medicine, Division of Endocrinology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, Indiana. Estados Unidos

### Ernesto Canalis. MD, PhD

Director, Center for Skeletal Research. Professor of Orthopedic Surgery and Medicine New England Musculoskeletal Institute University of Connecticut Health Center. Farmington, CT. Estados Unidos

### Dr. Oswaldo Daniel Messina

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

### Patricia Clark Peralta. MD, PhD

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

### Dr. Carlos Mautalen

Profesor Consultor Titular de la Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Director de "Mautalen, Salud e Investigación". Buenos Aires. Argentina

### Lilian I Plotkin. PhD

Anatomy and Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, Indiana. Estados Unidos

### Dr. Manuel Díaz Curiel

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

### Dr. Adolfo Díez Pérez

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

### Dr. Josep Blanch Rubió

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

### Dr. Manuel Sosa Henríquez (Director)

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

### Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero (Redactora)

Universidad de Sevilla. Departamento de Medicina. Sevilla. España

## Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín

María José Américo García

Miguel Arias Paciencia

Chesús Beltrán Audera

Pere Benito Ruiz

Santiago Benito Urbina

Miguel Bernard Pineda

Josep Blanch i Rubió

José Antonio Blázquez Cabrera

José Ramón Caeiro Rey

Javier Calvo Catalá

M<sup>a</sup> Jesús Cancelo Hidalgo

Jorge Cannata Andía

Antonio Cano Sánchez

Cristina Carbonell Abella

Pedro Carpintero Benítez

Enrique Casado Burgos

Santos Castañeda Sanz

Jesús Delgado Calle

Manuel Díaz Curiel

Bernardino Díaz López

Adolfo Díez Pérez

Casimira Domínguez Cabrera

José Filgueira Rubio

Jordi Fiter Areste

Juan José García Borrás

Juan Alberto García Vadillo

Carlos Gómez Alonso

Milagros González Béjar

Jesús González Macías

Emilio González Reimers

Jenaro Graña Gil

Silvana di Gregorio

Daniel Grinberg Vaisman

Nuria Guañabens Gay

Roberto Güerri Fernández

Federico Hawkins Carranza

Diego Hernández Hernández

José Luis Hernández Hernández

Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca

Esteban Jódar Gimeno

Pau Lluç Mezquida

M<sup>a</sup> Luisa Mariñoso Barba

Guillermo Martínez Díaz-Guerra

María Elena Martínez Rodríguez

Leonardo Mellivovsky Saldier

Manuel Mesa Ramos

Ana Monegal Brancos

Josefa Montoya García

María Jesús Moro Álvarez

Manuel Muñoz Torres

Laura Navarro Casado

Manuel Naves García

José Luis Neyro Bilbao

Xavier Nogués Solán

Joan Miquel Nolla Solé

José Antonio Olmos Martínez

Norberto Ortego Centeno

Santiago Palacios Gil-Antuñano

Esteban Pérez Alonso

Ramón Pérez Cano

José Luis Pérez Castrillón

Pilar Peris Bernal

Concepción de la Piedra Gordo

Javier del Pino Montes

José Manuel Quesada Gómez

Enrique Raya Álvarez

Rebeca Reyes García

José Antonio Riancho Moral

Luis de Río Barquero

Luis Rodríguez Arboleya

Arancha Rodríguez de Gortázar

Alonso-Villalobos

Minerva Rodríguez García

Antonia Rodríguez Hernández

Manuel Rodríguez Pérez

Inmaculada Ros Villamajó

Rafael Sánchez Borrego

Oscar Torregrosa Suau

Antonio Torrijos Eslava

Carmen Valdés y Llorca

Carmen Valero Díaz de Lamadrid

### METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saavedra Santana

## SUMMARY Vol. 9 - Nº 2 - April-June 2017

### 53 EDITORIAL

#### The Garvan calculator and fragility fracture risk

Hernández Hernández JL, Olmos Martínez JM

### 55 ORIGINAL ARTICLES

#### Assessment of the predictive capacity of the Garvan calculator of 10-year risk of fracture in a Spanish population

Reyes Domínguez AI, Sosa Cabrera N, Saavedra Santana P, Gómez de Tejada Romero MJ, Jódar Gimeno E, Sosa Henríquez M

#### 62 Medical care circuits for postmenopausal patients in Spain

Blanch J, Nogués X, Moro MJ, Valero MC, del Pino-Montes D, Canals L, Lizán L

#### 72 Genetic analysis of steroid pathway enzymes associated with adverse musculoskeletal effects of aromatase inhibitors

Pineda-Moncusí M, Rodríguez-Sanz M, Díez-Pérez A, Aymar I, Martos T, Servitja S, Tusquets I, García-Giralt N, Nogués X

#### 82 Screening and biochemical characterization of primary hyperparathyroidism in Guayaquil (Ecuador)

López Gavilanez E, Guerrero Franco K, Segale Bajaña A, Solórzano Romero N, Navarro Chavez M

### 89 REVIEW

#### Thyroid hormones, TSH, thyroid cancer and bones in pre- and postmenopausal women

Hawkins Carranza F, Guadalix Iglesias S, Martínez Díaz-Guerra G, López Álvarez B, De Mingo Domínguez ML

# La calculadora Garvan y el riesgo de fractura por fragilidad

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200001>

**Hernández Hernández JL, Olmos Martínez JM**

Unidad de Metabolismo Óseo y Lipídico - Departamento de Medicina Interna - Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL (Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla) - Universidad de Cantabria - Santander (España)

Correo electrónico: [hernandezjluis@gmail.com](mailto:hernandezjluis@gmail.com)

La pérdida de masa ósea es solamente una parte del síndrome que, además de la osteoporosis densitométrica, la sarcopenia y otros factores de riesgo, va a contribuir a generar finalmente la fractura por fragilidad. La baja sensibilidad y especificidad de la medición únicamente de la densidad mineral ósea (DMO) para predecir el riesgo de fractura, ha llevado a desarrollar herramientas que incluyen varios factores conocidos de riesgo, tales como variables demográficas, de exploración física, antecedentes personales y/o familiares de fractura, presencia de enfermedades o medicaciones con influencia sobre el metabolismo óseo y factores de riesgo de caídas<sup>1</sup>. Alguno de estos algoritmos de predicción del riesgo de fractura no han sido validados en poblaciones externas, otros adolecen de carencias metodológicas y solo unos pocos se han integrado en Guías Clínicas nacionales de osteoporosis.

La validación, tanto interna como externa, es una de las claves a la hora de desarrollar una calculadora de riesgo. En particular, la validación externa es la que permite generalizar la escala a otras poblaciones diferentes a aquellas en las que se generó. El trabajo de Reyes Domínguez *et al.*<sup>2</sup>, publicado en este número de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, es el primero en nuestro país que valida la calculadora Garvan en una muestra de 121 individuos sin osteoporosis densitométrica basal, seguidos durante 10 años y que no habían recibido tratamiento antiosteoporótico durante ese tiempo.

Por otra parte, la capacidad discriminativa de un modelo o herramienta predictiva, es decir, su habilidad para distinguir entre sujetos que padecen o no el evento (en este caso, la fractura osteoporótica), se valora habitualmente mediante el área bajo la curva (AUC) ROC. Su valor varía entre 0 y 1, siendo considerado como aceptable una cifra entre 0,7 y 0,8. Reyes Domínguez *et al.*<sup>2</sup>, hallaron un valor del AUC de 0,72 para cualquier fractura por fragilidad, lo que proporciona a la calculadora Garvan una capacidad predictiva aceptable. Estos resultados son superponibles a los

publicados por Langsetmo *et al.*<sup>3</sup> en un estudio de validación de la calculadora Garvan en Canadá. Estos autores hallan un AUC para cualquier fractura por fragilidad de 0,69 en mujeres y 0,70 en varones. El AUC para la fractura de cadera fue superior (0,80 y 0,85, respectivamente). Solamente en el quintil de mayor riesgo de fractura, el modelo sobreestimaba el riesgo a 10 años de cualquier fractura por fragilidad en los varones y de fractura de cadera en las mujeres.

El estudio GLOW incluyó 19.586 mujeres postmenopáusicas de 60 o más años sin tratamiento antiosteoporótico previo, reclutadas en 723 centros de Atención Primaria de 10 países y seguidas durante 2 años. Se evaluaron 3 modelos predictivos que no incluían el valor de la DMO; el FRAX®, la calculadora Garvan y un modelo que solamente consideraba la edad y el antecedente de una fractura previa. Se halló un AUC de 0,64 para predecir la fractura osteoporótica mayor y de 0,76 para la predicción de la fractura de cadera. Sin embargo, ninguno de los dos modelos (FRAX® y Garvan) fue mejor que el que solamente incluía la edad y la fractura previa, lo que aviva el debate sobre la utilidad de las escalas de riesgo más complejas<sup>4</sup>. De hecho, en una reciente revisión sistemática, se ha señalado que, de forma global, las herramientas que predicen el riesgo de fractura osteoporótica que incluyen pocos factores de riesgo, como la calculadora Garvan, a menudo tienen una capacidad de discriminación igual o incluso mayor que las que incluyen muchos factores de riesgo (FRAX®, QFracture®)<sup>5</sup>.

De forma general, el riesgo predicho con la calculadora Garvan en los trabajos en los que se ha validado, está próximo o es ligeramente superior al riesgo observado de fractura osteoporótica y predice mejor el riesgo de fractura de cadera que el de cualquier fractura por fragilidad<sup>1,3,4,8</sup>. En el trabajo de Reyes Domínguez *et al.*<sup>2</sup>, no se pudo analizar el riesgo de fractura de cadera por el escaso número de fracturas incidentes en la población analizada.

El significado de la cifra de riesgo absoluto de fractura debe estar relacionado con el valor

umbral de intervención terapéutica recomendado en cada país, de cara a poder ofrecer al paciente una adecuada información sobre su riesgo. Para el cálculo de los criterios de validez de la calculadora Garvan, Chen *et al.*<sup>9</sup> emplearon los puntos de corte del FRAX® americano (20% en el caso de la fractura osteoporótica mayor) encontrando una sensibilidad del 20%, una especificidad del 96% y un valor predictivo negativo del 89%. En el trabajo de Reyes Domínguez *et al.*<sup>2</sup>, el punto óptimo de corte que señalan los autores para considerar un alto riesgo de fractura osteoporótica es 18,5%, al que atribuyen una sensibilidad y una especificidad del 67% y un valor predictivo negativo del 86%, similar al hallado por Chen *et al.*<sup>9</sup>

En resumen, el trabajo de Reyes *et al.*<sup>2</sup> tiene la importancia de ser el primero que ha validado la calculadora Garvan en España y, además, el interés de su posible uso como herramienta de cribado para identificar a sujetos de bajo riesgo de fractura, puesto que su mayor capacidad discriminativa la ha mostrado respecto al valor predictivo negativo de cualquier fractura osteoporótica. Su utilidad como herramienta de predicción de fractura de cadera no ha podido ser evaluada en este trabajo, como ya se ha señalado.

Son precisos más estudios de validación de las calculadoras de riesgo más sencillas, como la Garvan, con cohortes poblacionales prospectivas que incluyan participantes con diferentes factores de riesgo. Dado que por el momento ninguna herramienta de predicción puede capturar todos los factores de riesgo conocidos de fractura por fragilidad o sus relaciones temporales, el juicio clínico debe seguir siendo un factor clave al aplicar los resultados de estas escalas a un paciente individual.

## Bibliografía

1. Dagan N, Cohen-Stavi C, Leventer-Roberts M, Balicer RD. External validation and comparison of three prediction tools for risk of osteoporotic fractures using data from population based electronic health records: retrospective cohort study. *BMJ*. 2017;356:i6755.
2. Reyes Domínguez AI, Sosa Cabrera N, Saavedra Santana P, Gómez de Tejada Romero MJ, Jódar Jimeno E, Sosa Henríquez M. Valoración de la capacidad predictiva de la calculadora Garvan del riesgo de fractura a 10 años en una población española. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(2):55-61.
3. Langsetmo L, Nguyen TV, Nguyen ND, Kovacs CS, Prior JC, Center JR, et al. Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Independent external validation of nomograms for predicting risk of low-trauma fracture and hip fracture. *CMAJ*. 2011;183:E107-14.
4. Sambrook PN, Flahive J, Hooven FH, Boonen S, Chapurlat R, Lindsay R, et al. Predicting fractures in an international cohort using risk factor algorithms without BMD. *J Bone Miner Res*. 2011;26:2770-7.
5. Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1701-17.
6. Ahmed LA, Nguyen ND, Bjørnerem Å, Joakimsen RM, Jørgensen L, Størmer J, et al. External validation of the Garvan nomograms for predicting absolute fracture risk: the Tromsø study. *PLoS One*. 2014;25;9:e107695.
7. Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB, et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res*. 2011;26:420-7.
8. van Geel TA, Eisman JA, Geusens PP, van den Bergh JP, Center JR, Dinant GJ. The utility of absolute risk prediction using FRAX® and Garvan Fracture Risk Calculator in daily practice. *Maturitas*. 2014;77(2):174-9.
9. Chen SJ, Chen YJ, Cheng CH, Hwang HF, Chen CY, Lin MR. Comparisons of different screening tools for identifying fracture/osteoporosis risk among community-dwelling older people. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3415.

**Reyes Domínguez AI<sup>1</sup>, Sosa Cabrera N<sup>1</sup>, Saavedra Santana P<sup>1,2</sup>, Gómez de Tejada Romero MJ<sup>1,3</sup>, Jódar Gimeno E<sup>1,4</sup>, Sosa Henríquez M<sup>1,5</sup>**

1 Instituto Universitario de Investigación Biomédicas y Sanitarias - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Departamento de Matemáticas - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Las Palmas de Gran Canaria (España)

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

4 Servicio de Endocrinología - Hospital Quirón - Madrid (España)

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

## Valoración de la capacidad predictiva de la calculadora Garvan del riesgo de fractura a 10 años en una población española

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200002>

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - C/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria (España)

Correo electrónico: [manuel.sosa@ulpgc.es](mailto:manuel.sosa@ulpgc.es)

Fecha de recepción: 13/01/2017

Fecha de aceptación: 06/03/2017

### Resumen

**Introducción:** En los últimos años se han desarrollado varias herramientas de cálculo o escalas para valorar el riesgo de fractura por fragilidad a largo plazo. La calculadora Garvan no ha sido validada en la población española. El objetivo de este estudio fue observar su capacidad predictiva en una muestra de la población canaria y, por tanto, de la española.

**Material y métodos:** Se incluyó a 121 pacientes a los que se les realizó un seguimiento de 10 años en nuestras consultas. A todos se les valoró el riesgo de fractura usando la calculadora Garvan y basándonos en los datos obtenidos en la primera visita realizada.

**Resultados:** De los 121 pacientes, 30 sufrieron al menos una fractura osteoporótica a lo largo de los 10 años de seguimiento. El grupo de pacientes fracturados tenían en la escala Garvan un valor medio de riesgo de sufrir cualquier fractura por fragilidad de 27%, frente al 13% de aquellos que no sufrieron fractura ( $p < 0,001$ ). El área bajo la correspondiente curva ROC fue de 0,718 (IC-95% = 0,613 ; 0,824). En base a ella, se estimó que el punto de corte óptimo para considerar un alto riesgo de fractura por fragilidad fue 18,5%. A este valor le correspondió una sensibilidad de 0,67 (IC-95% = 0,47 ; 0,83) y una especificidad de 0,67 (IC-95% = 0,56 ; 0,77).

**Conclusiones:** Nuestros resultados muestran que la escala Garvan predice adecuadamente el riesgo de fractura osteoporótica a 10 años en nuestra población. Un valor inferior a 18,5% permitiría establecer un riesgo de fractura bajo, pudiendo ser utilizada como herramienta de cribado.

**Palabras clave:** osteoporosis, riesgo, fractura, escala, calculadora Garvan, población española.

# Assessment of the predictive capacity of the Garvan calculator of 10 year risk of fracture in a Spanish population

## Summary

**Introduction:** Several calculation tools or scales have been developed in recent years to assess the risk of fracture due to long-term fragility. The Garvan calculator has not been validated in the Spanish population. This study aims to observe their predictive capacity in a population sample of the Canary Islands and, therefore, of the Spanish population.

**Material and Methods:** We included 121 patients who were followed up for 10 years in our consultations. All were assessed the risk of fracture using the Garvan calculator and based on the data obtained in the first visit.

**Results:** Of the 121 patients, 30 suffered at least one osteoporotic fracture over the 10-year follow-up period. The group of patients with fractures had on the Garvan scale an average risk value to suffer any fracturing fracture of 27%, compared to 13% of those who did not suffer fracture ( $p < 0.001$ ). The area under the corresponding ROC curve was 0.718 (CI-95% = 0.613 ; 0.824). Based on this, the estimated optimal cut-off point to consider a high risk fracture was 18.5%. This value corresponded to a sensitivity of 0.67 (CI-95% = 0.47 ; 0.83) and a specificity of 0.67 (CI-95% = 0.56 ; 0.77).

**Conclusions:** Our results show that the Garvan scale adequately predicts the risk of 10-year osteoporotic fracture in our population. A value lower than 18.5% would allow us to establish a low fracture risk and could be used as a screening tool.

**Key words:** osteoporosis, risk, fracture, scale, Garvan calculator, Spanish population.

## Introducción

La osteoporosis es una enfermedad muy prevalente, que produce como única complicación clínica las denominadas "fracturas por fragilidad"<sup>1</sup>. En los últimos años se han publicado varias herramientas de cálculo o escalas que, basándose en datos clínicos y con la ayuda o no de la densitometría ósea, estiman el riesgo de sufrir una fractura a largo plazo, hasta 10 años<sup>2-6</sup>.

Aunque estas escalas comparten entre sí muchos datos clínicos como la edad o la existencia de fracturas previas, también difieren en la metodología y en la población en donde han sido desarrolladas, así como en la inclusión o no de la densitometría ósea u otros factores de riesgo. Por ejemplo, la escala FRAX<sup>®</sup>, que es la más utilizada, con la que se ha publicado un mayor número de estudios y que está auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>3</sup>, parece infraestimar el riesgo de fractura tanto en pacientes con determinadas patologías<sup>7-12</sup> como globalmente en algunos países, como ocurre con España<sup>13</sup>, Argentina<sup>14</sup> o Canadá<sup>15</sup>.

La calculadora del riesgo de fractura Garvan o escala Garvan fue publicada por autores australianos del Instituto de Investigación Médica Garvan (*Garvan Institute of Medical Research*), y ha sido menos utilizada que el FRAX<sup>®</sup>, mostrando resultados a menudo discrepantes en algunos estudios en los que se han comparado ambas escalas<sup>16-18</sup>. Tampoco ha sido validada en España, lo que nos ha motivado a realizar este trabajo, con el objetivo de observar su validez en una población canaria de ambos sexos, y que nos permite considerar la posibilidad de hacerla extensiva a la población española.

## Materiales y Métodos

**Diseño:** Se trata de un estudio prospectivo en el que inicialmente se incluyó a 400 personas de ambos sexos cuyas densitometrías en el momento de la pri-

mera visita no mostraron valores de osteoporosis, y que tenían al menos una segunda visita de seguimiento. Posteriormente se seleccionó de ellos a aquellos pacientes que fueron seguidos durante 10 años y que no habían realizado tratamiento farmacológico para la osteoporosis durante esos años. El número de los que cumplieron este criterio fue de 121, que fueron los incluidos en el estudio de seguimiento.

### **Fracturas en los primeros 10 años de seguimiento:**

A las 121 personas incluidas en el estudio se les recogió todas las fracturas por fragilidad ocurridas durante el periodo de 10 años de seguimiento.

### **Aplicación de la calculadora Garvan:**

A todos los pacientes incluidos en nuestro estudio se les calculó el riesgo de sufrir una fractura por fragilidad a largo plazo aplicando la calculadora Garvan, y en base a los datos obtenidos en la primera visita que se les realizó en nuestras consultas. La herramienta considera para su cálculo un total de 5 variables: sexo, edad, presencia de fracturas por fragilidad a partir de los 50 años y caídas en los últimos 12 meses. Puede añadirse la determinación de la densidad mineral ósea por densitometría si disponemos de ella. En caso contrario, el cálculo también se efectúa, pero el programa solicita la inclusión del peso. En nuestro estudio todos los pacientes disponían de una densitometría ósea en la primera visita. A esta escala puede accederse gratuitamente, sin necesidad de registro, en la Web:

<https://www.garvan.org.au/promotions/bone-fracture-risk/calculator/>

Una vez introducidos los datos, la calculadora muestra el riesgo de fractura por fragilidad para: a) cualquier fractura por fragilidad, y b) específicamente fractura de cadera, y tanto a los 5 como a los 10 años.

## Estudio estadístico

**Análisis univariado:** Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y las continuas como medias y desviaciones estándar cuando los datos seguían una distribución normal, y como medianas y rangos intercuartílicos (percentiles 25-75) cuando no la seguían la distribución no era normal. Los porcentajes se compararon utilizando el test de la chi-cuadrado, las medias con el de la t de Student, y las medianas con el test de Wilcoxon para datos independientes.

**Análisis de supervivencia:** Con el fin de explorar la capacidad predictiva del riesgo de fractura de la calculadora Garvan, los pacientes fueron clasificados de acuerdo con los terciles correspondientes a este predictor. En cada uno de estos grupos se estimaron las curvas de supervivencia hasta la aparición de la primera fractura mediante el método de Kaplan-Meier. La diferencia entre éstas se contrastó utilizando el test *log-rank*.

**Curvas ROC (Receiver Operating Characteristics):** Con el objeto de evaluar la capacidad discriminante del riesgo de sufrir cualquier fractura por fragilidad, los 121 pacientes con seguimiento en consultas durante 10 años se clasificaron según hubiesen tenido o no al menos una fractura en este periodo de tiempo. Para esta clasificación se realizó un análisis ROC, estimándose el área bajo la correspondiente curva ROC con un intervalo de confianza al 95%. Se seleccionó como umbral óptimo discriminante de la escala Garvan el valor asociado al punto de la curva ROC que minimizó la cantidad:

$$(1 - \text{sensibilidad})^2 + (1 - \text{especificidad})^2$$

Para este umbral se estimaron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) con intervalos de confianza al 95%.

Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente valor de p fue inferior al 5%. Los datos se analizaron utilizando el programa R, versión 3.1.0.

## Resultados

En la tabla 1 se recogen las características basales de los 400 pacientes que inicialmente se reclutaron para este estudio. Se observa que existe una mayor proporción de mujeres que de varones y que la edad media fue de 63 años, sin obtenerse diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. Tal y como cabía esperar, los varones tenían más talla y peso que las mujeres, pero el índice de masa corporal (IMC) fue similar en ambos grupos, con una media de sobrepeso. La mediana global del riesgo de sufrir cualquier fractura por fragilidad a 10 años al aplicarles la calculadora Garvan fue del 15%, siendo en la mujeres significativamente mayor que en los varones ( $p < 0,001$ ).

En la tabla 2 se recogen las características de la población estudiada durante 10 años desde el momento de la estimación del valor Garvan. El total de pacientes fue de 121, y de ellos 30 presentaron al menos una fractura por fragilidad en este período de tiempo. Ninguno de los pacientes reci-

bió tratamiento antiosteoporótico, aunque a los pacientes fracturados les fue indicado tras conocerse la producción de la fractura. De todas las fracturas osteoporóticas incidentes (vertebrales, cadera, Colles, de húmero, de tibia, y de costillas) sólo dos fueron de cadera. Los pacientes fracturados tenían al comienzo del estudio un valor medio de riesgo de sufrir cualquier fractura por fragilidad del 27%, frente al 13% de aquellos que no sufrieron una fractura ( $p < 0,001$ ). El mismo resultado significativo se observó con el riesgo de fractura de cadera, ya que los pacientes que sufrieron una nueva fractura osteoporótica (de cualquier tipo) durante el seguimiento mostraron un valor medio del 8% frente al 3% de los no fracturados.

En la tabla 3 se muestran los parámetros estadísticos empleados para valorar la capacidad de la escala Garvan para predecir cualquier fractura por fragilidad dentro de los 10 años posteriores a su determinación en la población estudiada. El área bajo la correspondiente curva ROC fue de 0,718 (IC-95% = 0,613 ; 0,824) (Figura 1). Considerando esta curva ROC, y buscando el valor que ofreciera las mejores condiciones estadísticas para predecir el riesgo de fractura, obtuvimos que el punto de corte óptimo fue el 18,5%. A este valor le corresponde una sensibilidad de 0,67 (IC-95% = 0,47 ; 0,83), una especificidad de 0,67 (IC-95% = 0,56 ; 0,77), un valor predictivo negativo de 0,86 (IC-95% = 0,76 ; 0,93) y un valor predictivo positivo del 0,40 (IC-95% = 0,26 ; 0,55).

En la figura 2 se muestran las curvas de supervivencia correspondientes al periodo comprendido entre la estimación del riesgo de sufrir cualquier fractura por fragilidad y la primera fractura por fragilidad en cada una de las cohortes determinadas por los terciles de la escala Garvan. Según dichos terciles, los grupos fueron divididos en función de que el valor obtenido fuese inferior a 11% entre 11 y 22%, y superior a 22%. El test *log-rank* evidenció diferencias estadísticamente significativas a los 5 años ( $p < 0,001$ ).

El bajo número de fracturas de cadera ocurridas (solo 2) impidió hacer un análisis ROC y de supervivencia para este tipo de fractura.

## Discusión

En los últimos años se ha producido un cambio en el diagnóstico y tratamiento del paciente con osteoporosis, ya que se han desarrollado una serie de herramientas de cálculo o escalas de riesgo que permiten estimar la probabilidad de sufrir una fractura por fragilidad en un futuro, habitualmente 10 años, a diferencia de la estimación del riesgo que ofrece la densitometría ósea que, de forma aislada, informa de sólo una parte del riesgo de fractura, que es claramente multifactorial<sup>19,20</sup>. Por ello, la combinación de factores de riesgo de fracturas y los resultados de la densitometría tienen una mayor especificidad y sensibilidad que cada uno de ellos por separado<sup>21</sup>. Las escalas FRAX® y Garvan, a diferencia de la *QFracture*®, incluyen el valor de la densidad mineral ósea por DXA en los cálculos para la probabilidad del riesgo de fractura.

Tabla 1. Características generales de la población reclutada al comienzo de estudio

	<b>Total N = 400</b>	<b>Hombres N = 38</b>	<b>Mujeres N = 362</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad, años (#)</b>	63,3 ± 8,9	63,8 ± 9,1	63,3 ± 8,9	0,736
<b>Peso, kg (#)</b>	67,9 ± 13,2	78,7 ± 13,7	66,8 ± 12,6	<0,001
<b>Talla, cm (#)</b>	157,1 ± 7,3	169,7 ± 6,1	155,7 ± 6,0	<0,001
<b>IMC*, kg/m<sup>2</sup> (#)</b>	27,5 ± 4,9	27,3 ± 4,2	27,6 ± 5,0	0,741
<b>Valor Garvan para cualquier fractura por fragilidad a 10 años, % (&amp;)</b>	15 (10 ; 29)	8 (4 ; 14,7)	15 (10 ; 29)	<0,001
<b>Valor Garvan para fractura de cadera a 10 años, % (&amp;)</b>	3 (1 ; 8,25)	0,95 (0,42 ; 3)	3 (1 ; 9)	<0,001

Datos expresado como #: medias ± desviaciones estándar; &: medianas (rangos intercuartílicos).

\*IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2. Características de la población estudiada durante 10 años desde el momento de la estimación del valor Garvan

	<b>Total N = 121</b>	<b>Fracturas*</b>		<b>P</b>
		<b>No N = 91</b>	<b>Sí N = 30</b>	
<b>Edad, años (#)</b>	59,3 ± 6,8	58,2 ± 6,4	62,8 ± 6,7	0,001
<b>Peso, kg (#)</b>	66,8 ± 11,7	67,4 ± 12,5	64,9 ± 8,8	0,309
<b>Talla, cm (#)</b>	156,4 ± 6,0	156,6 ± 5,9	155,7 ± 6,3	0,439
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup> (#)</b>	27,3 ± 4,7	27,5 ± 5,0	26,8 ± 3,6	0,503
<b>Valor Garvan para cualquier fractura por fragilidad a 10 años, % (&amp;)</b>	15 (10 ; 28)	13 (9,5 ; 23)	27 (14,2 ; 43,2)	<0,001
<b>Valor Garvan para fractura de cadera a 10 años, % (&amp;)</b>	3 (1 ; 8)	2 (1 ; 6,5)	8 (3 ; 17)	<0,001

\*Fracturas ocurridas en los 10 años de seguimiento.

Datos expresado como #: medias ± desviaciones estándar, &: medianas (rangos intercuartílicos).

Tabla 3. Capacidad de la escala Garvan para predecir una fractura osteoporótica en los 10 años siguientes de haber sido calculada

<b>Parámetro</b>	<b>Estimación (IC-95%)</b>
Área bajo la curva ROC	0,718 (0,613 ; 0,824)
<b>Punto de corte</b>	<b>18,5</b>
Sensibilidad	0,67 (0,47 ; 0,83)
Especificidad	0,67 (0,56 ; 0,77)
Valor predictivo positivo	0,40 (0,26 ; 0,55)
Valor predictivo negativo	0,86 (0,76 ; 0,93)
Razón de verosimilitud positiva	2,02 (1,37 ; 2,98)
Razón de verosimilitud negativa	0,50 (0,29 ; 0,84)

El papel definitivo de dichas escalas no ha sido establecido, a pesar de que su presencia es cada vez mayor en los documentos de posición y guías clínicas.

Actualmente, FRAX® es la escala más aceptada, ya que fue la primera en publicarse, y además cuenta con el auspicio de la OMS.<sup>22</sup> Permite calcular el riesgo de fractura en un gran número de países. Se trata de la herramienta sobre la que existe mayor cantidad de bibliografía publicada, habiéndose establecido, de manera más o menos consensuada, un umbral de tratamiento a partir del 20%, para cualquier fractura por fragilidad, y del 3% para la fractura de cadera<sup>23</sup>. Sin embargo, la escala FRAX® tiene también sus limitaciones. Por una parte, no incluye en sus cálculos las caídas, factor de riesgo muy importante en la producción de la mayor parte de las fracturas por fragilidad<sup>24,25</sup>. Por otra parte, diversos autores han manifestado su preocupación ya que infravalora el riesgo de fractura en los pacientes diabéticos y en la población española<sup>12,13</sup>, debido a que dicha escala no ha sido corregida todavía para España. Por último, la fórmula con la que se ha desarrollado la calculadora FRAX® no ha sido publicada, hecho que ha generado gran controversia y recelo en la comunidad científica.

Otra calculadora del riesgo de fractura es la denominada *QFracture*®<sup>5,26</sup>, desarrollada por autores ingleses, quienes a las variables ya incluidas en la escala FRAX® añadieron factores de riesgo adicionales, tales como las caídas, diabetes *mellitus* y otras enfermedades (<http://www.qfracture.org>). Además, se incorporó con más detalle el grado de consumo de alcohol y de tabaco, y cuenta con la novedad de que permite realizar la estimación del riesgo de fractura de 1 a 10 años, muy útil para aquellos individuos cuya esperanza de vida es menor.

Figura 1. Curva ROC para el riesgo de sufrir cualquier fractura por fragilidad calculado con la escala Garvan

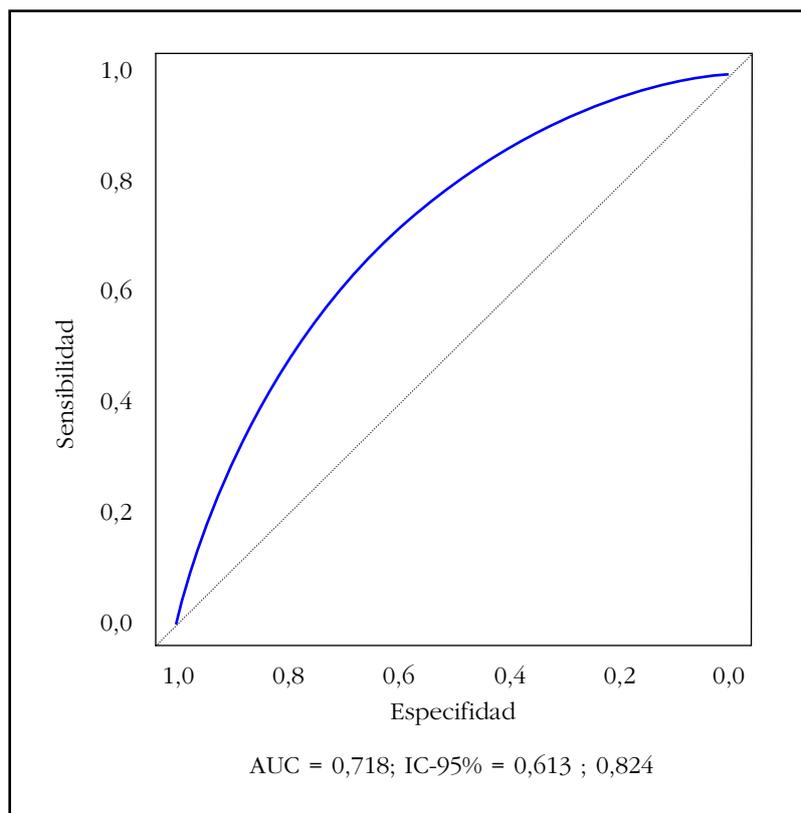
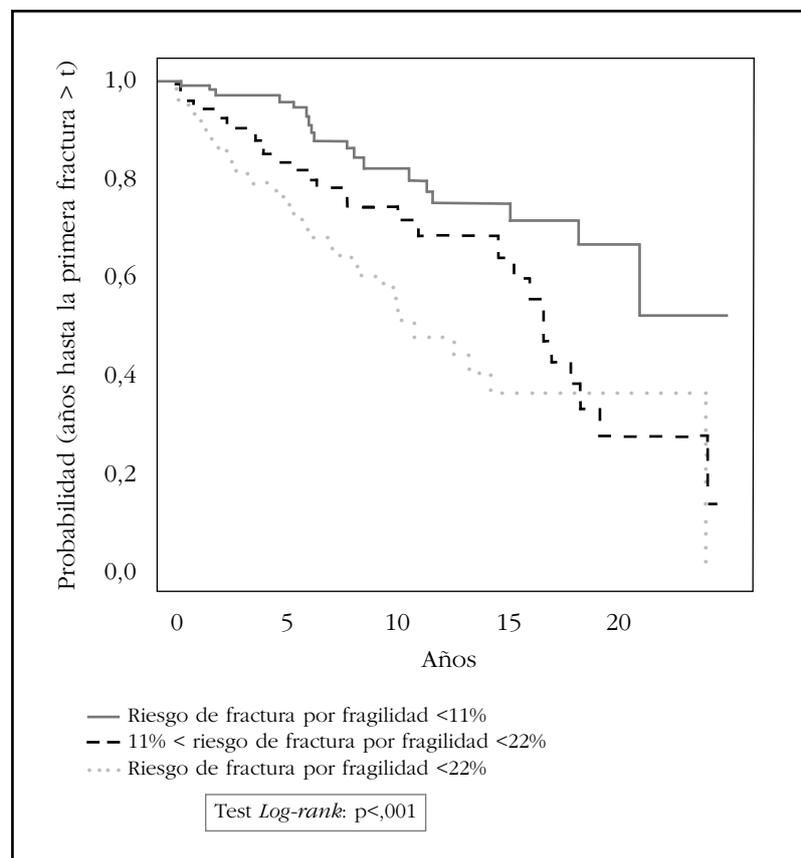


Figura 2. Curvas de supervivencia hasta la primera fractura según los grupos definidos por los terciles del valor Garvan para riesgo de cualquier fractura por fragilidad



Entre las limitaciones de la herramienta *QFracture*<sup>®</sup> está la no inclusión en sus cálculos de la densitometría ósea y la gran cantidad de variables que contiene<sup>5,26</sup>, por lo que el tiempo necesario para completar el cuestionario es sensiblemente mayor. Además, la escala *QFracture*<sup>®</sup> no es tan utilizada como la FRAX<sup>®</sup>, hecho que puede deberse a que no ha sido validada fuera del Reino Unido, y por tanto existe menor cantidad de material publicado acerca de esta herramienta. Por otra parte, no se han establecido los puntos de corte óptimos para el manejo clínico de los pacientes con osteoporosis. En su página Web se sugiere, para las mujeres, una estimación del riesgo del 11,1% en 10 años y para los varones, del 2,6% en el mismo período de tiempo.

Por último, existen pocos estudios comparativos entre las escalas *QFracture*<sup>®</sup> y FRAX<sup>®</sup>. Hemos podido encontrar tan solo el trabajo de Johansen *et al.* que consideraban mejor el *QFracture*<sup>®</sup> como herramienta para estimar el riesgo de fractura de cadera, ya que incluye la historia de caídas<sup>27</sup>. Por otro lado, Kanis *et al.* publican una revisión sobre la guía clínica escocesa: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, donde concluyen que el uso del *QFracture*<sup>®</sup> debería utilizarse para la estimación del riesgo de las fracturas de cadera y no para el riesgo de fracturas por fragilidad<sup>19</sup>.

La calculadora de riesgo de fractura Garvan fue publicada por un grupo de investigadores australianos del Instituto Garvan de Investigación Médica para predecir en un determinado paciente el riesgo absoluto de tener cualquier fractura osteoporótica en un plazo de 5 y 10 años. En el estudio se incluyó una muestra de más de 2.500 individuos, hombres y mujeres, de más de 60 años de edad a partir de datos recogidos por el estudio Dubbo<sup>28</sup>. Incorporaron los cuatro siguientes factores de riesgo: edad, número de fracturas previas a partir de los 50 años de edad, número de caídas en el último año y el valor de la densidad mineral ósea o el peso (si no se dispone de densitometría ósea).

La escala Garvan, aunque aparentemente muy práctica por su sencillez, tiene como inconvenientes principales la poca bibliografía que existe sobre ella y que tampoco ha sido validada fuera de Australia.

Principalmente, las publicaciones existentes comparan la escala FRAX<sup>®</sup> con la *QFracture*<sup>®</sup>, y la FRAX<sup>®</sup> con la calculadora Garvan<sup>29</sup>. Varios estudios han concluido que la herramienta FRAX<sup>®</sup> con medición de densidad mineral ósea (DMO) infraestima la incidencia de fracturas osteoporóticas, mientras que tanto la FRAX<sup>®</sup> sin DMO como la escala Garvan sobreestiman la incidencia de dichas fracturas<sup>6,30</sup>. Sin embargo, a pesar de que las calculadoras FRAX<sup>®</sup> y Garvan incluyen diferentes factores de riesgo, la recomendación terapéutica es la misma<sup>18</sup>.

Dado que en España la escala Garvan no ha sido validada, la principal aportación de nuestro estudio es dar fiabilidad a su capacidad predictiva en nuestra población, lo cual permitiría su uso en nuestros pacientes, y con ello la estimación del riesgo de fractura por fragilidad de una manera más rápida

que con la escala *QFracture*<sup>®</sup>, y con una metodología transparente en su elaboración y con la inclusión de las caídas, hechos que no ofrece la FRAX<sup>®</sup>.

Con las escalas FRAX<sup>®</sup> y *QFracture*<sup>®</sup> se ha tratado de identificar un punto de corte a partir del cual consideraríamos que el paciente presenta un alto riesgo de fractura por fragilidad y, por tanto, estaría indicado iniciar algún tratamiento. Tal y como comentamos anteriormente, en la escala FRAX<sup>®</sup> se ha establecido este valor en un 20% para cualquier fractura por fragilidad y un 3% para cadera, mientras que en *QFracture*<sup>®</sup>, los autores recomiendan considerar los puntos de corte para las mujeres y los hombres en el 11,1% y el 2,6%, respectivamente.

En la herramienta de cálculo Garvan este punto de corte aún no ha sido claramente establecido. Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, podríamos considerar que una estimación del riesgo de sufrir cualquier fractura por fragilidad inferior a 18,5% sería indicativo de un riesgo muy bajo, y, por lo tanto, no sería necesario iniciar tratamiento.

La principal debilidad de nuestro estudio es el reducido tamaño muestral, debido a la enorme dificultad que supuso encontrar en nuestras consultas pacientes sin osteoporosis densitométrica y con un seguimiento durante tantos años, además de no haber recibido tratamiento antiosteoporótico hasta la primera fractura. Esa misma razón nos ha impedido realizar los cálculos para el riesgo de fractura de cadera, ya que el número de fracturas incidentes en esta localización fue insuficiente para obtener una estadística concluyente. A pesar de ello, el estudio estadístico realizado tuvo la suficiente robustez como para poder dar validez a nuestros hallazgos.

Como conclusión, de acuerdo con los resultados de nuestro estudio, la calculadora Garvan puede ser utilizada como método de valoración del riesgo de fractura osteoporótica en nuestra población. Así mismo, podría usarse como herramienta de cribado, ya que, según los cálculos estadísticos obtenidos, un valor inferior al 18,5% nos permitiría establecer en un paciente determinado un riesgo muy bajo de sufrir cualquier fractura por fragilidad en los siguientes 10 años.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses.

**Financiación:** Este estudio fue financiado en parte gracias a una ayuda para la investigación de la Sociedad Canaria de Osteoporosis.

## Bibliografía

1. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009;9:1137-41.
2. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2001;12:519-28.
3. Kanis JA, Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int.* 1994;4:368-81.

4. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet*. 2002;359:1929-36.
5. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3427.
6. Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB, et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res*. 2011;26:420-7.
7. Stephens KI, Rubinsztain L, Payan J, Rentsch C, Rimland D, Tangpricha V. Dual-energy X-Ray absorptiometry and calculated FRAX risk scores may underestimate osteoporotic fracture risk in Vitamin D deficient veterans with HIV infection. *Endocr Pract*. 2016;22:440-6.
8. Caffarelli C, Alessi C, Nuti R, Gonnelli S. Divergent effects of obesity on fragility fractures. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1629-36.
9. FRAX from WHO underestimates fracture risk in diabetes. *Bonekey Rep*. 2012;1:69.
10. Dede AD, Tournis S, Dontas I, Trovas G. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. *Metabolism*. 2014;63:1480-90.
11. González Reimers E, Negrín A, Santolaria Fernández F, Martín González MC, Hernández Betancor I, Fernández Rodríguez CM, et al. Utilidad del FRAX® en el estudio de las fracturas en el paciente alcohólico. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3:149-56.
12. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*. 2012;27:301-8.
13. González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*. 2012;50:373-7.
14. Camporro F, Redondo L, Bulacio E, Gutiérrez Magaldi I, Chamale E, Sáenz F. Comparison of FRAX Score without bone mineral density determination and the criteria proposed by the Argentine Osteoporosis Society for the use of antiresorptive therapy in postmenopausal women. *Medicina (Mex)*. 2015;75:155-8.
15. Roux S, Cabana F, Carrier N, Beaulieu M, April P-M, Beaulieu M-C, et al. The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) underestimates incident and recurrent fractures in consecutive patients with fragility fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2400-8.
16. Marques A, Ferreira RJO, Santos E, Loza E, Carmona L, da Silva JAP. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1958-67.
17. Crandall CJ. Risk assessment tools for osteoporosis screening in postmenopausal women: a systematic review. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13:287-301.
18. Billington EO, Gamble GD, Reid IR. Reasons for discrepancies in hip fracture risk estimates using FRAX and Garvan calculators. *Maturitas*. 2016;85:11-8.
19. Kanis JA, Compston J, Cooper C, Harvey NC, Johansson H, Odén A, et al. SIGN Guidelines for Scotland: BMD versus FRAX versus QFracture. *Calcif Tissue Int*. 2016;98:417-25.
20. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA*. 2002;288:1889-97.
21. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1033-46.
22. Hillier TA, Cauley JA, Rizzo JH, Pedula KL, Ensrud KE, Bauer DC, et al. WHO absolute fracture risk models (FRAX): Do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis? *J Bone Miner Res*. 2011;26:1774-82.
23. The Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group, Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos* [2016 Dec. consultado en: <http://link.springer.com/10.1007/s11657-016-0278-z>
24. Masud T, Binkley N, Boonen S, Hannan MT. Official positions for FRAX® clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX®? *J Clin Densitom*. 2011;14:194-204.
25. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, Ghiu GY, Maislin G, O'Brien LA, et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. *N Engl J Med*. 1991;324:1326-31.
26. Hippiisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFracture scores. *BMJ*. 2009;339:b4229.
27. Johansen A. QFracture is better than FRAX tool in assessing risk of hip fracture. *BMJ*. 2012;345:e4988.
28. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int*. 2008;19:1431-44.
29. Leslie WD, Lix LM. Comparison between various fracture risk assessment tools. *Osteoporos Int*. 2014;25:1-21.
30. van Geel TACM, Eisman JA, Geusens PP, van den Bergh JPW, Center JR, Dinant G-J. The utility of absolute risk prediction using FRAX® and Garvan Fracture Risk Calculator in daily practice. *Maturitas*. 2014;77:174-9.

**Blanch J<sup>1</sup>, Nogués X<sup>2</sup>, Moro MJ<sup>3</sup>, Valero MC<sup>4</sup>, del Pino-Montes D<sup>5</sup>, Canals L<sup>6</sup>, Lizán L<sup>7</sup>**

1 Servicio de Reumatología - Hospital Universitario del Mar - IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas) - Barcelona (España)

2 Servicio de Medicina Interna - IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas) - Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) - Instituto de Salud Carlos III FEDER - Barcelona (España)

3 Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Infanta Leonor - Madrid (España)

4 Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Santander (España)

5 Servicio de Reumatología - Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) - Instituto de Salud Carlos III FEDER - Salamanca (España)

6 Laboratorios Amgen S.A. - Barcelona (España)

7 Outcomes'10 - Universidad Jaume I - Castellón (España)

## Circuitos de atención médica de la paciente con osteoporosis postmenopáusica en España

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200003>

Correspondencia: Josep Blanch - Hospital del Mar - Passeig Marítim, 25-29 - 08003 Barcelona (España)

Correo electrónico: 20143@parcdesalutmar.cat

Fecha de recepción: 10/10/2016

Fecha de aceptación: 12/02/2017

### Resumen

**Objetivos:** Alcanzar un consenso sobre los circuitos de atención médica de la paciente con osteoporosis postmenopáusica (OPM), incluyendo los circuitos de derivación y manejo (herramientas de evaluación y pruebas médicas), identificando perfiles de acuerdo con la opinión de expertos en metabolismo óseo pertenecientes al Sistema de Salud Español.

**Material y métodos:** Se empleó la técnica Delphi con dos rondas de consulta sucesivas. Participaron 38 expertos en el manejo de OPM pertenecientes a 14 sociedades científicas. La revisión de la literatura y la opinión del comité científico nutrieron el cuestionario. Los expertos expresaron su "deseo" (1=rechazo total; 9=deseo más fuerte) y "pronóstico" (1=no ocurrirá en absoluto; 9=ocurrirá con máxima probabilidad) acerca de las cuestiones planteadas. Se alcanzó consenso cuando el 75% o más de los participantes puntuaron 1-3 (desacuerdo) o 7-9 (acuerdo). Adicionalmente, los expertos se dividieron en 3 grupos de discusión para complementar la información según los perfiles de pacientes previamente hallados en el método Delphi.

**Resultados:** Se alcanzó consenso en el 75% de las preguntas. Los expertos establecieron tres perfiles de pacientes con OPM: sin fractura, con fractura vertebral y con fractura no vertebral, así como los recursos diagnósticos y terapéuticos que conviene emplear en estas pacientes.

La paciente sin fractura debería ser manejada por Atención Primaria o Reumatología y se utilizarán escalas para valorar el riesgo de fractura en fases tempranas de la enfermedad. La paciente con fractura vertebral crónica debería referirse a Reumatología y Rehabilitación, y se derivará a Reumatología; mientras que la paciente con fractura vertebral aguda debería ser tratada por Cirugía Ortopédica, y así es como posiblemente ocurrirá. El diagnóstico de la paciente con fractura vertebral estará basado principalmente en la radiografía. Para la evaluación de la progresión se deberían utilizar cuestionarios sobre la capacidad funcional y escalas del dolor. Sin embargo, no se utilizarán en la práctica habitual debido a la falta de tiempo. La paciente con fractura no vertebral debería ser y será referida a Cirugía Ortopédica, recomendando realizar 3-4 radiografías anuales para asegurar la consolidación de la fractura.

**Conclusiones:** Los resultados del método Delphi muestran los circuitos de derivación de la paciente con OPM, que se concentran en Atención Primaria y Reumatología, cuando no existe fractura, y Cirugía Ortopédica, en caso de fractura.

**Palabras clave:** osteoporosis postmenopáusica, fractura vertebral, fractura no vertebral, circuitos de derivación.

## Medical care circuits for postmenopausal patients in Spain

### Summary

**Objectives:** To reach a consensus on the medical care circuits of patients with postmenopausal osteoporosis (PMO), including derivation and management (assessment tools and medical tests), identifying profiles according to the opinion of bone metabolism experts, from Spain's Health Service.

**Material and methods:** The Delphi technique was used with two successive consultation rounds, with 38 experts in PMO management belonging to 14 scientific societies taking part in the study. Review of literature and the opinion of the scientific committee rounded out the questionnaire. The experts expressed their "desire" (1=total rejection, 9=stronger desire) and "forecast" (1=will absolutely not occur; 9=will occur with maximum probability) about the issues raised. A consensus was reached when 75% or more of the participants scored 1-3 (disagreement) or 7-9 (agreement). In addition, experts were divided up into 3 discussion groups to complement the information according to patient profiles found previously in the Delphi method.

**Results:** Consensus was reached on 75% of the questions. The experts established three profiles of PMO patients: no fracture, vertebral fracture and non-vertebral fracture, as well as the diagnostic and therapeutic resources recommended for these patients.

The patient without a fracture should be managed in Primary Care or Rheumatology and scales will be used to evaluate fracture risk in early stages of the disease. The patient with chronic vertebral fracture should refer to Rheumatology and Rehabilitation, and will be Rheumatology, whereas the patient with acute vertebral fracture should be treated in Orthopedic Surgery, and this is how it will possibly happen. Diagnosis of vertebral fracture patients will be based mainly on x-rays.

To assess progress, questionnaires on the functional capacity and pain scales are recommended. However, these will not be used due to the lack of time involved. The patient with non-vertebral fracture should be and will be referred to Orthopedic Surgery, with 3-4 radiographs recommended to ensure fracture consolidation.

**Conclusions:** Delphi method results indicate that referral of PMO patients are concentrated in Primary Rheumatology, when there is no fracture, and Orthopedic Surgery, in the case of fracture.

**Key words:** *postmenopausal osteoporosis, vertebral fracture, non-vertebral fracture, derivative circuits.*

### Introducción

La osteoporosis es un problema de salud mundial con consecuencias clínicas, económicas y sociales que afecta predominantemente a mujeres postmenopáusicas<sup>1</sup>. Más de 200 millones de personas presentan osteoporosis, y el continuo envejecimiento de la población puede provocar un aumento de esta prevalencia<sup>2</sup>.

Las manifestaciones clínicas más importantes de la osteoporosis son las fracturas por fragilidad, principalmente las de cadera, columna vertebral, antebrazo y húmero. No obstante, otras fracturas en pacientes mayores de 50 años son consideradas osteoporóticas, incluyendo las de tibia, pelvis y fémur<sup>3</sup>.

En Europa, en el año 2000, se estimó una incidencia de 3,1 millones de fracturas osteoporóticas en hombres y mujeres mayores de 50 años, con 620.000 fracturas de cadera, 574.000 en el antebrazo, 250.000 en el húmero proximal y 490.000 fracturas vertebrales, entre otras, representando el 34,8% del total de fracturas por osteoporosis a nivel mundial<sup>3</sup>. En 2010, el número de nuevas fracturas ascendió a 3,5 millones, y se espera que este número se incremente un 28%, con 4,5 millones de fracturas en 2025<sup>1</sup>.

En España, el 35% de las mujeres mayores de 50 años están afectadas por osteoporosis, un por-

centaje que aumenta hasta el 52% en aquellas mayores de 70 años<sup>4</sup>. Adicionalmente, casi el 50% de las mujeres con osteoporosis postmenopáusica (OPM) presentan uno o más factores de riesgo para sufrir fracturas osteoporóticas<sup>5</sup>, por lo cual, se estima una incidencia de 250.000 fracturas osteoporóticas anuales, lo que representa unos costes directos e indirectos de 126 y 420 millones de euros, respectivamente<sup>6</sup>.

España es uno de los países con uno de los Sistemas Nacionales de Salud más eficientes, ofreciendo dos niveles asistenciales bien diferenciados, Atención Primaria (AP) y Atención Especializada. En general, la AP es la puerta de entrada al sistema, excepto en el caso de urgencias. No obstante, dada la descentralización de los servicios sanitarios en cada una de las Comunidades Autónomas, la coordinación entre estos dos niveles asistenciales puede no ser tan homogénea como se espera<sup>7</sup>.

Reumatología (REU), Obstetricia y Ginecología (GIN) y Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT) son algunas de las especialidades implicadas en el manejo de la OPM. Sin embargo, hay escasa información tanto nacional como internacional sobre el circuito de derivación de los pacientes con fracturas osteoporóticas y los profesionales implicados<sup>8,9</sup>. La falta de consenso sobre los protocolos de referencia entre unidades especializadas en el manejo

de diferentes perfiles de pacientes con OPM ha puesto de manifiesto la importancia de definir roles y de establecer protocolos de actuación conjuntos entre especialidades<sup>10,11</sup>. La ausencia de estos protocolos puede dificultar la instauración de tratamientos adecuados y la obtención de beneficios clínicos para las pacientes<sup>8,12</sup>.

En la investigación cualitativa, hay diferentes metodologías disponibles para generar discusión entre expertos que resulte en la convergencia de opiniones y en la deducción de consensos. La técnica Delphi es una técnica eficiente para explorar cuestiones relativas a políticas de actuación, con el objetivo de organizar la comunicación entre grupos para alcanzar un consenso sobre un determinado tópico<sup>13-15</sup>. Por otro lado, el grupo de discusión es una metodología que permite realizar aproximaciones exhaustivas referentes a un tema de estudio específico, donde las percepciones de los participantes facilitan la comprensión en profundidad de las cuestiones en estudio, con base en las experiencias y creencias de los participantes<sup>16-18</sup>.

El objetivo de este estudio fue alcanzar un consenso sobre los circuitos de atención médica de la paciente con OPM, incluyendo los circuitos de derivación y manejo (herramientas de evaluación y pruebas médicas), identificando perfiles de acuer-

do con la opinión de expertos en metabolismo óseo pertenecientes al Sistema de Salud Español.

### Material y métodos

Se utilizó la técnica Delphi con dos rondas de consulta sucesivas. Adicionalmente, tres grupos de discusión, de acuerdo con el perfil de la paciente con OPM, se llevaron a cabo para complementar las conclusiones alcanzadas mediante el método Delphi (Tabla 1). Estas sociedades fueron responsables de seleccionar a los participantes en el estudio, acorde con los siguientes criterios: ejercer en el Sistema Nacional de Salud español, poseer experiencia relacionada con la OPM y tener disponibilidad para participar en el estudio. Treinta y ocho especialistas médicos, expertos en el manejo clínico-terapéutico de pacientes con OPM, con amplia experiencia en la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la OPM en el sistema público de salud español, fueron invitados a participar. Los expertos invitados pertenecían a diferentes especialidades médicas: AP (n=6), COT (n=6), Endocrinología y Nutrición (END) (n=3), Geriatria y Gerontología (GER) (n=3), Medicina Física y Rehabilitación (REH) (n=3), Medicina Interna (MI) (n=5), GIN (n=6) y REU (n=6). Ninguno de los participantes recibió remuneración por responder al cuestionario.

Tabla 1. Sociedades científicas colaboradoras

Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM)
Sociedad Española de Reumatología (SER)
Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)
Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (GEIOS-SECOT)
Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas (SEFRAOS)
Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)
Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)
Grupo de Trabajo de Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna (GTO-SEMI)
Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC)
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)
Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF)
Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG)
Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas (FHOEMO)

**Técnica Delphi**

La técnica de Delphi es un método de consenso cuyo objetivo es lograr un acuerdo general o una convergencia de opinión sobre un tema en particular. Se basa en una interacción grupal altamente estructurada para recopilar datos a través de cuestionarios auto-cumplimentados por los participantes<sup>19</sup>.

Los cuestionarios utilizados durante las dos rondas de consulta fueron elaborados y diseñados por el equipo coordinador del estudio, bajo la supervisión del comité científico o grupo asesor del estudio, constituido por 6 profesionales médicos con amplia experiencia, bien en el manejo de la paciente con OPM o bien en la metodología del estudio. Constaban de una serie de cuestiones que el entrevistado debía calificar según una escala de Likert. El contenido de las declaraciones provenía de la revisión sistemática de la literatura<sup>8</sup> y las contribuciones del comité científico (Figura 1). Asimismo, se ofreció un espacio en el cual los participantes pudiesen comentar y hacer sugerencias respecto a las cuestiones planteadas.

El cuestionario utilizado durante la primera ronda consistía en 35 cuestiones, cada una conformada por entre 1 y 10 preguntas. Las cuestiones fueron organizadas en 5 bloques: aspectos generales; OPM (prevención primaria, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de la paciente); fracturas en pacientes con OPM (diagnóstico y manejo ambulatorio de la fractura, ingreso hospitalario por fractura y prevención de una segunda fractura); circuitos de derivación; y observaciones y comentarios. Las preguntas exploraron diferentes aspectos asociados a la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la paciente con OPM con y sin fractura, así como los criterios que deben seguirse para derivar pacientes entre los profesionales.

De acuerdo con los diferentes perfiles de las pacientes con OPM (con y sin fracturas) y con la situación clínica de las mismas, en el cuestionario se presentaron diversos circuitos de derivación, de forma tal que se definiesen las especialidades que deberían estar implicadas en su manejo. Adicionalmente, también se exploró el uso de herramientas de evaluación y pruebas médicas en estos grupos de pacientes.

Los participantes puntuaron las preguntas mediante una escala Likert de 9 puntos, de acuerdo con cada una de las cuestiones presentadas, desde dos perspectivas: "deseo" (1=rechazo total; 9=deseo más fuerte) y "pronóstico" (1=no ocurrirá en absoluto; 9=ocurrirá con máxima probabilidad). Se alcanzó consenso cuando al menos el 75% de los participantes puntuaron las preguntas entre 7-9 (acuerdo) o entre 1-3 (desacuerdo) (Figura 2).

El cuestionario utilizado durante la segunda ronda se diseñó individualmente para cada uno de los expertos. Contenía aquellas cuestiones para las cuales no se alcanzó consenso durante la primera

Figura 1. Diagrama de la metodología del estudio

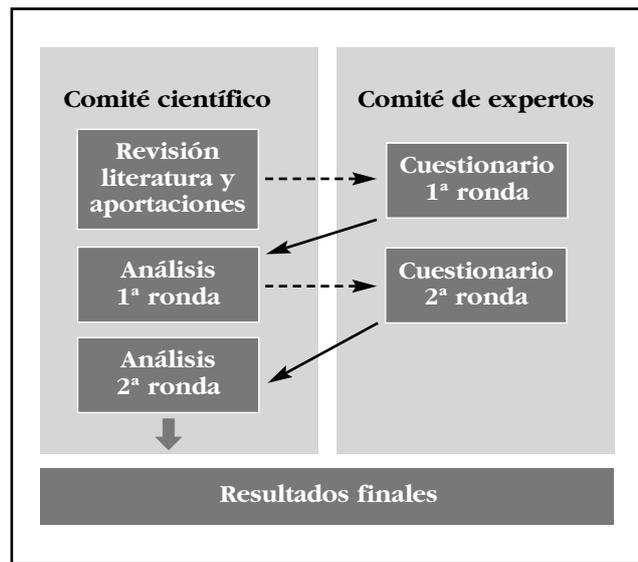
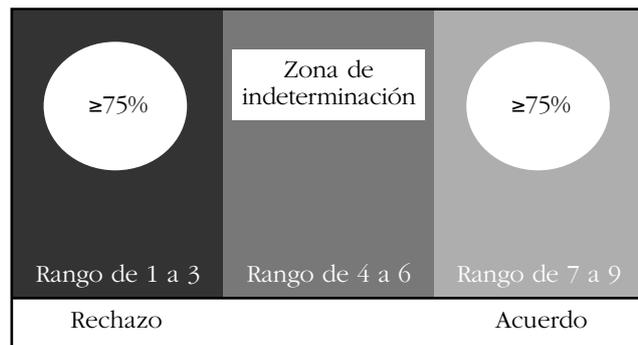


Figura 2. Definición del consenso



ronda, así como las sugerencias realizadas por los participantes. En el cuestionario se presentaban las puntuaciones individuales del propio participante y la posición descrita por la mayoría del grupo (rango en el cual estaba el mayor porcentaje de respuestas), para cada una de las cuestiones. Después de considerar estas calificaciones, los encuestados volvieron a puntuar las cuestiones, teniendo la oportunidad de, o bien otorgar nuevamente la calificación anterior o bien modificar sus respuestas iniciales de acuerdo con los resultados mostrados, de forma tal que se alcanzase un consenso en el máximo número de preguntas. Treinta y siete expertos participaron en la segunda ronda, dado que uno de los invitados decidió no continuar en el estudio.

El cuestionario utilizado durante la primera ronda del método Delphi fue respondido mediante una plataforma web de acceso restringido (junio 2011), mientras que el cuestionario de la segunda ronda fue enviado y recibido vía correo electrónico (septiembre 2011).

**Grupos de discusión**

Tomando en consideración las conclusiones obtenidas por medio de la técnica Delphi, y para definir y complementar las mismas con aspectos no

explorados en detalle, se llevaron a cabo tres grupos de discusión con los expertos participantes. Se definieron tres reuniones de acuerdo con los tres perfiles de pacientes con OPM que surgieron de las respuestas de la técnica Delphi. Cada grupo de discusión estuvo formado por entre 6 y 8 expertos, según las especialidades más representativas por su implicación en cada uno de los perfiles (Tabla 1):

- a) paciente con OPM sin fractura: AEEM (n=1), SEMERGEN (n=1), SEMFYC (n=1), SIBOMM (n=1), SEMG (n=1), y SEIOMM (n=1).
- b) paciente con OPM con fractura vertebral: SEIOMM (n=1), FHOEMO (n=1), SEEN (n=1), GTO-SEMI (n=2), y SER (n=1).
- c) paciente con OPM con fractura no vertebral: SECOT-GEIOS (n=2), SEFRAOS (n=2), SEGG (n=2), y SERMEF (n=2).

El objetivo era explicar y definir los circuitos de derivación habituales de la paciente con OPM de acuerdo con las especialidades disponibles en cada centro, y especificar la frecuencia de utilización de herramientas de valoración y de pruebas médicas durante el seguimiento de la OPM según el perfil de la paciente.

Los participantes en el método Delphi fueron invitados a formar parte en los grupos de discusión de acuerdo con las especialidades principalmente involucradas en el manejo de cada perfil de paciente: paciente sin fractura (GIN n=2, MI n=1, AP n=3); paciente con fractura vertebral (MI n=3, REU n=2, END n=1); paciente con fractura no vertebral (COT n=4, GER n=2, REH n=2).

## Resultados

El 100% (n=38) de los expertos invitados a participar en el estudio respondieron el cuestionario durante la primera ronda, mientras que el 97,4% (n=37) lo hicieron durante la segunda ronda. Los expertos participantes en el estudio tenían una media de 24 años (DE=9) de experiencia en la práctica clínica de su especialidad, una media de 18 años (DE=8) involucrados en el manejo de pacientes con OPM y visitaban una mediana de 40 pacientes con OPM al mes (Rango: 10 - 200).

Se alcanzó consenso en el 75% de las cuestiones planteadas mediante la técnica Delphi, 73,6% desde la perspectiva "deseo" y 76,4% desde la perspectiva "pronóstico".

Como resultado de los comentarios aportados por los participantes del Delphi en el espacio proporcionado en el cuestionario para tal fin, se identificaron y concretaron tres perfiles diferenciados de pacientes con OPM: paciente sin fractura, con fractura vertebral y con fractura no vertebral.

### Paciente con OPM sin fractura

#### Circuitos de derivación

En el Delphi, los expertos alcanzaron consenso en que AP (83,3%) y Reumatología (77,8%) deberían ser las especialidades preferiblemente implicadas en el manejo de pacientes con OPM sin fractura, sin alcanzar consenso en el "pronóstico" (Figura 3). Adicionalmente, en el grupo de discusión se deta-

lló que, en la práctica clínica, la alta prevalencia de este perfil de paciente implica que los especialistas descritos no serían capaces de tratar a toda la población, por lo que estos pacientes deberán ser manejados por AP cuando sea posible sin ser referidos a otras especialidades. Más aun, GER debería ser la especialidad responsable del manejo de pacientes ancianos cuando sea posible, y en caso de ausencia de Servicio de Geriátrica en el centro sanitario, estos pacientes deberán ser seguidos por AP.

En relación con situaciones clínicas como la menopausia temprana sintomática o quirúrgica, el Delphi demostró que estas pacientes deberían ser y serán referidas a GIN (86,5% y 83,3%, respectivamente) (Figura 3). El grupo de discusión agregó que en el caso de que esta situación clínica se presente asociada a enfermedad tiroidea, el paciente debería ser referido a END.

En la consulta Delphi los expertos alcanzaron consenso tanto en "deseo" (78,4%) como en "pronóstico" (75,78%) de que REU debería ser y será la especialidad de referencia de pacientes con OPM y alto riesgo de fractura. El grupo de discusión aportó que AP debería ser la especialidad de referencia, pero en el caso de que los pacientes requieran tratamiento o monitorización específica que no pueda ser asumida por AP, la especialidad de referencia pasaría a ser Reumatología o una unidad especializada de referencia (cuando esté disponible).

Cuando las pacientes con OPM presenten una pérdida importante de densidad mineral ósea a pesar de recibir tratamiento farmacológico, REU deberá ser (81,1%) y será (88,9%) la especialidad de referencia; mientras que en pacientes con pobre condición física, debilidad muscular, restricción funcional, riesgo de caídas, necesidad de evaluación ortopédica, desviación vertebral o dolor crónico incapacitante refractario, los expertos participantes en el Delphi señalaron que REH debería ser la especialidad de referencia (hasta 80%), sin alcanzar consenso en la perspectiva "pronóstico" (Figura 3).

#### Herramientas de evaluación

Los expertos indicaron que las escalas de evaluación de osteoporosis deberían ser utilizadas (89,2%), sin alcanzar consenso en el "pronóstico". Además, la adherencia terapéutica (89,2%), el riesgo de fracturas (88,9%) y la capacidad funcional (78,4%) deberían ser evaluadas durante el seguimiento de las pacientes con OPM, alcanzando consenso en el "pronóstico" únicamente respecto al uso de escalas de riesgo de fracturas (75,7%). Adicionalmente, el grupo de discusión recomendó y especificó la frecuencia con la que se deben administrar estas herramientas: el cuestionario Morisky-Green debería utilizarse para evaluar la adherencia un mes tras el inicio del tratamiento y durante cada visita de seguimiento; FRAX® o QFracture® se utilizaría para evaluar el riesgo de fracturas en fases tempranas de la enfermedad (antes de iniciar un tratamiento farmacológico); la capacidad funcional se evaluaría durante la visita

inicial y anualmente, sin especificar ninguna herramienta concreta (según disponibilidad); las escalas visuales analógicas para examinar el dolor deberían aplicarse lo más frecuentemente posible. Se comentó que no se utiliza habitualmente ninguna herramienta para evaluar la satisfacción con el tratamiento, indicando que usualmente no se evalúa; tampoco se utiliza ningún instrumento específico para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), señalando que sólo se evalúa durante la investigación clínica. En todos los casos, los resultados de estas evaluaciones deben ser incorporados en las historias clínicas de las pacientes.

#### Pruebas médicas

En relación con las pruebas médicas, los resultados del método Delphi mostraron que la densitometría ósea, utilizada para la evaluación de la evolución de la OPM, debería ser realizada en periodos menores de dos años. No obstante, no se alcanzó consenso en la definición de un periodo en específico. Por su parte, el grupo de discusión especificó que sería necesario realizar una densitometría ósea y una radiografía dorso-lumbar cada dos años y medir la talla de la paciente en cada visita.

### **Paciente con OPM y fractura vertebral**

#### Circuitos de derivación

En las pacientes con fractura vertebral aguda, la consulta Delphi indicó que COT debería ser la especialidad de referencia desde ambas perspectivas ("deseo": 86,5% y "pronóstico": 80,6%) (Figura 3). El grupo de discusión estableció que en caso de ser necesario el ingreso hospitalario, COT debería ser la especialidad de referencia, pero que el manejo de la paciente con OPM debería estar bajo la responsabilidad de REU, MI o GER, o de una Unidad de Metabolismo Óseo o Unidad de Fracturas (*Fracture Liason Service* [FLS]), si estuviese disponible.

En pacientes con fractura vertebral crónica, los expertos señalaron en el Delphi que REU (83,8%) y REH (77,8%) deberían ser las especialidades de referencia. Sin embargo, todos los pacientes serán referidos a REU (75%) (Figura 3). El grupo de discusión indicó que la paciente con diagnóstico de OPM con fractura vertebral crónica, debería ser manejada por REU y REH.

Adicionalmente, en el grupo de discusión, los expertos mencionaron que COT junto con los especialistas en metabolismo óseo deberían diagnosticar la fractura vertebral. Adicionalmente, si la paciente necesitase hospitalización, se requeriría de unidades multidisciplinarias (Unidad de Fracturas o FLS). Los expertos detallaron que estas unidades deberían estar conformadas principalmente por especialistas en COT y metabolismo óseo, así como por REH, Unidad del Dolor (si están disponibles) y GER o MI (para el manejo de situaciones clínicas que no son exclusivas del metabolismo óseo, como comorbilidades) (Figura 4). En referencia al manejo ambulatorio de las fracturas vertebrales (incluyendo el tratamiento),

AP debería ser la responsable, en el caso de que existiese personal con experiencia. De lo contrario, el paciente debería ser referido a un experto en metabolismo óseo. Finalmente, el especialista que diagnostica la fractura vertebral debería estar involucrado en la prevención de las subsiguientes fracturas.

El grupo de discusión también señaló que REH debería ser la especialidad de referencia en el caso de pacientes con fractura vertebral y restricción funcional secundaria a la inmovilización y tratamiento farmacológico, o si se requieren medidas ortopédicas. Aquellos pacientes con fractura vertebral y dolor crónico refractario al tratamiento farmacológico deberían ser manejados por dos grupos de especialistas, Unidad del Dolor (o MI, dependiendo de la disponibilidad) en coordinación con REH para el manejo del dolor y por REU en coordinación con Medicina Interna o expertos en el metabolismo óseo (dependiendo de la disponibilidad del hospital).

#### Herramientas de evaluación

Para la evaluación de la progresión del paciente con fractura se deben utilizar cuestionarios sobre la capacidad funcional (83,9%) y escalas del dolor (80,7%); sin embargo, en el Delphi, no se alcanzó consenso en el "pronóstico". El grupo de discusión explicó que la capacidad funcional, el dolor y la CVRS son usualmente medidos en el entorno de investigación clínica, pero en la práctica habitual esto involucra la inversión de tiempo sustancial, aunque se considera que su valoración es muy útil.

#### Pruebas médicas

El diagnóstico de fractura debería estar basado en radiografías (97,3%), síntomas (89,2%), exploración física (86,5%) y en la historia médica (83,7%). Desde la perspectiva "pronóstico", los expertos mencionaron que el diagnóstico de fractura estará basado en radiografías (91,9%), síntomas (83,8%), y en la exploración física (83,8%). El grupo de discusión concluyó que las pruebas médicas más importantes para evaluar al paciente con fractura vertebral deberían incluir radiografías y densitometría ósea durante el primer año y la talla (medida con estadiómetro) en cada visita médica. Posteriormente, una densitometría ósea cada dos o tres años.

### **Paciente con OPM y fractura no vertebral**

#### Circuitos de derivación

En la consulta Delphi, COT fue mencionada como la especialidad de referencia para pacientes con fractura no vertebral (cadera o radio distal) y con fractura femoral aguda (100% para ambas perspectivas), y para pacientes con fracturas en otras ubicaciones ("deseo": 91,7% y "pronóstico": 94,4%) (Figura 3).

El grupo de discusión estableció que durante la fase aguda COT debería ser la especialidad de referencia. El diagnóstico de fractura no vertebral en pacientes con OPM debería ser realizado por COT, de forma tal que se pueda evaluar la gravedad de la fractura e indicar tratamiento y rehabilitación. La admisión hospitalaria requiere de unida-

des multidisciplinarias (Unidad de Fracturas o FLS) que incluyan COT, REH, GER o MI, Servicios Sociales y Enfermería (Figura 5). Atención Primaria debería estar implicada en el manejo ambulatorio de estas pacientes una vez el proceso agudo ha sido controlado. Además, AP debería ser la especialidad encargada de prevenir fracturas no vertebrales sucesivas.

Herramientas de evaluación

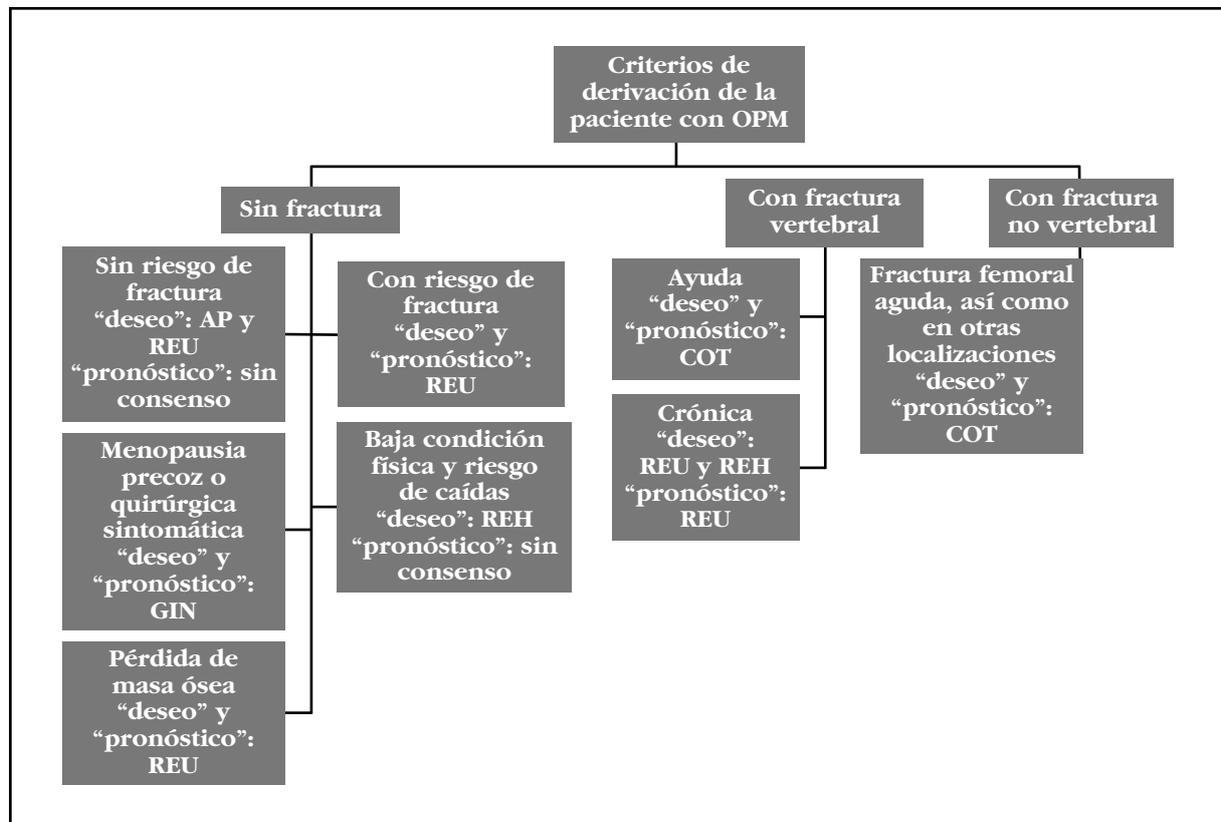
Los expertos acordaron en los grupos de discusión que la capacidad funcional debería ser evaluada sistemáticamente hasta que se alcance estabilidad.

Se deberían realizar revisiones mínimas al inicio, durante y al final del proceso de fractura. La evaluación de la CVRS debería realizarse sistemáticamente, aunque los expertos reconocen que consume mucho tiempo de consulta.

Pruebas médicas

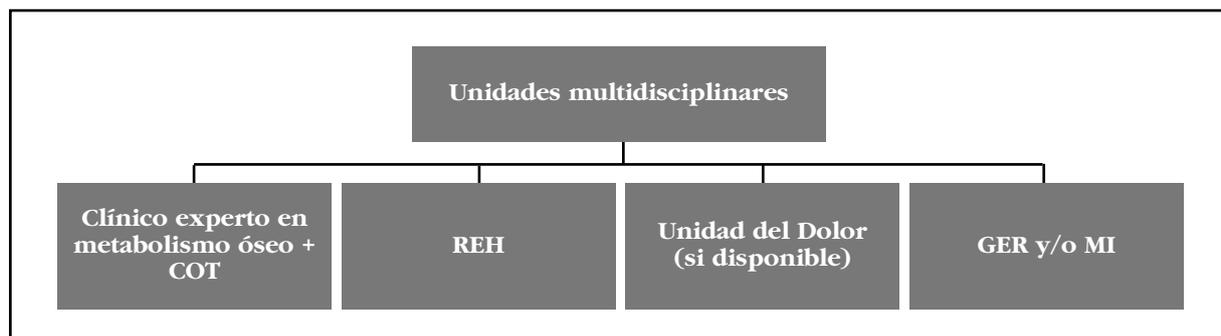
Los expertos recomendaron realizar entre 3 y 4 radiografías anuales (al primero, tercero, sexto y duodécimo mes), especialmente cuando las fracturas están localizadas en la cadera o tibia, de tal forma que se asegure la consolidación de la fractura tras el alta del paciente.

Figura 3. Cosenso alcanzado ("deseo" y "pronóstico") en el método Delphi sobre los circuitos de derivación de la paciente con OPM



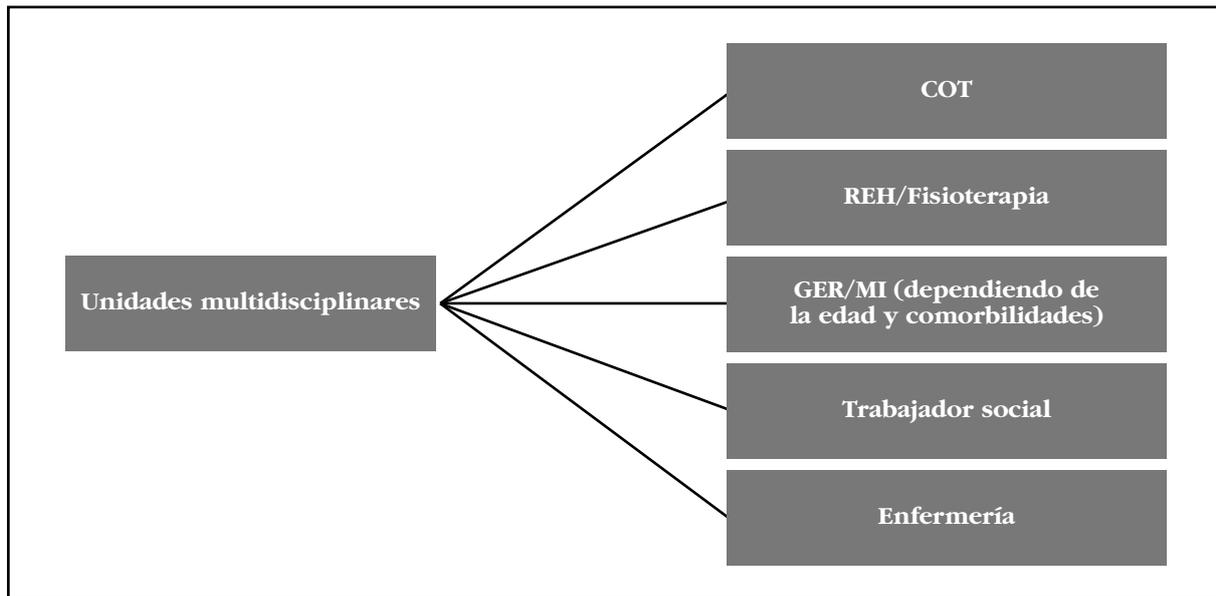
OPM: osteoporosis postmenopáusica; AP: Atención Primaria; COT: Cirugía Ortopédica y Traumatología; REU: Reumatología; REH: Rehabilitación; GIN: Obstetricia y Ginecología.

Figura 4. Especialidades propuestas en el grupo de discusión de expertos para la formación de unidades multidisciplinarias en el manejo de la paciente con fractura vertebral



COT: Cirugía Ortopédica y Traumatología; REH: Rehabilitación; GER: Geriátrica y Gerontología; MI: Medicina Interna.

Figura 5. Especialidades propuestas en el grupo de discusión de expertos para la formación de unidades multidisciplinarias en el manejo de la paciente con fractura no vertebral que requiera ingreso hospitalario



COT: Cirugía Ortopédica y Traumatología; REH: Rehabilitación; GER: Geriátría y Gerontología; MI: Medicina Interna.

**Discusión**

Este estudio aporta información novedosa relativa a los circuitos de derivación y a las especialidades que deberían estar involucradas en el manejo de las pacientes con OPM con y sin fractura. Para definir criterios de referencia entre especialidades, se ha demostrado que se debería distinguir entre el tipo y ubicación de las fracturas, definiendo tres perfiles de pacientes: pacientes sin fractura, con fractura vertebral y con fractura no vertebral.

La conclusión más significativa que se obtiene del consenso es la importancia de definir circuitos de derivación que deberían seguirse durante cada fase del manejo de las pacientes con OPM de acuerdo con el perfil de cada paciente y su situación clínica. No obstante, los grupos de discusión han señalado que en la práctica clínica la selección del médico de referencia y del proceso de atención del paciente depende de la disponibilidad local de los servicios.

La elevada prevalencia de pacientes con OPM sin fractura dificulta que especialidades como REU adquieran la total responsabilidad de su manejo; por lo tanto, gran parte de la atención a esta población es delegada a AP. No obstante, el amplio conocimiento requerido para esta tarea y la constante sobrecarga de trabajo a la cual están sometidos los profesionales de AP implica que el seguimiento de pacientes con OPM en la práctica clínica dependa enormemente de la situación del centro sanitario y de la disponibilidad y experiencia del profesional<sup>20</sup>.

En referencia al paciente con OPM y fractura vertebral, los expertos señalan que es necesario involucrar a diferentes especialidades, resaltando el papel de los cirujanos ortopédicos y de los expertos en metabolismo óseo en el diagnóstico

de la fractura. La disponibilidad de expertos en metabolismo óseo, definidos como “los especialistas con el mayor conocimiento sobre osteoporosis en el centro sanitario”, dependerá de la situación local de cada Centro. Desde el punto de vista del manejo de la paciente, la naturaleza aguda o crónica de la fractura lleva a considerar una distinción de roles entre las diferentes especialidades. En el consenso de expertos, existe acuerdo en que COT debería ser y continuará siendo la especialidad de referencia en caso de fractura aguda. Por otra parte, en los grupos de discusión complementarios, los expertos enfatizan la importancia de COT en aquellos pacientes que requieren admisión hospitalaria, mientras que REU, MI o GER y Unidades de Metabolismo Óseo serían las especialidades de elección para el manejo de la fractura. Finalmente, REU y REH serían las especialidades de referencia para paciente con fracturas crónicas. Esto puede explicarse por las diferencias de opinión en los expertos respecto al manejo de la OPM en sí misma, lo cual requiere de especialistas con elevados conocimientos sobre osteoporosis, su tratamiento y comorbilidades asociadas; así como en cuanto al manejo de la fractura, que requerirá conocimientos sobre el tratamiento de fracturas y control del dolor, una distinción de conocimientos claramente identificada en la literatura<sup>21,22</sup>.

Por otro lado, las pacientes con fractura no vertebral deberían ser referidas a COT para la estabilización de la fractura, pero AP debería ser el responsable de su manejo y seguimiento una vez finalizo el proceso agudo. Otro aspecto fundamental identificado por los expertos es la necesidad de crear unidades multidisciplinarias para el manejo del paciente con OPM y fracturas, particu-

larmente durante la admisión hospitalaria (Unidad de Fracturas o FLS). La creación de estos equipos multidisciplinarios pudiera ser útil en el diseño de nuevas estrategias para optimizar el uso de recursos sanitarios y mejorar el manejo clínico de paciente con OPM<sup>23,24</sup>. Las Unidades de Fractura o FLS proporcionan una atención efectiva desde el punto de vista clínico y de costes en pacientes con osteoporosis con fracturas por fragilidad<sup>25</sup>. En Glasgow, Reino Unido, la Unidad de Fracturas ha contribuido a una reducción del 7,3% en las fracturas de cadera a lo largo de 10 años, en comparación con el aumento del 17% en Inglaterra<sup>25</sup>. En Italia, la implementación de una Unidad de Fracturas conformada por equipos multidisciplinarios ha demostrado reducir entre el 21% y el 45% las complicaciones mayores, mientras que las readmisiones al hospital a los 6 meses decrecieron un 20% y la tasa de mortalidad un 3%<sup>26</sup>. Los pacientes atendidos en la Unidad de Fracturas en Holanda tuvieron una mortalidad significativamente menor y un menor riesgo de fracturas no-vertebrales que los no atendidos en este servicio, con una reducción del 35% y 56%, respectivamente, durante más de dos años de seguimiento<sup>27</sup>. Por lo tanto, la Unidad de Fracturas o FLS parece ser un método exitoso para reducir el número de fracturas subsiguientes y la mortalidad prematura tras la fractura.

La coordinación entre especialistas es primordial durante el manejo de pacientes con OPM y fracturas, dado que aún no está definido el especialista que debe asumir el manejo del paciente una vez la fractura ha consolidado. Esta falta de estandarización de roles de cada especialista puede asociarse a un retraso en el tratamiento de este perfil de paciente<sup>12</sup>. Por lo tanto, se necesitan programas para la detección y estudio de pacientes con fracturas, que establezcan guías de atención y seguimiento<sup>28</sup>.

Finalmente, otro aspecto resaltado en este estudio es la necesidad de utilizar y estandarizar herramientas de evaluación para explorar la evolución del paciente con OPM, así como el riesgo de fracturas, la capacidad funcional, el dolor, la adherencia terapéutica, la satisfacción con el tratamiento o la CVRS. Respecto a este último aspecto, los expertos identificaron la sobrecarga de trabajo como la causa de la insuficiente utilización de instrumentos de medida de la CVRS en la práctica clínica habitual. No obstante, las recomendaciones surgidas a partir de los grupos de discusión permiten establecer unos requerimientos mínimos para el futuro.

El estudio está sujeto a las ventajas y desventajas propias de la técnica de consenso utilizada<sup>29,30</sup>. Las características de la técnica Delphi permiten minimizar la influencia recíproca entre los participantes y posibilitan un buen funcionamiento con un grupo heterogéneo de participantes, preservando además su anonimato<sup>19</sup>. La participación de médicos de diferentes especialidades involucradas en el manejo de pacientes con OPM refleja la práctica habitual, y proporciona una amplia información sobre el manejo clínico y terapéutico de la

osteoporosis. Sin embargo, el panel de expertos podría no ser necesariamente representativo de la práctica clínica habitual en España, dadas las diferencias entre Comunidades Autónomas. Así, la información presentada debe ser analizada en su contexto, ya que los datos incluidos representan a la población española y podrían no ser extrapolables a otras poblaciones. Otra limitación de este estudio es que la lista de ítems presentados en los cuestionarios refleja la evidencia científica y la opinión de los expertos en el momento de su elaboración, y puede requerir una actualización en cuanto surja nueva información científica sobre el manejo de pacientes con OPM. Sin embargo, actualmente existen todavía lagunas sobre la atención médica del paciente con fractura y la derivación de pacientes con dificultades a los especialistas correspondientes<sup>31</sup>. Por ello, la información proporcionada por este estudio supone una interesante contribución a la literatura sobre el manejo de la paciente con OPM.

Este estudio ha resaltado las múltiples oportunidades de mejora en el ámbito del seguimiento de pacientes con OPM. Por una parte, la falta de circuitos de derivación por perfil de pacientes en cada departamento o área sanitaria y por el otro, la necesidad de especificar los criterios de realización de pruebas clínicas y de valoración de resultados centrados en el paciente, para cada perfil. En conclusión, la información recabada tanto en el Delphi como en los grupos de discusión aporta una guía para optimizar la atención de paciente con OPM en el Sistema de Salud español.

**Agradecimientos:** Los autores desean expresar su gratitud por su participación en el estudio a: Dr. Rafael Sánchez-Borrego, miembro de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM); Dr. Manuel Díaz Curiel, miembro de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas (FHOEMO); Dr. Manuel Mesa, miembro de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT); Dr. Esteban Jódar, miembro de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN); Dr. Pedro Carpintero, miembro de la Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas (SEFRAOS); Dra. Carmen Navarro, miembro de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG); Dra. Carmen Valdés, miembro de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN); Dr. Vicente Giner, miembro de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC); Dr. José Carlos Bastida, miembro de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG); Dr. José Luis Pérez, miembro de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); Dr. Alberto García, miembro de la Sociedad Española de Reumatología (SER); Dra. Elena Martínez, miembro de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF); y Dr. Santiago Palacios, miembro de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM).

**Financiación:** Este estudio ha sido financiado por los laboratorios Amgen S.A.

**Conflictos de interés:** Los autores Javier del Pino Montes, Josep Blanch, Xavier Nogués, María Jesús Moro y María del Carmen Valero declaran que no tienen conflictos de interés. Laura Canals trabaja en Amgen S.A. Luis Lizán trabaja para una institución de investigación independiente y recibió remuneración por su contribución en el desarrollo y coordinación del Proyecto de investigación original, así como por la redacción del presente manuscrito.

## Bibliografía

- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
- Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*. 2006;38:4-9.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24:23-57.
- Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Cannata-Andía JB. Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female Spanish population older than 50. *Osteoporos Int*. 2005;16:2013-17.
- Palacios S, Neyro JL, Puertas JC, Fernández de Cabo. Clinical profile of Spanish postmenopausal women with a diagnosis of osteoporosis and risk factors for endometrial pathology, breast cancer and cardiovascular disease. *Menopause*. 2013;20:852-59.
- Del Pino-Montes J. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas: las fracturas vertebrales y no vertebrales. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2:8-12.
- Ojeda Feo JJ, Freire Campo JM, Gervás Camacho J. La coordinación entre Atención Primaria y Especializada: ¿reforma del sistema sanitario o reforma del ejercicio profesional? *Rev Adm Sanita*. 2006;4(2):357-82.
- Del Pino-Montes J, Blanch J, Lizán L, Marín N. Paciente con fractura por osteoporosis posmenopáusica en España: circuito de atención médica. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2012;41:27-35.
- Quintana O, Torres M. Osteoporosis: una mirada hacia el futuro desde atención primaria. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;6(4):79-82.
- Sheehan J, Mohamed F, Reilly M, Perry JJ. Secondary prevention following fractured neck of femur: a survey of orthopaedic surgeons practice. *Ir Med J*. 2000;93:105-7.
- Feldstein AC, Schneider J, Smith DH, Vollmer WM, Rix M, Glauber H. Harnessing stakeholder to improve the care of osteoporosis after a fracture. *Osteoporos Int*. 2008;19:1527-40.
- Skedros JG. The orthopaedic surgeon role in diagnosing and treating patients with osteoporotic fractures: standing discharge orders may be the solution for timely medical care. *Osteoporos Int*. 2004;15:405-10.
- De Loe RC. Exploring complex policy questions using the policy Delphi. A multi-round, interactive survey method. *Applied Geography*. 1995;15:53-68.
- Powell C. The Delphi technique: myths and realities. *J Adv Nurs*. 2003;41:376-82.
- Hsu CC, Sandford BA. The Delphi Technique: Making Sense of Consensus. *Practical Assessment Research & Evaluation*. 2007;12:1-8. Available online: <http://pareonline.net/getvn.asp?v=12&n=10>.
- Morgan DL, Krueger RA editors. *The Focus Group Kit*. Thousand Oaks (CA): Sage Publications; 1998.
- Pope C, Mays N, editors. *Qualitative Research in Health Care*. London: BMJ books; 2000.
- Green J, Thorogood N, editors. *Qualitative Methods for Health Research*. 2nd Edition. London: SAGE Publications; 2009.
- McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(3):655-62.
- Naranjo A, Rosas J, Ojeda S, Salas E, grupo CANAL. [Management of osteoporosis in primary care before and after the result of densitometry: Treatments in real practice versus the recommended by guidelines. CANAL study]. *Reumatol Clin*. 2013;9:269-73.
- Francis RM, Baillie SP, Chuck AJ, Crook PR, Dunn N, Fordham JN, et al. Acute and long-term management of patients with vertebral fractures. *QJM*. 2004;97:63-74.
- Kim DH, Vaccaro AR. Osteoporotic compression fractures of the spine; current options and considerations for treatment. *Spine J*. 2006;6:479-87.
- Madridejos R, Tomás R, Llobet E, Gavagnach M, Martínez S, Moyà X. Elaboration, implementation and follow-up of a postmenopausal osteoporosis protocol: Collaboration between the Primary care and Rheumatology departments. *Reumatol Clin*. 2010;6:128-33.
- Jódar E. Identifying and Managing Patients at High Risk for Fractures. Conclusions from the Second Spanish Multidisciplinary Forum-Parathyroid Hormone Use in Osteoporotic Patients at High Risk for Fractures. *Drugs R D*. 2012;12:199-206.
- Wallace I, Callachand F, Elliott J, Gardiner P. An evaluation of an enhanced fracture liaison service as the optimal model for secondary prevention of osteoporosis. *JRSM Short Rep*. 2011;10(2):8.
- Falchetti A, Amedei A, Masi L, Giusti F, Cavalli L, Casentini C, et al. Fracture unit: a (possible) model of implementation in Italy. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011;8(1):9-12.
- Huntjens KM, van Geel TA, van den Bergh JP, van Helden S, Willems P, Winkens B, et al. Fracture liaison service: impact on subsequent nonvertebral fracture incidence and mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(4):e29.
- Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao Cantarero A, Quevedo Abeledo JC, Henríquez-Hernández LA, Rodríguez-Lozano C. Results of a model of secondary prevention for osteoporotic fracture coordinated by rheumatology and focused on the nurse and primary care physicians. *Reumatol Clin*. 2014;10(5):299-303.
- Peiró S, Portella E. Consensus doesn't always mean agreement: limitations of consensus methods in health services. *Gac Sanit*. 1993;7:294-300.
- Black N, Murphy M, Lamping D, McKee M, Sanderson C, Askham J, et al. Consensus development methods: a review of best practice in creating clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy*. 1999;4(4):236-48.
- Meeta, Harinarayan CV, Marwah R, Sahay R, Kalra S, Babhulkar S. Clinical practice guidelines on postmenopausal osteoporosis: an executive summary and recommendations. *J Midl Health*. 2013;4(2):107-26.

**Pineda-Moncusí M<sup>1</sup>, Rodríguez-Sanz M<sup>1</sup>, Díez-Pérez A<sup>1,2</sup>, Aymar I<sup>1,2</sup>, Martos T<sup>3</sup>, Servitja S<sup>3</sup>, Tusquets I<sup>3</sup>, García-Giralt N<sup>1</sup>, Nogués X<sup>1,2</sup>**

1 IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas) - Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) - Instituto de Salud Carlos III FEDER - Barcelona (España)

2 Departamento de Medicina Interna - Parque de Salud Mar - Universidad Autónoma de Barcelona - Barcelona (España)

3 IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas) - Departamento de Oncología Médica - Medical Oncology Department - Parque de Salud Mar - Barcelona (España)

# Análisis genético de enzimas de la vía esteroidal asociadas a efectos adversos musculoesqueléticos de los inhibidores de la aromataasa

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200004>

Correspondencia: Natalia García-Giralt - Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) - Carrer del Dr. Aiguader, 88 - 08003 Barcelona (España)  
Correo electrónico: [ngarcia@imim.es](mailto:ngarcia@imim.es)

Fecha de recepción: 20/12/2016

Fecha de aceptación: 09/03/2017

*Trabajo remitido como prestación de una beca de Investigación Básica FEIOMM 2012.*

## Resumen

**Objetivos:** Identificar putativas variantes funcionales en los genes *CYP11A1* y *CYP17A1* asociadas a efectos musculoesqueléticos (pérdida acelerada de la masa ósea y artralgias) derivados del tratamiento con inhibidores de la aromataasa (IA).

**Material y métodos:** La cohorte B-ABLE es un estudio prospectivo de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en tratamiento con IA. La densidad mineral ósea en columna lumbar y cuello femoral se midió mediante densitometría, y el dolor articular mediante escala analógica visual. A partir de polimorfismos de cambio de un nucleótido (SNPs) en los genes *CYP11A1* (rs4077581, rs11632698 y rs900798) y *CYP17A1* (rs4919686, rs4919683, rs4919687, rs3781287, rs10786712, rs6163, rs743572), asociados previamente con eventos musculoesqueléticos, se construyeron los haplotipos para cada paciente de la cohorte, y se seleccionaron aquellos que mostraron mayor diferencia fenotípica ( $p < 0,05$ ). Dentro de cada haplotipo, se eligieron aquellas pacientes con fenotipos extremos para la secuenciación de los respectivos genes y la identificación de variantes genéticas funcionales. Finalmente, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple contemplando los modelos de herencia genética dominante, recesivo y aditivo.

**Resultados:** No se encontró ninguna mutación en las regiones codificantes. En la región del promotor basal del gen *CYP11A1* se encontró una variante genética (D15S520) asociada a la pérdida de masa ósea del cuello de fémur a los 24 meses de tratamiento con IA.

**Conclusiones:** Variantes en regiones reguladoras del gen *CYP11A1* podrían modular la expresión de este gen, explicando así parte de la variabilidad fenotípica encontrada en la pérdida de hueso de las pacientes en tratamiento con IA.

**Palabras clave:** *inhibidores de la aromataasa, cáncer de mama, artralgia, densidad mineral ósea, CYP11A1, CYP17A1, estudio de asociación genética.*

## Genetic analysis of steroid pathway enzymes associated with adverse musculoskeletal effects of aromatase inhibitors

### Summary

**Objetives:** Identify putative functional variants in the *CYP11A1* and *CYP17A1* genes associated with musculoskeletal effects (accelerated bone mass loss and arthralgia) derived from treatment with aromatase inhibitors (AI).

**Material and methods:** The B-ABLE cohort is a prospective study of postmenopausal women with breast cancer undergoing AI treatment. Bone mineral density in the lumbar spine and femoral neck was measured by densitometry and joint pain using visual analogue scale. From single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes *CYP11A1* (rs4077581, rs11632698 and rs900798) and *CYP17A1* (rs4919686, rs4919683, rs4919687, rs3781287, rs10786712, rs6163, rs743572), previously associated with musculoskeletal events, haplotypes were constructed for each patient from the cohort, and those haplotypes that showed greatest phenotypic differences were chosen ( $p < 0.05$ ). Within each haplotype, patients with extreme phenotypes were chosen for the sequencing of respective genes and identifying functional genetic variants. Finally, a multiple linear regression analysis was carried out considering the models of dominant, recessive and additive genetic inheritance.

**Results:** No mutation was found in coding regions. A genetic variant (D15S520), in the basal promoter region of gene *CYP11A1*, was found associated with femoral neck bone loss at 24 month of AI treatment.

**Conclusions:** Variants in regulatory regions of the *CYP11A1* gene could modulate the expression of this gene, thus explaining part of the phenotypic variability found in bone loss of patients undergoing AI treatment.

**Key words:** aromatase inhibitors, breast cancer, arthralgia, bone mineral density, *CYP11A1*, *CYP17A1*, genetic association study.

### Introducción

El uso de los inhibidores de la aromatasa (IA) como terapia coadyuvante después de la cirugía, y/o la radioterapia, y/o la quimioterapia, ha logrado un aumento significativo de la supervivencia en mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama con receptores hormonales (estrógenos y/o progesterona) positivos (RH), en estadios iniciales<sup>1,2</sup>.

La acción de la aromatasa sobre la testosterona y la androstendiona produce estradiol y estrona<sup>3</sup>. Estos dos componentes constituyen la principal fuente de estrógenos en la mujer postmenopáusica. Este proceso de aromatización se realiza en los tejidos periféricos, como el tejido adiposo y el músculo. Aproximadamente dos terceras partes de los tumores mamarios han demostrado tener actividad aromatasa, produciendo localmente estrógenos en el propio tumor que estimulan el crecimiento de las células mamarias tumorales<sup>4</sup>. Los IA bloquean directamente la producción de estrógenos en el tumor y además provocan una drástica reducción de los niveles de estrógenos circulantes<sup>5</sup>.

La sostenida privación estrogénica derivada de la terapia con IA provoca una pérdida acelerada de la masa ósea, aumentando el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica<sup>6</sup>. Asimismo, los IA también pueden producir otros efectos adversos musculoesqueléticos como artralgias y dolores musculares, que pueden afectar al cumplimiento de la terapia durante los años de tratamiento prescrito<sup>7,8</sup>.

Por otro lado se ha observado que las pacientes tratadas con IA muestran una gran variabilidad interindividual en la aparición e intensidad de los síntomas musculoesqueléticos, sugiriendo que exis-

ten factores que pueden aumentar su aparición. En este sentido, los niveles de vitamina D (Vit D) se han relacionado con la aparición de artralgias<sup>9</sup>. Asimismo, probablemente también existe una base genética que modularía, en parte, el efecto de los IA. Diversos estudios han relacionado variantes genéticas asociadas al aumento de dolor y la pérdida de masa ósea en mujeres tratadas con IA de la cohorte B-ABLE<sup>10,11</sup>.

Concretamente, polimorfismos de cambio de un nucleótido (SNPs) en el gen *CYP11A1*: rs4077581, rs11632698 y rs900798 se asociaron con la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral (CF) a los 2 años de tratamiento con IA<sup>11</sup>. El gen *CYP11A1* codifica la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (nombre alternativo: P450scc) que cataliza el paso primero y limitante de la esteroidogénesis, convirtiendo el colesterol en pregnenolona. Además, la P450scc también puede hidroxilar la vitamina D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y sus precursores<sup>12,13</sup>, sugiriendo un amplio espectro de funciones en el metabolismo celular.

Por otro lado, siete SNPs del gen *CYP17A1* (rs4919686, rs4919683, rs4919687, rs3781287, rs10786712, rs6163, rs743572) se asociaron con el aumento de dolor al año de tratamiento con IA<sup>10</sup>. El *CYP17A1* (17 $\alpha$ -hidroxilasa/17,20 liasa) es una enzima clave en la vía esteroidogénica que produce progestinas, mineralocorticoides, glucocorticoides, andrógenos, y estrógenos.

Ninguno de los SNPs de los genes *CYP11A1* y *CYP17A1*, previamente genotipados, provocan cambios no sinónimos en la proteína, ni se conoce que tengan ninguna función reguladora de la expresión génica.

Es posible que variantes funcionales de los genes implicados, tanto en la región codificante, que modificarían la actividad del enzima, como en regiones reguladoras, que regularían los niveles de expresión génica, pudieran estar implicadas en los efectos secundarios de los IA. Por ello, el objetivo del estudio es la identificación de variantes putativamente funcionales en los genes *CYP11A1* y *CYP17A1*.

## Material y métodos

### Población de estudio

La cohorte B-ABLE (Barcelona – *Aromatase induced Bone Loss in Early breast cancer*) es la población de un estudio prospectivo donde se incluyen pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo, y tratadas en el Hospital del Mar de Barcelona. Las participantes reciben IA (letrozol, exemestano o anastrozol) durante 5 años, o de manera alternativa después de 2 ó 3 años de tratamiento con tamoxifeno (3 y 2 años de IA, respectivamente), de acuerdo a las recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology*, empezando dentro de las 6 semanas después de la cirugía ó 1 mes después del último ciclo de quimioterapia<sup>14</sup>.

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

### Mediciones

#### Densidad mineral ósea

Al inicio y cada 12 meses hasta la finalización del tratamiento se midió la DMO a nivel lumbar (CL L1–L4), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) utilizando el densitómetro de energía dual de rayos X (DXA) QDR 4500 SL® (Hologic, Waltham, Massachusetts, EE.UU.). El coeficiente de variación para esta técnica en nuestro centro es del 1% en CL y del 1,65% en CF. Se excluyeron en el seguimiento aquellas densitometrías cuyas imágenes presentaban artefactos, enfermedad degenerativa del disco con osteofitos, artrosis con hiperostosis de las articulaciones facetarias, fracturas vertebrales y/o calcificaciones aórticas, y todas aquellas que pudieran causar un falso aumento de la DMO, de acuerdo a la descripción de Blake *et al.*<sup>15</sup>. Posteriormente se analizó mediante el valor de pérdida relativa de masa ósea.

#### Escala visual analógica

El dolor articular se midió utilizando la escala visual analógica (EVA), medido al inicio, a los 3 meses y cada 12 meses hasta el final del estudio. Se valoró el dolor de las articulaciones: manos, hombros, rodillas, caderas, tobillos y pies, en una escala del 1 al 10 con decimales. Posteriormente se analizó mediante el cambio absoluto de EVA.

### Variables demográficas

Se recogió información de un gran número de variables clínicas en el momento del reclutamiento, incluyendo la edad, las edades de menarquia y menopausia, el tiempo de lactancia, el número de partos, la quimioterapia y radioterapia previa, tratamientos adyuvantes, el peso, la talla, el tabaquismo y la ingesta de calcio mediante la encuesta INDICAD<sup>16</sup>.

### Construcción de haplotipos

En estudios previos en la cohorte B-ABLE se genotiparon SNPs localizados en los genes *CYP11A1* y *CYP17A1*<sup>10,11</sup>. Los SNPs que mostraron una asociación estadísticamente significativa con los fenotipos evaluados se escogieron para la construcción de los haplotipos (Figura 1).

Para establecer la relación de los haplotipos del gen *CYP11A1* con los SNPs rs4077581, rs11632698 y rs900798 en la cohorte B-ABLE, se calcularon las frecuencias haplotípicas con el análisis haplo.em y se escogieron los haplotipos más comunes (frecuencia >0,01).

Los haplotipos del gen *CYP17A1* se construyeron de la misma manera con los SNPs rs743572, rs6163, rs10786712, rs3781287, rs4919687, rs4919686 y rs4919683.

A cada haplotipo se le asignó un código para facilitar su nomenclatura durante el estudio.

### Extracción de ADN y secuenciación Sanger

La extracción de ADN se realizó a partir de sangre periférica empleando el kit de purificación de ADN Wizard® Genomic DNA Purification Kit (PROMEGA). Se amplificaron las regiones codificantes, 5'UTR, 3'UTR y promotor proximal (hasta el -601 pb para el *CYP11A1* y -589 pb para el *CYP17A1*) con los *primers* descritos en la tabla 1.

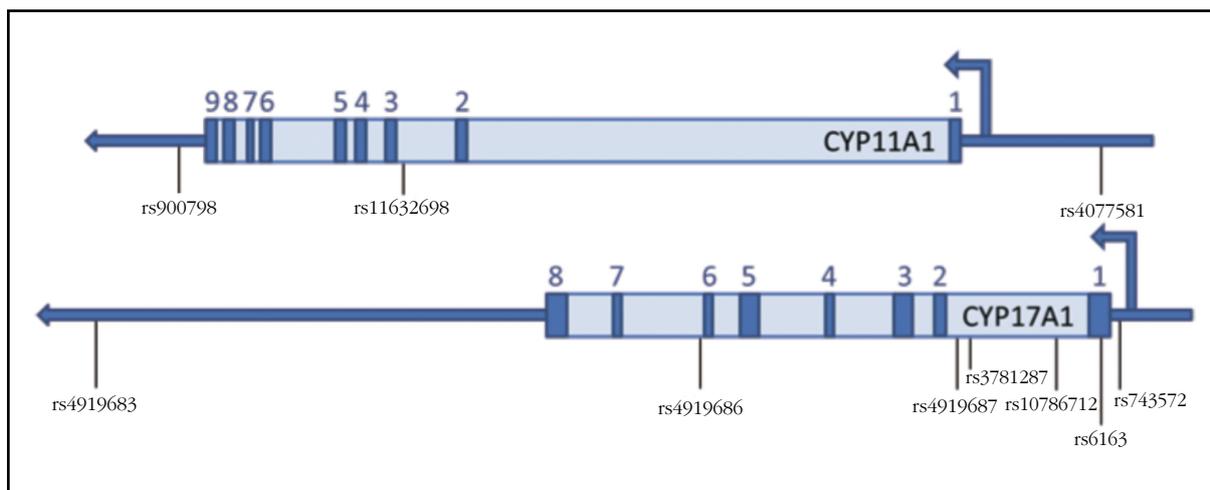
La secuenciación se efectuó mediante el método de Sanger. Las secuencias fueron analizadas con el programa *Sequence Scanner* (v1.0) y el alineamiento con la secuencia de referencia (NCBI Reference Sequence: *CYP11A1* NG\_007973.1 y *CYP17A1* NG\_007955.1) se llevó a cabo a través del *Multiple Sequence Alignment* (EMBL-EBI).

### Análisis estadísticos

La frecuencia de los SNPs del *CYP11A1* y *CYP17A1* fue estimada con el algoritmo esperanza-maximización. La asociación entre los haplotipos y los fenotipos (cambio de DMO en CF y aumento de dolor) se analizó con el *haplo.glm*, basado en análisis de regresión glm, ajustando por edad, índice de masa corporal (IMC), terapia previa con tamoxifeno y quimioterapia. El haplotipo más común fue utilizado como haplotipo de referencia y se asumió el modelo aditivo obteniendo un valor p y el  $\beta$ -coeficiente respecto el haplotipo de referencia.

Las potenciales diferencias entre las características de las pacientes seleccionadas según su haplotipo y con fenotipos extremos fueron evaluadas con la prueba t de Student para muestras independientes.

Figura 1. SNPs seleccionados para la construcción de los haplotipos



La asociación entre las variantes genéticas encontradas en la secuenciación y los fenotipos extremos se analizaron mediante regresión lineal múltiple, contemplando los modelos de herencia genética dominante, recesivo y aditivo.

Todos los análisis estadísticos fueron definidos como significativos con  $P < 0,05$ . Estos se realizaron mediante programa estadístico SPSS (versión 22) y R para Windows (versión 2.15.2) usando los *packages*, *foreign*, *rms*, *multtest*, *plyr*, *boot*, *haplo.stats* y *SNPassoc*.

### Declaración de ética

Los protocolos del estudio han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parque de Salud Mar (2013/5283/I). Los protocolos aprobados para la obtención de ADN de muestras de sangre se explicaron a las potenciales participantes, que firmaron un consentimiento informado antes de ser incluidas en el estudio.

### Resultados

#### Características basales de las pacientes de la cohorte B-ABLE

En la tabla 2 se muestran las características demográficas, los valores de DMO y la evolución de la sintomatología musculoesquelética mediante EVA, para los genes *CYP11A1* y *CYP17A1*, en las que se procedió a la construcción de los haplotipos.

El esquema del procedimiento para llegar al análisis final de asociación genética con los fenotipos extremos de DMO y sintomatología musculoesquelética mediante EVA se muestra en la figura 2.

#### Construcción de los haplotipos del gen *CYP11A1* y del gen *CYP17A1*

En la tabla 3 se muestran los haplotipos construidos y el análisis de asociación de los genes *CYP11A1* y *CYP17A1* con el cambio de DMO en CF a los 2 años y el aumento de dolor a los 12 meses de tratamiento con IA, respectivamente.

En el gen *CYP11A1*, el haplotipo que mostró una mayor diferencia fenotípica respecto el haplotipo de referencia (11.1) fue el 11.2, donde las pacientes por-

tadoras del haplotipo 11.1 en homocigosis tenían una pérdida de DMO de 4,41 veces mayor que las portadoras del haplotipo 11.2 en homocigosis (Tabla 4).

En el caso del gen *CYP17A1*, los haplotipos 17.3 y 17.4 mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto el haplotipo de referencia (17.1). Las pacientes homocigotas para el haplotipo 17.1 mostraron un aumento del dolor 3,26 veces más que las pacientes homocigotas para el haplotipo 17.4 (Tabla 4).

#### Selección de pacientes para el estudio genético por secuenciación Sanger

A partir de los resultados del análisis de asociación con haplotipos, se seleccionaron las pacientes de la cohorte B-ABLE portadoras de los haplotipos (con un 99% de probabilidad) que mostraban mayores diferencias fenotípicas: para el gen *CYP11A1* se seleccionaron las pacientes portadoras de los haplotipos 11.1 y 11.2 en homocigosis. Para el gen *CYP17A1*, se seleccionaron aquellas pacientes portadoras de los haplotipos 17.3 y 17.4, tanto en homocigosis como en heterocigosis. Además se seleccionaron las pacientes portadoras del haplotipo 17.1 y cualquier otro haplotipo (a excepción de los 17.3 y 17.4) (Figura 2 y Tabla 3).

Posteriormente, dentro de cada grupo haplotípico del gen *CYP11A1* se escogieron a las pacientes que mostraban un fenotipo extremo en la DMO de CF (mayor o menor pérdida de DMO a los 24 meses de tratamiento) ( $n=40$ ). El mismo proceso se llevó a cabo para los grupos haplotípicos del gen *CYP17A1* en que se seleccionaron aquellas pacientes con el fenotipo extremo para artralgia (mayor o menor aumento del dolor los 12 meses de tratamiento) ( $n=39$ ) (Tabla 5).

#### Identificación de variantes genéticas y análisis de asociación con los fenotipos extremos

Tras la secuenciación de los genes *CYP11A1* y *CYP17A1*, se encontraron diversos SNPs en ambos genes. Ninguno de ellos correspondía a un cambio no sinónimo, ni en sitios de *splicing* y, por lo tanto, se descartó un cambio en la secuencia proteica.

Tabla 1. Pares de *primers* utilizados

<i>CYP11A1</i>	Promotor	F'	5'-CAACCAGATTTGCCAAGGTC-3'
		R'	5'-GGGCCAAGATTATAACTACCAGC-3'
	5'UTR y EXÓN 1	F'	5'-GCACAGGCAGATATTCAGGA-3'
		R'	5'-GGGGACTACAGCAGGGCTAC-3'
	EXÓN 2	F'	5'-CCTATTGTCTTGTCCCTCAGCA-3'
		R'	5'-AGGTGGGACTCAGTGAGCAA-3'
	EXÓN 3	F'	5'-GTGAGAGGCAGAGGGTGCT-3'
		R'	5'-CAGAGCAAGGGGTCTCACTC-3'
	EXÓN 4	F'	5'-GTTGCCAGAGGTCAGCTTTC-3'
		R'	5'-CAACAGCCAGCCTTCCAT-3'
	EXÓN 5	F'	5'-CCCCAAGAATTCGATGAAAA-3'
		R'	5'-TGACCCCACCATCTTAGGAG-3'
	EXÓN 6	F'	5'-CAAGTGCTGCCCTGAATGTT-3'
		R'	5'-TGTGTGGCATCTCAGCCCTA-3'
	EXÓN 7	F'	5'-GAGGTTGGAAGCAGGAAGTG-3'
		R'	5'-CTCAGACCCAGGCAAATCAT-3'
EXÓN 8	F'	5'-AAGGGTGGGACAATCATCCT-3'	
	R'	5'-AACTGTGGGAGAGAGCGAGA-3'	
EXÓN 9 y 3'UTR	F'	5'-CAACCACTCATCACCCTG-3'	
	R'	5'-GATTCTGCTGGCTCCTGAAC-3'	
<i>CYP17A1</i>	Promotor 1.1	F'	5'-GGTTCCCCCAGTACGCTAGT-3'
		R'	5'-GCCTTGTGGAAGATTCTCCT-3'
	Promotor 1.2	F'	5'-TGACCCTCCTGAATCTGTCA-3'
		R'	5'-TTGGGCCAAAACAATAAGC-3'
	5'UTR y EXÓN 1	F'	5'-GTTTGGCCTGGAGTTGAGC-3'
		R'	5'-TCTGAAGACCTGAACAATCCCA-3'
	EXÓN 1.1	F'	5'-AAGGGCAAGGACTTCTCTGG-3'
		R'	5'-TGTGAGCCTGAGTAGCTGGA-3'
	EXÓN 1.2	F'	5'-GAAAATGGGGGCAGTACTA-3'
		R'	5'-GAGCCGCTCCTCCTAGA-3'
	EXÓN 1.3	F'	5'-CAGGGTCAGGAAATGGAAAA-3'
		R'	5'-GCGATACCCTTACGGTTGTT-3'
	EXÓN 2 y 3	F'	5'-CCAGAGGTGTAAGGGCAAGA-3'
		R'	5'-AAAGGAAGGAAGATTGGGGAC-3'
	EXÓN 3	F'	5'-GTGGACCTAGTCCCCTGGTT-3'
		R'	5'-AGGGTTTTGTTGGGGAAAAT-3'
	EXÓN 4 y INTRÓN 4	F'	5'-CCGCCTCCAGGAGAGACT-3'
		R'	5'-GTGCAATGGCATGATCTCAG-3'
	INTRÓN 4.2 y EXÓN 5	F'	5'-CCTGCCCAGACTTGCTCTAC-3'
		R'	5'-GGGTCAAAGCCAACACTACTGC-3'
	INTRÓN 5, EXÓN 6 y INTRÓN 6.1	F'	5'-CACAATCCTCAGGTGTGCTT-3'
		R'	5'-TCTTGAACCCCTGACCTCAT-3'
	INTRÓN 6.2	F'	5'-GCTGGCCAACCTAAAGTCAG-3'
		R'	5'-GCCCTTACTCCCTCATTC-3'
	EXÓN 7 y INTRON 7.1	F'	5'-ACAGAAGCGCCTGTTAGGAG-3'
		R'	5'-AGCCCTAACGACACAGAGG-3'
	EXÓN 8 y 3'UTR	F'	5'-TCTCTTTTCCATCCTCCTGA-3'
		R'	5'-CGGTGTTGAAAGAATGAGTGAG-3'

F: *forward*; R: *reverse*.

Tabla 2. Características basales de las pacientes genotipadas para los genes *CYP11A1* y *CYP17A1*

	Pacientes <i>CYP11A1</i> (n=391)	Pacientes <i>CYP17A1</i> (n=532)
Edad (años), media ± DE	61,3 ± 8,5	61,9 ± 8,5
IMC, media ± DE	29,5 ± 5,4	28,9 ± 5,2
Edad inicio de la menopausia (años), media ± DE	49,3 ± 4,5	49,4 ± 4,3
Edad de menarquia (años), mediana (RI)	12 (3)	12 (3)
Lactancia (meses), mediana (RI)	3 (11)	3 (10)
Número de hijos, mediana (RI)	2 (2)	2 (2)
Terapia previa con tamoxifeno, n (%)	159 (40,7%)	227 (42,7%)
Quimioterapia previa, n (%)	235 (60,1%)	319 (60,0%)
Inhibidor de aromataasa, n (%)		
Letrozol	262 (67,0%)	348 (65,4%)
Exemestano	124 (31,7%)	173 (32,5%)
Anastrozol	5 (1,3%)	11 (2,1%)
DMO CL (g/cm <sup>2</sup> ), media ± DE	0,961 ± 0,109	0,916 ± 0,132
DMO CF (g/cm <sup>2</sup> ), media ± DE	0,747 ± 0,085	0,718 ± 0,100
DMO CT (g/cm <sup>2</sup> ), media ± DE	0,895 ± 0,096	0,850 ± 0,112
EVA, media ± DE	2,435 ± 2,525	2,434 ± 2,469

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; RI: rango intercuartil, DMO CL, CF y CT: densidad mineral ósea de columna lumbar, cuello de fémur y cadera total; EVA: escala visual analógica.

Sin embargo, en la región del promotor basal del gen *CYP11A1* se encontró una variante genética (D15S520) asociada a la variación de DMO en CF a 24 meses (Coeficiente  $\beta = -6,32$ ; Intervalo de confianza (IC) del 95%: [-8,55 ; -4,09];  $p = 3,71e^{-06}$ ).

El polimorfismo D15S520 es un microsatélite en la posición -373 pb que se utiliza como marcador genético (*Sequence Tagged Sites*, STS) y que consiste en la repetición en tándem del pentanucleótido (TAAAA)n. En nuestras pacientes, el número de repeticiones observadas fue 4, 6, 8 y 9.

Se encontró que el haplotipo 11.1 correlacionaba con el alelo de 4 repeticiones del pentanucleótido. En cambio, las pacientes portadoras del haplotipo 11.2 presentaban diferentes alelos del microsatélite que podían estar en homocigosis o heterocigosis, pero nunca el alelo con 4 repeticiones.

## Discusión

Los IA tienen una serie de efectos secundarios entre los cuales destacan la aparición o el aumento de artralgias y la pérdida de masa ósea, aumentando así el riesgo de fracturas. Todo ello puede afectar el cumplimiento de la terapia, disminuir la calidad de vida de las pacientes y aumentar el riesgo de recidiva del tumor mamario.

En estudios previos, se asociaron variantes genéticas del gen *CYP11A1* y del *CYP17A1* a la pérdida de DMO en CF<sup>11</sup> y al aumento de dolor

articular<sup>10</sup>, respectivamente. Ninguno de los SNPs asociados a dichos eventos producía un cambio en la estructura de la proteína y, por lo tanto, se descartó una posible funcionalidad de estos SNPs en la determinación del evento.

Con el objetivo de identificar putativas variantes genéticas funcionales que expliquen la asociación de estos genes con los efectos musculoesqueléticos, se secuenciaron las regiones codificantes y reguladoras de los genes *CYP11A1* y *CYP17A1*.

No se halló ninguna variante en la región codificante que causara un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína y, por lo tanto, que pudiera implicar un cambio estructural de la enzima. Sin embargo, se halló una variante genética, D15S520, situada en la región reguladora del *CYP11A1*, que se relacionó con la pérdida de masa ósea.

El D15S520 es un microsatélite basado en la repetición del pentanucleótido (TAAAA)n situado en el promotor del *CYP11A1*, a 528 pb *upstream* del inicio de traducción del gen. En nuestro estudio, este polimorfismo se ha encontrado significativamente asociado a la pérdida de masa ósea a los 24 meses de tratamiento con IA. Se ha observado que todas las pacientes portadoras del haplotipo 11.1/11.1 eran también portadoras del genotipo 4/4. En la cohorte B-ABLE, estas pacientes tenían una predisposición mayor a perder masa ósea (-3,014%) que las portadoras de los haplotipos 11.2/11.2 (-0,683%).

Figura 2. Esquema general del proceso de análisis de asociación realizado en el estudio

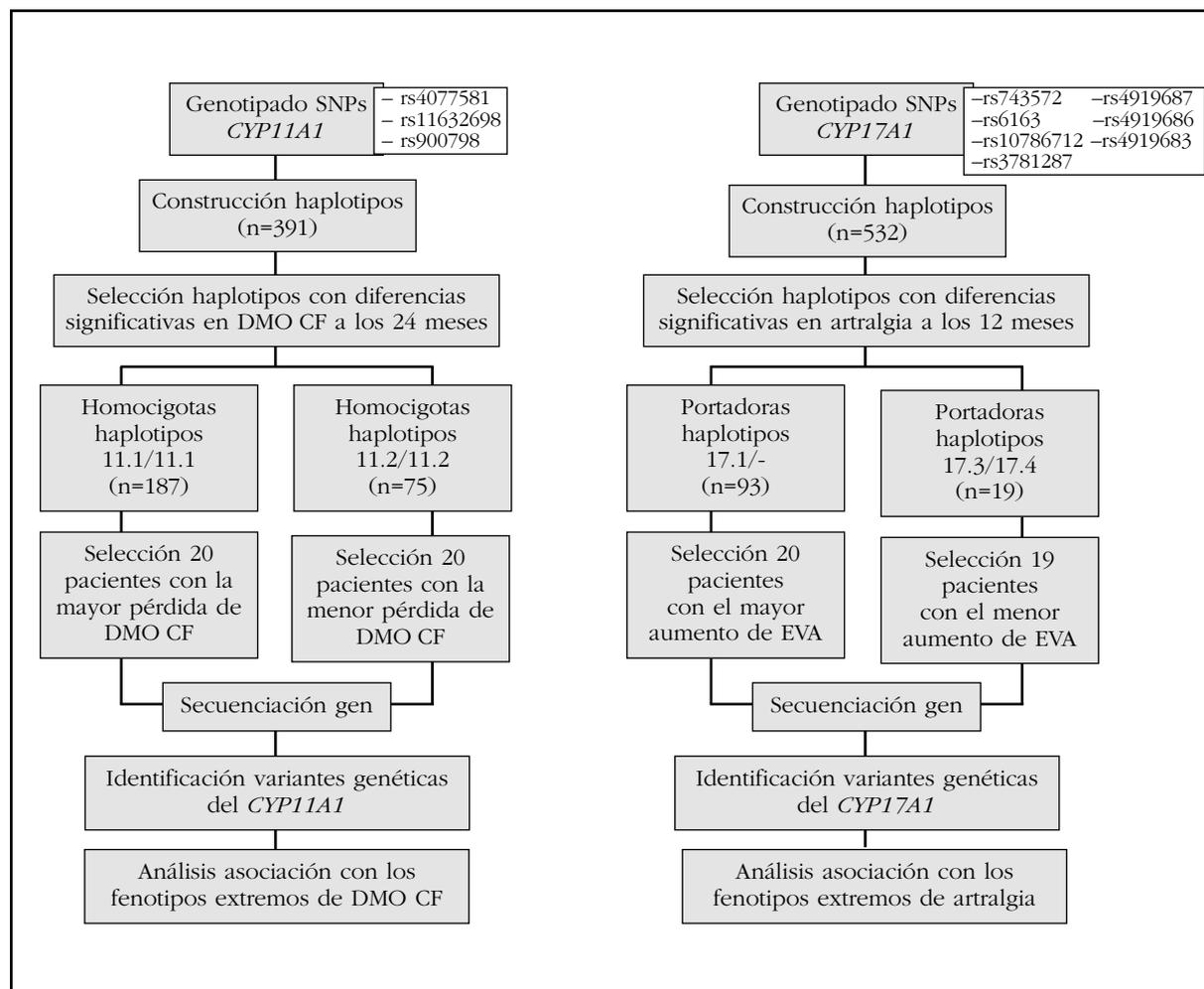


Tabla 3. Asociación entre haplotipos de los genes *CYP11A1* y *CYP17A1*, con pérdida de DMO en CF a 2 años y cambios del dolor a los 12 meses de tratamiento con IA, respectivamente

Gen	Haplotipos	Código haplotipo	Frecuencia	Coficiente <sup>c</sup> [95% IC] cada copia del haplotipo	Valor de p
<i>CYP11A1</i> <sup>a</sup>	TGG*	11.1	0,517	Ref.	Ref.
	CAT	11.2	0,368	0,99 [0,29 ; 1,69]	0,006
	TAG	11.3	0,087	0,26 [-0,96 ; 1,47]	0,676
	TAT	11.4	0,026	1,03 [-0,96 ; 1,47]	0,342
<i>CYP17A1</i> <sup>b</sup>	ACCTGAC*	17.1	0,555	Ref.	Ref.
	ACCGGAA	17.2	0,014	-0,32 [-1,45 ; 2,09]	0,723
	GATGAAA	17.3	0,014	-1,67 [-3,24 ; -0,10]	0,037
	GATGACA	17.4	0,278	-0,61 [-1,03 ; -0,19]	0,005
	GATGGAA	17.5	0,123	-0,30 [-0,82 ; 0,22]	0,26

\*Haplotipo de referencia; <sup>a</sup>Haplotipos contruidos por: rs4077581, rs11632698 y rs900798; <sup>b</sup>Haplotipos contruidos por: rs743572, rs6163, rs10786712, rs3781287, rs4919687, rs4919686 y rs4919683; <sup>c</sup>Ajustado por: edad, índice de masa corporal, quimioterapia y tamoxifeno previo.  
DMO: densidad mineral ósea; CF: cuello de fémur; IC: intervalo de confianza.

Tabla 4. Media de los fenotipos (pérdida de DMO en CF en *CYP11A1* y aumento del dolor en *CYP17A1*) de las pacientes de la cohorte B-ABLE portadoras de los haplotipos en homocigosis

Gen	Código haplotipo	N pacientes homocigotas	Media fenotipo pacientes homocigotas
<i>CYP11A1</i>	11.1	187	-3,01%
	11.2	75	-0,683%
	11.3	3	-2,42%
	11.4	1	-
<i>CYP17A1</i>	17.1	93	1,76
	17.2	0	-
	17.3	1	-
	17.4	18	0,54
	17.5	0	-

DMO: densidad mineral ósea; CF: cuello de fémur.

Este microsatélite fue previamente asociado al riesgo de padecer cáncer de mama<sup>17,18</sup>, aunque existe cierta controversia con los resultados<sup>19,20</sup>. El estudio de Sakoda *et al.*<sup>18</sup> sugirió que las mujeres portadoras de 4 repeticiones en homocigosis tendrían menor riesgo de sufrir cáncer de mama. Una hipótesis sería que el alelo de 4 repeticiones afectaría la expresión del gen *CYP11A1* disminuyendo la producción de estrógenos. Como consecuencia, la menor exposición a estrógenos reduciría el riesgo de padecer cáncer de mama<sup>21</sup>, pero durante el tratamiento con IA, los niveles de estrógenos remanentes podrían ser inferiores a los de las pacientes portadoras de los otros alelos, incrementando así la pérdida de masa ósea.

La detección de variantes genéticas que expliquen en parte la acción de los IA sobre el sistema musculoesquelético permitiría llevar a cabo terapias personalizadas con el fin de evitar, o al menos prever con antelación, los efectos secundarios de los IA. Con ello se podría mejorar la adherencia al tratamiento de estas pacientes, que actualmente se sitúa entre el 75,5-78,5%, y así evitar recaídas y un nuevo cáncer de mama contralateral<sup>22</sup>.

La principal limitación de este estudio es que no prueba que este microsatélite sea realmente una variante funcional, ya que no existen estudios funcionales del promotor del *CYP11A1* que validen esta hipótesis. Sin embargo, el hecho de no haber encontrado ninguna variable funcional en las regiones codificantes de ninguno de los genes estudiados parece indicarnos que la asociación observada entre estos genes y los fenotipos tiene que ser causada por variantes genéticas localizadas en regiones reguladoras. Otra limitación del estudio es la utilización del parámetro EVA para la valoración de la sintomatología musculoesquelética. El EVA asume que el dolor es una experiencia unidimensional que puede medirse en una escala de intensidad de un

solo punto. No obstante, la toxicidad reportada por la paciente capta de forma más exhaustiva los efectos secundarios de las terapias (es decir, el dolor) en la experiencia diaria y tiene mayor concordancia con la calidad de vida de la paciente que la toxicidad comprobada por el clínico, siendo así apropiado para la investigación de la sintomatología musculoesquelética. Asimismo, la proporción de la escala de EVA permite detectar las diferencias porcentuales entre las mediciones de EVA obtenidas en múltiples puntos en el tiempo. Otras ventajas del EVA son su facilidad y brevedad de puntuación, mínima intrusividad y simplicidad conceptual.

En conclusión, la variante D15S20 del promotor del gen *CYP11A1* podría modular la expresión de este gen, explicando así parte de la variabilidad fenotípica encontrada en la pérdida de masa ósea de las pacientes en tratamiento con IA. Por otro lado, no se ha encontrado ninguna variante en el *CYP17A1* que pueda explicar el aumento o disminución del dolor articular observado en las pacientes en tratamiento con IA. Se deberían estudiar más profundamente las regiones promotoras de estos genes para detectar posibles variantes genéticas que podrían estar implicadas en la regulación de su expresión.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación a este trabajo.

**Financiación:** Este trabajo ha sido financiado por las becas FEIOMM 2010 y 2012, la Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF; RD12/0043/0022), y la ayudas del PI13/00444 (Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación). La Generalitat de Cataluña (DIUE 2014 SGR 775) y los fondos FEDER también han contribuido a su financiación.

Tabla 5. Características de las pacientes con fenotipos extremos seleccionadas para el análisis genético

<b>Pacientes CYP11A1</b>	<b>11.2/11.2 (n=20)</b>	<b>11.1/11.1 (n=20)</b>
Edad (años), media $\pm$ DE	60,6 $\pm$ 10,8	59,1 $\pm$ 9,9
IMC, media $\pm$ DE	27,31 $\pm$ 4,6	27,91 $\pm$ 4,6
Edad inicio de la menopausia (años), media $\pm$ DE	47,8 $\pm$ 3,6	48,2 $\pm$ 4,9
Edad de menarquia (años), mediana (RI)	13 (2)	12 (2)
Lactancia (meses), mediana (RI)	5 (15)	2,5 (9)
Número de hijos, mediana (RI)	2 (2)	2 (2)
Terapia previa con tamoxifeno, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Quimioterapia previa, n (%)	13 (65,0%)	13 (65,0%)
Inhibidor de aromatasa, n (%)		
Letrozol	10 (50,0%)	9 (45,0%)
Exemestano	10 (50,0%)	11 (55,0%)
DMO CF (g/cm <sup>2</sup> ) (basal), media $\pm$ DE	0,763 $\pm$ 0,104	0,777 $\pm$ 0,073*
Cambio de DMO CF (2 años), media relativa (%) $\pm$ DE	2,330 $\pm$ 3,203	-7,858 $\pm$ 3,684**
<b>Pacientes CYP17A1</b>	<b>17.3/17.4 (n=19)</b>	<b>17.1/- (n=20)</b>
Edad (años), media $\pm$ DE	61,79 $\pm$ 9,13	61,15 $\pm$ 7,85
IMC, media $\pm$ DE	29,22 $\pm$ 7,29	31,01 $\pm$ 6,23
Edad inicio de la menopausia (años), media $\pm$ DE	48,63 $\pm$ 3,99	48,65 $\pm$ 5,02
Edad de menarquia (años), mediana (RI)	12 (3)	12 (3)
Lactancia (meses); mediana (RI)	3 (12)	6 (14)
Número de hijos; mediana (RI)	2 (1)	2 (1)
Terapia previa con tamoxifeno, n (%)	14 (73,7%)	15 (75,0%)
Quimioterapia previa, n (%)	12 (63,2%)	14 (70,0%)
Inhibidor de aromatasa, n (%)		
Letrozol	11 (57,9%)	8 (40,0%)
Exemestano	7 (36,8%)	11 (55,0%)
Anastrozol	1 (5,3%)	1 (5,0%)
EVA (basal), media $\pm$ DE	2,750 $\pm$ 0,097	0,825 $\pm$ 1,270*
Cambio de EVA (1 año), media $\pm$ DE	-0,078 $\pm$ 2,264	6,290 $\pm$ 1,032**

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; RI: rango intercuartil; DMO CF: densidad mineral ósea de cuello de fémur; EVA: escala visual analógica; \*p<0,01; \*\*p<0,001.

## Bibliografía

- Nabholtz JM. Long-term safety of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):189-204.
- Gonnelli S, Petrioli R. Aromatase inhibitors, efficacy and metabolic risk in the treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *Clin Interv Aging*. 2008;3(4):647-57.
- Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(5):261-75.
- Bolufer P, Ricart E, Lluch A, Vazquez C, Rodriguez A, Ruiz A, et al. Aromatase activity and estradiol in human breast cancer: its relationship to estradiol and epidermal growth factor receptors and to tumor-node-metastasis staging. *J Clin Oncol*. 1992;10(3):438-46.
- Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *Int J Clin Pract*. 2007;61(12):2051-63.
- Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocana A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1299-309.
- Dent S, Di Valentin T, Vandermeer L, Spaans J, Verma S. Long term toxicities in women with early stage breast cancer treated with aromatase inhibitors: data from a tertiary care center. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100S1(4057):S190-1.
- Henry NL, Giles JT, Ang D, Mohan M, Dadabhoy D, Robarge J, et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(2):365-72.
- Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Servitja S, Arden NK, Martinez-Garcia M, Diez-Perez A, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(3):869-78.
- Garcia-Giralt N, Rodriguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S, Torres-Del Pliego E, Balcells S, et al. Genetic determinants of aromatase inhibitor-related arthralgia: the B-ABLE cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(2):385-95.
- Rodriguez-Sanz M, Garcia-Giralt N, Prieto-Alhambra D, Servitja S, Balcells S, Pecorelli R, et al. CYP11A1 expression in bone is associated with aromatase inhibitor-related bone loss. *J Mol Endocrinol*. 2015;55(1):69-79.
- Nguyen MN, Slominski A, Li W, Ng YR, Tuckey RC. Metabolism of vitamin d2 to 17,20,24-trihydroxyvitamin d2 by cytochrome p450scc (CYP11A1). *Drug Metab Dispos*. 2009;37(4):761-7.
- Tuckey RC, Janjetovic Z, Li W, Nguyen MN, Zmijewski MA, Zjawiony J, et al. Metabolism of 1alpha-hydroxyvitamin D3 by cytochrome P450scc to biologically active 1alpha,20-dihydroxyvitamin D3. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;112(4-5):213-9.
- Servitja S, Nogues X, Prieto-Alhambra D, Martinez-Garcia M, Garrigos L, Pena MJ, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Breast*. 2012;21(1):95-101.
- Blake G, E. Adams J, Bishop N. DXA in Adults and Children. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Eighth Edition ed: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 249-63.
- Orozco López P, Zwart Salmerón M, Vileta Garrofa E, Olmos Domínguez C. Predicción de la ingesta total de calcio a través del consumo de lácteos en la población adulta de España. *Estudio INDICAD 2001*. *Aten Primaria*. 2004;33(5):237-43.
- Zheng W, Gao Y-T, Shu X-O, Wen W, Cai Q, Dai Q, et al. Population-Based Case-Control Study of CYP11A Gene Polymorphism and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(5):709-14.
- Sakoda LC, Blackston C, Doherty JA, Ray RM, Lin MG, Stalsberg H, et al. Polymorphisms in steroid hormone biosynthesis genes and risk of breast cancer and fibrocystic breast conditions in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(5):1066-73.
- Setiawan VW, Cheng I, Stram DO, Giorgi E, Pike MC, Van Den Berg D, et al. A systematic assessment of common genetic variation in CYP11A and risk of breast cancer. *Cancer Res*. 2006;66(24):12019-25.
- Yaspan BL, Breyer JP, Cai Q, Dai Q, Elmore JB, Amundson I, et al. Haplotype analysis of CYP11A1 identifies promoter variants associated with breast cancer risk. *Cancer Res*. 2007;67(12):5673-82.
- Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med*. 2005;9(1):208-21.
- Font R, Espinas JA, Gil-Gil M, Barnadas A, Ojeda B, Tusquets I, et al. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia, Spain. *Br J Cancer*. 2012;107(8):1249-56.

López Gavilanez E<sup>1</sup>, Guerrero Franco K<sup>2</sup>, Segale Bajaña A<sup>2</sup>, Solórzano Romero N<sup>3</sup>, Navarro Chavez M<sup>3</sup>

1 Servicio Endocrinología - Hospital Docente Policía Nacional Guayaquil N° 2 - Guayaquil (Ecuador)

2 Servicio Medicina Interna - Hospital Docente Policía Nacional Guayaquil N° 2 - Guayaquil (Ecuador)

3 Servicio Endocrinología - Hospital Luis Vernaza - Guayaquil (Ecuador)

# Cribado y caracterización bioquímica del hiperparatiroidismo primario en Guayaquil (Ecuador)

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200005>

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

Correo electrónico: [enrique\\_lopezg57@hotmail.com](mailto:enrique_lopezg57@hotmail.com)

Fecha de recepción: 02/01/2017

Fecha de aceptación: 07/03/2017

## Resumen

**Objetivos:** Conocer la prevalencia del hiperparatiroidismo primario (HPTP) mediante el cribado con la determinación de PTH y calcio iónico, en una muestra poblacional de Guayaquil (Ecuador).

**Materiales y métodos:** Estudio transversal, prospectivo, realizado entre el 1 enero de 2009 y el 30 noviembre de 2014, en 13.860 personas que acudieron a exámenes de control rutinarios. A todos se les determinó en suero la hormona paratiroidea (PTH), el calcio iónico, la creatinina sérica y la 25(OH) vitamina D total (VD total). Se confirmó el diagnóstico de HPTP si el nivel de PTH y/o calcio iónico se mantenía elevado al menos en dos ocasiones diferentes. Se excluyeron los casos con elevación de la creatinina sérica, malabsorción, hepatopatías crónicas, insuficiencia de vitamina D, o los que recibían tratamientos que alteran el metabolismo fosfocálcico.

**Resultados:** Se encontró 61 casos con la PTH elevada al menos en dos ocasiones diferentes. Entre estos, 34 presentaban insuficiencia de vitamina D y fueron excluidos del análisis. En 27 casos (4 hombres y 23 mujeres) se confirmó el diagnóstico de HPTP. La edad media en mujeres fue de 64,5±15,4 años y en hombres de 71,3±12,8 años; los valores de PTH medios fueron 115±24,2 pg/ml; de calcio iónico, 5,15±0,4 mg/dl; de VD total, 47,1±20,2 ng/ml; y de creatinina sérica 0,84±0,2 mg/ml; La prevalencia de HPTP corresponde a 2 casos por mil adultos (IC 95%: 1,71-2,18). El mayor incremento en la prevalencia ocurrió en mujeres ≥60 años.

**Conclusión:** En esta muestra, la prevalencia de HPTP es baja comparada con la reportada en series internacionales, siendo mayor en edades avanzadas y en mujeres. Con el cribado propuesto de PTH y calcio iónico encontramos en la mayoría de los casos la forma normocalcémica de HPTP.

**Palabras clave:** hiperparatiroidismo primario, cribado, calcio iónico, prevalencia, normocalcemia, epidemiología, vitamina D.

## Screening and biochemical characterization of primary hyperparathyroidism in Guayaquil (Ecuador)

### Summary

**Objectives:** To determine the prevalence of primary hyperparathyroidism (HPTP) using PTH and Ionic calcium screening in a population sample of Guayaquil (Ecuador).

**Materials and methods:** Prospective, cross-sectional study carried out between January 1, 2009 and November 30, 2014 of 13,860 people who attended routine control tests. All were tested in serum parathyroid hormone (PTH), ionic calcium, serum creatinine and the 25 (OH) total vitamin D (total VD). The diagnosis of HPTP was confirmed if PTH or Ionic calcium levels remained high at least in two different occasions. We excluded patients with raised serum creatinine, vitamin D insufficiency, malabsorption, chronic liver disease, or those receiving treatments that alter phosphocalcic metabolism.

**Results:** 61 cases were found with raised PTH on at least two different occasions. Among these, 34 presented vitamin D insufficiency and were excluded from the analysis. In 27 cases (4 men and 23 women) the diagnosis of HPTP was confirmed. The average age for women was  $64.5 \pm 15.4$  years and men of  $71.3 \pm 12.8$  years; average PTH values were  $115 \pm 24.2$  pg/ml; Ionic calcium,  $5.15 \pm 0.4$  mg/dl; total VD,  $47.1 \pm 20.2$  ng/ml; and serum creatinine  $0.84 \pm 0.2$  mg/ml; prevalence of HPTP corresponds to 2 cases per thousand adults (95% CI: 1.71-2.18). The greatest increase in prevalence occurred in women aged 60 years.

**Conclusion:** PTH prevalence in this sample is low compared to that reported in international series, being higher in advanced ages and in women. With the proposed screening for PTH and ionic calcium, we detected the normocalcemic form of HPTP in most cases.

**Key words:** primary hyperparathyroidism, screening, ionic calcium, prevalence, normocalcemia, epidemiology, vitamin D.

### Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno endocrino relativamente común. Entre las enfermedades endocrinas ocupa el tercer lugar en frecuencia de diagnóstico<sup>1</sup>. El HPTP, se diagnostica usualmente en la sexta década de la vida, y suele ser más frecuente en mujeres<sup>1</sup>. Su presentación clínica se ha modificado en las últimas décadas, evolucionando desde una forma clásica con participación ósea y renal importante<sup>2</sup>, a la forma asintomática que actualmente observamos<sup>3</sup>.

La epidemiología del HPTP ha sido difícil de establecer, puesto que en la literatura internacional se recoge diferentes cifras sobre la incidencia y prevalencia en distintas poblaciones.

La prevalencia de HPTP depende de las poblaciones estudiadas y los métodos de detección utilizados. En estudios de poblaciones caucásicas oscila de 1 a 7 por cada 1.000 adultos<sup>4,6</sup>. Por estudios de cribado bioquímico se ha establecido una prevalencia de 1 a 21 por 1.000 adultos<sup>7-9</sup>. La incidencia varía también según las fuentes. Se han descrito estudios de incidencia con determinaciones de PTH y calcio total, en los que se informa tanto de tasas elevadas como bajas<sup>5,7,9-15</sup>.

En América Latina no abundan estudios sobre la epidemiología de la enfermedad, con excepción de los realizados en Recife (Brasil) por Eufrazino *et al.*<sup>16</sup>, Mautalen *et al.* en Argentina<sup>17</sup>, y en Chile por López *et al.*<sup>18</sup>. En Ecuador se encontró una prevalencia de HPTP de 7,1% en una muestra seleccionada de mujeres postmenopáusicas con masa ósea baja<sup>19</sup>.

El presente sería el primer estudio para evaluar la prevalencia del HPTP en la ciudad de Guayaquil (Ecuador), aplicando un cribado bioquímico uniforme, por medio de la medición simultánea de hormona paratiroidea (PTH) y calcio iónico sérico, y comparar nuestros resultados con los reportados en la literatura internacional.

### Material y métodos

Se trata un estudio epidemiológico descriptivo, prospectivo y de diseño transversal para determinar la prevalencia de HPTP durante el periodo comprendido entre el 1 enero de 2009 y el 30 noviembre de 2014 en 2 centros de referencia en la ciudad de Guayaquil. 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)<sup>20</sup>, la población de Guayaquil creció de 2.440.553 a 2.560.505 habitantes desde 2010 hasta 2014 (Tabla 1).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación en el Hospital Docente Policía Nacional N° 2 de Guayaquil.

Se definió el diagnóstico de HPTP, cuando los niveles de PTH  $>72$  pg/ml (valores normales: 12-72 pg/ml) y/o de calcio iónico  $>5,6$  mg/dl (valores normales: 4,5-5,6 mg/dl) se mantenía elevado al menos en dos o más ocasiones diferentes. También se midió en suero la creatinina, la 25(OH) vitamina D total (D2+D3), y se realizó un estudio bioquímico básico (hemograma completo, glucemia, enzimas hepáticas, lípidos séricos, y productos nitrogenados).

Tabla 1. Proyección de la población ecuatoriana por años calendario, según cantones

Código	Nombre del cantón	2010	2014
901	Guayaquil	2.440.553	2.560.505

Fuente: Censo de población y vivienda del año 2010. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Ecuador (INEC)<sup>21</sup>.

Se realizó un cribado bioquímico con la medición de PTH y calcio iónico séricos en 13.860 personas residentes en la ciudad de Guayaquil (Figura 1), que acudieron a exámenes de control rutinarios en los hospitales que participaron en el estudio. Los pacientes acudían a consulta de Atención Primaria, donde se les solicitaba las pruebas de cribado. Los que regresaban para su control de rutina y presentaban niveles séricos de PTH y/o calcio que eran superiores a los rangos de referencia, fueron requeridos para llevar a cabo una evaluación adicional de los niveles de PTH y calcio iónico sérico.

El calcio iónico sérico se midió después de 12 horas de ayuno y sin uso de torniquete, en condiciones de anaerobiosis (tomando la muestra en tubo de vacío y destapando el tubo solo inmediatamente antes de realizar la prueba), y fue reportado sin corrección para pH, por medición directa con electrodo ion selectivo (equipo NOVA-8), con valores de referencia de 4,5 a 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), con valores de referencia de 12 a 72 pg/ml. La precisión intraensayo presentó un coeficiente de variación de 5,7, 4,3 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 fue de 3,0 pg/ml y una linealidad hasta 500.000 sin efecto Hook. Se consideró que los niveles de PTH eran inadecuadamente "normales", cuando eran superiores al percentil 75 del valor de referencia (PTH  $\geq$ 57 pg/ml), en presencia de hipercalcemia en 2 ocasiones diferentes.

El nivel sérico de 25(OH) vitamina D total (VD total=D3+D2), se midió por quimioluminiscencia, con valores normales: 30-70 ng/ml (equipo Centauro; ensayo competitivo de 1 paso con anticuerpo marcado con anti-fluoroceína). La precisión total presentó 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, con límite de detección de 3.2 y una linealidad hasta 150 ng/ml. Se consideró suficiencia valores  $\geq$ 30 ng/ml; insuficiencia leve, entre 20-29 ng/ml; insuficiencia moderada, entre 10-19 ng/ml; y deficiencia grave, <10 ng/ml<sup>21,22</sup>.

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/min (formula corregida para edad, sexo, peso y creatinina sérica:  $[140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)}] / [72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}] \times 0,85$  (factor de corrección solo en mujeres).

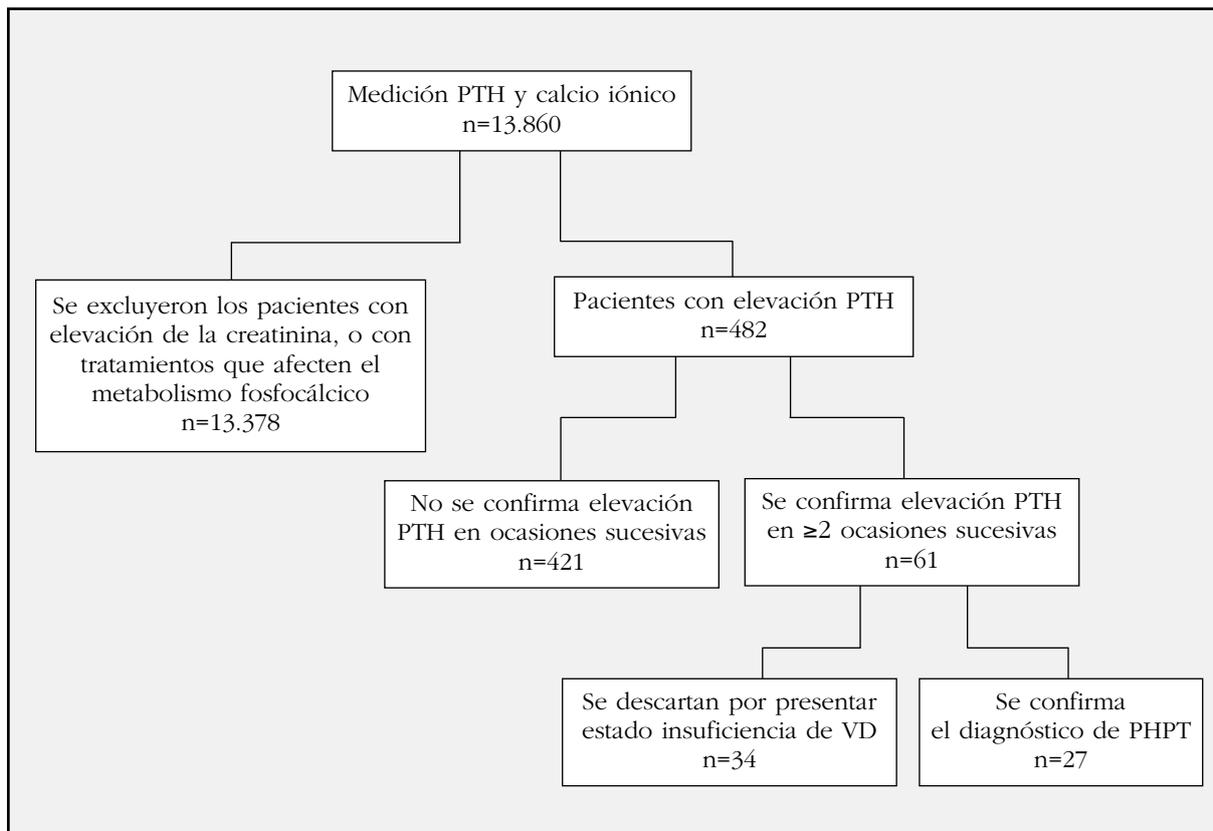
Los casos con un nivel de calcio y/o PTH elevados solamente en una ocasión se consideraron espurios y fueron excluidos. Se excluyeron también los casos con elevación de la creatinina sérica, malabsorción, hepatopatías crónicas, insuficiencia de vitamina D o los que estuvieran recibiendo tratamientos que pudieran alterar el metabolismo fosfocálcico y/o los niveles de PTH (glucocorticoides, estrógenos, bisfosfonatos, tiazidas, litio, calcio). Todas las mediciones bioquímicas se realizaron en un solo laboratorio de referencia. Fueron incluidos en la muestra de cribado todas las mujeres y hombres de 20 años o más. El rango de edad osciló entre 20 y 89 años. Estratificamos los casos por sexo y grupos de edad: 24-50, 51-60, 61-70 y 71-89 (Figura 2). Los datos se expresan como medias y desviaciones estándar con los intervalos de confianza correspondientes, nivel de confianza 95%. Para la comparación de grupos utilizamos la prueba t de Student para medias independientes. Se consideró con significación estadística un valor de  $p < 0,05$ . La prevalencia de la enfermedad se calculó como el número de casos existentes dividido por la población cribada y expresado como una proporción de cada población de 1.000 adultos. Para el análisis de los datos se utilizó el programa informático Epidat versión 3.1.

## Resultados

De las 13.860 personas evaluadas en el periodo del cribado, se encontró HPTP en 27 casos. Se excluyeron los pacientes (n=13.378) con elevación de la creatinina sérica y/o que estaban recibiendo tratamientos que afecten el metabolismo fosfocálcico (estrógenos, bisfosfonatos, litio, calcio, tiazidas). Fueron excluidos también los pacientes con creatinina sérica normal y sin tratamiento pero que tenían niveles normales de calcio iónico y PTH sérica. En 482 casos se encontró la PTH elevada en al menos una ocasión de varias sucesivas; 61 casos presentaron elevación de PTH en dos o más ocasiones, pero 34 de ellos tenían valores de VD total en rango de insuficiencia y fueron excluidos. En los 27 casos restantes, se confirmó el diagnóstico bioquímico de HPTP por la elevación de PTH en dos o más ocasiones (IC 95%: 105,01-124,18), función renal conservada (IC 95%: 0,765-0,915) y suficiencia de VD total ( $\geq$ 30 ng/ml) (IC 95%: 39,12-55,09). En 25 casos (93%) el calcio iónico estaba en rangos normales (IC 95%: 5,0-5,29) y solo 2 (mujeres) presentaron valores mínimamente elevados (5,89 y 5,95 mg/dl, respectivamente).

El HPTP se diagnosticó con más frecuencia en mujeres que en hombres (4 hombres y 23 mujeres), con una relación 6:1; la mayoría de las mujeres (87%) eran menopáusicas (n=20).

Figura 1. Diseño del cribado de PHPT en Guayaquil (Ecuador)



HPTP: hiperparatiroidismo primario; PTH: hormona paratiroidea; VD: vitamina D.

En la tabla 2 se presentan los resultados de las variables bioquímicas de todos los pacientes con diagnóstico confirmado de HPTP.

En nuestra serie, el HPTP se diagnostica con mayor frecuencia a partir de la sexta década de la vida en las mujeres, con un promedio de edad de los casos alrededor de los 65 años (IC 95%: 57,82-71,12; rango entre 24 y 88) y un poco más tarde en hombres, a los 71 años (IC 95%: 50,95-91,55).

Los niveles de PTH superaban ampliamente el límite superior de lo normal y eran similares entre las mujeres y los hombres (p=ns). A pesar de la gran elevación en los niveles de PTH, en casi todos los casos los niveles séricos de calcio iónico estaban en el rango de lo normal o eran ligeramente superiores (rango 4,52 a 5,95), y no eran diferentes entre hombres y mujeres (p=ns). Los niveles séricos de vitamina D total se encontraron en el rango normal (>30 ng/ml) en 27 casos, y no eran diferentes entre hombres y mujeres (p=ns).

En 34 casos la vitamina D estaba en el rango de insuficiencia 21,62±4,7 ng/ml (IC 95%: 19,98-23,26) y fueron excluidos del análisis. En estos casos, no se realizó el reemplazo con vitamina D.

La creatinina sérica estuvo dentro de los rangos de lo normal en todos los casos (IC 95%: 0,76-0,91), así como la depuración de creatinina endógena calculada por la fórmula corregida.

La prevalencia de HPTP en esta muestra de la población de Guayaquil corresponde a 2 casos por cada mil adultos (IC 95%: 1,714-2,182). El mayor

incremento en la prevalencia de HPTP fue visto en mujeres ≥60 años y en hombres ≥70 años (Figura 2).

### Discusión

Los estudios de prevalencia de HPTP han sido realizados en su mayoría en poblaciones caucásicas<sup>4,6,7,10</sup>, por lo que no se dispone de información exhaustiva en otras etnias y razas de nuestra América latina. Solo recientemente, Yeh MW *et al.* informaron en un sub-grupo de raza hispana<sup>11</sup> una prevalencia ajustada por edad de 169,4 y de 54,8 por 100.000 mujeres y hombres, respectivamente. La población de Ecuador es multiétnica y el grupo mestizo es el mayoritario, con una estimación de 72% de la población total<sup>20</sup>.

Datos de estudios epidemiológicos demuestran que, en ciertas poblaciones en riesgo, por ejemplo en mujeres postmenopáusicas y masa ósea disminuida, la prevalencia oscila entre 2,1 a 11,5%<sup>19,23-25</sup>.

El HPTP es mucho más común entre las mujeres, con una proporción mujeres/hombres en edades superiores a los 60 años en el rango de 5 a 7:1<sup>17</sup>, lo cual está en concordancia con nuestros resultados.

El HPTP es reconocido como la causa más común de hipercalcemia en pacientes ambulatorios<sup>26</sup>, y en su forma clásica cursa con niveles elevados de PTH, litiasis renal, y afectación ósea severa<sup>1,9,27</sup>. Esta forma clásica aún es frecuente encontrarla en los países en vía de desarrollo, debido probablemente al tiempo de retraso en el diagnóstico y la poca accesibilidad a las mediciones de hormonas calcitropicas y de calcio iónico<sup>27</sup>.

Figura 2. Casos de hiperparatiroidismo primario estratificados por edad y sexo

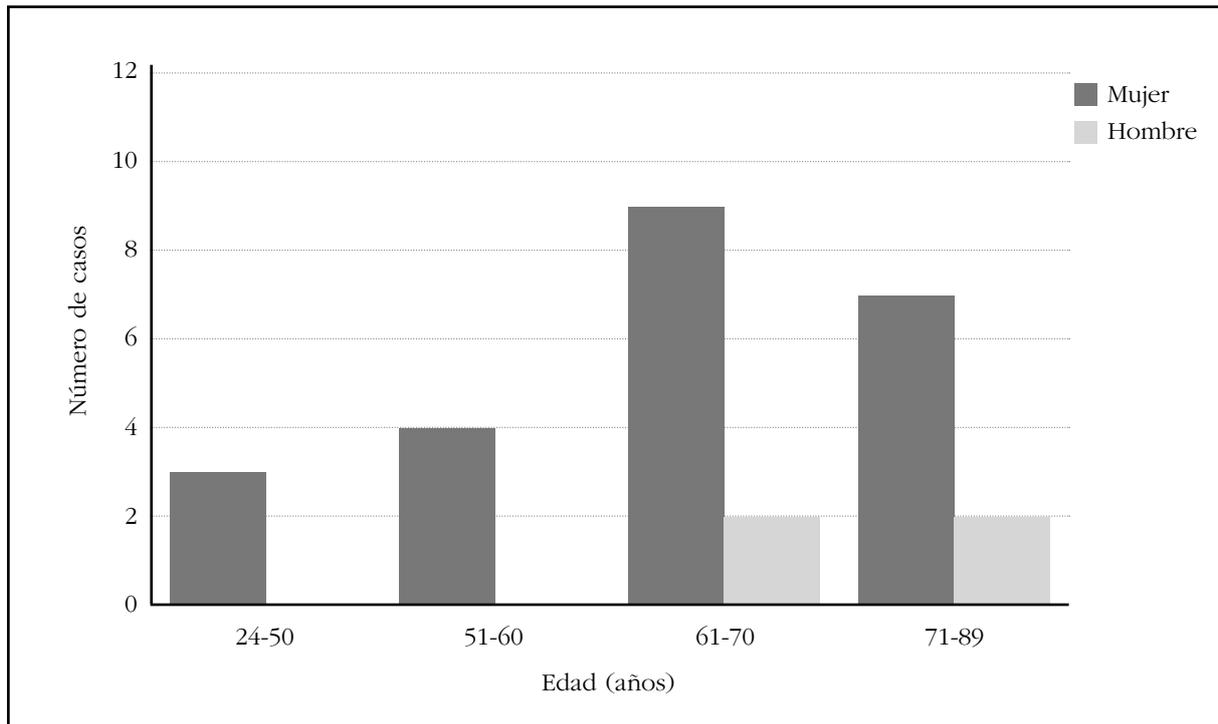


Tabla 2. Características bioquímicas de los casos con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario confirmado

	Hombres (n=4)	Mujeres (n=23)	Total (n=27)
Edad, años	71,25 ± 12,76	64,2 ± 15,4	65 ± 1 5
PTH, pg/ml	113 ± 15,12	114,9 ± 25,8	114,6 ± 24,2
Calcio iónico, mg/dl	5,15 ± 0,36	5,15 ± 0,38	5,15 ± 0,37
Vitamina D total, ng/ml	44,2 ± 6,85	47,6 ± 21,8	47,3 ± 20,18
Creatinina sérica, mg/ml	0,85 ± 0,16	0,84 ± 0,19	0,84 ± 0,19

PTH: hormona paratiroidea. Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

En 2008 se reconoció formalmente otra forma de presentación del HPTP, identificado como HPTP normocalcémico<sup>28</sup>, pero su descripción aún sigue siendo incompleta, particularmente con respecto a su epidemiología, historia natural y tratamiento. Los pacientes con esta afección carecen de las características clásicas del HPTP, y presentan niveles altos de PTH con calcio normal en suero, que se consideran signo temprano de la enfermedad<sup>29,30</sup>. El diagnóstico debe centrarse en la exclusión de todas las causas de hiperparatiroidismo secundario, particularmente la deficiencia de vitamina D (<30 ng/ml) y disminución de la función renal (Depuración de creatinina endógena <60 ml/min)<sup>30</sup>.

La prevalencia de HPTP normocalcémico varía según las fuentes entre 0,7 a 16,7%<sup>31-33</sup>, según el diseño de los estudios, las poblaciones estudiadas, edad, sexo y métodos utilizados. En nuestra serie la mayoría de los casos (93%) presentaban niveles elevados de PTH con calcio iónico en el rango de

lo normal o mínimamente elevados. Esto pondría de manifiesto que la detección se ha realizado en las primeras fases de la enfermedad<sup>34</sup> y/o que la forma predominante de presentación del HPTP en nuestra población es la forma normocalcémica.

La detección de casos con HPTP en estudios epidemiológicos se ha realizado usando una combinación de fuentes de datos bioquímicos, histopatológicos, radiológicos y clínicos<sup>5,6,13,14,35</sup>. Sin embargo, es necesario señalar que todas las fuentes de datos conllevan un sesgo considerable de los resultados. Tomando esto en cuenta, nuestro estudio revela algunos hallazgos que es necesario resaltar.

Aunque persiste cierta controversia en cuanto a la utilidad de la determinación de calcio iónico en suero, este es un método que permite de manera confiable la aproximación diagnóstica en el HPTP. La concentración de calcio total no refleja confiablemente el aumento previsto en la fracción libre, sobre todo en los casos con mínimo o ningún aumento del nivel de calcio sérico total<sup>29,36,37</sup>.

El cribado poblacional con la medición simultánea de PTH y calcio iónico séricos por lo menos en dos ocasiones nos permite la identificación eficaz y segura de los casos. La medición de los niveles de vitamina D y la evaluación de la integridad de la función renal nos permite separar las causas secundarias de hiperfunción paratiroidea. En términos generales, el uso de nuestro cribado bioquímico del HPTP, solucionaría el posible sesgo de investigación obtenidos en los resultados de otros estudios. Por ejemplo, si solo se usan los datos histopatológicos se produciría una mayor tasa de detección de la minoría de pacientes que son tratados quirúrgicamente. Otro sesgo podría encontrarse también en caso de pacientes con tiroidectomías, en los que puede encontrarse casualmente adenomas paratiroideos en individuos normocalcémicos, pero estos pacientes no se pueden considerar como casos de HPTP<sup>38</sup>. En cuanto a los estudios radiológicos, no son un método apropiado para el cribado de HPTP por sus reducidas sensibilidad y especificidad<sup>39</sup>.

Entre las debilidades de nuestro estudio señalamos que no realizamos mediciones de calcio en orina, por lo que reconocemos que, en nuestra serie, no se puede excluir la presencia de casos con hipercalciuria idiopática o hipercalcemia hipocalciúrica familiar, aunque esta última es una enfermedad rara cuya prevalencia se ha estimado en 1 de cada 78.000 personas<sup>40</sup>. Hay que señalar también las limitaciones inherentes de la fórmula utilizada para calcular la depuración de creatinina endógena.

En conclusión, hemos caracterizado la serie más grande de pacientes con HPTP descrito hasta la fecha en nuestro país y documentamos la prevalencia de HPTP por primera vez en nuestra población. Comparada con las series internacionales, la prevalencia de HPTP es baja en esta muestra y es mayor en mujeres y en edades avanzadas. La presentación bioquímica corresponde en su mayoría a la forma normocalcémica de la enfermedad.

Nuestros datos pueden ayudar a las autoridades de salud a elaborar estrategias efectivas de prevención y tratamiento de las complicaciones esqueléticas (y no esqueléticas) del HPTP en nuestra población.

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

### Bibliografía

- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-58.
- Díaz Curiel M, Rapado A, López Gavilanez E, Peramo B, Díez A. Type of bone loss involved in the follow up of surgical or medical treatment of primary hyperparathyroidism. In: Christiansen C, Overgaard K, eds. *Proceedings of the third International Symposium on Osteoporosis*, vol. 3;1990; Denmark. Copenhagen: Osteopress; 1990.1560-2 p.
- Bilezikian JP, Potts JT Jr. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions—bridging the past with the future. *J Bone Miner Res*. 2002;17(suppl 2):N57-67.
- Christensson T, Hellström K, Wengle B, Alveryd A, Wikland B. Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm. *Acta Med Scand*. 1976;200:131-7.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ III. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med*. 1997;126:433-40.
- Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res*. 2002;17(Suppl 2):N18-23.
- Jorde R, Bønaa KH, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening: The Tromsø Study. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(11):1164-9.
- Stenstrom G, Heedman PA. Clinical findings in patients with hypercalcaemia. A final investigation based on biochemical screening. *Acta Med Scand*. 1974;195:473-7.
- Mundy GR, Cove DH, Fiske R. Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet*. 1980;1:1317-20.
- Melton III L.J. The Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism in North America. *J. Bone and Mineral Research*. 2002;17(Suppl 2):N12-7.
- Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122-9.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: An update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):171-7.
- Muñoz Torres M, Jodar Gimeno E, Reyes García R, Martínez Díaz Guerra G, Amado JA, Gaztambide S. et al. Results from a national survey on the management of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:957-63.
- Dedov II, Mokrysheva NG, Mirnaia SS, Rostomian LG, Pigarova EA, Rozhinskaia LI. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Russia (the first results from the database of federal state institution 'Endocrinological Research Centre'. *Problemy Endokrinologii*. 2011; 57(3):3-10.
- Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ 3rd, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone*. 2015;73:1-7.
- Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of primary hyperparathyroidism and its nonclassical manifestations in the city of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2013;6:69-74.
- Mautalen CA, Gallo Morando C, Torres Agüero M, Barcat JA, Arata RO, Molins M. Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. *Medicina (B Aires)*. 1972;32:150-8.
- López JM, Sapunar J, Campusano C, Arteaga E, Rodríguez JA, León A, et al. Changes in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism. Analysis of 84 cases. *Rev Med Chil*. 1993;121(3):265-72.
- López Gavilanez E, Huamán Garaycoa F, Segale Bajaña A, Castillo Delvalle M, Macías Briones G. Screening for primary hyperparathyroidism in women with low bone mass. *Osteoporosis Int*. 2006;17(Suppl 2):S191.
- <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/censo-de-poblacion-y-vivienda> (accedido el 1 diciembre 2015).
- 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. *Osteoporosis Int*. 2009;20(11):1807-20.
- 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(13):1599-604.
- Lundgren E, Hagström EG, Lundin J, Winnerbäck K, Roos J, Ljunghall S, et al. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in

- the upper normal range at population-based screening 8 years ago. *World J Surg*. 2002;26(8):931-6.
24. Lundgren E, Rastad J, Thruffell E, Akerström G, Ijughall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery*. 1997;121(3):287-94.
  25. Misiorowski W, Zgliczyński W. Prevalence of primary hyperparathyroidism among patients with low bone mass. *Adv Med Sci*. 2012;57(2):308-13.
  26. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res*. 1991;6(S2):S51-8.
  27. González L, López Gavilanez E, Tagle M, Morán B. Síndrome Neuromuscular Severo, hipercalcemia y tumor óseo. *Rev Esp Enf Metab Oseas*. 1997;6(5):181-4.
  28. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):335-8.
  29. López Gavilanez E, Huaman Garaycoa F, Garcés Santos JC, Marengo Baquerizo C, Reyes Aguirre G. Osteoporosis, elevated PTH and inadequately "Normal" Ionic Calcium. *Rev Esp Enf Metab Oseas*. 2005;14(3):52-4.
  30. Martínez Díaz-Guerra G; Jódar Gimeno E; Reyes García R; Gómez Sáez JM; Muñoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism Recommendations for management and follow up 2013. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(8):456.e1-5
  31. Cusano N, Wang P, Cremers S, Haney E, Bauer D, Orwoll E, et al. Asymptomatic normocalcemic primary hyperparathyroidism: characterization of a new phenotype of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Poster session presented at: "33rd Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research"; September 16-20, 2011. San Diego, California. SU0167.
  32. Garcia-Martin A, Reyes-Garcia R, Munoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one-year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine*. 2012;42(3):764-5.
  33. Berger C, Langsetmo L, Hanley D, et al. Relative prevalence of normocalcemic and hypercalcemic hyperparathyroidism in a community-dwelling cohort. Poster session presented at: "33rd Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research"; September 16-20, 2011. San Diego, California. SU0173.
  34. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4641-8.
  35. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol*. 2009;71(4):485-93.
  36. Ladeson JH. Calcium Determination in Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1991;6(Suppl 2):S33-41.
  37. Tee MC, Holmes DT, Wiseman SM. Ionized vs serum calcium in the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism: Which is superior?. *Am J Surg*. 2013;205(5):591-6.
  38. Carnaille BM, Pattou FN, Oudar C, Lecomte-Houcke MC, Rocha JE, Proye CA. Parathyroid incidentalomas in normocalcemic patients during thyroid surgery. *World J Surg*. 1996;20(7):830-4.
  39. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):366-72.
  40. Hinnie J, Bell E, McKillop E, Gallacher S. The prevalence of familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH). *Calcif Tissue Int*. 2001;68(4):216-8.

Hawkins Carranza F, Guadalix Iglesias S, Martínez Díaz-Guerra G, López Álvarez B, De Mingo Domínguez ML

Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12) - Facultad de Medicina - Universidad Complutense de Madrid (España)

# Hormonas tiroideas, TSH, cáncer de tiroides y hueso en mujeres pre y postmenopáusicas

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200006>

Correspondencia: Federico Hawkins - Servicio de Endocrinología - Hospital Universitario 12 de Octubre - Avda. de Córdoba, s/n - 28041 Madrid (España)

Correo electrónico: [Federico.hawkins@salud.madrid.org](mailto:Federico.hawkins@salud.madrid.org)

## Resumen

En los últimos años se han realizado progresos en el conocimiento de la regulación del desarrollo del esqueleto y del mantenimiento de la masa ósea del adulto por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Se han hecho estudios sobre el efecto de las hormonas tiroideas sobre el osteoblasto, osteoclasto y el condrocito, que han implicado un mejor conocimiento genético y fisiológico de la acción celular de estas hormonas. Recientemente se han propuesto posibles intervenciones de las deiodinasas D2 en la osteoporosis, e incluso se ha señalado la relación entre la densidad mineral ósea, la calidad del hueso y el riesgo de fracturas con las hormonas tiroideas en mujeres postmenopáusicas normales, lo que sugiere un papel de estas hormonas, incluso dentro del rango de la normalidad tiroidea, en estas patologías.

Por otro lado, la incidencia del cáncer diferenciado de tiroides, modelo experimental *in vivo* de la supresión de la hormona tiroidea por la terapia preventiva de recidivas, ha aumentado significativamente. Existen guías clínicas para su manejo, pero es evidente que los posibles efectos secundarios derivados requieren una precisa indicación ajustada al balance riesgo-beneficio de la dosificación de las hormonas tiroideas, prescritas a largo plazo, especialmente en los casos de baja agresividad tumoral, edad avanzada e incluso en pacientes frágiles. Las pacientes con elevado riesgo, deben ser referidas para una densitometría ósea, para considerar el tratamiento de futuras fracturas. La prevención de osteoporosis, en particular en la mujer postmenopáusica, es altamente conveniente y debe incluir dieta adecuada en calcio y suplementación de vitamina D si es necesario. No existe aún un consenso sobre el tratamiento de la osteoporosis en la paciente con cáncer de tiroides y tratamiento supresor, pero los criterios indicados para la osteoporosis postmenopáusica en general parecen aplicables.

**Palabras clave:** *cáncer diferenciado de tiroides, densitometría dual fotónica, densidad mineral ósea, trabecular bone score, hipertiroidismo e hipotiroidismo subclínico, hormona tirotrófica.*

# Thyroid hormones, TSH, thyroid cancer and bones in pre- and postmenopausal women

## Summary

In recent years, progress has been made in regulating skeletal development and maintenance of bone mass of the adult by the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. Studies have been carried out into the effect of thyroid hormones on the osteoblasts, osteoclast and the chondrocyte. This research has led to better genetic knowledge into the physiology of the cellular action of these hormones. Recently, possible D2 deiodinase interventions in osteoporosis have been proposed. The link between bone mineral density, bone quality and the risk of fractures with thyroid hormones in normal postmenopausal women suggest a role for these hormones, even within the range of normal thyroid, in these diseases.

On the other hand, the incidence of differentiated thyroid cancer, experimental *in vivo* thyroid hormone suppression by therapy, recurrent disease, has increased significantly. There are management guides, but it is clear that the secondary derivatives require a precise balance-adjusted indication, risk-benefit ratio of thyroid hormone dosage, prescribed long term, especially in cases of low tumor aggressiveness, advanced age and even in fragile patients. High risk patients should be referred for a bone densitometry, to consider treating future fractures. Prevention of osteoporosis, particularly in postmenopausal women, is highly desirable and should include adequate diet in calcium and vitamin D supplementation if necessary. There is still no consensus on osteoporosis treatment in the patient with thyroid cancer and suppressive treatment, but the indicated criteria for postmenopausal osteoporosis seem to be applicable in general.

**Key words:** *thyroid cancer, dual-photon densitometry, bone mineral density, trabecular bone score, hyperthyroidism and sub-clinical hypothyroidism, thyrotrophic hormone.*

## Introducción

Las hormonas tiroideas (HT) intervienen en el desarrollo del esqueleto, en la adquisición del pico de masa ósea y en el mantenimiento del remodelado óseo. Los estudios clínico-epidemiológicos señalan que tanto la deficiencia como el exceso de HT se asocian con riesgo de fracturas, considerándose que el eutiroidismo es fundamental para el normal funcionamiento del remodelado óseo<sup>1</sup>.

Esta respuesta "homeostásica" a las HT es regulada a diferentes niveles, pero en particular por la conversión de tiroxina ( $T_4$ ) a tri-iodotironina ( $T_3$ ) por las iodo-tironina deiodinasas, responsables de que esta última actúe sobre sus receptores periféricos.

En este trabajo vamos a revisar las acciones celulares de las HT sobre el hueso, y en especial el modelo experimental *in vivo* de exceso y de supresión de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) en mujeres pre y postmenopáusicas. En varones con CDT no existen estudios longitudinales de calidad para su análisis.

## Hormonas tiroideas y hueso

Las HT y el hueso están estrechamente relacionados, ya que las HT son reguladoras clave del remodelado óseo. Las HT tienen un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo de los vertebrados. Las HT son iodo-tironinas sintetizadas en la glándula tiroidea, cuya secreción constante es asegurada por dos mecanismos: 1) secreción de HT controlada por un mecanismo retroactivo, del eje

hipotálamo-hipofisis-glándula tiroidea (Figura 1), y 2) por activación intracelular regulada por iodo-tironina-deiodinasas tisulares<sup>2</sup>.

La hormona estimulante del tiroides (TSH) producida por las células tirotróficas de la glándula hipofisaria, promueve la síntesis y secreción de las HT, principalmente de la 3, 5,3',5'-tetraiodotironina ( $T_4$ ), o tiroxina. Se considera que la  $T_4$  se comporta como una prohormona que necesita convertirse a la 3,3',5' triiodotironina ( $T_3$ ), que es más potente y se considera biológicamente activa, lo que es llevado a cabo a través de una 5'-mono-deiodinación presente en los tejidos. Si la escisión de yodo es posición 5, de esta molécula da lugar al metabolito inactivo 3,3',5'-triiiodotironina, o  $T_3$  reversa ( $rT_3$ ), con actividad agonista débil sobre los mismos receptores que la  $T_3$ .

La glándula tiroidea secreta  $T_4$  y también pequeñas cantidades de  $T_3$ , la hormona activa. La mayoría de la  $T_3$  circulante se origina a partir de la deiodinación de la  $T_4$  en los tejidos periféricos. Para efectuar la acción genómica, la  $T_4$  tiene que convertirse en  $T_3$  (Figura 2). De las tres deiodinasas que intervienen en el metabolismo de las HT, la deiodinasa tipo 1 (D1) que se expresa fundamentalmente en la glándula tiroidea, es la principal responsable de la transformación de  $T_4$  a  $T_3$ . Se estima que la D2 interviene en el control de sus concentraciones, contribuyendo a limitar el acceso de las HT a los tejidos, durante los procesos de desarrollo y reparación tisular. La acción conjunta de D2 y D3 sería responsable del control intracelular de la disponibilidad de  $T_3$ <sup>3</sup>.

La captación de las hormonas tiroideas por los tejidos, es llevada a cabo por proteínas transportadoras específicas. Ambas,  $T_4$  y  $T_3$ , entran en las células diana a través de transportadores específicos de membrana, entre ellos los transportadores monocarboxilados 8 y 10 (MCT8 y MCT10) y el OATP1c<sup>4</sup>. El mejor estudiado ha sido el transportador monocarboxilado MCT8, habiéndose descrito mutaciones inactivantes en el gen 8 localizado en el cromosoma X de esta proteína que causan el síndrome de Allan-Herndon-Dudley, con concentraciones elevadas de las HT y anomalías neurológicas, además de trastornos en la audición<sup>5</sup>.

### Receptores para las HT

Una vez en el interior celular, la deiodinasa D2 convierte la  $T_4$  a  $T_3$  y la deiodinasa D3 inactiva tanto a  $T_3$  como a  $T_4$ , convirtiéndolas en  $T_2$  y  $T_3$  reversas. La  $T_3$  entra en el núcleo donde se encuentran 3 tipos de receptores de hormonas tiroideas (TR):  $TR\alpha 1$ ,  $TR\beta 1$  y  $TR\beta 2$ , a los que se une formando un heterodímero con el receptor X retinoide (RXR), que se une a su vez a la secuencia de ADN denominada "elemento de respuesta a HT" (TRE) del gen diana de  $T_3$ , controlando su expresión<sup>1</sup>.

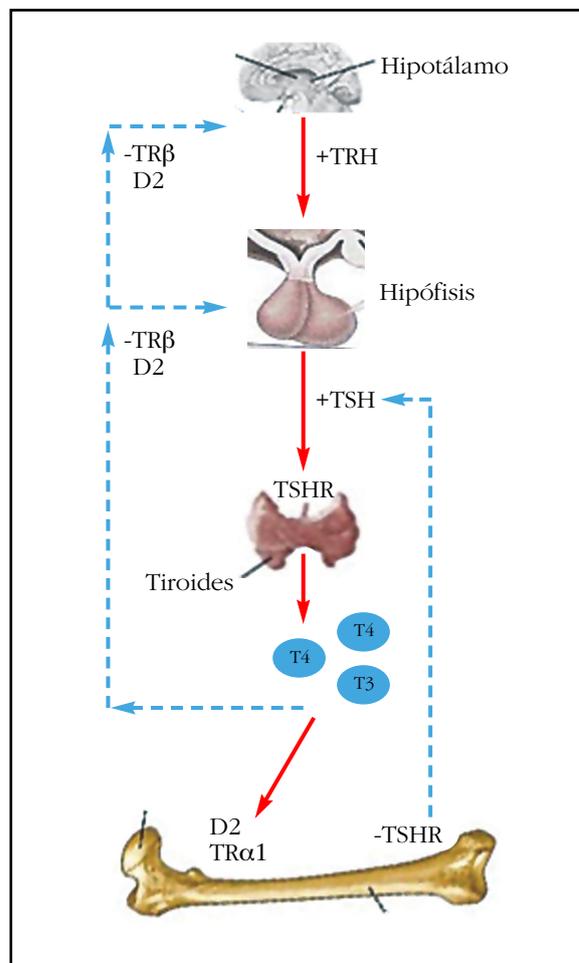
Estos tres receptores funcionales para las HT ( $TR\alpha 1$ ,  $TR\beta 1$  y  $TR\beta 2$ ) son codificados por los genes  $THR\alpha$  y  $THR\beta$ , que regulan su expresión y las respuestas transcripcionales a los TR. En el hueso se ha descrito la expresión de  $TR\alpha 1$  y  $TR\beta 1$ , estando la primera en concentraciones predominantes de 10:1. Se considera, por tanto, que  $TR\alpha$  es el mediador fundamental de la acción de la  $T_3$  sobre el hueso<sup>6</sup>.

### HT, TSH y desarrollo del hueso

El eutiroidismo es imprescindible para el desarrollo normal del esqueleto. Este se lleva a cabo a través del proceso de osificación intramembranosa (diferenciación de progenitores mesenquimales a células formadoras de osteoblastos) y osificación endocondral, a través de la cual los huesos largos forman un molde de cartílago. Los condrocitos se forman a partir de los precursores mesenquimales para formar este molde de cartílago; en el centro primario de osificación de este se produce la mineralización progresiva. La invasión vascular y emigración de osteoblastos transforman a esta zona en hueso trabecular; los precursores localizados en el mesénquima más periférico en el pericondrio se diferencian a osteoblastos y forman hueso cortical. Esta proliferación y crecimiento longitudinal continúa hasta la madurez<sup>1-3</sup>.

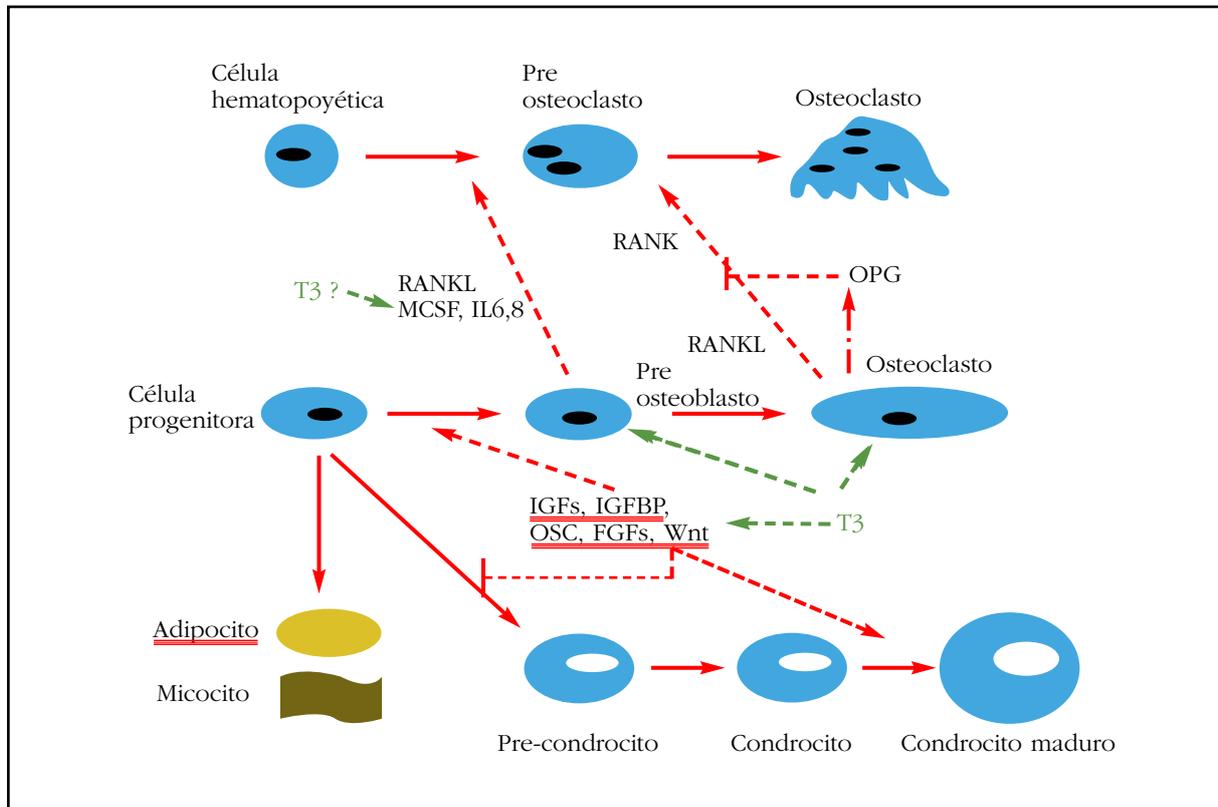
Tanto el receptor  $TR\alpha 1$  como el  $TR\beta 1$  se expresan en los condrocitos de las placas de crecimiento, lo que sugiere son dianas para la acción de la  $T_3$ . La proliferación de los condrocitos y su diferenciación es controlada por *indian hedgehog*, PTHrp, BMP-R1A, IGF1, Wnt, y FGFs. Los tres primeros por un *feedback* negativo que induce el crecimiento de la placa e inhibe su diferenciación controlando su crecimiento lineal. Las HT intervienen en esta regulación, sensible a la disponibilidad de  $T_3$ , que estimula la expresión de genes para la síntesis de matriz del cartílago y su mineralización posterior.

Figura 1. Las hormonas tiroideas circulantes se encuentran bajo el control del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La TRH estimula la liberación de TSH de la hipófisis anterior, que a su vez estimula la síntesis y secreción de  $T_4$  y  $T_3$ , que se unen y activan al TR, resultando en una inhibición retroactiva de la producción TRH y de la secreción de TSH. D2 convierte la  $T_4$  en  $T_3$  en los órganos periféricos, contribuyendo significativamente al depósito circulante de  $T_3$ .



En los osteoclastos no se ha podido establecer que la  $T_3$  tenga efectos a través de los receptores funcionales expresados en estas células, siendo posible que sean indirectos mediado a través de los osteoblastos. En los estados de exceso de HT se detecta un incremento del número y la actividad de los osteoclastos, así como pérdida ósea. La  $T_3$  también estimula la diferenciación de los osteoblastos, la síntesis y mineralización de la matriz ósea; estos efectos los lleva a cabo a través de la regulación de enzimas del procolágeno, incluyendo la fosfatasa alcalina ósea, y de las metalo-proteinasas 9 y 13<sup>7</sup>. No está dilucidado aún si estos efectos están mediados a través de la vía ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa B$  (RANKL)<sup>8</sup>, aunque estudios con cultivos celulares de osteoblastos o precursores, demuestran que la  $T_3$  aumenta la expresión de RANKL y de interleucinas 6 y 8<sup>9</sup>.

Figura 2. La  $T_3$  actuaría indirectamente sobre el osteoclasto por una acción mediada por el osteoblasto, posiblemente induciendo la liberación de RANKL y de interleukinas 6 y 8, y de PGE2, en etapas tempranas sobre precursores o favoreciendo la diferenciación del preosteoclasto. La  $T_3$  actuaría favoreciendo la diferenciación del osteoblasto y las fase de la mineralización de la matriz. Es posible que la inducción de la transcripción de IGF-1 y sus proteínas transportadoras, y de otros factores estimule la proliferación y diferenciación del osteoblasto. Sobre el condrocito, la disponibilidad de  $TR\alpha_1$  y  $TR\beta_1$  en este linaje celular, permite que la  $T_3$  estimule su maduración y por tanto el proceso de osificación endocondral. (Modificada de Wojcika y cols.<sup>4</sup>)



Es posible que la acción de la  $T_3$  en los osteoblastos sea mediada por la expresión de osteoprotegerina, que actuaría inhibiendo al RANKL, que a su vez estimula la osteoclastogénesis. Lo que sí se ha demostrado es que la  $T_3$  induce la transcripción de IGF1, al mismo tiempo que estimula sus proteínas transportadoras IGF1BP-2 y IGFBP-4, lo que, junto a la mayor actividad de la fosfatasa alcalina (y, por tanto, mejor calidad de mineralización) y los otros efectos ya descritos, se comporta como estimulador de la actividad osteoblástica a diferentes niveles<sup>1</sup>. El eje TSH-tiroides es necesario para este desarrollo esquelético normal; la TSH tiene un efecto directo sobre el hueso, como lo demuestran los estudios *in vitro* en los que se comporta como un inhibidor directo del remodelado óseo, a través de actuar sobre la TSHR expresada en los osteoblastos y osteoclastos. En relación a la fase de desarrollo del esqueleto, las alteraciones de la TSH están implicadas en tres enfermedades: 1) en el hipotiroidismo congénito y adquirido que puede causar disminución del remodelado óseo y mayor riesgo de fracturas; 2) en el hipertiroidismo, con acciones contrarias al anterior, mayor remodelado, pero también mayor riesgo de fracturas; y 3) en la craneosinostosis con cierre prematuro de las suturas craneales, osteoporosis y fracturas. Sin embargo, dado que existen niveles circulantes de HT en esas enfermedades, sus

efectos no pueden separarse de la acción de la TSH sobre el hueso; la descripción de que la deficiencia aislada de TSH, con una mutación que afecta a la subunidad beta TSH, se caracteriza por un fenotipo con metacarpianos y metatarsianos acortados, pero con respuesta normal de la densidad mineral ósea (DMO) tras tratamiento con HT en ausencia de TSH, ha llevado a sugerir que el papel predominante sobre el desarrollo óseo corresponde a la  $T_3$ .

Recientemente se ha descrito una mutación heterocigótica en el gen  $THR\alpha$  en una niña de 6 años, que a pesar de tener HT en el límite bajo o normal y TSH normal, tenía retraso del crecimiento y afectación histológica ósea similar al hipotiroidismo, lo que implica un papel importante para estos receptores  $TR\alpha$  en el desarrollo óseo humano<sup>10</sup>.

En los adultos, el hipotiroidismo se caracteriza por disminución del remodelado óseo con menor resorción osteoclástica y menor formación ósea. Esto implica una mayor duración del ciclo de remodelado óseo, con incremento del periodo secundario de mineralización. Lo que podría traducirse en un mayor riesgo de fracturas en estos individuos. En cambio, en el hipertiroidismo del adulto, hay un elevado remodelado óseo con osteoporosis caracterizado por incremento de la resorción ósea neta. También hay más fracturas y menor densidad mineral ósea.

### **HT y TSH en relación con la densidad mineral ósea y fracturas en población normal**

Existen estudios prospectivos en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas que valoran el efecto de los niveles de TSH y HT sobre la DMO en población normal. Kim y cols. estudiaron la relación entre la  $T_3$  y la TSH circulantes y su efecto sobre la masa ósea en sujetos sanos<sup>11</sup>. En una población de 37.431 adultos realizaron medición de la DMO y test de función tiroidea, excluyendo enfermedades que puedan afectar estos parámetros. Niveles bajos de TSH y elevados de  $T_3$  se asociaron con valores menores de DMO en todos los sitios esqueléticos, y confirman un efecto protector de la TSH en la pérdida ósea independiente del efecto de la  $T_3$ . El impacto negativo de la  $T_3$  sobre la DMO podría ser compensado por un aumento de la TSH solamente en aquellos que tenían los niveles de  $T_3$  en el rango normal-alto.

Los estudios en relación con el riesgo de fracturas y la pérdida ósea y los niveles de TSH han sido conflictivos. Niveles de TSH en el rango bajo-normal se asociaron con fracturas de cadera en mujeres ancianas<sup>12</sup>; mientras, en la misma línea, un estudio realizado en mujeres postmenopáusicas más jóvenes mostró que los niveles por encima del rango normal se asociaron a una disminución del 35% del riesgo de fracturas no vertebrales<sup>13</sup>. Finalmente, un meta-análisis realizado con 70.298 participantes describe un riesgo de fracturas de cadera de 1,61 (IC 95%: 1,21-1,15) y para otras fracturas de 1,98 (IC 95%: 1,41-2,78) en pacientes con hipertiroidismo subclínico con niveles de TSH  $<0,10$  mUI/L<sup>14</sup>.

El antecedente de hipertiroidismo parece ser un factor de riesgo. En el estudio SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*) realizado en 192 mujeres de edad avanzada con un seguimiento de 4,1 años, la mayor incidencia de fractura osteoporótica se registro en las pacientes que tenían antecedentes de fracturas y/o de hipertiroidismo<sup>15</sup>. En este estudio no se encontró evidencia para relacionar los niveles bajos de TSH con baja DMO. Los autores concluyeron que el hipertiroidismo puede o no reducir la masa ósea, pero que en su estudio la disminución de la DMO no fue responsable de la fuerte asociación entre hipertiroidismo previo y el riesgo de fractura de cadera.

### **HT y TSH: relación con la densidad mineral ósea y fracturas en mujeres con disfunción tiroidea**

El hipertiroidismo clínico es reconocido como un factor de riesgo para la pérdida ósea, promoviendo el recambio óseo y la perforación trabecular. En relación al hipertiroidismo endógeno (Enfermedad de Graves, bocio tóxico multilocular), los datos señalan que también puede aumentar el riesgo de fracturas en general y/o de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas. El estudio prospectivo de Bauer y cols.<sup>16</sup> muestra que las mujeres hipertiroides con niveles de TSH  $<0,1$  mUI/L, comparadas con las controles eutiroideas, tenían un riesgo tres veces mayor de fractura de cadera (OR: 3,6; IC 95%: 1,0-12,9) y cuatro veces de fractura vertebral (OR: 4,5; IC 95%: 1,3-15,6).

En un estudio realizado por Baqi y cols. en mujeres premenopáusicas en tratamiento con levotiroxina oral ( $LT_4$ ), se observó que existía una correlación significativa entre la DMO a nivel de columna lumbar (CL) y cadera y los niveles de TSH, así como una correlación negativa entre niveles de TSH y los marcadores osteocalcina y telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)<sup>17</sup>. Los resultados eran más favorables en cuanto a DMO y niveles de marcadores de remodelado óseo (MRO) en las pacientes con TSH  $>0,3$  mUI/L que en aquellas con valores  $<0,3$  mUI/L.

Sin embargo, a nivel del hipertiroidismo subclínico (TSH suprimida con hormonas tiroideas en rango normal), los efectos de las HT sobre el hueso son más controvertidos. Un estudio prospectivo realizado en 2.004 pacientes con hipertiroidismo subclínico, refirió un aumento de fractura del 1,25 veces en estos, similar al aumento del 1,9 del riesgo para fracturas encontrado en pacientes tratados con  $T_4$ <sup>18,19</sup>. Sin embargo, un estudio reciente de Garin y cols., realizado en 4.936 sujetos de más de 65 años seguidos durante 12 años, no encontró relación entre el riesgo de fractura de cadera y el hipertiroidismo subclínico<sup>20</sup>.

Dos meta-análisis de estudios realizados en postmenopáusicas con hipertiroidismo subclínico por sustitución exógena han encontrado disminución de la DMO con una pérdida anual de 0,91% de masa ósea<sup>21,22</sup>. El meta-análisis de Wirth y cols., que incluye solo 5 estudios de los publicados con elevado índice de calidad, concluye que el hipertiroidismo subclínico puede asociarse con un riesgo de 2,16 (IC 95%: 0,87-5,37) para las fracturas de cadera y de 1,43 (IC 95%: 0,73-2,78) para las fracturas no vertebrales<sup>23</sup>.

La mayoría de los estudios realizados en mujeres postmenopáusicas muestran una asociación entre los niveles en rango alto-normal de HT y menores valores de DMO, con incremento del riesgo de fractura no vertebral. Kim y cols.<sup>24</sup> estudiaron los resultados de DMO en un grupo de 959 mujeres con hipertiroidismo subclínico (TSH  $<0,5$  mUI/L) vs. un grupo con TSH  $>0,5$  mUI/L. Las mujeres con valores de TSH en el límite normal-bajo mantuvieron menores valores de DMO en columna y cuello femoral que aquellas con TSH en el límite normal-alto. Estas primeras también tuvieron un riesgo aumentado 2,2 veces de osteoporosis. De forma similar, Morris y cols.<sup>25</sup>, en una muestra de 581 mujeres sanas americanas, describen un riesgo mayor de osteoporosis en las mujeres con valores de TSH en límite normal-bajo (0,39-1,8 mUI/L) con respecto a aquellas con TSH en límite normal-alto (1,8-4,5 mUI/L) (OR: 3,4 [IC 95%: 1,3-9,2] y 2,2 [IC 95%: 1,2-3,8], respectivamente).

En resumen, los datos publicados indican que para demostrar una clara causalidad son necesarios ensayos randomizados y controlados con importante número de pacientes, y evaluar si la normalización de los niveles de TSH en el hipertiroidismo subclínico se asocia al riesgo de fractura. Los datos apuntan a que el hipertiroidismo subclínico se asocia a un mayor riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales, pero deben ser analizados otros factores y realizarse estudios de mayor calidad.

En el hipotiroidismo clínico se produce disminución de la formación ósea que suele exceder a la disminución de la resorción, según confirman los datos de histomorfometría. En general, se ha descrito la existencia de una DMO normal, contrastando con un incremento de 2 a 3 veces la frecuencia de fracturas, particularmente de antebrazo en algunas series. En mujeres postmenopáusicas con hipotiroidismo subclínico, también se ha descrito un riesgo similar de fracturas, en especial las que tienen origen autoinmune<sup>26</sup>.

### HT y microarquitectura trabecular ósea

Se ha venido comentando sobre la posibilidad de que la calidad ósea, determinada por la microestructura trabecular, podría también estar influenciada por el estado tiroideo. En este sentido, Basset y cols. han demostrado adelgazamiento y disminución de la conectividad trabecular en un modelo de ratón con tirotoxicosis<sup>27</sup>.

Más recientemente, Hwangbo y cols. han estudiado 1.376 sujetos eutiroideos (648 postmenopáusicas) en los que determinan HT, T<sub>4</sub> libre y el *trabecular bone score* (TBS)<sup>28</sup>. El TBS es la técnica por la que, a partir del escaneo de la DXA lumbar, establece niveles texturales de grises como índices indirectos de microarquitectura. Concluyen que los niveles elevados de T<sub>4</sub> libre se asociaron con deterioro de la microarquitectura trabecular, mientras que los niveles de TSH no se asociaron con el TBS lumbar. Esto apoyaría los resultados descritos en ratones resistentes a las HT, en lo que se ha demostrado que las HT elevadas, más que la TSH predominan en la regulación del estado óseo.

### Criterios para la supresión de TSH en el cáncer diferenciado de tiroides

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina más frecuente (supone el 1% de todos los cánceres). El 85-90% de los cánceres de tiroides son CDT, que incluye dos variantes, el carcinoma papilar (el más frecuente) y el folicular. Su incidencia ha ido aumentando en los últimos 10 años, pero su mortalidad sigue siendo la misma<sup>29</sup>. Este aumento se debe en gran parte al incremento y mejoría de resolución de las pruebas diagnósticas, con mayor detección de microcarcinoma incidentales.

El tratamiento indicado en el CDT incluye la tiroidectomía total completada con dosis ablativa de yodo radioactivo. Posteriormente, en base al riesgo de recidiva, se administra una dosis de levotiroxina oral sustitutiva (pacientes de muy bajo riesgo) o supresora. La dosis supresora tiene como objetivo inducir una hipertiroxinemia con supresión hipofisaria de la TSH que podría ser estímulo potencial de restos tumorales. La dosis supresora inicial de levotiroxina se calcula a razón de 1,8-2,2 µg/kg/día que se modifica según los controles sucesivos. En función de la supresión obtenida durante el tratamiento hormonal, la Asociación Americana de Tiroides (ATA) ha establecido los siguientes grupos de riesgo en el tratamiento con levotiroxina: 1) Grupo de bajo ries-

go >0,5 mUI/L; 2) Grupo de riesgo intermedio: 0,1-0,5 mUI/L y; 3) Grupo de riesgo alto: <0,1 mUI/L. Los pacientes con tratamiento exógeno (por CDT) así como los que tienen hipertiroidismo endógeno, son sometidos a períodos prolongados del efecto de las hormonas tiroideas sobre el hueso. En la actualidad se van conociendo muchos de los aspectos relacionados con la pérdida ósea que esta terapia puede ocasionar, ya sea directamente o bien por la supresión del eje hipófisis-tiroides.

### Supresión de la TSH en el carcinoma tiroideo. Pérdida ósea y relación con el riesgo de recidiva

El tratamiento con levotiroxina en el CDT se basa en dar dosis que supriman los niveles de TSH séricos por debajo del rango normal, ocasionando un estado similar al de un hipertiroidismo subclínico. Ya hemos señalado cómo la TSH se comporta como un estímulo para la proliferación de las células tiroideas, además de para la captación de radioyodo y la producción de tiroglobulina, por lo que la supresión persigue remover este efecto y evitar una recidiva. Se han descrito receptores de TSH en las membranas de las células tumorales del CDT, cuyas concentraciones son afectadas por la reducción de TSH por la terapia con levotiroxina<sup>30</sup>. También hay estudios epidemiológicos observacionales en los que se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles elevados de TSH sérica y el riesgo de malignidad en nódulos o en estadios más avanzados del CDT (Tabla 1). Finalmente, McGriff y cols., en un meta-análisis que incluyó a 4.174 pacientes con CDT, demostraron una disminución del riesgo de progresión tumoral en los pacientes con tratamiento supresor con levotiroxina (RR=0,73; IC 95%: 0,6-0,88; p<0,05)<sup>31</sup>.

Aunque no existe un consenso generalizado, acerca de los niveles óptimos de TSH para disminuir las recidivas y al tiempo minimizar los efectos adversos del hipertiroidismo subclínico, recientemente la Asociación Americana de Tiroides (ATA) definió el impacto de la supresión de TSH en pacientes con CDT caracterizados por bajo, intermedio y elevado riesgo de recidivas teniendo en cuenta diversos factores clínicos<sup>32</sup>.

Hay que señalar que, anteriormente, Biondi y Cooper, en una revisión, concluían que la supresión agresiva de TSH es importante en los pacientes con CDT y elevado riesgo, y es mucho menos crítica en los otros grupos<sup>33</sup>. Basados en estos criterios, recientemente Wang y cols., han estudiado 306 pacientes no suprimidos y 465 pacientes suprimidos con CDT clasificados de riesgo bajo o intermedio, y que presentaron al cabo de 6 años de seguimiento tasas similares de recidiva<sup>34</sup>. Sin embargo, los pacientes con supresión de TSH <0,4 mUI/L tuvieron mayor incidencia de osteoporosis y fibrilación auricular comparados con los no suprimidos (HR 2,1; p=0,05), significando que el tratamiento prolongado con levotiroxina con efecto supresor aumenta el riesgo de osteoporosis postoperatoria en pacientes con CDT de bajo y moderado riesgo, de acuerdo con la clasificación de la ATA.

Tabla 1. Objetivos de TSH para el tratamiento prolongado con hormona tiroidea en el carcinoma diferenciado de tiroides. De acuerdo a Haugen BR y cols.<sup>32</sup>

Objetivos de TSH para tratamiento prolongado con hormona tiroidea				
Riesgo de supresión de TSH	Excelente	Indeterminada	Bioquímica incompleta**	Estructural incompleta
No conocido				
Menopausia	No supresión. TSH objetivo 0,5-2,0 mUI/L	Supresión leve. TSH objetivo 0,1-0,5 mUI/L		Supresión moderada o completa TSH <0,1 mUI/L
Taquicardia				
Osteopenia				
Edad >60				
Osteoporosis				
Fibrilación auricular				

\*0,5 mUI/L representa el límite más bajo de referencia del método de determinación de TSH que puede variar entre 0,3-0,5 mUI/L dependiendo del método.

\*\*El objetivo de TSH para pacientes con respuesta bioquímica incompleta puede variar dependiendo del riesgo ATA inicial, niveles de Tg, tendencia de la Tg en el tiempo y riesgo de supresión.

Se puede concluir que la dosis óptima de mantenimiento de TSH en pacientes con CDT de bajo o intermedio riesgo de recidiva aún no ha sido bien establecida. Los estudios sugieren que un nivel de 0,9-1,0 mUI/L podría ser el valor óptimo de supresión para los CDT de bajo e intermedio riesgo, con el fin, además, de reducir el desarrollo de osteoporosis y complicaciones cardiológicas a largo plazo, sin aumentar el riesgo de recidiva. Es posible, por tanto, que la supresión de TSH sea un predictor independiente del daño óseo que, además, no parece disminuir las recidivas en estos pacientes de bajo e intermedio riesgo.

#### Impacto de la supresión de TSH: efectos adversos y calidad de vida

La prescripción de hormonas tiroideas es amplia, llegando a casi el 5,1% de la población adulta. Se trata en general de una medicación bien tolerada y escasos efectos secundarios inmediatos. En los últimos años se están realizando publicaciones en relación a si a largo plazo la terapia con levotiroxina aumenta la incidencia de fractura. La evidencia actual no es definitiva, aunque Turner y cols. demostraron un aumento de fracturas en pacientes de edad avanzada (>70 años) tratados durante periodos largos con tiroxina<sup>35</sup>. Los mecanismos por los cuales la tiroxina induciría estas fracturas son desconocidos, pero se ha sugerido que sería a través de la disminución la densidad mineral ósea, lo que tendría lugar por la inducción de un hipertiroidismo subclínico, o bien que niveles normales-elevados lo provoquen. La mayor frecuencia de caídas por arritmias favorecidas por este aumento de las hormonas tiroideas sería otra de la causas.

Los principales efectos adversos de la supresión de TSH afectan al sistema cardiovascular, al metabolismo óseo y a la calidad de vida (Tabla 2). En el hipertiroidismo clínico, la incidencia de fibrilación auricular, infarto de miocardio y mortalidad se incrementan notablemente en las personas mayores<sup>36</sup>. Se conoce que la fibrilación auricular puede triplicarse en el curso de 10 años de tratamiento (TSH <0,1 mUI/L) en los mayores de 65 años, sujetos eutiroideos (TSH en el límite de la normalidad). En el hipertiroidismo subclínico del CDT, en los pacientes tratados con levotiroxina, el riesgo de fibrilación auricular puede llegar al 10,3% (17,5% en los >60 años), de acuerdo con un estudio realizado en un registro poblacional de medio millón de habitantes en Dinamarca<sup>37</sup>. Finalmente, la mortalidad global también se ha descrito incrementada (OR: 1,20; IC 95%: 1,06-1,36) en situaciones de hipertiroidismo en pacientes con TSH <0,03 mUI/L, comparada con la de aquellos con valores que oscilaban entre 0,04 y 0,4 mUI/L<sup>38</sup>.

El aumento de hormonas tiroideas puede ocasionar alteraciones emocionales (nerviosismo, ansiedad), trastorno del humor (depresión, trastornos del sueño, astenia) y diversas alteraciones cognitivas, que pueden influir en la calidad de vida del paciente. Samuel y cols. describen mayor ítems de fatiga y depresión en las pacientes tratadas con dosis supresores de levotiroxina<sup>39</sup>. Jarcas y cols. refirieron alteraciones cognitivas en 31 pacientes con CDT y tratamiento supresor con hormonas tiroideas<sup>40</sup>. Frente a estos, Moon y cols. han señalado que las funciones cognitivas estudiadas en un grupo de 50 pacientes con CDT mayores de 65 años, guardaban correlación positiva con la mayor elevación de T<sub>4</sub> sérica de estos pacientes en relación a los controles<sup>41</sup>.

Tabla 2. Relación de estudios longitudinales sobre el efecto de la supresión de la TSH con levotiroxina sobre la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de tiroides

Autores/año	Pre-menopáusicas con cáncer de tiroides	Post-menopáusicas con cáncer de tiroides	% pacientes con supresión de TSH	Duración media del seguimiento con DXA	Duración media del tratamiento con HT	Efecto sobre la DMO
Pioli G y cols. 1992 <sup>56</sup>	14	-	100%	1-3 años	1-3 años	Disminución DMO-L
Muller CG y cols. 1995 <sup>57</sup>	15	10	40%	1,5 años	10 años	No disminuciones en DMO-L, DMO-CF
Fujiyama K y cols. 1995 <sup>59</sup>	-	24	50%	1 año	11-15 años	No disminuciones en DMO-L, DMO-RD
Kung AWC y cols. 1996 <sup>60</sup>	-	15	100%	2 años	11,3±6 años	Disminuciones DMO-L, DMO-CT, DMO-CF, DMO triángulo Ward
Guo CY y cols. 1997 <sup>61</sup>	-	23	100%	2 años	NE	No disminuciones en DMO-L, DMO-CF y DMO-CT
Jódar E y cols. 1998 <sup>55</sup>	14	13	50%	2,3 años	5,7 años	No disminuciones en DMO-L, DMO-CF y mínima reducción DMO-RD
Sijanovic S y cols. 2001 <sup>62</sup>	19	-	100%	4 años	9 años	No disminuciones en DMO-L, DMO-CF y mínima reducción DMO-RD
Sugitani I y cols. 2001 <sup>63</sup>	-	120	100%	5 años	NE	Disminución DMO-L solo en pacientes >50 años
Karner y cols. 2005 <sup>64</sup>	19	-	100%	1 año	9,4±6 años	No disminuciones en DMO-L, DMO-CF ni en la DMO-RD Schneider R y cols. 2012 <sup>65</sup>
Kim MK y cols. 2015 <sup>66</sup>	49	44	NE	1 año	2 meses-1 año	Disminución DMO L, DMO-CF y DM-CT en postmenopáusicas
Kim CW y cols. 2015 <sup>67</sup>	24	100	100%	1-1,5 años	NE	No disminuciones de DMO-L y CF

DMO L: densidad mineral ósea lumbar; DMO CT: densidad mineral ósea cadera total; DMO T: densidad mineral ósea lumbar trocánterea; BMD RD: densidad mineral ósea radio ultradistal; DMO CT: cuerpo total; NE: no especificado; -: no tienen pacientes en ese grupo.

Un estudio observacional de Flynn y cols. ha estudiado los efectos sobre el sistema cardiovascular y las fracturas en una población de 17.684 sujetos en tratamiento prolongado con T<sub>4</sub><sup>38</sup>. Encontraron que los pacientes con TSH elevada (>4 mUI/L) o suprimida (<0,03 mUI/L) tenían un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, con una HR=1,95 (IC 95%: 1,73-2,21), para las arritmias de 1,80 (IC 95%: 1,33-2,44) y para las fracturas de 1,83 (IC 95%: 1,41-2,37), mientras que los que tenían una TSH baja pero no suprimida (0,04-0,4 mUI/L) no presentaron aumento de riesgo en ninguno de esos objetivos. Estos autores concluyen que podría ser seguro para los pacientes que ingieren T<sub>4</sub> mantener una TSH baja pero no suprimida.

### Hormonas tiroideas, supresión de TSH y cáncer diferenciado tiroideo

El hipertiroidismo clínico es un reconocido factor de riesgo para la pérdida ósea, promoviendo el remodelado óseo, la perforación trabecular y el aumento del riesgo para las fracturas. A nivel de hipertiroidismo subclínico (TSH suprimida con HT en rango normal) los efectos de las HT sobre el hueso son más controvertidos. Los estudios experimentales y datos clínicos han demostrado que la proliferación de las células tiroideas es TSH dependiente<sup>42</sup>. La puesta en marcha del tratamiento con supresión de la TSH provoca una situación de hipertiroidismo subclínico. Baliran y cols.<sup>43</sup> han demostrado que el exceso de HT y los niveles bajos de TSH estimulan la resorción ósea. Esto

debe tenerse en cuenta, dado en general el buen pronóstico de estos enfermos, lo que podría conllevar a la aparición de fracturas en periodos prolongados de terapia supresora. En general los trabajos describen tratamientos más agresivos para la supresión de TSH en pacientes con elevado riesgo de la enfermedad o recidivas tumorales, mientras que una supresión menos agresiva parece recomendable en los pacientes con bajo riesgo. Además, hay que tener en cuenta que, en los últimos años, el aumento de la prevalencia de microcarcinomas papilares con buena supervivencia obliga a modificar estos criterios de supresión. El mantenimiento de cifras de TSH en rango normal puede ser aconsejable para el tratamiento a largo plazo en pacientes con CDT de edad avanzada y libres de recidivas.

### **Tratamiento supresor con HT en cáncer diferenciado de tiroides y hueso. Estudios longitudinales vs. transversales**

Hasta la fecha se ha publicado un gran número de estudios transversales sobre el efecto de la terapia supresora con HT en el CDT, tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas. En premenopáusicas hay tres estudios que encuentran una disminución de la DMO en algunas de las zonas estudiadas<sup>44-46</sup>. Frente a ellos, hay tres veces más estudios que no encuentran ningún efecto deletéreo de la supresión de TSH sobre el hueso en estas pacientes<sup>47</sup>.

En las pacientes postmenopáusicas con CDT, hay más disparidad de resultados: unos señalan disminución de la DMO lumbar y de cuello, y en algunos también hay pérdida ósea en radio<sup>46,48,49</sup>, frente a una gran mayoría que registran cambios en la DMO con tratamiento supresor<sup>50-53</sup>. Es posible que la heterogeneidad de los pacientes con cáncer de tiroides seleccionados para los estudios, los diferentes niveles de supresión de TSH y las diferentes técnicas utilizadas para las determinaciones hormonales y la densidad mineral ósea, puedan influir en las notables diferencias de estos resultados.

Por las razones anteriormente expresadas, pensamos que tiene mayor valor el estudio del seguimiento de la masa ósea en estos pacientes con CDT, descartando los estudios transversales, que reflejan una situación puntual. Comparados con los estudios longitudinales, los análisis transversales son más susceptibles a error de muestra y otros sesgos<sup>54</sup>. El objetivo ha sido reseñar las publicaciones con criterio prospectivo, las posibles pérdidas óseas en las diferentes zonas estudiadas con densitometría ósea, con tiempo de tratamiento y de seguimiento detallado, y asimismo los criterios y tiempos de supresión de TSH de estos pacientes. Siguiendo estos objetivos hemos encontrado en PubMed 11 publicaciones, con seguimiento longitudinal, incluyendo una de nuestro grupo<sup>55</sup>, que a continuación vamos a analizar (Tabla 2).

El primer ensayo longitudinal publicado fue el de Pioli y cols.<sup>56</sup>, que estudiaron a 14 pacientes premenopáusicas (edad  $43\pm 6,8$  años) con CDT

intervenido, con densitometrías cada seis meses y durante un seguimiento con levotiroxina que alcanzaba los 3 años. Aunque diez de estas pacientes fueron sometidas a tiroidectomía casi total y 5 a subtotal, las pautas de HT y de supresión fueron similares, llegando a la supresión a los 4 meses, que se mantuvo durante el estudio. Los autores señalaron pérdida ósea a nivel de columna vertebral de  $2,6\pm 1,9\%$  anual, vs. el  $0,2\pm 1\%$  que hallan en el grupo control de 15 normales. Paradójicamente, si esta pérdida se continuara por espacio de diez años, sería del 26% en exceso respecto a los controles, hecho que no se ha repetido en ningún otro estudio. La densidad ósea radial fue normal. Es posible que en estos resultados incida la gran variedad interindividual de los parámetros óseos que refieren, al igual que el haber utilizado dos técnicas diferentes, como son la SPA (*single photon absorptiometry*) y la DXA.

El segundo estudio longitudinal reseñado es el de Muller y cols.<sup>57</sup>. Estudiaron a 15 mujeres premenopáusicas y a 10 postmenopáusicas en tratamiento supresor con T<sub>4</sub> por un espacio variable de 1,5 años. De este grupo terminaron con 24 pacientes con CDT, reevaluadas con DXA con un intervalo de seguimiento de  $1,5\pm 0,5$  años. Seleccionaron 15 sujetos controles pareados en sexo, estado menopáusico, edad y BMI. Concluyeron que la supresión de TSH se acompañó de reducciones no significativas (2-5%) de la DMO lumbar y de la DMO de cuello femoral, sin haber fracturas incidentes. La disminución de DMO encontrada, es inferior a la clásica descrita por Mazess, en la que el aumento del riesgo de fractura vertebral aumenta 1,5-2 veces por cada desviación estándar (DS) que disminuye la DMO<sup>58</sup>, lo que intuye no efecto a este nivel.

En la serie de Fujiyama y cols.<sup>59</sup> se describieron 24 pacientes postmenopáusicas, repartidas en dos grupos, con y sin dosis supresoras de TSH, teniendo 12 pacientes con CDT cada uno. Ambos grupos tenían una tasa de pérdida ósea similar:  $-0,849\pm 0,605$  en las suprimidas, y  $-0,669\pm 0,659$  en las no suprimidas. Por otro lado, los valores de Z-score de DMO lumbar y de cuerpo total fueron similares a los referidos para las controles sanas.

En 1996, Kung y cols.<sup>60</sup> detallaron un estudio en mujeres postmenopáusicas operadas por CDT y que distribuyeron en tres subgrupos con 15 pacientes en cada uno: el primero, en tratamiento con calcitonina; el segundo, con calcio solo; y el grupo tercero, con placebo sin ningún tratamiento, que es el grupo que incluimos en esta revisión. Las pacientes de este tercer grupo son seguidas por espacio de dos años, después de la administración de levotiroxina y supresión efectiva de TSH ( $<0,03$  mUI/L) postoperatoria por aproximadamente 9 años. Encuentran una pérdida ósea significativamente superior a nivel lumbar, cadera total, trocánter y triángulo de Ward (5,0%, 6%, 4,7%, 8,8%, respectivamente;  $p<0,05$ ). Sin embargo, al no encontrar fracturas, pensaron que la importancia clínica de esta disminución ósea debía ser cuestionada.

Guo y cols.<sup>61</sup> realizaron un estudio prospectivo en 23 mujeres postmenopáusicas con CDT intervenido y con supresión de TSH posterior, seguidas por 2 años con densitometría ósea y marcadores óseos. Los niveles de TSH séricas se midieron cada 6-12 meses para controlar la supresión de TSH. Los niveles de TSH se correlacionaron con los marcadores óseos (osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea y NTX). Este grupo de mujeres postmenopáusicas fue comparado con otros dos grupos control (con y sin niveles de TSH suprimidos) que tenían hipotiroidismo primario o tiroiditis de Hashimoto (n=41). Encontraron que las pacientes control tenían un incremento de DMO lumbar y de cuello femoral y una disminución de los marcadores óseos, mientras que las pacientes con CDT tuvieron disminución de los marcadores óseos sin modificación de la DMO. Sus resultados abonan que en las mujeres postmenopáusicas en tratamiento con T<sub>4</sub> el remodelado óseo guarda relación con el grado de supresión de TSH, y que la disminución de la dosis de T<sub>4</sub> en las que tienen la TSH suprimida puede inducir una disminución del remodelado óseo.

En nuestra experiencia<sup>55</sup>, estudiamos a 14 mujeres premenopáusicas y 13 postmenopáusicas con CDT y supresión de TSH seguidas en nuestro Servicio desde su tiroidectomía total con densitometría dual fotónica repetida por espacio de dos años. El 50% de nuestras pacientes mostraron una TSH por debajo de 0,1 mUI/L. La dosis de LT<sub>4</sub> mostró un valor predictivo positivo en cada sitio óseo estudiado lo que escasamente había sido descrito. Ninguno de los parámetros óseos y minerales estudiados se correlacionaron con la masa ósea, excepto la fosfatasa alcalina a nivel de triángulo de Ward y radio ultradistal. Esto es consistente con los valores de DMO y de remodelado óseo normales encontrados en estos pacientes con tratamientos supresivos prolongados. Las pacientes suprimidas mostraron una pequeña reducción de la DMO en 1/3 distal de radio (*Z-score* = -0,77±0,98; IC 95: -1,11; -0,44), sin existir diferencias entre las pre y postmenopáusicas.

El estudio con mayor duración de seguimiento es el de Sijanovic y cols.<sup>62</sup>. Estos autores estudiaron a 19 premenopáusicas con CDT intervenido (edad media 39±8 años) sometidas a tratamiento supresivo con T<sub>4</sub> por una media de 9,4 años. El estudio prospectivo con densitometría ósea se realizó en 4 años. Señalaron que al cabo de un año no había pérdida ósea significativa en ninguna región del esqueleto, y, sin embargo, después de realizar 3 mediciones, a los 4 años registran pérdida significativa de BMD en el radio distal y no en otras zonas. Comentaron, sorprendentemente, que en su análisis sí hay disminución aunque no significativa de la masa ósea en otras zonas (datos no dados), por lo que la terapia supresora de TSH con tiroxina en un periodo aproximado de 10 años puede inducir un riesgo de osteopenia en las premenopáusicas que llegan a la menopausia.

En un grupo selectivo y bastante amplio de pacientes postmenopáusicas con CDT papilar,

Sugitani y cols.<sup>63</sup> analizaron el efecto que la terapia supresiva postoperatoria de TSH induce en la supervivencia libre de enfermedad y sus efectos sobre la DMO. Analizaron dos grupos: 140 pacientes con supresión (TSH media: 0,07±0,10 mUI/L, y 127 sin supresión (TSH media: 3,14±1,60 mUI/L). Del grupo no suprimido, 120 pacientes postmenopáusicas fueron seguidas por espacio de 5 años, mostrando disminución de la DMO lumbar el subgrupo de postmenopáusicas con más de 50 años de edad. La supresión de TSH no marcó efectos importantes en la prevención de recidivas en los CDT papilar, aunque la mayoría de sus pacientes eran de bajo riesgo. Al final recomiendan que la supresión de TSH, especialmente en pacientes con bajo riesgo y en pacientes de edad avanzada, no se indique, teniendo en cuenta además que no se ha demostrado que disminuya las recidivas incluso en pacientes con elevado riesgo.

El estudio longitudinal de Karner y cols.<sup>64</sup> se llevó a cabo en mujeres premenopáusicas con CDT durante un año. La duración de la supresión de TSH al inicio del estudio era de 9,4±6,4 años, y, por tanto, amplia. Las mediciones de DMO se realizaron dos veces durante un periodo de un año. Utilizando SPA (*single photon absorptiometry*) para extremidades y DXA no encontraron disminución de DMO a nivel de radio distal, ni en DMO lumbar y/o de cadera. Se trata de un estudio longitudinal de corta duración, pequeño número de sujetos (19 premenopáusicas). Su principal recomendación es la de practicar el estudio de densitometría ósea antes de iniciar el tratamiento supresor de TSH para identificar los pacientes con elevado riesgo de osteoporosis.

Más recientemente fue publicado por Schneider R y cols.<sup>65</sup> un estudio para evaluar los efectos potenciales del tratamiento supresor de LT<sub>4</sub> en 46 mujeres premenopáusicas intervenidas por CDT sobre la DMO y la fuerza ósea y muscular. Es un estudio prospectivo controlado con cohorte, de 1 año de seguimiento, en el que se mide la masa ósea por densitometría dual fotónica lumbar y de cadera, y la fuerza ósea y muscular utilizando el índice polar de estrés con dinamometría. Estudian simultáneamente a 23 mujeres premenopáusicas sometidas a terapia sustitutiva con LT<sub>4</sub>. En ambas poblaciones de premenopáusicas, con tratamiento supresor o con tratamiento sustitutivo, no encuentran disminución de la DMO axial; la pérdida anual (g/cm<sup>2</sup>) en las pacientes con CDT no fue significativamente diferente de las que recibían tratamiento sustitutivo con LT<sub>4</sub> (DMO lumbar: -0,005 *vs.* +0,004; DMO cuello femoral: -0,005 *vs.* +0,006; DMO cadera total: +0,001 *vs.* +0,003, respectivamente). Los autores concluyeron que hay escasa evidencia de efectos adversos de la levotiroxina sobre el hueso, y que las mujeres premenopáusicas con CDT podrían tener riesgo para menor DMO a nivel del radio ultradistal. A pesar de sus nulos datos en este sentido, atribuyen pérdida de BMD cortical no equilibrada por aumento trabecular, probablemente indicando una elevada trabecularización endocortical.

Kim y cols.<sup>66</sup>, en un estudio prospectivo de un año, encuentran disminución de masa ósea que afecta predominantemente a las mujeres postmenopáusicas en relación a las premenopáusicas de su estudio. La pérdida anual registrada en postmenopáusicas fue -2,1% en columna lumbar, -2,2% en cuello femoral, -2,1% en cadera total, significativamente superior a las premenopáusicas ( $p < 0,05$  para todas). Aunque los autores señalan que la pérdida ósea fue sobre todo durante el periodo temprano post-tiroidectomía, un estudio más prolongado podría confirmar este hecho.

Finalmente, Kim y cols.<sup>67</sup> realizaron un estudio prospectivo de 12-18 meses en 24 mujeres premenopáusicas con CDT (6 hipoparatiroides) y en 100 postmenopáusicas (50 hipoparatiroides), concluyendo que no encontraron ningún efecto deletéreo de la terapia supresiva con  $T_4$ , señalando incluso un efecto protector en las pacientes con hipoparatiroidismo quirúrgico.

### Factores de riesgo en pacientes con CDT y tratamiento supresor de TSH

López Alvarez y cols.<sup>68</sup>, estudiaron los factores de riesgos implicados en la posible pérdida ósea en 43 mujeres premenopáusicas y 53 postmenopáusicas con CDT tratadas con hormonas tiroideas a dosis supresoras y seguidas durante una media de 75 meses. La edad, como factor de riesgo, y el peso, como factor protector, fueron las variables que más influyeron sobre la DMO. No se encontraron diferencias significativas al comparar las pacientes con concentraciones normales de tiroxina libre frente a las que las tenían discretamente elevada. En las postmenopáusicas, había mayor DMO lumbar en el grupo con ingestión adecuada de calcio (957 mg/día) en relación a las que no la tenían (855 mg/día) ( $p < 0,05$ ). A nivel del cuello femoral y región lumbar, la TSH, junto con la edad y el peso, fueron las variables que más influyeron. Gómez de Melo y cols.<sup>69</sup> realizaron otro estudio similar en 109 postmenopáusicas con CDT y tratamiento supresor, en las que identifican que, en el análisis regresión multivariable logístico, los factores significativamente relacionados con menores valores de DMO fueron: bajo IMC y TSH; no encuentran relación entre la DMO y los valores medios de  $T_4$  libres. Sugieren que la TSH puede tener efectos negativos sobre la DMO, solo cuando sus niveles están suprimidos.

En resumen, la mayoría de lo publicado en relación a las mujeres premenopáusicas con CDT y con tratamiento supresor de TSH, no demuestra ningún efecto deletéreo sobre la DMO en ningún sitio anatómico. En las mujeres postmenopáusicas con CDT y supresión de TSH los estudios son más heterogéneos, pero, sin embargo, hay que apuntar que hay tres estudios, comentados, con población importante que refieren pérdida ósea.

### Conclusiones

En los últimos años, ha habido importantes aportaciones al mejor conocimiento de la regulación del esqueleto por las HT y el eje hipotálamo-hipó-

fisis. La deiodinación de las HT durante su metabolismo se considera un importante determinante del estado tiroideo a nivel circulante y de los tejidos periféricos. En el hueso, la actividad de la deiodinasa D2 se involucra en los osteoblastos y en el mantenimiento de la mineralización adecuada y fuerza ósea. La deiodinasa D3 intervendría muy tempranamente, a nivel del cartílago favoreciendo el desarrollo y crecimiento esquelético.

En sujetos con hipertiroidismo subclínico diferente al del CDT, se consideran necesarios ensayos controlados con número importante de pacientes, para evaluar la eficacia de normalizar los niveles de TSH asociados al riesgo de fractura. La experiencia acumulada con el tratamiento supresor de TSH en el CDT está configurando una estrategia terapéutica con mayor evidencia para el tratamiento de los pacientes con bajo riesgo e intermedio, en los que esta aproximación no sería necesaria. En cambio, los pacientes con elevado riesgo sí podrían beneficiarse; sin embargo, son los pacientes mayores con elevado riesgo los que suelen tener mayor comorbilidades y, en los que con frecuencia habrá que evaluar la indicación.

### Bibliografía

- Gogakos AI, Duncan Basset JH, Williams GR. Thyroid and bone. Arch Biochem Biophys. 2010;503:129-36.
- Duncan Basset, Williams GR. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. Endocr Rev. 2016;37(2):135-87.
- Waung JA, Duncan Basset, Williams GR. Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance. Trends Endocrinol Metab. 2012;23:155-62.
- Wojcicka A, Duncan Basset, Williams GR. Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. Biochim Biophys Acta. 2013;1830:3979-86.
- Schwartz CE, Stevenson RE. The MCT8 thyroid hormone transporter and Allan-Herndon-Dudley syndrome. Best Pract Test Clin Endocrinol Metab. 2007;21:307-21.
- Bookout AL, Jeong Y, Downes M, Yu RT, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. Cell. 2006 Aug 25;126(4):789-99.
- Williams GR, Bland R, Sheppard MC. Characterization of thyroid hormone (T3) receptors in three osteosarcoma cell lines of distinct osteoblast phenotype: interaction among T3, vitamin D3 and retinoid signalling. Endocrinology. 1994;134:2375-85.
- Saraiva PP, Teixeira SS, Padovani CR, Nogueira CR. Triiodothyronine (T3) does not induce Rankl expression in rat Ros 17/2.8 cells. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52:109-13.
- Varga F, Spitzer S, Klaushofer K. Triiodothyronine (T3) and 1,25 dihydroxyvitamin D3 (1.25D3) inversely regulate OPG gene expression in dependence of the osteoblastic phenotype. Calcif Tissue Int. 2004;74:382-7.
- Bochukova E, Schoenmaker N, Agostini M, Schoenmakers E, Rajanayagan O, Keogh JM, et al. Mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. N Engl J Med. 2012;366:243-9.
- Kim TH, Joung JY, Kang M, Choi SK, Kim K, Jang JY, et al. A modest protective effect of thyrotropin against bone loss is associated with plasma triiodothyronine levels. PLoS One. 2015;10(12):e0145292.
- Leader A, Ayzensfeld RH, Lishner M, Cohen E, Segev D, Hermoni D. Thyrotropin levels within the lower normal range are associated with an increased risk of hip frac-

- tures in euthyroid women, but no men, over the age of 65 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2665-73.
13. Murphy E, Gluer CC, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Eastell R, et al. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of non vertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2010;95:3173-81.
  14. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink Ha, Cappola AR, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2015;313:2055-65.
  15. Cummings S, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Kristine E, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med.* 1995;332:767-74.
  16. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Study of osteoporotic fractures research group. Risk for fractures in women with low serum levels of TSH. *Ann Intern Med.* 2001;134:561-8.
  17. Baqi L, Payer J, Killinger Z, Hruzikova P, Cierny D, Susienkova K, et al. Thyrotropin versus thyroid hormone in regulating bone density and turnover in premenopausal women. *Endocr Regul.* 2010;44(2):57-63.
  18. Valdiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese Gp. The thyroid epidemiology, audit and research study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1344-51.
  19. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Turner MR, Camacho X, Fischer HD, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults:nested case control study. *BMJ.* 2011;342:d2238.
  20. Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Robbins J, Cappola AR. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older subjects: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2657-64.
  21. Faber J, Galloc AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L thyroxine treatment: a meta analysis. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:350-6.
  22. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effect on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4278-89.
  23. Wirth CD, Blum MR, da Costa BR, Baumgartner C, Collet TH, Medici M, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk for fractures: a systematic review and meta analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161:189-99.
  24. Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol.* 2006;64:86-90.
  25. Morris M. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women. *Bone.* 2000;40:1128-34.
  26. Tuchendler D, Bolanowski M. Assessment of bone metabolism in premenopausal females with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol.* 2013;64:40-4.
  27. Basset JH, O'Shea PJ, Sriskantharaj S, Rabier B, Boyde A, Howell PG, et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol.* 2007;21:1095-107.
  28. Hwangbo Y, Kim JH, Kim SW, Park YJ, Park DJ, Kim SY, et al. High normal free thyroxine levels are associated with low normal trabecular bone scores in euthyroid postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2016;27:457-62.
  29. Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid.* 2013;23(7):885-9.
  30. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev.* 1992;13:596-611.
  31. McGriff NJ, Csako G, Gourgoutis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002;34(7-8):554-64.
  32. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
  33. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20:135-45.
  34. Wang Y, Smith AW, Palmer FL, Tuttle RM, Mahros A, Nixon IJ, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low and intermediate risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25:300-7.
  35. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon P, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ.* 2011;342:d2238.
  36. Do Cao C, Wemeau JL. Risk benefit ratio for TSH suppressive Levothyroxine therapy in differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol.* 2015;76:1S47-52.
  37. Aboowara A, Quraishi A, Sapp IL, Alqambar MH, Sarie A, O'Connell CM, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clin Invest Med.* 2012;35:E152-6.
  38. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, McDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on longterm thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:186-93.
  39. Samuels MH. Thyroid disease and cognition. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(2):529-43.
  40. Jaracz J, Kucharska A, Rajewska-Rager A, Lacka K. Cognitive functions and mood during chronic thyrotropin-suppressive therapy with L-thyroxine in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(8):760-5.
  41. Moon JH, Ahn S, Seo J, Han JW, Kim KM, Choi SH, et al. The effect of long-term thyroid-stimulating hormone suppressive therapy on the cognitive function of elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3782-9.
  42. Papaleontiou M, Hawley ST, Haymart MR. Effect of thyrotropin suppression therapy on bone in thyroid cancer patients. *Oncologist.* 2016;21(2):165-71.
  43. Baliram R, Sun L, Cao J, Li J, Latif R, Huber AK, et al. Hyperthyroid associated osteoporosis is exacerbated by the loss of TSH signaling. *J Clin Invest.* 2012;122:3737-41.
  44. Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, Daniels GH. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary thyroid axis with L thyroxine. *Am J Med.* 1987;82:1167-70.
  45. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long term L thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA.* 1988;259:3137-41.
  46. Diamond T, Nery L, Hales A. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:1184-8.
  47. Reverte JL, Holgado S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, Sanmarti A. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:973-81.
  48. Kung AWC, Lorentz T, Tam SCF. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in postmenopausal women. *Clin Endocrinol.* 1993;39:535-40.
  49. Stepan JJ, Limanova Z. Biochemical assessment of bone loss in patients on long term thyroid hormone treatment. *Bone Miner.* 1992;17:377-88.
  50. Hawkins F, Rigopoulou D, Papapietro K, Lopez Alvarez MB. Spinal bone mass alter long-term treatment with L-Thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic thyroiditis. *Calcif Tissue Int.* 1994;54:16-9.

51. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet*. 1992;340:9-13.
52. De Melo TG, da Assumpcao LV, Santos Ade O, Zantut-Wittmann DE. Low BMI and low TSH value as risk factors related to lower bone mineral density in postmenopausal women under levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid Res*. 2015;8:7.
53. Tournis S, Antoniou JD, Liakou CG, Christodoulou J, Papakitsou E, Galanos A, et al. Volumetric bone mineral density and bone geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in women with differentiated thyroid cancer under TSH suppression. *Clin Endocrinol*. 2015;82:197-204.
54. Newman T, Browner W, Cumming S, Hulley S. Designing a new study: cross-sectional and case control studies. In: Hulley S, Cumming S, (eds.) *Designing Clinical Research*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1988. p. 77-78.
55. Jodar E, López B, García L, Rigopoulou D, Martínez G, Hawkins F. Bone Changes in pre and postmenopausal women with thyroid cancer and levothyroxine therapy: Evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int*. 1998;8:311-6.
56. Pioli G, Pedrazzoni M, Palummeri E, Stanesi M, Del Frate R, Vescovi PP, et al. Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women. *Acta Endocrinol*. 1992;126:238-42.
57. Muller CG, Bayley TA, Harrison JE, Tsang R. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance. *Thyroid*. 1995;5(2):817-21.
58. Mazes RB. Peak bone mass, reference values, and T-scores. *J Clin Densitom*. 2001;4(1):73-7.
59. Fujiyama K, Kiriyaama T, Ito M, Kimura H, Ashizawa K, Tsuruta M, et al. Suppressive doses of thyroxine do not accelerate age-related bone loss in late postmenopausal women. *Thyroid*. 1995 5(1):13-7.
60. Kung AWC, Yeung SSC. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: The effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1232-6.
61. Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1997;46:301-7.
62. Sijanovic S, Karner I. Bone loss in premenopausal women on long-term suppressive therapy with thyroid hormone. *Medscape Womens Health*. 2001;6(5):3.
63. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: A prospective controlled study. *Surgery*. 2011;150:1250-7.
64. Karner I, Hrgović Z, Sijanović S, Buković D, Klobucar A, Usadel KH, et al. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine. *Eur J Med Res*. 2005;10:480-8.
65. Schneider R, Schneider M, Reiners C, Schneider P. Effects of levothyroxine on bone mineral density, muscle force, and bone turnover markers: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3926-34.
66. Kim MK, Yun KJ, Kim MH, Lim DJ, Kwon HS, Song KH, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone*. 2015;71:101-5.
67. Kim CW, Hong S, Oh SH, Lee JJ, Han JY, Hong S, et al. Change of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients on suppressive levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Bone Metab*. 2015;22:135-41.
68. Lopez Alvarez MB, Hawkins F, Rigopoulou D, Martinez G, Estenoz J, Orutño B, et al. Factores de riesgo y densidad mineral ósea en mujeres en tratamiento prolongado con levotiroxina. *Med Clin*. 1999;112:85-9.
69. Gomes de Melo T, Montalli da Assumpcao LV, Oliveria Santo A, Engelbrecht D. Low BMI and low TSH value as risk factors related to lower bone mineral density in postmenopausal women under levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid Res*. 2015;8:1-7.

