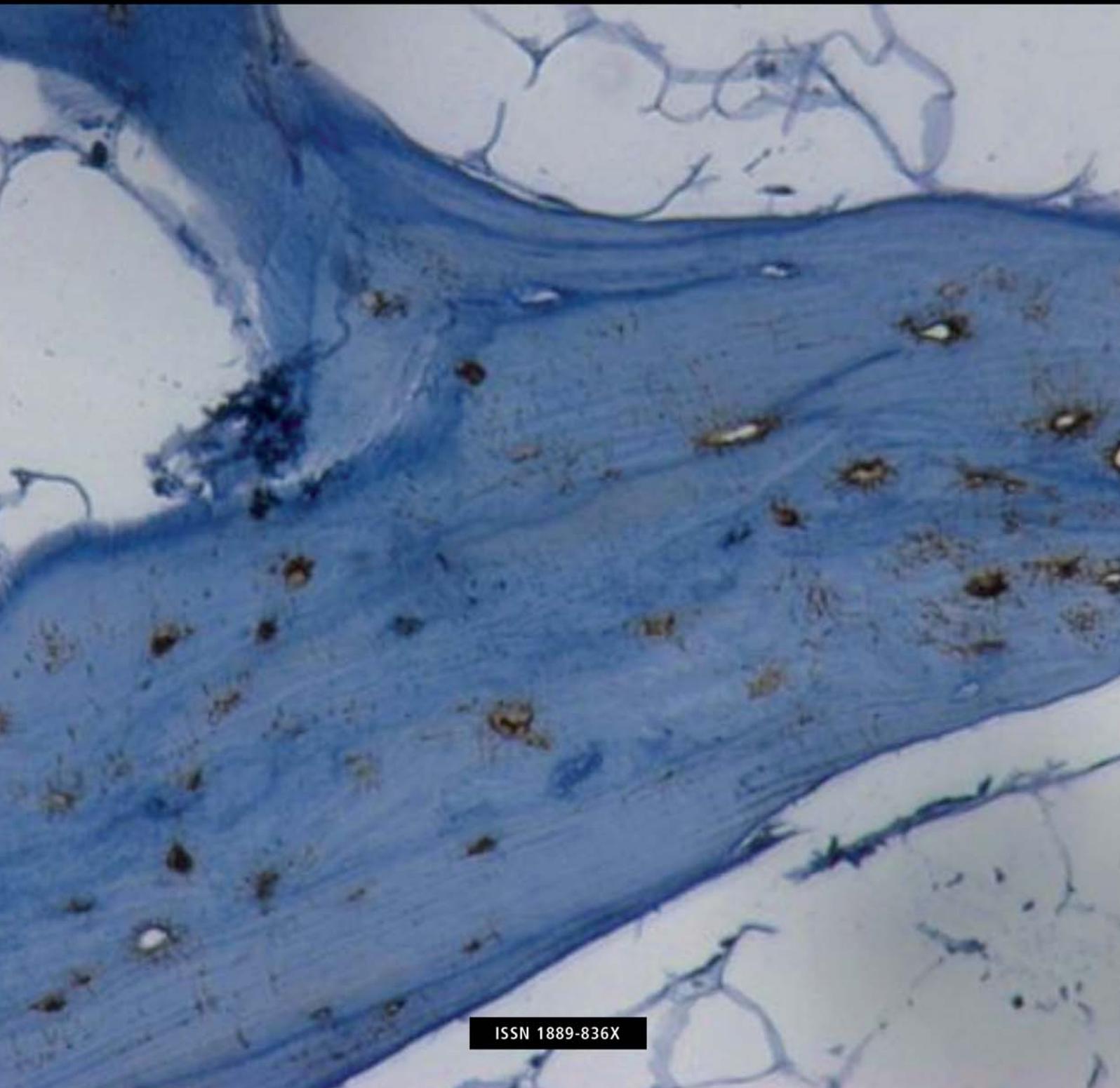
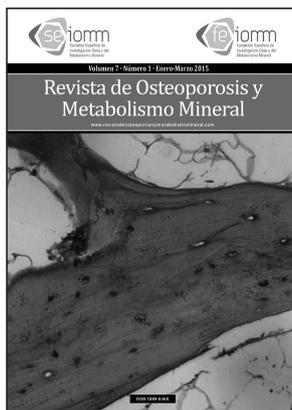


Volumen 7 · Número 1 · Enero-Marzo 2015

# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

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





### Nuestra portada

Trebécula de hueso humano teñida con hematoxilina y un anticuerpo anti-esclerostina que revela un marcaje intenso en los osteocitos y sus prolongaciones (marrón)

#### Autores:

José A. Riancho y Jana Arozamena  
(Dpto. de Medicina Interna, Hospital Univ. Marqués de Valdecilla-Universidad de Cantabria-IDIVAL)

#### Director

**Manuel Sosa Henríquez**

#### Redactora Jefe

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

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

#### Presidente

**Francesc Xavier Nogués Solán**

#### Vicepresidente

**José Manuel Olmos Martínez**

#### Secretaria

**Carmen Gómez Vaquero**

#### Tesorera

**Arancha Rodríguez de Cortazar**

#### Vocal 1

**Cristina Carbonell Abella**

#### Vocal 2

**Antonio Cano Sánchez**

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

**Andrew Stephens**

#### Impresión

**Gráficas 82, S.L.**

SopORTE VÁLIDO  
**32/09-R-CM**

#### Depósito Legal

**M-3643-2013**

**ISSN 1889-836X**

## SUMARIO

Vol. 7 - Nº 1 - Enero-Marzo 2015

### 5 EDITORIAL

#### **Trabecular Bone Score y tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario**

Reyes García R, Muñoz-Torres M

### 6 ORIGINAL

#### **Polimorfismo A986S del receptor sensor del calcio y fracturas clínicas osteoporóticas**

Briungos-Figuero LS, Abad-Manteca L, Cuadrado-Medina F, Pineda-Alonso M, Vega-Tejedor G, Pérez-Castrillón JL

### 11 NOTAS CLÍNICAS

#### **Melorreostosis: presentación de un caso clínico**

Suárez Bordón S, González González Y, Santana Borbones M, Herrera Henríquez J, Hernández Hernández D, Sosa Henríquez M

### 15 ¿Son válidos los criterios quirúrgicos actuales del hiperparatiroidismo primario asintomático?

Fernández-SanMillán D, Santana Borbones A, Pérez Alonso E, Santana JR, Hernández Hernández D, Sosa Henríquez M

### 20 Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a veces no es lo que parece

Merino M, Vega B, Guijarro G, Navea C, Torán C, Civantos S

### 23 Osteonecrosis múltiples como forma de presentación de una osteogénesis imperfecta

Lisa Gracia M, Córdoba Alonso AI, Pérez Núñez MI, Hernández Hernández JL

### 27 REVISIONES

#### **Regulación de las modificaciones óseas en la madre durante la gestación**

Sabonet-Morente L, Carrasco-Catena A, Castro A, González M, Cano A

### 33 Acción de la vitamina K sobre la salud ósea

Díaz Curiel M

### 39 NORMAS DE PUBLICACIÓN

Indexada en las siguientes bases de datos: Scielo, IBECs, SIIC Data Bases, embase, Redalyc, 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.

Envío de originales: [romm@ibanezyplaza.com](mailto:romm@ibanezyplaza.com)

Versión on-line: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>

**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. Francesc Xavier Nogués Solán**

Universidad Autónoma de Barcelona. Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular (URFOA). Departamento de Medicina Interna, Parc de Salut Mar – RETICEF. 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 Jefe)**

Universidad de Sevilla. Departamento de Medicina. Sevilla. España

**Comité de Expertos**

Pilar Aguado Acín

María José Américo García

Abdón Arbelo Rodríguez

Miguel Arias Paciencia

Emilia Aznar Villacampa

Chesús Beltrán Audera

Pere Benito Ruiz

Santiago Benito Urbina

Miguel Bernard Pineda

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

Jordi Carbonell Abelló

Pedro Carpintero Benítez

Enrique Casado Burgos

Santos Castañeda Sanz

Fidencio Cons Molina

Sonia Dapia Robleda

Jesús Delgado Calle

Bernardino Díaz López

Casimira Domínguez Cabrera

Fernando Escobar Jiménez

José Filgueira Rubio

Jordi Fiter Areste

Juan José García Borrás

Juan Alberto García Vadillo

Eduardo Girona Quesada

Carlos Gómez Alonso

Milagros González Béjar

Jesús González Macías

Emilio González Reimers

Jenaro Graña Gil

Silvana di Gregorio

Daniel Grinberg Vaisman

Nuria Guañabens Gay

Roberto Güerri Fernández

Federico Hawkins Carranza

Diego Hernández Hernández

José Luis Hernández Hernández

Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca

Esteban Jódar Gimeno

Pau Lluch Mezquida

José Andrés López-Herce Cid

M<sup>a</sup> Luisa Mariño Barba

Guillermo Martínez Díaz-Guerra

María Elena Martínez Rodríguez

Leonardo Mellivobsky Saldier

Manuel Mesa Ramos

Pedro Mezquita Raya

Ana Monegal Brancos

Josefa Montoya García

María Jesús Moro Álvarez

Manuel Muñoz Torres

Laura Navarro Casado

Manuel Naves García

José Luis Neyro Bilbao

Xavier Nogués 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

José Manuel Quesada Gómez

Enrique Raya Álvarez

Rebeca Reyes García

José Antonio Riancho Moral

Luis de Río Barquero

Luis Rodríguez Arboleya

Aranca Rodríguez de Gortázar

Alonso-Villalobos

Minerva Rodríguez García

Antonia Rodríguez Hernández

Manuel Rodríguez Pérez

Inmaculada Ros Villamajó

Rafael Sánchez Borrego

Oscar Torregrosa Suau

Armando Torres Ramírez

Antonio Torrijos Eslava

Carmen Valdés y Llorca

Carmen Valero Díaz de Lamadrid

Ana Weruaga Rey

**METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS**

Pedro Saavedra Santana

José María Limiñana Cañal

**SUMMARY**

Vol. 7 - Nº 1 - January-March 2015

**5 EDITORIAL****Trabecular Bone Score and surgical treatment of primary hyperparathyroidism**

Reyes García R, Muñoz-Torres M

**6 ORIGINAL ARTICLE****A986S polymorphism of calcium-sensing receptor and osteoporotic clinical fractures**

Briongos-Figuero LS, Abad-Manteca L, Cuadrado-Medina F, Pineda-Alonso M, Vega-Tejedor G, Pérez-Castrillón JL

**11 CLINICAL NOTES****Melorheostosis: presentation of a clinical case**

Suárez Bordón S, González González Y, Santana Borbones M, Herrera Henríquez J, Hernández Hernández D, Sosa Henríquez M

**15 Are the current surgical criteria for asymptomatic primary hyperparathyroidism valid?**

Fernández-SanMillán D, Santana Borbones A, Pérez Alonso E, Santana JR, Hernández Hernández D, Sosa Henríquez M

**20 Familial hypocalciuric hypercalcemia: sometimes it is not what it seems**

Merino M, Vega B, Guijarro G, Navea C, Torán C, Civantos S

**23 Multiple osteonecrosis as a form of presentation of osteogenesis imperfecta**

Lisa Gracia M, Córdoba Alonso AI, Pérez Núñez MI, Hernández Hernández JL

**27 REVIEWS****Regulation of bone modifications in the mother during pregnancy**

Sabonet-Morente L, Carrasco-Catena A, Castro A, González M, Cano A

**33 Action of vitamin K on bone health**

Díaz Curiel M

# Trabecular Bone Score y tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario

Reyes García R<sup>1,2</sup>, Muñoz-Torres M<sup>1</sup>

1 Unidad de Metabolismo Óseo - Servicio de Endocrinología - Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada - Hospital Universitario San Cecilio - Granada

2 Unidad de Endocrinología - Hospital General Universitario Rafael Méndez - Lorca (Murcia)

Correo electrónico: rebecca.reyes.garcia@gmail.com

**E**n el manejo quirúrgico de los pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP) se han producido diferentes avances en las dos últimas décadas que han mejorado el manejo quirúrgico de esta patología, entre las que destacan las técnicas de localización preoperatorias, la realización de técnicas mínimamente invasivas y la determinación de PTH intraoperatoria. A pesar de estos avances, persisten diferentes controversias en cuanto a las indicaciones de cirugía en pacientes con HPTP<sup>1</sup>.

Las pruebas complementarias necesarias en la evaluación del manejo del paciente con HPTP para definir el grado de afectación y la indicación de tratamiento quirúrgico también han evolucionado. En las últimas recomendaciones de la *Endocrine Society* del año 2014<sup>2</sup>, además de la realización de DXA se recomienda la evaluación de la presencia de fracturas vertebrales por radiología convencional u otras técnicas, y la realización de *Trabecular Bone Score* (TBS) para una mejor definición de la afectación trabecular, que puede no reflejarse correctamente con la densitometría. Además, se recomienda determinar la presencia de litiasis renal a través de radiología convencional o ecografía, y la evaluación del riesgo de litiasis mediante la evaluación de la bioquímica urinaria. Respecto a los criterios clásicos de cirugía en pacientes con HPTP (edad menor de 50 años, osteoporosis, antecedente de fractura por fragilidad, filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, o presencia de litiasis renal), las recomendaciones del año 2014 añaden la presencia de fractura vertebral o de litiasis detectada por las respectivas técnicas de imagen, o el riesgo bioquímico de litiasis. En cuanto a la determinación de TBS, se reconoce su relevancia en la evaluación del paciente con HPTP ya que puede suponer una mejor estimación de la presencia de alteración a nivel de hueso trabecular en comparación con la DXA, y su acceso puede ser menos limitado que el de otras técnicas como pQCT de alta resolución. Sin embargo, no se establecen criterios quirúrgicos en función de los valores de TBS por su limitada dis-

ponibilidad en el momento actual, aunque se reconoce que esto puede cambiar en el futuro.

El caso clínico presentado por Fernández-SanMillán y cols.<sup>3</sup> representa a una mujer de 57 años en la que, a pesar de no cumplir criterios de cirugía según las distintas recomendaciones, se decidió realizar una paratiroidectomía ante la existencia de un deterioro de la estructura trabecular ósea determinada por TBS y tras localizarse el adenoma por gammagrafía. Tras la cirugía, se observa una mejoría de la densidad mineral ósea y de los marcadores de remodelado óseo. Los autores sugieren la conveniencia de incluir, cuando sea posible, la estimación del TBS en la evaluación de pacientes con HPTP, ya que si se observa un deterioro de la microarquitectura ósea la indicación quirúrgica podría estar aconsejada.

En nuestra opinión este caso plantea una cuestión interesante como es la necesidad de una mejor evaluación de la microarquitectura ósea en pacientes con HPTP de la que hemos hecho hasta ahora. La realización de TBS, de más fácil realización y acceso en comparación con otras técnicas, puede suponer un importante avance en este aspecto. Aunque las recomendaciones actuales de cirugía no incluyen la alteración del TBS como criterio de cirugía, la investigación en este campo puede cambiar los criterios en el futuro.

## Bibliografía

1. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3595-606.
2. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3580-94.
3. Fernández-SanMillán D, Santana Borbones A, Pérez Alonso E, Santana JR, Hernández Hernández D, Sosa M. ¿Son válidos los criterios quirúrgicos actuales del hiperparatiroidismo primario asintomático? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2015 7;1:15-9.

**Briongos-Figuero LS, Abad-Manteca L, Cuadrado-Medina F, Pineda-Alonso M, Vega-Tejedor G, Pérez-Castrillón JL**  
Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario del Río Hortega - Valladolid

# Polimorfismo A986S del receptor sensor del calcio y fracturas clínicas osteoporóticas

Correspondencia: Laisa Socorro Briongos-Figuero - Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario del Río Hortega - c/Dulzaina, 2 - 47012 Valladolid (España)  
Correo electrónico: laisadoc@hotmail.com

Fecha de recepción: 20/12/2014

Fecha de aceptación: 21/02/2015

## Resumen

**Introducción:** La relación entre osteoporosis e hipertensión arterial no está claramente establecida, habiéndose descrito en ésta última alteraciones del metabolismo del calcio que podrían explicar su asociación. Nuestro objetivo fue establecer la relación entre el polimorfismo A986S del receptor sensor del calcio (CaSR) y la presencia de fracturas clínicas osteoporóticas en un grupo de pacientes hipertensos.

**Material:** Estudio de cohortes prospectivo observacional en 71 pacientes hipertensos, desde 2001 hasta junio de 2014. Obtuvimos datos sociodemográficos y clínicos, incluyendo fracturas osteoporóticas clínicas. El polimorfismo del CaSR se analizó con técnicas moleculares. Analizamos los datos con SPSS 15.0 ( $p < 0,5$ ).

**Resultados:** El 43,7% de los pacientes eran varones y el 56,3% mujeres. El genotipo AA se encontró en el 67,6%, el SS en el 2,8% y el AS en el 29,6%. Aquellos con genotipo AA no presentaban más comorbilidad (27% vs. 26%,  $p=0,9$ ) ni fracturas patológicas (14,6% vs. 21,7%,  $p=0,4$ ) que el resto. En el subgrupo de mujeres se recogieron 11 fracturas osteoporóticas clínicas, sin encontrar diferencias entre el genotipo AA y el resto (28% vs. 27%,  $p=0,9$ ).

**Conclusiones:** No hemos encontrado asociación entre el polimorfismo A986S y la presencia de fracturas osteoporóticas clínicas en nuestra cohorte.

**Palabras clave:** osteoporosis, hipertensión, receptor sensor del calcio, riesgo de fractura.

# A986S polymorphism of calcium-sensing receptor and osteoporotic clinical fractures

## Summary

**Introduction:** The relationship between osteoporosis and arterial hypertension has not been clearly established, with alterations in calcium metabolism having been reported in the latter which may explain their association. Our objective was to establish the relationship between the A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor (CaSR) and the presence of osteoporotic clinical fractures in a group of patients with hypertension.

**Material:** Prospective observational cohort study in 71 patients with hypertension, from 2001 to June 2014. We obtained socio-demographic and clinical data, including osteoporotic clinical fractures. The CaSR polymorphism was analysed using molecular techniques. The data was analysed using SPSS 15.0 ( $p < 0.5$ )

**Results:** 43.77% of the patients were men and 56.3% women. Genotype AA was found in 67.6% of patients, genotype SS in 2.8% and genotype AS in 29.6%. Those with genotype AA did not have higher comorbidity (27% vs 26%,  $p=0.9$ ) or more pathological fractures (14.6% vs 21.7%,  $p=0.4$ ) than the others. In the subgroup of women, 11 osteoporotic clinical fractures were recorded, without there being any differences between those with the AA genotype and the others (28% vs 27%,  $p=0.9$ ).

**Conclusions:** We found no association between the A986S polymorphism and the presence of osteoporotic clinical fractures in our cohort.

**Key words:** *osteoporosis, hypertension, calcium-sensing receptor, risk of fracture.*

## Introducción

La osteoporosis y la hipertensión arterial (HTA) son entidades con alta prevalencia en la población general, ambas clínicamente silentes que se hacen sintomáticas cuando aparecen complicaciones, tales como fracturas y enfermedades cardiovasculares. Estudios recientes sugieren que la HTA es un factor de riesgo para la aparición de fracturas patológicas<sup>1,2</sup>. Así, en los pacientes hipertensos se han descrito diversas alteraciones del metabolismo del calcio, como descenso del calcio iónico y aumento de la PTH y de la calciuria, aunque sólo ésta última se ha asociado al descenso de la masa ósea<sup>3-5</sup>.

El receptor sensor del calcio (CaSR) está acoplado a proteínas G y detecta los niveles extracelulares de calcio. Se expresa en diversos tipos celulares (riñón, hueso –tanto en osteoblastos como en osteoclastos–, cerebro), aunque es en las células paratiroides donde existe mayor densidad. De este modo, el CaSR juega un papel fundamental en la homeostasis del calcio, regulando el eje calcio-hormona paratiroidea (PTH)-vitamina D. Por otro lado, el CaSR controla la excreción y reabsorción de calcio en el asa ascendente de Henle actuando en diferentes transportadores e interviniendo también en la regulación de la presión arterial<sup>6,9</sup>.

El polimorfismo del codón 986 (A986S) del CaSR se asocia con un incremento de calcio sérico y un descenso de la calciuria, datos antagónicos a los observados en la hipertensión arterial. Por ello, el objetivo de nuestro estudio fue determinar si la presencia del alelo S del polimorfismo A986S del CaSR, podía ejercer un efecto protector

sobre la aparición de fracturas osteoporóticas clínicas en un grupo de pacientes hipertensos.

## Material y métodos

Diseñamos un estudio prospectivo observacional, iniciado en el año 2001. Se seleccionó de manera aleatoria una cohorte de personas sanas, con HTA como único factor de riesgo cardiovascular con el propósito de describir la incidencia de complicaciones a lo largo del tiempo. Los pacientes se encontraban en los estadios I ó II de hipertensión sistólica o diastólica, según los criterios de la VI Reunión del *Joint National Committee* (1997). Los criterios de exclusión fueron alcoholismo, presencia de neoplasias, hipertensión secundaria, insuficiencia renal crónica, hiper o hipocalcemia, diabetes, hiperparatiroidismo y empleo de fármacos que pudieran modificar la densidad mineral ósea (DMO). El promedio de duración de la hipertensión era de  $7 \pm 8$  años. Se siguieron un total de 71 pacientes hasta junio de 2014, realizando en ese momento un corte transversal en nuestro grupo para su estudio. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega.

Al inicio del estudio se realizó una analítica incluyendo calcio, fósforo y magnesio medidos mediante un autoanalizador Hitachi 917 (Tokio, Japón) y una densitometría de columna lumbar (L2-L4) realizada con un densitómetro Lunar (DEXA, Lunar Corporation, Madison, Wisconsin, EE.UU.). Posteriormente, la información sociodemográfica y clínica se obtuvo de la historia clínica digitalizada, recogiendo datos sobre tratamiento

con diferentes antihipertensivos, desarrollo de enfermedades concomitantes e incidencia de fracturas patológicas osteoporóticas (radio distal, vértebra y cuello femoral) a lo largo del tiempo. Se valoró la comorbilidad mediante el Índice de Charlson (IC), en su versión original de 19 ítems, tal y como se ha descrito en la literatura<sup>10</sup>.

El análisis del polimorfismo A986S se realizó con técnicas de biología molecular. El gen del CaSR se localiza en el cromosoma 3q21.1 y puede tener mutaciones inactivadoras o activadoras. El polimorfismo A986S se localiza en el exón 7 e implica un cambio entre alanina (A) y serina (S) en el extremo C-terminal intracelular del receptor que genera una pérdida de función de CaSR<sup>9</sup>. Para establecer el genotipo se obtuvo una muestra de sangre anticoagulada con EDTA y el ADN se extrajo mediante el kit QIAmp Blood (Qiagen, Hilden, Alemania). Diseñamos los *primers* para amplificar el exón 7 (*primer* directo 5'CTTTGATGAGCCTCA-GAAGAGC3' y *primer* inverso 5'ACAACCTCTT-CAGGGTCCTCC3') y se modificó el *primer* directo introduciendo un cambio de base para así crear una secuencia palindrómica que nos permitiera reconocer cambios de nucleótidos mediante enzimas de restricción. La PCR se realizó empleando 25mM de cada dNTP (Applied Biosystems, Branchburg, New Jersey, EE.UU.), 50 mM de ClK, 10 mM de Tris HCl (ph 8,3), 1,5 U de la ADN polimerasa Amplitaq (Applied Biosystems, Foster City, California, EE.UU.), 2,5 mM de Cl<sub>2</sub>Mg y 20 pmol de cada *primer*, obteniendo así un volumen total de 40 µl. La PCR se llevó a cabo en un termociclador Perkin Elmer 9600 (Norwalk, Connecticut, EE.UU.) con sistema de control de temperatura. Los fragmentos se analizaron por electroforesis en gel de acrilamida al 8%. Tras la amplificación, las muestras fueron enfrentadas a los *primers* para crear los alelos específicos de restricción para la enzima BsaHI. Los fragmentos obtenidos fueron digeridos por BsaHI (New England Biolabs, Estocolmo, Suecia) y separados por electroforesis en gel de agarosa. La presencia del fragmento de restricción BsaHI representa A, mientras que la ausencia representa S, generando los genotipos AA, AS y SS.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS v15.0 (SPSS Inc<sup>®</sup>) con nivel de significación para  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

Hasta el corte transversal de 2014 se han seguido un total de 71 pacientes, de los cuales 43,7% eran varones y 56,3% mujeres, con edad media 73,3±9 años, similar en ambos sexos (72,5±9 en hombres y 74±9 en mujeres:  $p=0,5$ ). El 48% de nuestros pacientes tenía más de 75 años. El 17% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento (todos en los 2 últimos años).

Basalmente no existían diferencias entre los dos grupos analizados (genotipo AA y genotipos AS+SS). Las cifras de tensión arterial sistólica (155±24 vs. 154±20 mmHg,  $p=0,841$ ) y diastólica (106±33 vs. 93±11 mmHg,  $p=0,569$ ) eran similares. No había diferencias en los niveles de calcio séri-

co (9,5±0,5 vs. 9,8±0,4 mg/dl,  $p=0,098$ ) ni en la calciuria (219±124 vs. 275±175 mg/24h,  $p=0,268$ ). La DMO en columna lumbar tampoco mostraba diferencias entre ambos grupos.

Al finalizar el seguimiento, la puntuación media en el IC fue de 1,7±2,7 (rango 0-12), siendo la comorbilidad alta en el 22,5% de los pacientes y no existiendo comorbilidad, según IC, en el 73,2% de nuestros pacientes. En cuanto a la aparición de otras enfermedades concomitantes, el 18,3% de los individuos era diabético, el 32,4% tenía factores de riesgo cardiovascular distintos de HTA, el 14% desarrolló cardiopatía isquémica, el 12,7% enfermedad cerebrovascular y el mismo porcentaje presentaba deterioro cognitivo en algún grado. Por otro lado, el 17% presentó al menos una fractura patológica osteoporótica (vertebral 8,5%, cuello femoral 5,6%, radio distal 2,8%).

El genotipo AA se encontró en el 67,6%, el SS en el 2,8% y el AS en el 29,6%, con frecuencia alélica A de 0,82 y S de 0,18, encontrándose en equilibrio Hardy-Weinberg ( $X^2=0,03$ ;  $p=0,8696 >0,05$ ). Los individuos con genotipo AA, comparados con el resto de genotipos (AS+SS), no presentaban más factores de riesgo cardiovascular (29,2% vs. 39%,  $p=0,4$ ), enfermedad cardiovascular (12,5% vs. 17,4%,  $p=0,5$ ), presencia de comorbilidad según IC (27% vs. 26%,  $p=0,9$ ), mayor mortalidad (18,8% vs. 13%,  $p=0,5$ ) ni mayor número de fracturas patológicas globales (14,6% vs. 21,7%,  $p=0,4$ ) ni específicas (vertebral 6,3% vs. 13%,  $p=0,3$ ; cuello femoral 6,3% vs. 4,3%,  $p=0,6$ ; radio distal 2,1% vs. 4,3%,  $p=0,5$ ).

La edad media de las mujeres al inicio del estudio era de 59±9,9 años, todas postmenopáusicas, con índice de masa corporal de 28±4. La presión arterial sistólica media era de 155±22 mmHg y la diastólica de 93±10 mmHg. En el subgrupo de mujeres, aquéllas con genotipo AA presentaban más fracturas patológicas, especialmente en cuello femoral, sin asociación estadística (12% vs. 6,7%,  $p=0,5$ ). Las características de los grupos en función del sexo y del genotipo se presentan en la tabla 1.

## Discusión

La homeostasis del calcio juega un papel fundamental en el remodelado óseo, y las alteraciones de los mecanismos implicados en su regulación contribuyen al desarrollo de patología del metabolismo óseo<sup>11</sup>. El gen del CaSR es un gen candidato para determinar la susceptibilidad a la osteoporosis en la HTA, habiéndose relacionado el *locus* A986S del CaSR con el mantenimiento de la concentración de calcio iónico extracelular dentro de un estrecho rango<sup>12</sup> y con la calciuria. La mayor eliminación de calcio en los pacientes hipertensos se ha relacionado con un descenso de DMO y, por consiguiente, con un posible incremento del riesgo de fractura. Por otro lado, la HTA se ha asociado con niveles elevados de PTH, lo cual acelera el remodelado óseo, afectando tanto a la calidad como a la masa ósea<sup>13</sup>.

Tabla 1. Características de las mujeres y de los hombres estudiados en función del genotipo

Características	Mujeres			Hombres			
	Genotipo AA N=25 (%)	Genotipo SS+AS N=15 (%)	Valor P	Genotipo AA N=23 (%)	Genotipo SS+AS N=8 (%)	Valor P	
Edad (años), media $\pm$ SD	75 $\pm$ 10	71 $\pm$ 9	ns	72 $\pm$ 10	72 $\pm$ 9	ns	
Edad >75 años	16 (64)	5 (33)	ns	9 (39)	4 (50)	ns	
Puntuación IC, media $\pm$ SD	1,3 $\pm$ 2	1,8 $\pm$ 2	ns	2,4 $\pm$ 3	1,2 $\pm$ 2	ns	
IC agrupado	sin comorbilidad	22 (88)	11 (73)	ns	13 (56)	6 (75)	ns
	con comorbilidad	3 (12)	4 (27)	ns	10 (44)	2 (25)	ns
Mortalidad (global)	3 (12)	1 (6,7)	ns	6 (26)	2 (25)	ns	
DMO (gHA/cm <sup>2</sup> )	1,061 $\pm$ 0,16	1,040 $\pm$ 0,15	ns	1,136 $\pm$ 0,15	1,148 $\pm$ 0,16	ns	
Fractura patológica	7 (28)	4 (26,7)	ns	0 (0)	1 (12,5%)	ns	

SD: desviación estándar; IC: Índice de Charlson; ns: no significativo; DMO: densidad mineral ósea.

Contrariamente a nuestras expectativas y en consonancia con diversos estudios<sup>7,14</sup>, no hemos encontrado relación directa entre los genotipos del polimorfismo A986S y la incidencia de fracturas patológicas, sin hallar incremento del riesgo de fracturas patológicas en los pacientes portadores del alelo S. Nuestros datos concuerdan con un estudio previo publicado por nuestro grupo de investigación en el que en una población de mujeres hipertensas no encontramos diferencias en la calcemia, calciuria, niveles de PTHi y DMO en columna lumbar al categorizar según el genotipo AA y el genotipo AS+SS<sup>15</sup>.

No existen muchos trabajos que evalúen la influencia del polimorfismo A986S en el riesgo de fracturas. Por una parte, diversos estudios realizados en población caucásica europea encuentran asociación sólo en población joven<sup>6</sup> pero no en mujeres postmenopáusicas ni en población hipertensa<sup>11,15</sup>. Sin embargo, existen datos contradictorios en la literatura y así, März *et al.*<sup>16</sup> sí establecen asociación entre el alelo S y los factores de riesgo cardiovascular. Cetani *et al.*<sup>11</sup> investigaron el efecto del polimorfismo sobre fracturas por fragilidad en un grupo de 164 mujeres postmenopáusicas, no encontrando diferencias. Bollerslev *et al.*<sup>17</sup> analizaron la asociación entre polimorfismo, masa ósea y fracturas en una cohorte de 1.252 mujeres postmenopáusicas, sin encontrar ninguna relación. Esta posible relación también se ha analizado en otras poblaciones y, así, Gianini *et al.*<sup>18</sup> estudiaron 87 mujeres sometidas a trasplante renal y con hiperparatiroidismo secundario persistente, encontrando

resultados negativos similares a los de nuestro grupo. Recientemente, un grupo italiano ha estudiado factores de riesgo de fractura vertebral en una población con hiperparatiroidismo primario. Estudiaron 266 individuos (229 mujeres y 37 varones) con una distribución de genotipos similar a la nuestra. Encontraron que la presencia del alelo S (valorada como genotipo AS+SS) se asocia a un incremento del riesgo de fractura vertebral con una *odds ratio* de 1,8 (IC al 95%: 1,1-2,9, p=0,05) tras ajustar por edad, sexo, IMC, DMO y calcio sérico. Esta población es diferente de la nuestra siendo clave el papel de la PTH regulada por el receptor sensor del calcio<sup>19</sup>.

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral y la no recogida de fracturas morfométricas. Las fortalezas vienen determinadas por la homogeneidad de la población estudiada, el largo periodo de seguimiento y el emplear una variable objetiva como son las fracturas clínicas.

En conclusión, la asociación entre los genotipos del polimorfismo A986S del CaSR y la incidencia de fracturas patológicas es difícil de establecer y los diferentes estudios arrojan datos contradictorios contribuyendo a aumentar la confusión en este campo. En nuestro estudio, no hemos encontrado asociación entre polimorfismo A986S del CaSR y fracturas clínicas osteoporóticas, ni en la cohorte general ni en el subgrupo de mujeres, aunque la etiopatogenia de la osteoporosis en esta población hipertensa pueda venir determinada por los niveles de calcio sérico, la hipercalciuria y la posibilidad de un hiperparatiroidismo secundario.

## Bibliografía

1. Yang S, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2014;25:97-103.
2. Perez-Castrillón JL, Martín-Escudero JC, Alvarez Manzanares P, Cortes Sancho R, Iglesias Zamora S, García Alonso M. Hypertension as a risk factor for hip fracture. *Am J Hypertens* 2005;18:146-7.
3. Gadallah M, Massry SG, Bigazzi R, Horst RL, Eggena P, Campese VM. Intestinal absorption of calcium and calcium metabolism in patients with essential hypertension and normal renal function. *Am J Hypertens* 1991;4:404-9.
4. Perez-Castrillón JL, Justo I, Silva J, Sanz A, Igea R, Escudero P, et al. Bone mass and bone modelling markers in hypertensive postmenopausal women. *J Hum Hypertens* 2003;17:107-10.
5. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:704-7.
6. Lorentzon M, Lorentzon R, Lerner UH, Nordstrom P. Calcium sensing receptor gene polymorphism, circulating calcium concentrations and bone mineral density in healthy adolescent girls. *Eur J Endocrinol* 2001;144:257-61.
7. Pratt JH, Ambrosius WT, Wagner MA, Maharry K. Molecular variations in the calcium-sensing receptor in relation to sodium balance and presence of hypertension in blacks and whites. *Am J Hypertens* 2000;13:654-8.
8. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575-80.
9. Yun FH, Wong BY, Chase M, Shuen AY, Canaff L, Thongthai K, et al. Genetic variation at the calcium-sensing receptor (CASR) locus: implications for clinical molecular diagnostics. *Clin Biochem* 2007;40:551-61.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
11. Cetani F, Pardi E, Borsari S, Vignali E, Dipollina G, Braga V, et al. Calcium-sensing receptor gene polymorphism is not associated with bone mineral density in Italian postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2003;148:603-7.
12. Cole DE, Peltekova VD, Rubin LA, Hawker GA, Vieth R, Liew CC, et al. A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor and circulating calcium concentrations. *Lancet* 1999;353:112-5.
13. Cappuccio FP, Kalaitzidis R, Duneclift S, Eastwood JB. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J Nephrol* 2000;13:169-77.
14. Blázquez JA, Navarro L, Andrés C, Ontañón J, Navarro A, del Pino J. Relación entre el polimorfismo A986S del CaSR y presión arterial en mujeres postmenopáusicas recientes. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2008;17:137.
15. Pérez-Castrillón JL, Sanz A, Silva J, Justo I, Velasco E, Dueñas A. Calcium-sensing receptor gene A986S polymorphism and bone mass in hypertensive women. *Arch Med Res* 2006;37:607-11.
16. März W, Seelhorst U, Wellnitz B, Tiran B, Obermayer-Pietsch B, Renner W, et al. Alanine to serine polymorphism at position 986 of the calcium-sensing receptor associated with coronary heart disease, myocardial infarction, all-cause, and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2363-9.
17. Bollerslev J, Wilson SG, Dick IM, Devine A, Dhaliwal SS, Prince RL. Calcium-sensing receptor gene polymorphism A986S does not predict serum calcium level, bone mineral density, calcaneal ultrasound indices, or fracture rate in a large cohort of elderly women. *Calcif Tissue Int* 2004;74:12-7.
18. Giannini S, Sella S, Silva Netto F, Cattelan C, Dalle Carbonare L, Lazzarin R, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism and vertebral fractures in kidney transplantation: role of calcium-sensing receptor polymorphisms and vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2010;25:841-8.
19. Eller-Vainicher C, Battista C, Guarnieri V, Muscarella S, Palmieri S, Salcuni AS, et al. Factors associated with vertebral fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2014;171:399-406.

**Suárez Bordón S<sup>1</sup>, González González Y<sup>2</sup>, Santana Borbones M<sup>3</sup>, Herrera Henríquez J<sup>3</sup>, Hernández Hernández D<sup>4</sup>, Sosa Henríquez M<sup>1,4</sup>**

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

2 Servicio de Radiología - Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

3 Servicio de Medicina Nuclear - Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

4 Unidad Metabólica Ósea (Servicio de Medicina Interna) - Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

## Melorreostosis: presentación de un caso clínico

Correspondencia: Saray Suárez Bordón - c/Goya, 50 - 35110 Vecindario - Las Palmas (España)

Correo electrónico: Saray.sbb@gmail.com

Fecha de recepción: 05/03/2015

Fecha de aceptación: 20/03/2015

### Resumen

La melorreostosis es una forma de hiperostosis que afecta tanto al tejido óseo como a las partes blandas adyacentes. Su incidencia es variable aunque es mayor en la segunda y tercera décadas de la vida debido al carácter lentamente progresivo de la enfermedad. Generalmente cursa con dolor que puede llegar a provocar una limitación funcional importante. Para su diagnóstico nos podemos apoyar en la imagen radiológica característica que semeja “cera fundida deslizándose por el lateral de una vela”.

Se presenta un caso de melorreostosis con hallazgos clínicos y radiológicos característicos. El paciente había sido diagnosticado previamente de enfermedad ósea de Paget, por lo que planteamos el diagnóstico diferencial de esta patología.

**Palabras clave:** *melorreostosis, enfermedad ósea de Paget, diagnóstico diferencial.*

## Melorheostosis: presentation of a clinical case

### Summary

Melorheostosis is a form of hyperostosis which affects both bone and the adjacent soft tissues. Its incidence is variable, although it is higher in the second and third decades of life due to the slowly progressive nature of the disease. It generally presents with pain which may cause significant functional limitation. We may be assisted in its diagnosis by its characteristic radiological image which resembles “wax melting down the side of a candle”. A case of melorheostosis is presented with clinical findings and radiological characteristics. The patient had previously been diagnosed with Paget’s disease of bone, so we proposed a differential diagnosis of this pathology.

**Key words:** *melorheostosis, Paget’s disease of bone, differential diagnosis.*

### Introducción

El término melorreostosis proviene de los sufijos griegos: *melos* (miembros), *rhein* (fluido/flujo) y *osteon* (hueso). Esta enfermedad también es conocida como osteopatía hiperostótica o enfermedad de Leri y Joanny<sup>1</sup> (los primeros en describirla en 1922). Es una forma rara de hiperostosis que afecta tanto el tejido óseo como a las partes blandas adyacentes. Su incidencia es de 0,9 casos por millón de habitantes. En un 50% de los casos se diagnostica antes de los 20 años de edad sin predilección por sexos<sup>2</sup>. Se trata de un proceso benigno sin mortalidad asociada, pero genera limitación funcional. La etiología y la etiopatogenia son desconocidas. Recientemente se han descrito alteraciones genéticas asociadas<sup>3</sup>. Cualquier hueso puede estar comprometido siendo las extremidades inferiores las más afectadas<sup>4</sup>. El diagnóstico se realiza habitualmente mediante técnicas de diagnóstico por imagen entre las que destaca la radiografía simple<sup>5</sup>. En ella podemos observar una imagen que semeja a “cera fundida goteando por el lateral de una vela”, signo que nos da el diagnóstico con seguridad en la mayoría de los casos<sup>6,7</sup>. El tratamiento es principalmente sintomático, y sólo ocasionalmente se debe recurrir a la cirugía.

### Caso Clínico

Paciente varón remitido en 2009 para su control a la Unidad Metabólica Ósea (UMO) con 36 años y diagnosticado en un centro privado de enfermedad ósea de Paget monostótica en radio izquierdo. El paciente aportó en su momento informe de biopsia y gammagrafía realizadas en 2007. Fue tratado con risedronato a la dosis utilizada para la osteoporosis. Al constatar el buen resultado en los niveles del P1NP (propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1), ese mismo año de 2009 se suspendió el risedronato. Desde entonces y hasta noviembre de 2014, fue controlado periódicamente con los niveles séricos de los marcadores de remodelado óseo, indicándosele un nuevo ciclo de risedronato a dosis baja durante unos pocos

meses, cuando aquéllos aumentaban. También en ese intervalo de tiempo se le realizó una gammagrafía sin encontrarse alteraciones significativas respecto a la previa. Al administrarse el tratamiento, el enfermo mejoraba su clínica de dolor local, pero en noviembre de 2014 acudió espontáneamente a consulta con el brazo en cabestrillo refiriendo que dos días atrás sufrió una caída casual y presentó dolor intenso en la zona del carpo izquierdo. En la exploración física se observó un hematoma en dorso de la mano y tercio distal del antebrazo, edema, borramiento de los surcos tendinosos del dorso de la mano, impotencia funcional de la muñeca y aumento local de la temperatura. Ante la sospecha clínica de fractura, desde la Unidad Metabólica se remitió a Urgencias donde se le realizaron radiografías; fue dado de alta con el diagnóstico de contusión al no evidenciarse fractura alguna, pero sí observaron una lesión hiperostótica (Figura 1) de gran tamaño en las radiografías simples, motivo por el cual el paciente acude de nuevo a la UMO. A pesar de no verse en las radiografías la fractura, pero existiendo evidencia clínica de la misma, se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) urgente y una resonancia magnética nuclear (RMN) para estudio diferido de la lesión hiperostótica. En la TAC se objetivó una fractura en el hueso ganchoso y trapecio (Figura 2). Se procedió a inmovilizar el miembro con férula posterior. Una vez resuelta la urgencia traumatológica, en días posteriores se reevaluó la lesión radiológica del radio identificándose el denominado signo de “cera fundida deslizándose”. Ante la posibilidad de presentar melorreostosis, se comentó dicha opción a los servicios de Radiología y Medicina Nuclear para someterlo a su consideración. Finalmente, se aceptó éste como diagnóstico alternativo a la enfermedad ósea de Paget, siendo indistinguibles gammagraficamente. Una vez confirmado y consensuado el nuevo diagnóstico de melorreostosis retomamos la anamnesis, en la que destaca el relato de una caída a los 14 años mientras practicaba deporte. El

paciente comentó haber sufrido intenso dolor en el radio, pero no acudió a ningún centro sanitario y se lo ocultó a sus padres, presentando desde entonces una cierta deformidad. El dolor remitió semanas después de aquella caída. Deducimos que el paciente se fracturó el radio y al no inmovilizarse ni reducirse la fractura, quedó con esa deformidad que puede apreciarse en la figura 1, pero que no guarda relación directa con la hiperostosis. Además de la imagen central llamativa existen otras zonas de hiperostosis en el interior de la extremidad distal del radio y en el tercio proximal.

### Discusión

La exposición y evolución del caso presentado invita a varias reflexiones. En primer lugar: ¿se debe poner en cuestión todo diagnóstico aunque nos llegue debidamente documentado? En el caso que nos ocupa “ya estaba todo hecho”, las radiografías, aunque nunca las llegamos a ver, sí los informes; también el informe de la anatomía patológica tras una biopsia y el informe de una gammagrafía, aunque ésta sí se pudo ver y quedó depositada en el hospital en la historia clínica del paciente.

El segundo punto de reflexión está relacionado con el traumatismo y nos lleva a la vigencia de los datos clínicos frente a la exploración complementaria. Aunque en la radiología simple no se observaron las fracturas del carpo, la evidencia clínica y la insistencia nos condujeron al TAC de urgencia.

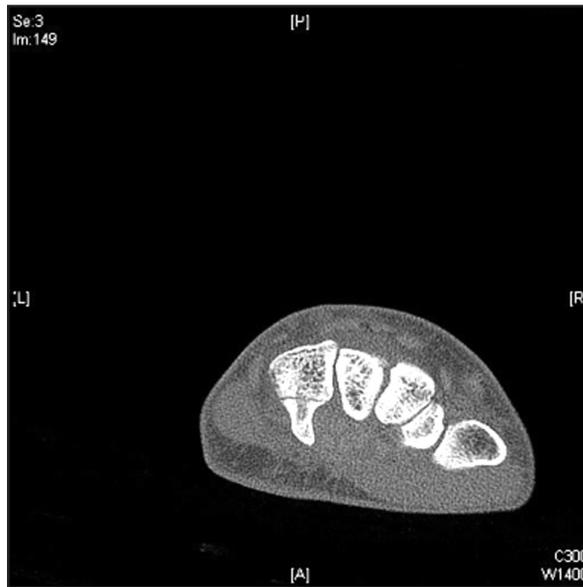
En lo concerniente a la melorreostosis, presentamos este caso debido a lo infrecuente que es la enfermedad en sí y las dudas que nos podemos plantear a la hora de realizar un correcto diagnóstico diferencial con otras patologías. Generalmente cuando afecta a un hueso largo el diagnóstico lo podemos obtener prácticamente a partir de la radiografía simple<sup>5</sup> con la imagen característica de “cera derretida fluyendo a lo largo de una vela”. Sin embargo, en muchas ocasiones necesitaremos una biopsia ósea o una gammagrafía ósea para descartar patologías que afecten al metabolismo óseo. Este diagnóstico inicial no era del todo incierto dado que en la enfermedad de Paget, en respuesta a la resorción ósea, existe un aumento de la formación ósea, dando lugar a un aumento del grosor de algunas trabéculas y una hipertrofia irregular del hueso trabecular<sup>7</sup>. En consecuencia la médula ósea se infiltra con exceso de tejido conectivo fibroso y de vasos sanguíneos que conducen a una hipervascularización. Hallazgos compatibles con la melorreostosis donde la hiperostosis de la cortical produce un engrosamiento y aumento óseo trabecular y vascular. Hay que tener en cuenta que en la melorreostosis la apariencia microscópica no es siempre la misma, ya que vendrá determinada por el momento en el que se tome la muestra, al igual que en la enfermedad ósea de Paget. Sin embargo, para realizar el diagnóstico diferencial con ésta última hay que destacar que en la melorreostosis además de presentar afectación de osificación intramembranosa con

Figura 1. Lesión hiperostótica de melorreostosis, signo radiológico de “cera derretida”. Angulación del radio secundaria a una fractura antigua filiada a la edad de 14 años



aumento de actividad de los osteoblastos, existen ciertas alteraciones constantes, como son un diámetro irregular de los canales haversianos y un patrón lamelar irregular en la zona trabecular<sup>8</sup>, datos anatomopatológicos que nos facilitan el diagnóstico definitivo. Con respecto a la gammagrafía, en la enfermedad de Paget existe un incremento de captación del radiofármaco que nos puede dar unas imágenes similares a la melorreostosis<sup>9</sup>. Esto nos hace suponer que en la melorreos-

Figura 2. Fractura evidente en el hueso ganchoso, carpo izquierdo, tras un traumatismo



tosis existe un metabolismo óseo aumentado que se traduce en un incremento del trazador<sup>10,11</sup> debido a la presencia de colágeno inmaduro y cambios en la permeabilidad vascular. Asimismo, la gammagrafía<sup>12</sup> también nos permite el diagnóstico diferencial de la melorreostosis con otras enfermedades que cursan con lesiones hiperostóticas como la osteopoiquilía y la osteopatía estriada<sup>13,14</sup>, dos entidades donde no existe captación gammaográfica. Por último, las formas más leves de melorreostosis presentan más dificultad para el diagnóstico diferencial con el osteosarcoma periosteal la miosistis osificante<sup>15</sup>.

En el caso que presentamos, un diagnóstico previo verosímil y documentado, una actitud conservadora por nuestra parte para evitarle al paciente radiaciones ionizantes y la superposición de datos de dos enfermedades diferentes, permitió que durante varios años el paciente tuviera un diagnóstico erróneo, hasta que un traumatismo fortuito y una nueva radiografía nos invitara a una reevaluación del caso.

## Bibliografía

1. Lery A, Joanny J. Une affection non décrite des os: hyperostose «en coulée» sur toute la longueur d'un membre ou «melorhéostose». Bull Mem Soc Med Hôp Paris 1992;46:1141-5.
2. McDermott M, Branstetter 4th BF, Seethala RR. Craniofacial melorheostosis. J Comput Assist Tomogr 2008;32:825-7.
3. Hellemans J, Preobrazhenska O, Willaert A, Debeer P, Verdonk PC, Costa T, et al. Loss-of-function mutations in LEMD3 result in osteopoiikilosis. Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis. Nat Genet 2004;36:1213-8.
4. Yildirim C, Ozyürek S, Çiçek EI, Kuskucu M. Melorheostosis in the upper extremity. Orthopedics 2009;32. Disponible en: <http://www.orthosupersite.com/view.asp?rID=38064>, consultado el 3 de marzo.
5. Brown RR, Steiner GC, Lehman WB. Melorheostosis: case report with radiologic-pathologic correlation. Skeletal Radiol 2000;29:548-52.
6. Nuno C, Heili S, Alonso J, Alcalde M, López P, Villacastin B, Calvo E, Mazarbeitia F. Melorreostosis: presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Esp Enf Metab Óseas 2001;10:50-5.
7. Salman-Monte TK, Rotés-Sala D, Blanch-Rubió J, Bittermann V, Carbonell Abelló J. Melorreostosis: presentación de un caso y revisión de la literatura Reumatol Clin 2011;7:346-8.
8. Meunier PJ, Coindra J, Edouard C, Arlot ME. Bone histomorphometry in Paget's disease: Quantitative and dynamic analysis of pagetic and non-pagetic bone tissue. Arthritis Rheum 1980;23:1095-103.
9. Rozencwaig R, Wilson MR, McFarland GB. Melorheostosis. Am J Orthop 1997;26:83-9.
10. Judkiewicz AM, Murphey MD, Resnik CS, Newberg AH, Temple HT, Smith WS. Advanced imaging of melorheostosis with emphasis on MRI. Skeletal Radiol 2001;30:447-53.
11. Kloos RT, Shreve P, Fig L. Melorheostosis bone scintigraphy and F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Clin Nucl Med 1996;21:805-6.
12. Spieth ME, Greenspan A, Forrester DM. Radionuclide imaging in forme fruste of melorheostosis. Clin Nucl Med 1994;19:512-5.
13. Pascaud-Ged E, Rihouet J, Pascaud JL. Melorheostosis, osteopoiikilosis and linear scleroderma. Ann Radiol (Paris) 1981;24:643-6.
14. Whyte MP, Murphy WA, Fallon MD. Mixed-sclerosing-bone-dystrophy: report of a case and review of the literature. Skeletal Radiol 1981;6:95-102.
15. Faruqi T, Dhawan N, Bahl J, Gupta V, Vohra S, Tu K, Abdelmagid SM. Molecular, phenotypic aspects and therapeutic horizons of rare genetic bone disorders. BioMed Res Int 2014, 2014:670842. doi: 10.1155/2014/670842. Epub 2014 Oct 22.

**Fernández-SanMillán D<sup>1,2</sup>, Santana Borbones A<sup>1,3</sup>, Pérez Alonso E<sup>1,2</sup>, Santana JR<sup>2</sup>, Hernández Hernández D<sup>1,4</sup>, Sosa Henríquez M<sup>1,4</sup>**

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS) - Las Palmas de Gran Canaria

2 Hospital Universitario Insular - Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo - Las Palmas de Gran Canaria

3 Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Nuclear - Las Palmas de Gran Canaria

4 Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria

## ¿Son válidos los criterios quirúrgicos actuales del hiperparatiroidismo primario asintomático?

Correspondencia: David Fernández-SanMillán - c/Profesora Concha Romero, 11 - 35250 Ingenio - Las Palmas (España)  
Correo electrónico: san\_millan@yahoo.es

Fecha de recepción: 09/03/2015

Fecha de aceptación: 24/03/2015

### Resumen

El HPTP es una patología muy frecuente que a menudo cursa de manera asintomática. Siendo la intervención quirúrgica el único tratamiento curativo de la enfermedad, existen unos criterios de indicación de cirugía que no siempre se ajustan a la realidad del paciente, pues se basan en la existencia de complicaciones clínicas (osteoporosis, insuficiencia renal, urolitiasis, fracturas por fragilidad).

Presentamos el caso clínico de una paciente que no cumplía ninguno de los requisitos para ser intervenida quirúrgicamente según los documentos de posición, y que fue operada tras demostrarse la existencia de un deterioro de la estructura trabecular ósea, determinada por la técnica TBS (*trabecular bone score*), y localizarse el adenoma por gammagrafía. Se discute la posible utilidad de estas técnicas, no observadas en los documentos de posición, como complemento de la decisión de cirugía.

**Palabras clave:** *hiperparatiroidismo primario, diagnóstico, consenso, cirugía, densitometría, TBS.*

## Are the current surgical criteria for asymptomatic primary hyperparathyroidism valid?

### Summary

HPTP is a very frequent pathology which often develops asymptotically. Surgical intervention being the only curative treatment for this disease there are some criteria for the indication of surgery, but these do not always fit the reality of the patient since they are based on clinical complications (osteoporosis, renal insufficiency, urolithiasis, fragility fractures).

We present the clinical case of a patient who did not meet any of the requirements for having surgical intervention according to the position documents, and who was operated on after the existence was shown of a deterioration of the trabecular bone structure, determined by the TBS (trabecular bone score) technique, and located in the adenoma using gammagraphy. The possible use of these techniques, not seen in the position documents, to complement the decision regarding surgery, is discussed.

**Key words:** *primary hyperparathyroidism, diagnosis, consensus, surgery, densitometry, TBS.*

### Introducción

El Hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una de las endocrinopatías más frecuentes, y que afecta sobre todo a mujeres después de los 50 años de edad<sup>1,4</sup>. En la mayor parte de los casos, hoy en día, el diagnóstico se realiza de manera casual al efectuarse un estudio analítico, y con frecuencia el paciente está completamente asintomático.

A largo plazo, el HPTP puede producir una serie de complicaciones, como insuficiencia renal crónica, urolitiasis, osteoporosis, fracturas por fragilidad y osteopatía fibroquística<sup>1-6</sup>. En más del 90% de las ocasiones, el HPTP se debe a un adenoma y la cirugía es el único tratamiento curativo<sup>3,4</sup>. Aún siendo preferible evitar las complicaciones antes de que se produzcan, se discute cuándo es aconsejable intervenir quirúrgicamente a un paciente que está clínicamente asintomático. Para dilucidar este tema se han publicado varios documentos de posición<sup>5-10</sup>, sin que exista un acuerdo unánime al respecto<sup>2-4,10,11</sup>. Técnicas como la densitometría ósea ayuda a establecer la existencia de osteoporosis como complicación<sup>3,6</sup>, y recientemente se ha introducido una nueva técnica, el *trabecular bone score* (TBS), que pretende valorar la integridad y conectividad de las trabéculas de las vértebras<sup>12-15</sup>, habiéndose publicado algunos estudios que muestran una afectación precoz en el HPTP<sup>14-16</sup>.

Siendo los criterios de intervención quirúrgica del HPTP una herramienta ampliamente utilizada a la hora de tomar una decisión terapéutica, en ocasiones el paciente puede beneficiarse de la cirugía pese a no cumplir estrictamente dichos criterios. Presentamos el caso de una paciente afecta de HPTP, en la cual no estaba indicada la cirugía por ninguno de los documentos de posición, pero en la que existía un deterioro óseo, valorado por TBS, y en la que se localizó el adenoma por gammagrafía, siendo intervenida quirúrgicamente y comprobándose al cabo de un año una notable mejoría clínica y densitométrica.

### Presentación del Caso

Paciente mujer de 57 años en julio de 2013, que fue remitida a nuestra Unidad para estudio de una hipercalcemia asintomática.

En los antecedentes personales hay que señalar que la paciente estaba diagnosticada de diabetes *mellitus* tipo 2 (controlada con dieta y antidiabéticos orales), hipercolesterolemia, hipertensión arterial y obesidad mórbida (IMC=50,5 kg/m<sup>2</sup>). Para ello, recibía estatinas, metformina y un inhibidor de enzima convertidor de la angiotensina (IECA).

Clínicamente estaba asintomática, y la hipercalcemia fue detectada por su médico de Atención Primaria en el contexto de un control metabólico por sus patologías previas. Tuvo la menopausia a los 48 años y no recibió después de la misma tratamiento hormonal sustitutivo. No había sufrido fracturas.

Al confirmarse la existencia de un hiperparatiroidismo primario HPTP asintomático por la presencia de una calcemia elevada una vez corregida con proteínas totales, una PTH sérica elevada, y habiéndose excluido otras causas de hipercalcemia, la paciente fue sometida a cirugía, realizándose vídeo-toracoscopia triportal derecha, comprobándose intraoperatoriamente la existencia de un adenoma, que fue reseado.

En la tabla 1 se recogen los datos analíticos de la paciente, antes y un año después de la cirugía, junto con los valores de referencia en nuestro Hospital.

En la tabla 2 se muestra los datos densitométricos, incluido el TBS, antes y un año después de la intervención quirúrgica. La densitometría fue realizada con un densitómetro Hologic® Discovery 4500, y la estimación del TBS se efectuó aplicando el programa facilitado por TBS insights de Medimaps Group en este mismo densitómetro.

En la tabla 3, se muestran los criterios de indicación quirúrgica del hiperparatiroidismo primario (HPTP) asintomático desde el año 1990 hasta la última actualización de 2013, conjuntamente con los datos clínicos de la paciente.

En la figura 1, la gammagrafía MIBI-Tecnecio<sup>99</sup> de paratiroides objetiva la presencia de un foco de elevada actividad de localización centro-torácica y situación retroesternal, que sugiere la existencia de un adenoma de paratiroides en el mediastino. Finalmente, en la figura 2 se muestra la evolución tanto de la DXA como del TBS en la columna lumbar, un año después de la cirugía.

Tabla 1. Valores bioquímicos obtenidos en la paciente, antes y después de la cirugía, junto con los valores de referencia en nuestro Hospital

	20/07/2013	08/07/2014	Valores de referencia
Urea, mg/dl	47	34	10-50
Creatinina, mg/dl	0,7	0,7	0,6-1
GFR MDRD4, ml/m/1,73 m <sup>2</sup>	>60	>60	>60
Calcio total, mg/dl	10,9	9,7	8,5-10,5
Calcio corregido, mg/dl	10,9	9,6	8,5-10,5
Fósforo, mg/dl	3,5	3,3	2,5-4,9
Proteínas totales, g/l	7,2	7,4	6,4-8,4
PTH, pg/ml	117	46,9	15-88
P1NP, ng/ml	36,2	42,2	<37,1
Beta- <i>crosslap</i> , ng/ml	0,52	0,35	0-0,57
Osteocalcina, ng/ml	24,5	14,6	11-43
FATR, UI/l	2,5	3,2	0-3,3
25(OH) vitamina D, ng/ml	39,9	26,1	30-80
Calciuria, mg/24h	360	NR	<250

GFR MDRD4: tasa de filtrado glomerular por MDRD4; P1NP: propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1; FATR: fosfatasa ácida tartrato-resistente; NR: no realizado.

Tabla 2. Valores densitométricos de la paciente, antes y después de la cirugía. T-score y Z-score obtenidos a partir de los valores de normalidad en la población española

	24/07/13	28/03/14	% Variación anual
<b>L2-L4</b> (g/cm <sup>2</sup> )	1,109	1,162	4,8*
T-score	0,7	1,2	4,8*
Z-score	2,3	2,9	4,8*
TBS L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	1,145	1,272	16,5*
<b>Total cadera</b> (g/cm <sup>2</sup> )	1,135	1,098	3,5
T-score	1,6	1,3	3,5
Z-score	2,4	2,1	3,5
<b>Cuello femoral</b> (g/cm <sup>2</sup> )	0,762	0,789	3,5
T-score	-0,7	-0,5	3,5
Z-score	0,5	0,8	3,5

\* Cambio estadísticamente significativo (p<0,05).

## Discusión

El HPTP es una patología muy frecuente, cuya incidencia se ha estimado en 121 casos/100.000 habitantes y año<sup>1</sup> y que va en aumento. El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario es cada vez más precoz

debido a la realización de la calcemia en analítica de rutina, como ocurrió en el caso que presentamos. A menudo el paciente está completamente asintomático, y ello nos plantea la duda del posible beneficio a obtener tras una intervención quirúrgica<sup>2,4</sup>.

Tabla 3. Criterios de indicación quirúrgica del HPTP desde 1990 hasta 2013

Año (cita)	1990 (2)	2002 (5)	2008 (4)	2013 (3)
Edad	<50	<50	<50	<50
Calcemia	>1 mg/dl del límite superior	>1 mg/dl del límite superior	>1 mg/dl del límite superior	>1 mg/dl del límite superior
Aclaramiento creatinina/FG	eGFR reducción >30%	eGFR reducción >30%	eGFR <60 ml/min	eGFR <60 ml/min
Osteoporosis densitométrica y/o fractura por fragilidad	Z-Score <-2,0 (sitio específico)	T-Score <-2,5 (cualquier sitio)	T-Score <-2,5 (cualquier sitio), y/o fractura previa fragilidad	T-Score <-2,5 (lumbar, cadera, cuello fémur, 1/3 distal radio) y/o fractura vertebral diagnosticada por imagen*
Calciuria de 24 horas	>400 mg/dl	>400 mg/dl	>400 mg/dl	>400 mg/dl
Otros				Riesgo de litiasis analítico o bioquímico, o presencia de nefrolitiasis o nefrocalcinosis

FG: filtrado glomerular; eGFR: tasa estimada de filtrado glomerular.

\*Incluye radiografía lateral de columna dorso-lumbar, resonancia magnética nuclear o tomografía axial computarizada.

Se han publicado desde el año 1990 hasta el 2014 unos criterios por el “Workshop sobre la indicación quirúrgica en el hiperparatiroidismo primario asintomático”<sup>5-10</sup>. Los datos clínicos y analíticos recogidos en los mismos son muy similares, variando sólo en algunos detalles, como el cambio de la valoración densitométrica del Z-score recogido en los criterios de 1990<sup>5</sup> al del T-score a partir de 2002<sup>6,9</sup> y la inclusión de las fracturas por fragilidad a partir de 2008<sup>6,7</sup>. En el último consenso de 2014, se incluyó el riesgo de urolitiasis ya fuese analítico o bioquímico, así como la presencia de

nefrolitiasis o nefrocalcinosis<sup>6</sup>. Por el contrario, la edad, menor de 50 años, y la hipercalcemia de 1 mg por encima del límite superior, han permanecido inalterables en todos los documentos. Sin embargo, algunos autores sugieren que otros factores, como la PTH basal, podrían tener un mayor poder predictivo de la evolución del HPTP<sup>11</sup>.

Nuestra paciente no cumplía ninguno de los criterios publicados para ser intervenida quirúrgicamente. No obstante, le ofrecimos la posibilidad de cirugía por 4 razones: a) existía un deterioro de la microarquitectura ósea, estimada por TBS en la columna lumbar, pese a que la DXA era normal (Figura 2); b) el adenoma estaba localizado en el mediastino como sugerían las pruebas de imagen realizadas por medio de una gammagrafía MIBI-Tecnecio<sup>99m</sup>, SPECT y TomoSPECT de paratiroides (Figura 1), c) no habiendo duda del diagnóstico clínico ni de su localización, nos pareció impropio esperar a que apareciera alguna de las complicaciones clínicas para intervenirla, y d) es el único tratamiento curativo del HPTP.

Un año después de ser intervenida quirúrgicamente, la paciente se encuentra clínicamente asintomática. La calcemia se normalizó, la densidad mineral ósea (DMO) aumentó en la columna lumbar casi un 5% y el TBS mejoró un 16,5%. Por lo tanto, consideramos que pese a no cumplir los criterios de intervención quirúrgica, la decisión fue acertada. Esto nos

Figura 1. Gammagrafía MIBI-Tecnecio<sup>99m</sup> de paratiroides que muestra la existencia de un adenoma de localización mediastínica

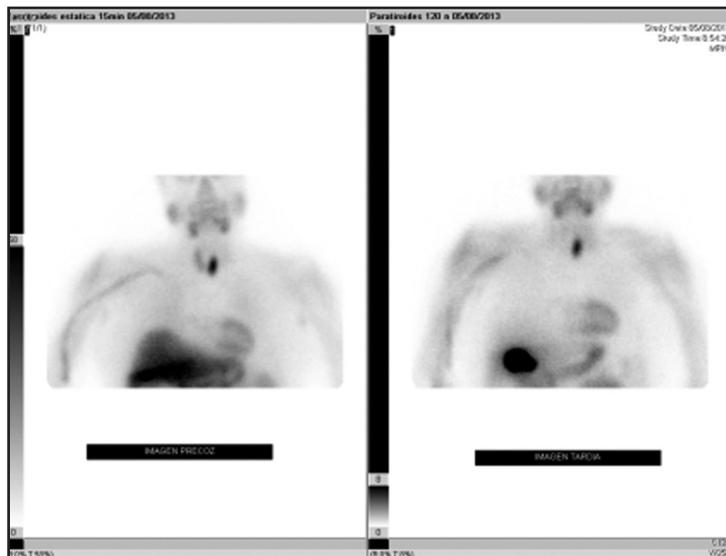
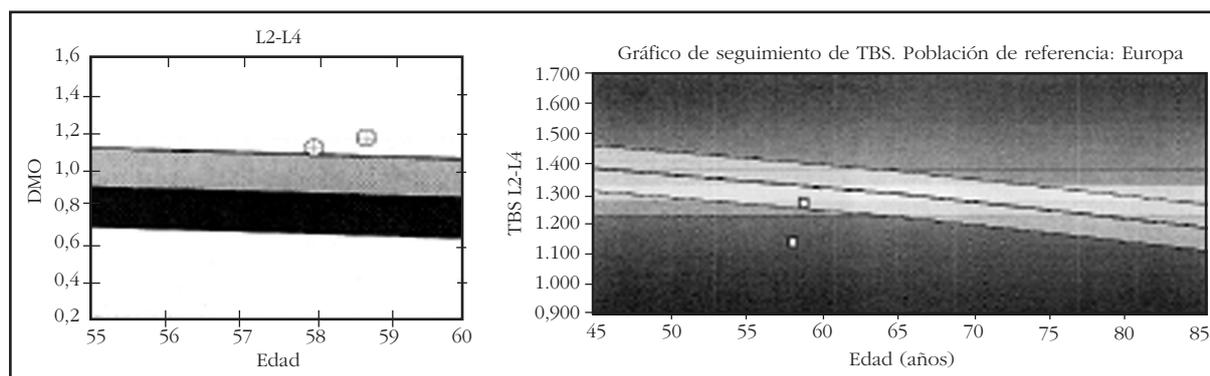


Figura 2. Evolución de la DXA (DMO y TBS) en columna lumbar un año después de la cirugía



lleva a sugerir la necesidad de incluir en la indicación de cirugía del HPT asintomático la valoración por una parte del TBS y por otra de la realización de una gammagrafía de paratiroides, al menos como pruebas opcionales. Aunque la medición del TBS es una técnica relativamente reciente<sup>12,13</sup>, varios estudios han descrito su alteración en el HPT<sup>6,14-16</sup>. Debemos tener en cuenta que los valores de TBS pueden verse afectados por la obesidad mórbida que sufre nuestra paciente, como ya ha sido señalado con anterioridad<sup>13</sup>.

Como conclusión, y por los resultados obtenidos en esta paciente, sugerimos la necesidad de incluir, cuando sea posible, tanto la estimación del TBS como de una gammagrafía MIBI-Tecnecio<sup>99</sup> de paratiroides, pues en el caso de objetivarse un deterioro de la microarquitectura ósea o de localizarse inequívocamente el adenoma, la indicación quirúrgica podría estar aconsejada. Esto coincide con las recomendaciones efectuadas por la Asociación Americana de Endocrinología Clínica y la Asociación Americana de Cirugía Endocrina, quienes indican que "es inaceptable tener que vivir con una enfermedad crónica, que a largo plazo puede causar problemas de salud, enfermedad que podría curarse quirúrgicamente en la mayoría de los casos"<sup>17</sup>.

**Conflicto de intereses:** El primer autor, en nombre del resto de coautores, declara que no existe ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- 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* 2014;73C:1-7.
- Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Torring O, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1687-92.
- Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenstrom J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Europ J Endocrinol* 2011;165:851-64.
- Bollerslev J, Ogard CG, Schwarz P, Vestergaard H, Vestergaard P. Primary hyperparathyroidism-occurrence, symptoms, complications and treatment. *Ugeskr Laeger* 2005;167:910-4.
- Consensus Development Conference Statement. *J Bone Miner Res* 1991;6:S9-S13.
- Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:553-61.
- Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr, Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary H. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-9.
- Bilezikian JP, Potts JT, Jr, Fuleihan Gel H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-61.
- Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res* 2002;17 Suppl 2:N2-11.
- Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3580-94.
- Bollerslev J. The important players in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2013;79:774-5.
- Roux JP, Wegrzyn J, Boutroy S, Bouxsein ML, Hans D, Chapurlat R. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: an ex vivo study. *Osteoporos Int* 2013;24:2455-60.
- Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014;29:518-30.
- Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpello A, et al. "Trabecular Bone Score" (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone* 2013;53:154-9.
- Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Zhou B, Wang J, et al. Trabecular bone score (TBS)--a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1963-70.
- Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, Ulivieri FM, Morelli V, Zhukouskaya VV, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Europ J Endocrinol* 2013;169:155-62.
- The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *AAACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. Endocr Pract* 2005;1:49-54.5

**Merino M, Vega B, Guijarro G, Navea C, Torán C, Civantos S**

Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

## Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a veces no es lo que parece

Correspondencia: María Merino Viveros - Hospital Universitario de Getafe - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Carretera de Toledo km 12,500 - 28905 Getafe - Madrid (España)

Correo electrónico: marietta84@hotmail.com

Fecha de recepción: 05/03/2015

Fecha de aceptación: 24/03/2015

### Resumen

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) constituye una causa poco común de hipercalcemia. Su prevalencia se estima que es de 1:78.000 personas. Mostramos un caso con presentación atípica con confirmación mediante diagnóstico genético.

Se trata de una mujer de 74 años con osteoporosis remitida al servicio de Endocrinología por sospecha de hiperparatiroidismo primario (HPTP). Presentaba una hormona paratiroidea (PTH) elevada (96,3 pg/ml-límites normales (LN): 15-65 pg/ml) con niveles de calcio, fósforo y magnesio normales, además de una calciuria elevada.

Posteriormente presentó cifras de PTH normales, niveles de calcio elevados junto con calciurias normales-elevadas. El cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina (CCCR, en mmol/l) osciló entre 0,011-0,02 mmol/l. El CCCR <0,01 es sugestivo de HHF, y el CCCR >0,02 de HPTP; este cociente se ve limitado en el rango entre 0,01-0,02 mmol/l, motivo por el que se justifica solicitar la prueba genética en todos los pacientes con PTH normales o altas, hipercalcemia y CCCR <0,02, requisitos que cumplía nuestro caso índice.

**Palabras clave:** *hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hiperparatiroidismo primario, CaSR, cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina (CCCR).*

## Familial hypocalciuric hypercalcemia: sometimes it is not what it seems

### Summary

Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) is an uncommon cause of hypercalcemia. Its prevalence is estimated to be 1:78,000 people. We describe a case with atypical presentation confirmed by genetic diagnosis. This is a case of a woman of 74 years of age with osteoporosis referred to the endocrinology service with suspected primary hyperparathyroidism (HPTP). She presented with a high level of parathyroid hormone (96.3 pg/ml, normal limits (NL): 15-65 pg/ml), with normal levels of calcium, phosphorus and magnesium, as well as a raised level of calciuria.

She subsequently presented with normal levels of PTH, raised levels of calcium, combined with normal -high calciuria. The calcium/creatinine clearance ratio (CCCR, in mmol/l) varied between 0.011 and 0.02 mmol/l. A CCCR <0.01 is suggestive of FHH, and a CCCR >0.02, of HPTP. This ratio is within the range between 0.01 and 0.02 mmol/l, a reason which justifies requesting a genetic test in all patients with normal or high PTH, hypercalcemia and CCCR <0.02, requirements which our index case meets.

**Key words:** *familial hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, CaSR, calcium/creatinine clearance ratio (CCCR).*

### Introducción

La hipercalcemia constituye un hallazgo común en la práctica clínica. Entre las diferentes causas encontramos el hiperparatiroidismo primario (HPTP) y la hipercalcemia tumoral, que representan más del 90%, pero también hay otras como la intoxicación por vitamina D, enfermedades granulomatosas, fármacos como las tiazidas y el litio, el hipertiroidismo y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF). Ésta última representa una causa benigna de hipercalcemia de herencia autosómica dominante que no precisa habitualmente tratamiento. En la mayoría de los casos, la HHF es el resultado de mutaciones que inactivan el receptor sensible al calcio (CaSR)<sup>1</sup>. Su prevalencia se estima que es de 1:78.000 personas<sup>2</sup>, pero se presupone que debe ser mayor pues hay muchos casos que no se detectan. Los pacientes suelen presentar hipercalcemia leve-moderada, hipocalciuria, niveles de hormona paratiroidea (PTH) inapropiadamente normales y niveles de magnesio normales o altos. A continuación presentamos un caso que inicialmente no sugería que se tratara de esta patología, si bien la evolución clínica, los familiares diagnosticados y finalmente el estudio genético, nos confirmaron el diagnóstico.

### Presentación del Caso

Se trata de una mujer de 74 años diabética tipo 2, con hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con losartán, y osteoporosis postmenopáusica diagnosticada a los 68 años en la consulta de Reumatología en tratamiento con alendronato semanal (densitometría ósea: T-score cuello femoral -1,3 DE y columna lumbar -3,9 DE). Es remitida a la consulta de Endocrinología porque en ese contexto presentaba una PTH elevada, con niveles de calcio, fósforo y magnesio normales, además de una calciuria elevada (Tabla 1).

En esta primera evaluación se etiquetó de hipercalcemia con PTH elevada sin hipercalcemia a estudio, siendo una posibilidad diagnóstica un HPTP normocalcémico.

Se amplió el estudio y se suspendió el bifosfonato 3 meses antes para realizar un estudio basal, objetivándose en sucesivas analíticas cifras de PTH normales con niveles de calcio plasmático elevados, y de magnesio y fósforo dentro del rango de la normalidad. Al inicio del seguimiento presentó calciurias elevadas y posteriormente se normalizaron sin llegar a ser bajas. También se realizó una gammagrafía de paratiroides que fue negativa. Se calculó el cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina (CCCR, en mmol/l) oscilando entre 0,011-0,02, no siendo claramente inferior a 0,01, hallazgo que caracteriza a la HHF. Por lo tanto, nos encontrábamos ante una paciente con hipercalcemia leve-moderada, con cifras de PTH normales, con calciurias elevadas inicialmente que se normalizaron durante el seguimiento. Se excluyeron causas secundarias que pudieran estar interfiriendo en los niveles de Ca/PTH, como el déficit de vitamina D, la insuficiencia renal y el tratamiento con tiazidas o bifosfonato.

Durante el seguimiento, su sobrina y su sobrino (hijos de su hermana) fueron diagnosticados de una HHF, con estudio genético compatible. Con todos estos datos se solicitó el estudio genético a nuestro caso índice, mostrando el siguiente resultado: "mediante secuenciación del gen CaSR situado en el cromosoma 3q 21-25, el paciente presenta mutación del exón 7 consistente en c.2089 G>A; p. val697 Met. La paciente a estudio presenta dicha alteración en heterocigosis".

En aproximadamente el 65% de los casos, la HHF es el resultado de una mutación inactivadora en el CaSR, cuyos genes residen en el brazo largo del cromosoma 3 (3q21.1); esta forma de HHF se denomina HHF1<sup>3</sup>, y es la que presenta nuestra paciente. La HHF2 deriva de mutaciones inactivadoras de la proteína G alfa 11 (19p): una proteína de unión a la guanina que se une al CaSR para activar la fosfolipasa C, la cual contribuye a inhibir la liberación de PTH cuando las concentraciones de calcio extracelulares son elevadas. Por último, la HHF3 está ligada a mutaciones en AP2S1 (19q13).

Tabla 1. Evolución de los parámetros bioquímicos durante el seguimiento

	Creatinina	Calcio total	PTH	Calciuria	CCCR
Límites normales	0,5-1,2 mg/dl	8,5-10,5 mg/dl	15-65 pg/ml	50-250 mg	<sup>a</sup> mmol/l
Evaluación inicial (1 <sup>a</sup> consulta)	0,6	10,4	96,3	483,2	0,014
3 meses sin bifosfonato (2 <sup>a</sup> consulta)	0,7	11,2	61	474,2	0,02
Consultas posteriores <sup>b</sup>	0,6±0,08	10,7±0,3	48,5±12	213±93	0,014±0,003

<sup>a</sup> CCCR: aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina: (Calcio orina x Creatinina plasma)/(Calcio plasma x Creatinina orina); <sup>b</sup> Valores expresados como media ± DE según las revisiones en los 2 años posteriores.

\* No se incluyeron en la tabla los valores de magnesio (Mg) y fósforo (P) plasmáticos, ya que en todo momento se mantuvieron dentro de los límites de la normalidad (Mg: 1,7-2,5 mg/dl y P: 2,5-4,5 mg/dl).

Hasta la fecha se han descrito alrededor de 200 mutaciones en el gen CaSR asociadas a HHF (<http://www.casrdb.mcgill.ca>); además, hay evidencia de que la severidad bioquímica de la HHF es específica de la mutación<sup>4,5</sup>, de ahí que la heterogeneidad en los genotipos de la HHF resulten en diferentes fenotipos, sobre todo en lo que respecta a la calciuria: mientras que la hipocalciuria es el hallazgo clásico de la HHF, se ha objetivado hipercalcemia en familias con genotipo confirmado de HHF<sup>6</sup>. En la HHF, la hipercalcemia no suele tener consecuencias clínicas, si bien hay casos descritos en los que se ha asociado a pancreatitis, condrocalcinosis, nefrolitiasis y otros síntomas asociados a HPTP<sup>7</sup>.

Las guías clínicas reconocen el CCCR como el índice bioquímico de elección para diferenciar HPTP y la HHF<sup>8</sup>: un cociente <0,01 es sugestivo de HHF y >0,02 de HPTP. El CCCR está limitado en el rango que queda entre 0,01 y 0,02, que sería la situación ante la que nos encontrábamos en nuestro caso. Esta prueba tiene un sensibilidad del 80% y una especificidad del 88% para el diagnóstico de HHF, lo que ha llevado a proponer realizar el diagnóstico en dos pasos<sup>9</sup>: solicitar la prueba genética en todos los pacientes con PTH normales o altas, hipercalcemia y CCCR <0,02, requisitos que cumplía nuestro caso índice. Aunque limitado en su sensibilidad y especificidad, el CCCR puede alertar al clínico sobre la posible presencia de HHF, incluso con la excreción urinaria de calcio en 24 horas "normal"<sup>10</sup>.

La HHF es una entidad poco frecuente y en ocasiones su presentación clínica se solapa con el HPTP, mucho más común. La excreción de calcio en orina de 24 horas puede ser baja, normal o alta en ambas patologías, lo que nos puede confundir en el diagnóstico. Debe tenerse en cuenta que el CCCR nos puede ayudar a diferenciar entre ambas entidades, y que las pruebas genéticas para determinar mutaciones en el CaSR es el único método seguro para el diagnóstico, si bien estas pruebas no son sensibles en el 100% de los casos, y puede ser necesaria una evaluación cuidadosa de la historia familiar para confirmar o descartar el diagnóstico, incluso con un resultado genético negativo.

Como conclusión, debe tenerse en mente que, ante una hipercalcemia leve, los clínicos tenemos

que pensar en la posibilidad de que se trate de una HHF, porque a pesar de su nombre, la hipercalcemia puede no ser familiar ni hipocalciúrica; el CCCR junto con las pruebas genéticas pueden ayudarnos a evitar diagnósticos erróneos y cirugías innecesarias al paciente.

## Bibliografía

- Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Obes* 2011;18:359-70.
- Hinnie J, Bell E, McKillop E, Gallacher S. The prevalence of familial hypocalciuric hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 2001;68:216-8.
- Hannan FM, Nesbit MA, Zhang C, Cranston T, Curley AJ, Harding B, et al. Identification of 70 calcium-sensing receptor mutations in hyper- and hypo-calcaemic patients: evidence for clustering of extracellular domain mutations at calcium-binding sites. *Hum Mol Genet* 2012;21:2768-78.
- Hendy GN, Guarnieri V, Canaff L. Calcium-sensing receptor and associated diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2009;89:31-95.
- Ward BK, Magno AL, Blitvich BJ, Rea AJ, Stuckey BG, Walsh JP, et al. Novel mutations in the calcium-sensing receptor gene associated with biochemical and functional differences in familial hypocalciuric hypercalcemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:580-7.
- Warner J, Epstein M, Sweet A, Singh D, Burgess J, Stranks S, et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. *J Med Genet* 2004;41:155-60.
- Law WM Jr, Heath H III. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). Clinical and pathogenetic studies in 21 families. *Ann Intern Med* 1985;102:511-9.
- Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-61.
- Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:713-20.
- Shinall MC Jr, Dahir KM, Broome JT. Differentiating familial hypocalciuric hypercalcemia from primary hyperparathyroidism. Review article. *Endocr Pract* 2013;19:697-702.

**Lisa Gracia M, Córdoba Alonso AI, Pérez Núñez MI, Hernández Hernández JL**

Unidad de Metabolismo Óseo - Servicio de Medicina Interna - Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica - Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL.  
Universidad de Cantabria-RETICEF - Santander

# Osteonecrosis múltiples como forma de presentación de una osteogénesis imperfecta

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

Fecha de recepción: 12/03/2015

Fecha de aceptación: 25/03/2015

## Resumen

Presentamos el caso de una paciente con osteogénesis imperfecta, que debutó como osteonecrosis múltiples. En nuestro conocimiento, es el primer caso descrito en la literatura de esta forma de presentación de la enfermedad genética. Se analiza el tratamiento administrado y la evolución de la paciente.

**Palabras clave:** *osteogénesis imperfecta, osteonecrosis, teriparatida, denosumab.*

## Multiple osteonecrosis as a form of presentation of osteogenesis imperfecta

### Summary

The case of a woman diagnosed with osteogenesis imperfecta, who presented with multiple osteonecrosis, is described. To our knowledge, this is the first reported case of such a clinical presentation. The therapy, as well as the outcome for the patient, is also analysed.

**Key words:** *osteogenesis imperfecta, osteonecrosis, teriparatide, denosumab.*

## Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad congénita del tejido conectivo, de herencia autosómica dominante, que afecta al gen del colágeno tipo I, presente en múltiples tejidos, como el hueso, los tendones, los ligamentos y la esclera. La enfermedad se clasifica en varios tipos, que van desde el tipo I (el más frecuente y más leve) y el tipo II (letal en el nacimiento), a los tipos III, IV, V, VI y VII, que presentan fenotipos variables de intensidad moderada a severa<sup>1</sup>.

La principal manifestación clínica de la OI son las fracturas recurrentes y las deformidades óseas secundarias. La dentinogénesis imperfecta y la coloración azulada de la esclera, son también características frecuentes de esta enfermedad<sup>2</sup>. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y en la presencia de antecedentes familiares. La administración de calcio y vitamina D y los bisfosfonatos son la base del tratamiento<sup>3</sup>.

Por otra parte, la osteonecrosis primaria o idiopática se ha relacionado con fracturas por insuficiencia del hueso subcondral. A diferencia de la forma secundaria, no suelen existir factores predisponentes y está asociada al sexo femenino, a la edad avanzada y a la obesidad. La prueba diagnóstica de elección es la resonancia magnética nuclear (RMN) siendo característica la hiposeñal de la médula ósea en secuencias T1 e hiperseñal en secuencias STIR o de saturación grasa T2<sup>4</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con osteogénesis imperfecta, que debutó como osteonecrosis múltiples. En nuestro conocimiento, es el primer caso descrito en la literatura de esta forma de presentación de la enfermedad. Se analiza el tratamiento administrado y la evolución de la paciente.

## Presentación del Caso

Mujer de 47 años, sin hábitos tóxicos ni alergias conocidas a fármacos, ni enfermedades médicas relevantes. Acudió al hospital en enero de 2010 por presentar dolor en tobillo derecho de un año de evolución, que aumentaba con la carga y se acompañaba de signos flogóticos. Se realizó una gammagrafía ósea y una RMN que objetivó un intenso edema óseo con severa pérdida de densidad mineral, sugestivo de osteonecrosis del astrágalo con derrame articular asociado (Figura 1A). Se inició tratamiento con pamidronato intravenoso, pero la paciente presentó fiebre alta tras la infusión por lo que se suspendió su administración. Se pautó tramadol, diclofenaco y tratamiento rehabilitador, sin evidente mejoría del dolor. En septiembre de 2010 refiere dolor intenso en región inguinal derecha, que aumentaba con la deambulación. Se realizó una RMN de ambas caderas observándose una necrosis avascular de la cabeza femoral derecha, estadio I-II de la clasificación de FICAT (Figura 1C). Se inició tratamiento con gabapentina oral (600 mg/8 horas), y se remitió a la unidad de metabolismo óseo. En la exploración física en nuestra consulta llamaba la atención la presencia de escleras azuladas (Figura 2). Reinterrogada la paciente, señalaba que su madre había presentado múltiples fracturas desde los 49 años, que la mantenían inmovilizada. Un hermano y dos tías maternas tam-

bién habían padecido fracturas de cadera precoces. La densitometría mostró una osteoporosis grave en las tres localizaciones habituales (columna lumbar: T-score=-3, Z-score=-1,8; cuello femoral: T-score=-3,1, Z-score=-2,3 y cadera total: T-score=-2,7, Z-score=-2,0). La calciuria era de 336 mg/dl, los niveles de 25(OH) vitamina D de 11 ng/ml y la PTH intacta, de 49 pg/ml. Los marcadores de remodelado óseo estaban elevados de forma franca (CTX: 1,036 ng/ml). Dados los hallazgos clínicos y los antecedentes familiares, se estableció el diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo I. La audiometría mostró una mínima caída en los tonos agudos. Se inició tratamiento con calcio (1.000 mg/día), vitamina D (800 UI/día) y risedronato (35 mg/semana), en enero de 2011. En marzo de ese año, se cambió el risedronato por teriparatida subcutánea (20 mcg/día) debido a intolerancia digestiva. En mayo de 2011, una RMN de control mostró una franca disminución del edema óseo y del derrame articular del tobillo así como del edema medular en la cadera derecha (Figura 1B y 1D). La paciente cumplió 24 meses de teriparatida sin complicaciones y con progresiva mejoría clínica. Los marcadores de formación se mantuvieron elevados durante el tratamiento (propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 -PINP-: 45 ng/ml; osteocalcina: >100 ng/ml), así como los niveles de 25(OH) vitamina D. En marzo de 2013 se inició tratamiento con denosumab (60 mg/6 meses), presentando la paciente una evolución clínica y radiológica satisfactoria. En la última consulta, en enero de 2015, los marcadores de remodelado estaban suprimidos (PINP: 5,8 ng/ml; telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 -CTX-: <0,030 ng/ml) y los niveles de 25(OH) vitamina D son de 31 ng/ml. La densidad mineral ósea (DMO) de control no se redujo significativamente respecto a la basal (columna lumbar: T-score=-3,1 y Z-score=-1,5; cuello femoral: T-score=-3,2 y Z-score=-2; cadera total: T-score=-3 y Z-score=-2), pero la paciente no había sufrido ninguna fractura ni osteonecrosis en el seguimiento.

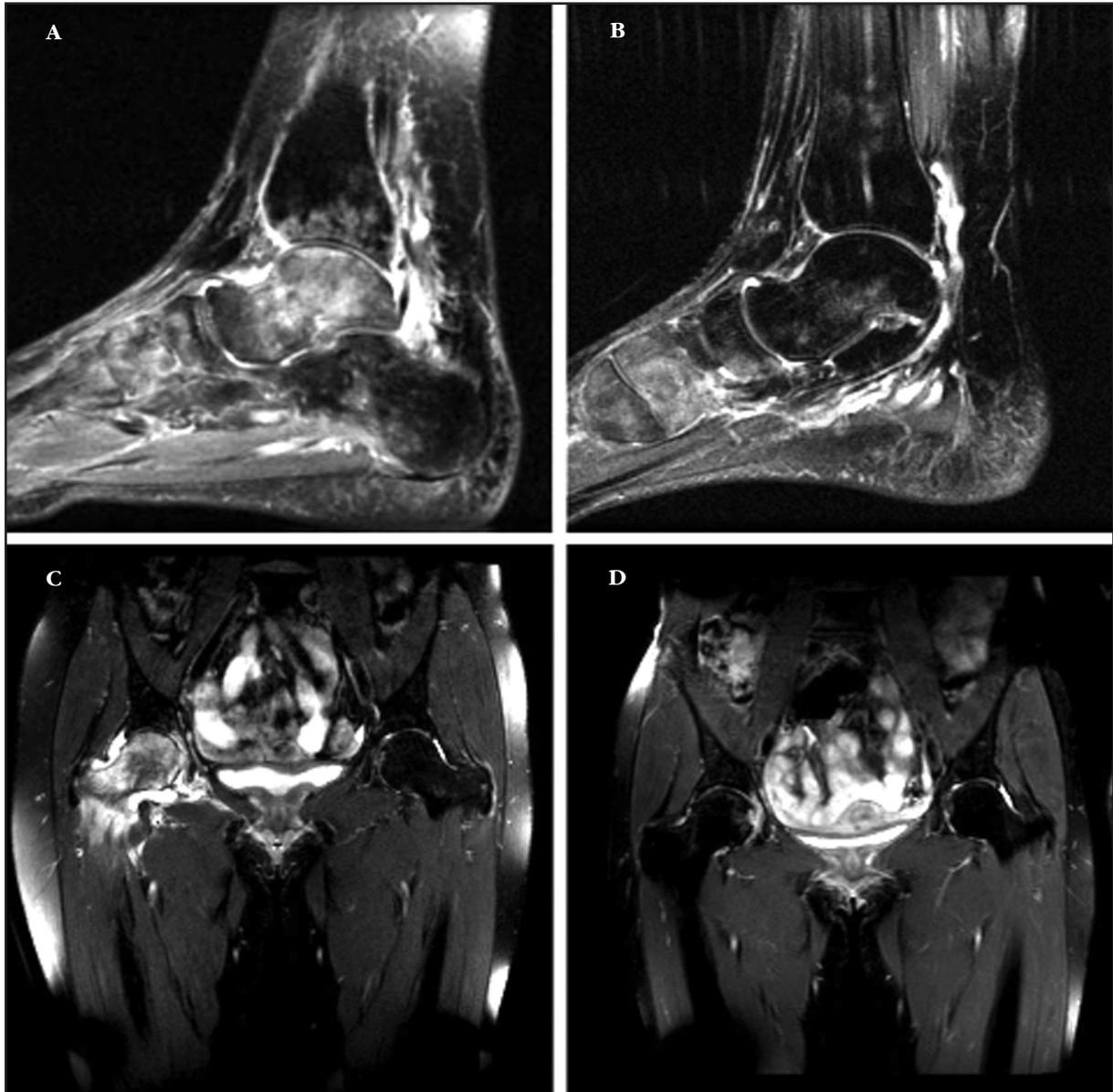
## Discusión

La osteogénesis imperfecta es la enfermedad congénita más frecuente del tejido óseo<sup>1</sup>. Creemos que nuestro caso tiene especial interés tanto por la forma infrecuente de presentación (osteonecrosis de tobillo y de cadera) como por la respuesta clínica y radiológica al tratamiento recibido.

La osteonecrosis se interpretó como primaria, dado que la paciente no presentaba factores predisponentes ni había recibido ningún tratamiento con influencia ósea. No podemos descartar, como hipótesis, que la osteonecrosis pudiera haber sido secundaria a su OI, teniendo en cuenta que las alteraciones microscópicas del hueso trabecular características de esta enfermedad genética, podrían asociarse con lesiones de origen isquémico típicas de la osteonecrosis.

En nuestra paciente, debido a su osteoporosis grave, se inició tratamiento con bisfosfonatos, que hubo que retirar por reacción adversa (pamidronato) o intolerancia digestiva (risedronato). Por ello, se administró una combinación secuencial de

Figura 1. RMN de tobillo y de cadera derechos. Osteonecrosis de astrágalo con edema óseo asociado, antes (panel A) y después del tratamiento (panel B). Necrosis avascular de cabeza femoral derecha con edema medular (panel C) y tras tratamiento (panel D)



teriparatida y denosumab, con excelente respuesta clínica y radiológica de su osteonecrosis.

Los bisfosfonatos son la primera opción de tratamiento en la OI, y aunque en niños está demostrada su eficacia, los estudios en adultos son escasos<sup>5</sup>. En términos generales, el tratamiento es el mismo que el de la osteoporosis, si bien hay que tener en cuenta que la fisiopatología de ambas enfermedades es distinta. Mientras en la osteoporosis predomina una pérdida de masa ósea, en la OI prevalece una alteración de la matriz ósea, lo que podría explicar la falta de eficacia de estos fármacos respecto a la prevención de fracturas, en algunos casos de OI<sup>6</sup>.

En este sentido, las alternativas terapéuticas de las que disponemos son escasas. El empleo de teriparatida en las formas leves de OI ha sido sugerido en algún trabajo, aunque sin datos concluyen-

tes. Así, Orwol *et al.* analizaron la eficacia de dicho fármaco en adultos con OI tipo I, observando un incremento significativo de la DMO lumbar y de cadera, aunque no se observaron diferencias en el riesgo de fractura con el grupo que recibió placebo<sup>7</sup>. Gatti *et al.*, estudiaron 13 mujeres postmenopáusicas con OI que habían recibido tratamiento con neridronato durante 2 años y habían padecido una fractura durante ese tiempo. Se les administró teriparatida durante 18 meses, observándose un aumento significativo, respecto al valor basal, de la DMO en columna lumbar pero no en cadera, datos similares a los encontrados en nuestra paciente. Los autores sugieren la posibilidad de que el tratamiento con teriparatida no sea tan eficaz, en términos de aumento de la DMO, como en el caso de la osteoporosis postmenopáusica o la senil<sup>8</sup>.

Figura 2. Escleras azuladas



En el momento actual, se están evaluando fármacos biológicos para el tratamiento de la OI, como el denosumab o los anticuerpos antiesclerostina, así como terapias génicas o basadas en células madre<sup>9</sup>.

Respecto al tratamiento con denosumab, hay estudios realizados en niños con OI tipo VI. Esta entidad se caracteriza por una mutación autosómica recesiva en el gen *SERPINF1*, que conduce a una activación de los osteoclastos por la vía RANK/RANKL, lo que ha llevado a usar el denosumab como alternativa al tratamiento con bisfosfonatos en los pacientes que tenían una pobre respuesta<sup>10</sup>.

Nuestra paciente presentó una buena evolución clínica, con estabilidad de la DMO y una respuesta congruente de los marcadores de remodelado, tras la pauta de teriparatida y posteriormente denosumab. Además, la osteonecrosis en la cadera también mejoró en los controles radiológicos realizados.

A la luz del caso comunicado y de la revisión de la literatura, el empleo de teriparatida seguido

de denosumab en pacientes con OI e intolerancia o efectos adversos de los bisfosfonatos, podría tenerse en consideración.

## Bibliografía

1. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet* 2011;155:943-68.
2. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet* 2014;164:1470-81.
3. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2272-82.
4. Guillermo Fernández-Cantón. Del edema de la médula ósea a la osteonecrosis. Nuevos conceptos. *Reumatol Clin* 2009;5:223-7.
5. Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2010;87:120-9.
6. Lindahl K, Langdahl B, Ljunggren Ö, Kindmark A. Treatment of osteogenesis imperfecta in adults. *Eur J Endocrinol* 2014;171:79-90.
7. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, Vanek C, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2014;124:491-8.
8. Gatti D, Rossini M, Viapiana O, Povino MR, Liuzza S, Fracassi E, et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I. *Calcif Tissue Int* 2013;93:448-52.
9. Millington-Ward S, McMahon HP, Farrar GJ. Emerging therapeutic approaches for osteogenesis imperfecta. *Trends Mol Med* 2005;11:299-305.
10. Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, Becker J, Eysel P, Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012;12:183-8.

**Sabonet-Morente L<sup>1</sup>, Carrasco-Catena A<sup>1</sup>, Castro A<sup>2</sup>, González M<sup>2</sup>, Cano A<sup>2,3</sup>**

1 Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Universitario Dr. Peset - Valencia

2 Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Clínico Universitario - Valencia

3 Departamento de Pediatría - Obstetricia y Ginecología - Universidad de Valencia

# Regulación de las modificaciones óseas en la madre durante la gestación

Correspondencia: Antonio Cano - Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología - Facultad de Medicina - Avda. Blasco Ibáñez, 15 - 46010 Valencia (España)  
Correo electrónico: Antonio.cano@uv.es

Fecha de recepción: 19/11/2014

Fecha de aceptación: 20/01/2015

## Resumen

El embarazo constituye un modelo donde se produce el desarrollo del esqueleto fetal en un corto lapso de tiempo. Este logro se lleva a cabo bajo la tutela del propio feto, que gobierna este proceso a través de las señales generadas en la denominada unidad feto-placentaria. El organismo materno sufre un proceso de adaptación donde se produce un drástico reajuste en mecanismos implicados en el recambio óseo. Entre los cambios más evidentes detectables en sangre materna están los incrementos con la edad gestacional de los niveles de calcitriol, de la hormona de crecimiento de origen placentario, del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1), de estrógenos, y de prolactina. También aumentan la osteoprotegerina y el ligando activador del receptor del factor nuclear kappa-B (RANKL). El fenómeno conduce a estados transitorios de deterioro óseo, que se alargan hasta que la lactancia concluye. El proceso en su conjunto está todavía insuficientemente explorado. Presentamos una actualización de los cambios que afectan a la madre y de los que tienen su origen en la placenta.

**Palabras clave:** *embarazo, hueso, madre, reguladores.*

## Regulation of bone modifications in the mother during pregnancy

### Summary

Pregnancy defines a model where the development of the fetal skeleton occurs in a short lapse of time. This achievement is accomplished under the control of the own fetus, who regulates the process through the signals generated in the so-called feto-placental unit. The maternal organism undergoes an adaptation process in which a drastic readjustment of mechanisms involved in the bone turnover takes place. Among the most obvious changes detected in maternal blood there are the increases in calcitriol, placental growth hormone, insulin-like growth factor -1 (IGF-1), estrogens and prolactin. There are also increases in osteoprotegerin and in the ligand of the receptor activator of nuclear factor kappa (RANKL). The phenomenon leads to transitory states of bone deterioration, which extends up to the end of lactation. The whole process is still insufficiently explored. We present an update of the changes affecting the mother and of those that arise in the placenta.

**Key words:** *pregnancy, bone, mother, regulators.*

### Introducción

El organismo de la mujer gestante vive un conjunto de cambios para acomodarse a las condiciones que impone la presencia del feto y sus necesidades cambiantes. El inductor de esos cambios es la unidad fetoplacentaria, que actúa como foco emisor de señales hacia los órganos y sistemas de la madre. En algunos casos, los déficits de adaptación llevan a patologías, como las disfunciones vasculares subyacentes a la hipertensión y la proteinuria de la preeclampsia, entre otras.

El hueso no escapa a la necesidad de cambios, entre otras cosas porque la osificación fetal requiere transferencia de altas cantidades de calcio, sobre todo en el tercer trimestre. Las últimas semanas se caracterizan por una aceleración en el crecimiento y calcificación del esqueleto fetal, que capitalizan la mayor parte de los 30 g de calcio que por término medio se transfieren desde la madre a través de la placenta. Curiosamente, la transferencia cálcica se hace contra gradiente, pues el feto vive en un medio hipercalcémico en comparación con la madre<sup>1</sup>.

La cesión de calcio no se lleva a efecto sin un impacto en el hueso de la madre. Hay un debate sobre si ello condiciona un período de descalcificación más o menos importante, que podría llegar a constituir incluso una ventana de susceptibilidad a la fractura. A favor de ello hay un número considerable de publicaciones, casos clínicos o series de casos, que informan de fracturas por fragilidad en mujeres gestantes o durante el período de la lactancia<sup>2</sup>. La transitoriedad del proceso, en cualquier caso, se deduce de la falta de evidencia asociando la gestación con riesgo de osteoporosis a largo plazo. Por tanto, cualquiera que sea el impacto, hay una recuperación subsiguiente del capital óseo. Este fenómeno se ha objetivado con los datos de estudios densitométricos, que muestran recuperación progresiva. Está por dilucidar si esta recuperación es específica o no del fenómeno gestacional. De hecho, se ha descrito una restitución similar en el deterioro de masa ósea que acontece en los estados hipoestrogénicos con-

mitantes con la anticoncepción con gestágenos sistémicos como el acetato de medroxiprogesterona<sup>3</sup>, pero no parece tan claro cuando el hipoestrogenismo se asocia a patología endocrina, como los hipogonadismos hipogonadotropos<sup>4</sup>.

Los reguladores endocrinos que condicionan los cambios en el metabolismo óseo de la madre durante el embarazo son todavía insuficientemente conocidos. Por ejemplo, hay un debate abierto sobre el posible papel de la vitamina D, y, por tanto, sobre si procede suplementar o no con esta vitamina. Tampoco se conocen bien los detalles sobre los mediadores generados en la unidad fetoplacentaria.

Vamos a presentar los rasgos más importantes de este tema que, por otro lado, es tan interesante para los investigadores en perinatología.

### ¿Hay deterioro del capital óseo durante la gestación?

Esta primera pregunta es procedente en el contexto de reajuste del organismo materno, que utiliza muchos sistemas de compensación. No podría descartarse, por tanto, que el drenaje de calcio a través de la placenta se llevase a efecto sin afectación del esqueleto materno si hay sistemas compensadores de suficiente potencia. El incremento en la absorción intestinal de calcio, por ejemplo, podría ser una opción si alcanzase suficiente nivel, como luego se comenta en la sección dedicada a la vitamina D.

Sin embargo, y aunque el tema no está exento de polémica, todo parece sugerir que hay pérdida neta de calcio en la madre. Las estrategias de evaluación han sufrido limitaciones por el rechazo a realizar exploraciones densitométricas, a pesar de sus bajas dosis de radiación, en las gestantes, y por las continuas modificaciones de la volemia y el filtrado glomerular, que reducen el valor de los marcadores bioquímicos de recambio óseo. Hay estudios histológicos de biopsias óseas, pero relativamente antiguos y poco claros en su interpretación<sup>5</sup>. También modelos experimentales, con roedores y primates, que no se superponen siempre

a los datos histológicos en humanos<sup>6</sup>. A pesar de ello, estudios más recientes han ajustado las densitometrías a los momentos inmediatos pre- y post-gestación, o han incluido exploraciones de territorios periféricos, como el antebrazo, durante la gestación<sup>7</sup>. Además, y aunque con diferente tecnología, los sistemas basados en ultrasonidos han sido usados por diferentes autores<sup>8</sup>.

Las conclusiones de unos estudios y otros sugieren un deterioro de las magnitudes exploradas, sea densidad mineral ósea o los parámetros evaluados con ultrasonidos, velocidad de transmisión del sonido, atenuación en banda ancha, o módulo de rigidez<sup>8</sup>. Por tanto, el balance es acorde a lo que se conoce sobre las tasas de transferencia de calcio: hay reajustes leves durante la primera mitad del embarazo, pero la resorción ósea se acelera en el tercer trimestre, claramente por encima de la formación, aunque ésta también aumenta.

### Correlato endocrino

Como ya se ha comentado, los cambios maternos tienen su origen principal en la unidad fetoplacentaria, verdadero motor de todos ellos. Sin embargo, en algunas ocasiones se desconoce la conexión entre las señales originadas en feto-placenta y las modificaciones en los reguladores del metabolismo del calcio en la madre. Uno de los casos claros lo constituye la vitamina D. En otros casos, por el contrario, hay agentes de origen claramente placentario, que impactan sobre los sistemas maternos. La hormona de crecimiento placentaria (PGH) es un buen ejemplo de ello. Los cambios más evidentes se describen a continuación (resumen en Tabla 1).

### Reguladores originados en la madre

#### *Paratohormona y péptido relacionado con la paratohormona*

La paratohormona (PTH) ha recibido atención preferente como consecuencia de su gran potencial pro-resortivo. Su acción liberadora de cuantías significativas de calcio a partir del hueso sería acorde con las observaciones acerca de transferencia de cantidades importantes del catión a través de la placenta, con el consiguiente deterioro del capital óseo en la madre. El incremento de la absorción intestinal y la característica hipocalcemia en la embarazada apoyarían esta interpretación.

Sin embargo, y a pesar de lo atractivo de la hipótesis, la PTH materna no es en la actualidad considerada un factor determinante. Ha habido un debate sobre los cambios circulantes, con incrementos sustanciales descritos a partir de ensayos considerados posteriormente como defectuosos. Mejoras tecnológicas basadas en el uso de anticuerpos, más fiables, sugieren que la PTH sufre pocos cambios con el embarazo, y que posiblemente su implicación en los reajustes del metabolismo óseo materno es poco importante<sup>9</sup>.

Por la proximidad conceptual, el péptido relacionado con la PTH (PTHrp) ha sido propuesto como otro factor determinante. El debate sobre las dificultades metodológicas para una medida fiable

se reproduce también aquí. La influencia que en ello han tenido las isoformas de la molécula o la heterogeneidad de la región reconocida por los anticuerpos ha sido revisada recientemente<sup>2</sup>. A fecha actual hay todavía un interrogante al respecto, con datos aislados que sugieren un aumento en las fases finales de la gestación. Su potencial no es desdeñable, como sugiere el hallazgo de hipercalcemia patológica como consecuencia de una producción anormalmente elevada de PTHrp<sup>10</sup>.

### *Vitamina D*

La vitamina D está recibiendo particular atención. Su papel en el metabolismo óseo de la embarazada sigue siendo desconocido en buena parte. Su posible participación, sin embargo, resulta potencialmente atractiva pues, al aumentar la absorción intestinal de calcio, aparece como un candidato para abastecer al organismo materno con una parte sustancial de las cantidades perdidas a través de la placenta.

Hay un incremento llamativo en los niveles de calcitriol (1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D), ya desde el primer trimestre, y particularmente en la segunda mitad de la gestación. Ese incremento es paralelo al de la absorción intestinal de calcio. El aumento en la actividad enzimática de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa renal resulta clave en esta adaptación, pues el incremento de calcitriol no se encontró en una gestante anéfrica<sup>11</sup>. Papeles menores en el suministro de 1 $\alpha$ -hidroxilasa corresponderían a la placenta, decidua, y posiblemente el propio riñón del feto.

Junto a ello, y como lo que ya casi parece un fenómeno universal, hay también una alta prevalencia de niveles circulantes de 25-OH vitamina D considerados insuficientes en las gestantes de todas las latitudes del mundo<sup>12,13</sup>. Grupos de más bajo nivel socioeconómico, al menos como se demuestra en nuestro país, presentan situaciones particularmente dramáticas<sup>14</sup>.

El papel modulador que pudiera ejercer la proteína de unión de la vitamina D (*vitamin D binding protein*, DBP) no está claro. Como en todos los estados hiperestrogénicos, su concentración sube en el embarazo, pero está por determinar en qué medida regula la actividad de la vitamina D en este contexto.

Estaríamos por tanto ante un elemento crucial en el sistema. A favor de ello, una serie de estudios que han suplementado con vitamina D y han encontrado resultados que hacen concebir a la vitamina D como un elemento clave en la programación de crecimiento del hueso fetal intra-útero. No se trataría ya de densidad mineral ósea, sino de una nueva dimensión, como es la del crecimiento fetal<sup>15</sup>. No obstante, la participación de la vitamina D ha sido discutida por modelos experimentales de roedores carentes de vitamina D o de su receptor donde, curiosamente, el incremento en la absorción intestinal de calcio era similar a los controles<sup>16</sup>. Se desconoce si estos modelos reproducen o no la situación en el humano.

Hay cambios descritos en otros reguladores, tales como la calcitonina, pero su impacto parece escaso.

Tabla 1. Esquema de los cambios circulantes en la madre de agentes con potencial modulador en recambio óseo. Los signos interrogantes indican que el incremento es sólo sospechado (caso de PTHrp) o no hay certeza sobre el sentido de los cambios (esclerostina)

Moduladores del recambio óseo	1º mitad del embarazo	2º mitad del embarazo
PTH	↔	↔
PTHrp	↔	↔ / ↑ (¿?)
Vitamina D (calcitriol)	↑	↑↑↑
DBP	↑	↑↑
PGH	↑	↑↑↑
HPL	↑	↑↑↑
Estrógenos	↑	↑↑↑
Prolactina	↑	↑↑↑
Osteoprotegerina	↔	↑
RANKL	↔	↑
IGF-1	↑	↑↑
Esclerostina	¿?	¿?

PTH: paratohormona; PTHrp: péptido relacionado con la PTH; DBP: proteína de unión de la vitamina D; PGH: hormona de crecimiento placentaria; HPL: lactógeno placentario humano; RANKL: ligando activador del receptor del factor nuclear kappa-B; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo I.

### Reguladores producidos en la unidad fetoplacentaria

#### PGH

La PGH constituye un claro ejemplo del trasvase de moduladores desde la unidad fetoplacentaria a la madre, pues es producida en el sincitiotrofoblasto pero sólo circula en sangre materna. Se detecta desde el primer trimestre y desde entonces no detiene el incremento de su concentración en sangre hasta el fin de la gestación. Ejerce un papel directo de provisión de nutrientes a la placenta, y se desconoce cuál es exactamente la magnitud de su potencial como regulador del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1) en la madre. Los detalles de la acción de éste en el hueso no han sido específicamente investigados en la embarazada. También queda por aclarar qué parte de su acción es endocrina, paracrina, o ambas dos<sup>17</sup>.

#### Lactógeno placentario humano (*human placental lactogen, HPL*)

También llamada somatotropina coriónica, está producida en el trofoblasto desde momentos muy

iniciales de la gestación. Se trata de una hormona proteica resultante de la expresión del *cluster* génico de la GH. Este grupo, localizado en el cromosoma 17q, contiene dos genes codificantes de la GH, uno expresado en la hipófisis y otro en la placenta (codificante de PGH) y otros 2 genes relacionados con el HPL<sup>18</sup>.

El parentesco génico determina algunas acciones comunes, esencialmente en el terreno metabólico. El HPL tiene un papel pro-lipolítico, movilizandando ácidos grasos con potencial impacto energético en madre y feto, y de resistencia insulínica. Esta segunda acción forma parte del complejo pro-diabético del embarazo. Consecuencia de ello es un incremento de la oferta glucémica, y también proteica, a la unidad fetoplacentaria. De esa forma, el HPL participa en la oferta de nutrientes hacia el feto, y en tal sentido constituye un factor promotor del crecimiento fetal (ver para revisión<sup>19</sup>).

No es descartable que, al igual que la PGH, pueda regular a IGF1 y a otros elementos del bloque de factores de crecimiento similar a la insulina, si bien en forma menos directa que PGH. El impacto que ello pueda tener sobre el proceso de calcificación del hueso fetal como magnitud separada del propio crecimiento es incierto, como lo es a fecha actual la disección de estas dos funciones en lo que se refiere a la misma IGF1.

#### PTH y PTHrp

El papel de PTH y PTHrp en el compartimento fetoplacentario cabe ser considerado como relevante y crítico a la vez. En contra de los datos en sangre materna, una serie de observaciones, cuya única limitación es que provienen de modelos experimentales, sugiere que la bomba de gradiente que trasvasa calcio de la madre hacia el feto se mantiene gracias al papel activo de ambos péptidos (revisado en<sup>2</sup>). Se desconoce si hay una permeabilidad de alguna clase entre el microambiente fetal y el materno en lo que concierne a ambas hormonas.

#### Estrógenos

Los estrógenos definen otro agente producido en la placenta y exportado a sangre materna. Se conoce su potente efecto reductor de la resorción ósea, y sus niveles circulantes crecen en paralelo a la masa placentaria, a medida que aumenta la edad gestacional. Por tanto, sus cambios no encajan en un contexto en el que, como parece que ocurre en la gestación, la resorción en la madre aumenta en la fase final de la misma.

### Prolactina

También producida en la placenta y exportada a sangre materna, la prolactina (PRL) podría influir en los cambios metabólicos óseos maternos. Datos en roedores muestran que la PRL actúa sobre osteoblastos, donde aumenta la ratio RANKL/OPG a costa de regular a la baja a la OPG. Éste podría por tanto ser un modulador consistente con los cambios observados. Sin embargo, está sin aclarar si en el humano es o no de forma similar<sup>20</sup>.

### Mixtos o de adscripción incierta

Hay datos mostrando cambios en otros reguladores, tales como el ligando activador del receptor del factor nuclear kappa-B (RANKL), osteoprotegerina (OPG) o IGF-1. También hay una serie de datos recientes relacionados con la vía Wnt. Sin embargo, no hay certeza de que la contribución del organismo materno sea significativa si se compara con la de la unidad feto-placentaria. Dadas las dudas existentes, se incluirán en este segundo bloque dedicado a factores de origen mixto o incierto.

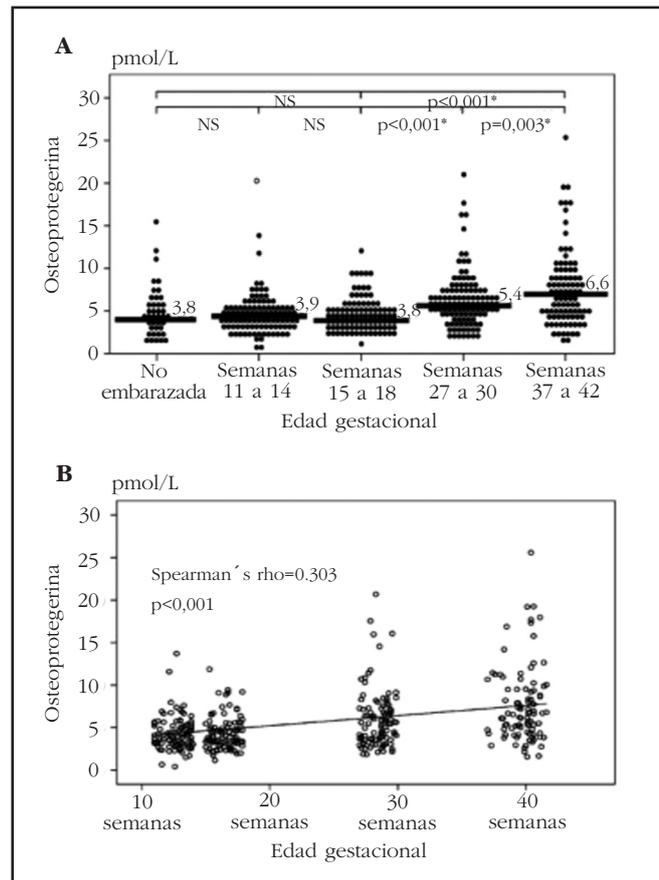
La OPG ejemplifica este desequilibrio entre ambos compartimentos (Figura 1). Sus niveles en sangre materna son estables hasta las últimas semanas cuando, y en aparente paradoja con el incremento de la resorción ósea, ascienden<sup>21</sup>. El brusco descenso post-parto y el hallazgo de altas concentraciones en placenta y membranas se interpretan como indicio de que es la placenta la fuente principal<sup>22</sup>.

Los cambios en los niveles de RANKL siguen un patrón similar, pero tienen menos consistencia a causa de las conocidas dificultades metodológicas para su medida en sangre<sup>23,24</sup>.

Los niveles circulantes de IGF-1 aumentan con la edad gestacional, pero oscilan en función de una serie de variables, como es el peso de la madre<sup>25</sup>. Dada la riqueza de funciones de este factor de crecimiento, y de sus frecuentes contrastes entre los niveles circulantes y la concentración tisular, no hay una idea clara de la relación entre estos cambios y los que sufre el esqueleto materno.

La información existente sobre el papel de la vía Wnt, un sistema con alta capacidad osteoanabolizante, en el embarazo es muy escasa y poco concluyente. Al abrigo de los datos que han mostrado los estudios que han valorado el impacto en el hueso de la regulación de la esclerostina, una proteína inhibidora de la vía Wnt, se ha investigado su efecto en las modificaciones del metabolismo óseo en la madre. La esclerostina es producida en los osteocitos y, dada la diferencia de la masa osteocitaria entre madre y feto, debería ser el compartimento materno quien constituyese el territorio donde asentara cualquier cambio significativo de esclerostina. Se ha encontrado, sin

Figura 1. Niveles circulantes de osteoprotegerina en sangre materna según semanas de gestación. El incremento se produce claramente en la segunda mitad del embarazo, pues como muestra el panel A, no hay diferencias entre los niveles circulantes de la no gestante y los de la gestante de hasta 18 semanas. El panel B muestra que hay un incremento a medida que avanza la gestación, pero la pendiente de la recta de ajuste es considerablemente más baja que la de las curvas conocidas de incremento de estrógenos o prolactina (datos no mostrados). (Tomado de cita 21, con permiso de Elsevier)



embargo, que los niveles circulantes son más altos en el cordón que en sangre materna. De interés, se detectó una relación directa entre los niveles circulantes de esclerostina en cordón y la densidad y contenido mineral del hueso fetal<sup>26</sup>. El efecto inhibitorio de esclerostina sobre Wnt convierte este hallazgo en paradójico, y su interpretación es aún incierta. No hay información fehaciente de la progresión de niveles circulantes de esclerostina en sangre materna con la edad gestacional. Dadas la escasez de información y las dificultades en su interpretación, parece evidente que este campo debe ser investigado con más detalle.

En su globalidad, éste es un tema de gran impacto sobre la salud posterior, de suerte que son varios los estudios clínicos que van más allá del puro crecimiento o la salud ósea<sup>27</sup> y que incluyen impacto sobre el riesgo para desarrollar síndrome metabólico, enfermedad respiratoria, trastornos de la conducta, u otros (para una revisión detallada ver<sup>28</sup>).

## Conclusión

El impacto de la gestación en el esqueleto materno se conoce todavía muy poco, probablemente porque no se ha tenido la percepción de un efecto significativo en la salud materna. Por otro lado, se desconoce si los cambios producidos, sea en la madre, en la unidad fetoplacentaria, o en ambos, pueden llegar a tener implicaciones más allá de la densidad mineral ósea, y afectar incluso al crecimiento fetal. En tal sentido, hay investigadores que trabajan sobre un eventual papel de la vitamina D en ese contexto<sup>15,29</sup>. Es concebible que la mejora experimentada en los modelos experimentales y en la tecnología diagnóstica ayude a progresar en este campo.

## Bibliografía

- Kovacs CS. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: insights from animal models and clinical studies. *Annu Rev Nutr* 2012;32:97-123.
- Sanz-Salvador L, García-Pérez MA, Tarín JJ, Cano A. ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture. *Eur J Endocrinol* 2014;10:1-40.
- Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM, Chen M. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;24:6:CD006033.
- Hoffman AR, Melmed S, Schlechte J. Patient guide to hyperprolactinemia diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:35-6.
- Purdie DW, Aaron JE, Selby PL. Bone histology and mineral homeostasis in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:849-54.
- Lees CJ, Jerome CP. Effects of pregnancy and lactation on bone in cynomolgus macaques: histomorphometric analysis of iliac biopsies. *Bone* 1998;22:545-9.
- Møller UK, Stremy S, Mosekilde L & Rejnmark L. Changes in bone mineral Q17 density and body composition during pregnancy and postpartum. A controlled cohort study. *Osteoporos Int* 2012;23:1213-23.
- Kraemer B, Schneider S, Rothmund R, Fehm T, Wallwiener D, Solomayer EF. Influence of pregnancy on bone density: a risk factor for osteoporosis? Measurements of the calcaneus by ultrasonometry. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:907-12.
- Møller UK, Stremy S, Mosekilde L, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Frystyk J, et al. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24:1307-20.
- Sato K. Hypercalcemia during pregnancy, puerperium, and lactation: review and a case report of hypercalcemic crisis after delivery due to excessive production of PTH-related protein (PTHrP) without malignancy (humoral hypercalcemia of pregnancy). *Endocr J* 2008;55:959-66.
- Turner M, Barré PE, Benjamin A, Goltzman D, Gascon-Barré M. Does the maternal kidney contribute to the increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations during pregnancy? *Miner Electrolyte Metab* 1988;14:246-52.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Karras SN, Anagnostis P, Annweiler C, Naughton DP, Petroczi A, Bili E, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy: the Mediterranean reality. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:864-9.
- Sabonet L, Tarín JJ, Hervás A, Sanz-Salvador L, Ortiz E, Cano A. Efecto del tratamiento con vitamina D en el desarrollo óseo del fémur fetal. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2013;5:5.
- Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinen T, Miettinen M, Surcel H, Mäkitie O, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1749-57.
- Fudge NJ, Woodrow JP, Kovacs CS. Pregnancy rescues low bone mass and normalizes intestinal calcium absorption in Vdr null mice. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl):S52.
- Sheng MH, Lau KH, Baylink DJ. Role of osteocyte-derived Insulin-Like Growth Factor I in developmental growth, modeling, remodeling, and regeneration of the bone. *J Bone Metab* 2014;21:41-54.
- Baumann GP. Growth hormone isoforms. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:333-40.
- Handwerker S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:343-56.
- Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone* 2008;42:535-46.
- Hong JS, Santolaya-Forgas J, Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kim YM, et al. Maternal plasma osteoprotegerin concentration in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1011-5.
- Loneragan M, Aponso D, Marvin KW, Helliwell RJ, Sato TA, Mitchell MD, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), TRAIL receptors, and the soluble receptor osteoprotegerin in human gestational membranes and amniotic fluid during pregnancy and labor at term and preterm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3835-44.
- Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D, Gourgoutis D, Malamitsi-Puchner A. Circulating osteoprotegerin and sRANKL concentrations in the perinatal period at term. The impact of intrauterine growth restriction. *Neonatology* 2009;96:132-6.
- Dorota DK, Bogdan KG, Mieczyslaw G, Bozena LG, Jan O. The concentrations of markers of bone turnover in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012;31:166-76.
- Yang MJ, Tseng JY, Chen CY, Yeh CC. Changes in maternal serum insulin-like growth factor-I during pregnancy and its relationship to maternal anthropometry. *J Chin Med Assoc* 2013;76:635-9.
- Godang K, Frøslie KF, Henriksen T, Isaksen GA, Voldner N, Lekva T, et al. Umbilical cord levels of sclerostin, placental weight, and birth weight are predictors of total bone mineral content in neonates. *Eur J Endocrinol* 2013;168:371-8.
- Baird J, Kurshid MA, Kim M, Harvey N, Dennison E, Cooper C. Does birthweight predict bone mass in adulthood? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22:1323-34.
- Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev* 2006;27:141-69.
- Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al; SWS Study Group. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010;25:14-9.

**Díaz Curiel M**

Enfermedades Metabólicas Óseas/Servicio de Medicina Interna II - Fundación Jiménez Díaz - Madrid

## Acción de la vitamina K sobre la salud ósea

Correspondencia: Manuel Díaz Curiel - Policlínica A de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid (España)  
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Fecha de recepción: 23/12/2014

Fecha de aceptación: 02/02/2015

### Resumen

*Objetivos:* Se admite hoy en día que la vitamina K tiene un papel importante en la salud ósea. Es necesaria para la gamma-carboxilación de la osteocalcina (la proteína no colágena más importante en el hueso), consiguiendo que la osteocalcina funcione. Hay dos formas importantes de la vitamina K (vitamina K1 y vitamina K2), que provienen de diferentes fuentes y tienen diferentes actividades biológicas. Estudios epidemiológicos sugieren que una dieta con niveles altos de vitamina K se asocia con un menor riesgo de fracturas de cadera en hombres ancianos y mujeres. Sin embargo, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, realizados con suplementos de vitamina K1 o K2 en la población blanca, no muestran un aumento en la densidad mineral ósea (DMO) en la mayoría de las diferentes partes del esqueleto. Los suplementos con vitamina K1 y K2 pueden reducir el riesgo de fractura, pero los ensayos clínicos que incluyen las fracturas como resultado final tienen limitaciones metodológicas, por lo que se necesitarían ensayos clínicos con mayor número de pacientes y mejor diseñados para comprobar la eficacia de la vitamina K1 y K2 en las fracturas.

Como conclusión, podríamos decir que actualmente no existe una evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de suplementos de vitamina K para la prevención de la osteoporosis y las fracturas en mujeres postmenopáusicas.

**Palabras clave:** *densidad mineral ósea, fracturas, menaquinonas, osteoporosis, filoquinonas, vitamina K.*

## Action of vitamin K on bone health

### Summary

**Objetives:** Nowadays it is recognised that vitamin K plays an important role in bone health. It is necessary for the gamma-carboxylation of osteocalcin (the most important non-collagen protein in the bone), making the osteocalcin function. There are two important forms of vitamin K (vitamin K1 and vitamin K2), which come from different sources and have different biological activity.

Epidemiological studies suggest that a diet with high levels of vitamin K is associated with a lower risk of hip fractures in older men and in women. However, controlled randomised clinical trials, carried out with supplements of vitamin K1 or K2 in the white population do not show an increase in bone mineral density (BMD) in most of the different areas of the skeleton. Supplementation with vitamin K1 and K2 may reduce the risk of fracture, but the clinical trials which include fractures as a final result have methodological limitations, so clinical trials with greater numbers of patients, and which are better designed, would be needed in order to prove the efficacy of vitamin K1 and K2 in relation to fractures.

In conclusion, we may say that there is currently insufficient evidence to recommend the routine use of vitamin K for the prevention of osteoporosis and fractures in postmenopausal women.

**Key words:** bone mineral density, fractures, menaquinones, osteoporosis, phyloquinones, vitamin K.

### Introducción

En las últimas dos décadas el uso de suplementos nutritivos para la prevención de enfermedades se ha incrementado de manera importante en los países desarrollados. El calcio y la vitamina D son los dos suplementos principales usados para lograr una mejor salud ósea. Existe asimismo un considerable interés en la vitamina K. La vitamina K es mejor conocida por sus funciones en la coagulación sanguínea, pero también tiene su importancia en el metabolismo óseo.

Hemos realizado una revisión sobre las diferentes formas y fuentes de la vitamina K y sus efectos en la densidad mineral ósea (DMO) y en las fracturas.

### Formas y fuentes dietéticas de la vitamina K

El término vitamina K representa a un grupo de compuestos liposolubles, químicamente parecidos, que difieren en sus orígenes y/o su función. Hay dos formas naturales de la vitamina K: vitamina K1 y vitamina K2. La vitamina K1, también llamada filoquinona o fitonadiona, es sintetizada por las plantas y es la forma predominante de vitamina K en la dieta humana<sup>1</sup>. Las principales fuentes son los vegetales de hoja verde (p. ej. berro, perejil, col, espinaca, lechuga), vegetales del género *Brassica* (p. ej. coles de Bruselas, brócoli), algunas frutas (p. ej. aguacate, kiwi, y uvas verdes), algunas hierbas (p. ej. perejil y cilantro), y el té, verde o de hierbas. Otras fuentes dietéticas son los aceites vegetales tales como los de soja y de oliva, siendo estos últimos los suplementos dietéticos más biodisponibles<sup>1</sup>. También se encuentra en el hígado, la mantequilla y la carne picada de vacuno.

La vitamina K2 incluye un rango de formas de vitamina K referidas como menaquinonas-n (MK-n), donde la n refleja el número de unidades repetidas de 5-carbonos. Las principales menaquinonas

de la dieta incluyen desde la MK-4 a la MK-10, y se consumen principalmente en alimentos que contienen grasa, la cual puede favorecer su absorción y biodisponibilidad comparados con la filoquinona<sup>2</sup>. Las menaquinonas son producidas especialmente por las bacterias, excepto la MK-4 (o menatetrenona). A pesar de su baja biodisponibilidad en los alimentos, la MK-4 es la forma predominante de vitamina K en el organismo. Por ello, algunos científicos sugieren que la MK-4 es producida a través de la conversión endógena de las filoquinonas endógenas y de las MK-7, 8, y 9<sup>3</sup>. La MK-4 puede también encontrarse en pescados, huevos, hígado, riñones, leche, mantequilla, quesos fermentados y algunos vegetales. La cantidad y tipos de menaquinonas en los productos fermentados depende del tipo de bacteria presente en esos productos. Natto, un condimento japonés de soja fermentada, es la fuente dietética más rica en menaquinonas (especialmente en MK-7) que se conoce en la actualidad. Las menaquinonas de más larga cadena (MK-10 a MK-13) son producidas por las bacterias anaeróbicas del colon, pero tienen muy baja biodisponibilidad y poca actividad como vitamina K<sup>1,2</sup>. La MK-7 es la que tiene mayor biodisponibilidad y una mayor vida media comparada con la filoquinonas y MK-4<sup>3</sup>.

La vitamina K de la dieta se absorbe en el intestino delgado a través de un proceso que requiere la presencia de sales biliares. Después de la absorción intestinal, las vitaminas K1 y K2 son transportadas en lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones) por la circulación linfática hacia el hígado y otros tejidos. La vitamina K1 es primariamente captada por el hígado para ser metabolizada y excretada<sup>1</sup>. Una pequeña proporción de vitamina K1, que vuelve a la circulación sistémica en partículas de lipoproteínas de muy baja densidad segregadas por el hígado, es transportada a los tejidos

extra-hepáticos<sup>1</sup>. Las menaquinonas son transportadas a través de lipoproteínas de baja densidad desde el hígado hacia los tejidos extrahepáticos, tales como el hueso. La excepción es la MK-4, la cual es transportada por las lipoproteínas tanto de baja densidad como de alta densidad. La vitamina K1 y las menaquinonas de larga cadena son almacenadas fundamentalmente en el hígado, mientras que la MK-4 se almacena predominantemente en el cerebro, los órganos reproductores, el páncreas y las glándulas<sup>1</sup>.

### Recomendaciones dietéticas

Solo una pequeña cantidad de vitamina K es acumulada en el organismo<sup>2</sup>. Aunque algunos estudios han reportado funciones de la vitamina K mas allá de su acción en la coagulación, tales como su papel en el metabolismo óseo, el Instituto de Medicina establece que la Referencia Dietética Diaria (DRI) de una ingesta adecuada (AI) para hombres y mujeres se base en la ausencia de hemorragias anormales<sup>4</sup>. La AI de vitamina K1 es 120 µg/día para hombres y 90 µg/día para mujeres<sup>4</sup>. Debido a la ausencia de toxicidad conocida, no se ha establecido un límite superior tolerable para la vitamina K1<sup>4</sup>. Estudios recientes han sugerido que la vitamina K2 puede ser más activa biológicamente que la vitamina K1<sup>2</sup>, pero, debido a la falta de datos suficientes hasta el momento, el Instituto de Medicina no ha facilitado los valores de DRI para la vitamina K2.

### Deficiencia de vitamina K

La deficiencia de vitamina K puede ocurrir como resultado de enfermedades hepáticas, enfermedades pancreáticas o biliares, fibrosis quística, enfermedades con malabsorción de grasas, colitis ulcerosa, enteritis regional o enfermedad de Crohn, el síndrome del intestino corto y resecciones intestinales (especialmente del íleon terminal, donde son absorbidas las sales biliares), malnutrición crónica, alcoholismo, y toma de medicamentos como anticoagulantes antagonistas de la vitamina K<sup>5</sup>. La deficiencia de vitamina K aumenta el riesgo de sangrado y puede tener efectos perjudiciales para la salud ósea.

### Suplementos de vitamina K

La vitamina K1, MK-4, y MK-7 están disponibles en formas farmacológicas. La vitamina K1 es la forma más común de vitamina K comercialmente disponible, referida como fitonadiona. Los suplementos de vitamina K1 se utilizan para tratar y prevenir la deficiencia de vitamina K, prevenir las hemorragias o problemas de coagulación causados por ciertos medicamentos o enfermedades, y contrarrestar los efectos de la sobredosis de medicamentos anticoagulantes. Los suplementos dietéticos de MK-4 y MK-7 han sido aprobados en Japón para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis<sup>6</sup>. Menadiona o "vitamina K3" es una forma hidrosoluble sintética de vitamina K que puede ser convertida en vitamina K2 en el organismo. La *U.S. Food and Drug Administration* no

ha autorizado que la menadiona sea vendida como suplemento dietético para humanos debido a sus potenciales efectos perjudiciales<sup>5</sup>.

### Vitamina K y metabolismo óseo

La vitamina K es el cofactor esencial de la gamma-carboxilación de la proteínas con residuos gamma-carboxiglutámico (Gla), facilitando la conversión postranslacional de ácido glutámico (Glu) a residuos Gla en las proteínas dependientes de la vitamina K y activándolas. Está involucrada en la regulación del manejo del calcio en el organismo. Aunque la vitamina K previene las calcificaciones vasculares y de los tejidos blandos, también promueve la integración del calcio en el hueso.

Hay 3 proteínas vitamina K-dependientes en el hueso: la osteocalcina (también llamada *bone Gla protein*), la proteína Gla de la matriz y la proteína S. El efecto de la vitamina K en la osteocalcina es quizás el mejor entendido entre ellas.

La osteocalcina es sintetizada por los osteoblastos durante la fase de mineralización de la formación ósea y es esencial para la formación de cristales de hidroxiapatita. Tiene tres residuos Glu, y su capacidad para unirse al mineral depende de la gamma-carboxilación dependiente de la vitamina K. Aunque los factores de la coagulación vitamina K-dependientes están 100% gamma-carboxilados, tal y como se encuentran en las recomendaciones dietéticas al uso, la osteocalcina sérica puede estar no carboxilada por encima del 40%. Se ha demostrado que los suplementos ya con MK-4 o MK-7 producen una carboxilación similar de la osteocalcina<sup>2</sup>. Sin embargo, la suplementación con MK-7 parece ser más efectiva en carboxilar la osteocalcina que la suplementación con filoquinonas<sup>2</sup>.

Además de la gamma-carboxilación de la osteocalcina, la vitamina K puede afectar la transcripción genética requerida para la expresión de los marcadores osteoblásticos y así afectar a la síntesis de colágeno<sup>7</sup>. Además, la vitamina K puede también suprimir la reabsorción ósea y la osteoclastogénesis<sup>8,9</sup>. *In vitro* y en estudios con animales, se ha sugerido que MK-4 puede estar relacionada con la regulación de la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis<sup>10</sup>, los cuales pueden disminuir la reabsorción ósea. En un estudio realizado en osteoblastos, se observó que MK-7 suprime la diferenciación del osteoblasto e induce mRNA de osteocalcina, osteoprotegerina y RANKL<sup>11</sup>.

Además, la vitamina K2 puede actuar en el hueso a través de una función reguladora de la transcripción, induciendo la expresión del gen del receptor xenobiótico esteroideo (*Steroid and xenobiotic receptor*, SXR), que se expresa principalmente en el hígado y en el intestino regulando la expresión de enzimas citocromo P-450 (CYP3A4 y CYP2C8) y de la familia de transportadores de ATP, como MDR1 y MRP2. La vitamina K modula la expresión de marcadores óseos osteoblásticos a través del SXR, favoreciendo la formación ósea, por lo que el SXR está probablemente involucrado también en el mantenimiento de la homeostasis ósea<sup>12</sup>.

### Asociación entre vitamina K y DMO y fracturas: estudios observacionales

En la mayoría de estudios observacionales, bajos niveles séricos de vitamina K1, baja ingesta de vitamina K1, baja ingesta de vitamina K2 (MK-7), y altos niveles séricos de osteocalcina no carboxilada, se han asociado con un aumento del riesgo de fracturas de cadera<sup>13-15</sup>. Por ejemplo, en el *Nurses' Health Study*, realizado en mujeres entre 30 y 88 años (n=72.327), con una ingesta de filoquinonas inferior a 109 µg/día, tenían un aumento del riesgo de fractura a 10 años mayor comparadas con las que tomaban un ingesta superior de filoquinona<sup>16</sup>. De manera similar en el *Framingham Heart Study*, en un grupo de 888 hombres y mujeres con una edad media de 75 años y una media de ingesta de filoquinona de 56 µg/día, se observó que tenían un mayor del riesgo de fractura de cadera en los siguientes 7 años, comparados con los que ingerían una media de 254 µg/día. En este estudio no existió asociación entre la ingesta de vitamina K y la DMO<sup>17</sup>.

Aunque pocos estudios han mostrado, de manera global, asociación entre la baja ingesta de vitamina K y disminución de la DMO en mujeres, hay menos evidencia entre la asociación de altos niveles de ingesta de vitamina K1 y aumento de la DMO en los estudios observacionales<sup>14</sup>. Estos estudios sugieren: que una adecuada ingesta de vitamina K puede ser necesaria para reducir la reabsorción ósea; que las necesidades para mantener una adecuada salud ósea deben ser mayores que los valores de ingesta adecuada propuestos; y que, una vez que las necesidades de vitamina K para la salud ósea se alcanzan, no es necesario una ingesta adicional. Además, una limitación mayor de estos estudios es que ingestas elevadas de vitamina K1 puede ser indicador de ingesta de alimentos que contienen otros nutrientes protectores del hueso, como el calcio, magnesio, potasio y compuestos fitoquímicos. Por ello, en base a los hallazgos de los estudios observacionales, no podemos concluir que la vitamina K, tenga un efecto protector independiente de la salud ósea.

### Efectos de la suplementación de vitamina K en la DMO y en las fracturas: ensayos clínicos y metaanálisis

Varios ensayos clínicos en diferentes poblaciones han examinado el efecto de la vitamina K en la DMO. Dos revisiones sistemáticas y metaanálisis han realizado un resumen de estos ensayos clínicos<sup>18,19</sup>. En la revisión más reciente, publicada en 2012, Fang *et al.*<sup>19</sup> recopilan los datos de 17 ensayos con vitamina K en la población sana y en pacientes con osteoporosis primaria y secundaria mayores de 18 años. Incluyen 10 ensayos con vitamina K2 (8 con MK-4 a dosis de 15-45 mg/día y 2 con MK-7 a dosis de 0,2-3,6 mg/día) y 7 ensayos con vitamina K1 (0,2-10 mg/día). En el análisis general, los autores mezclaron los resultados de todos los ensayos con vitamina K y examinaron los cambios en la DMO. Observaron que la suplementación con vitamina K no tenía efecto en la DMO en el cuello femoral, pero aumentaba la DMO en la columna lumbar un 1,3% (intervalo de confian-

za del 95% [95% CI]: 0,5-2,1) después de 6-36 meses de suplementación<sup>19</sup>. En un análisis de subgrupos según la vitamina K, la vitamina K2 aumentó la DMO en la columna lumbar una media de 1,8% (95% CI: 0,9-2,8), mientras que la vitamina K1 no tiene efectos. El efecto terapéutico en la DMO en columna lumbar fue mucho mayor en las poblaciones asiáticas que en las occidentales. Sin embargo, cuando los autores excluyeron los estudios con alto riesgo de errores metodológicos por la existencia de otros factores, no encontraron efectos significativos de la vitamina K a nivel lumbar. Fang *et al.*<sup>19</sup> advirtieron sobre los errores estimados del efecto del tratamiento en este metaanálisis, debidos a las grandes diferencias de los grupos estudiados, a las diferencias en la calidad metodológica de los ensayos seleccionados y a los errores de las publicaciones. El efecto de los suplementos de la vitamina K2 sobre las fracturas se basa en 8 ensayos clínicos realizados en pacientes japoneses con osteoporosis primaria y secundaria.

Un estudio clínico aleatorizado entre 325 mujeres postmenopáusicas que recibían placebo o 45 mg/día de vitamina K2 (MK-4 o menatetrenona) durante tres años<sup>20</sup>, valoró el contenido mineral óseo (CMO) y la geometría de la cadera por DXA. Los índices de fortaleza ósea fueron calculados por DXA (DMO), anchura del cuello de fémur (FNW) y longitud del eje del fémur (HAL). Se observó que la vitamina K2 no afectaba a la DMO, pero el CMO y la FNW se incrementaron en relación al placebo. En el grupo tratado con vitamina K2 la fortaleza ósea de la cadera no varió, mientras que descendió significativamente en el grupo tratado.

Una revisión sistemática realizada en 2006 con metaanálisis de 7 ensayos clínicos mostró que la suplementación con MK-4, 15-45 mg/día durante 12-24 meses, reducía significativamente las fracturas de cadera (*odds ratio* [OR]: 0,23, 95% CI: 0,12-0,47), las vertebrales (OR: 0,40, 95% CI: 0,25-0,65) y las fracturas no vertebrales (OR: 0,19, 95% CI: 0,11-0,35)<sup>18</sup>. Sin embargo, otro ensayo mayor, publicado en 2009, aporta una conclusión diferente<sup>21</sup>. Se trata de un amplio ensayo abierto en fase IV realizado con 4.378 mujeres japonesas osteoporóticas con o sin fracturas vertebrales prevalentes que recibieron durante 3 años suplementos de MK-4 y calcio, y un año de seguimiento durante el cual no se impuso ninguna restricción al uso de medicaciones para la osteoporosis. El tratamiento combinado con MK-4, 45 mg/día (dividido en tres dosis de 15 mg cada una) y calcio, o el tratamiento con calcio solo, no se asoció con cambios en la incidencia de las fracturas vertebrales a los 3 años (5,9% *vs.* 5,7%) ni en la incidencia de todas las fracturas clínicas a los 4 años (2,5% *vs.* 2,1%). Sin embargo, en uno de los 11 grupos no ajustados, en un análisis *post-hoc*, los investigadores encontraron una reducción estadísticamente significativa en la aparición de nuevas fracturas vertebrales, en un subgrupo de mujeres con más de 5 fracturas vertebrales prevalentes (20,3% *vs.* 33,2%, p=0,03).

Más recientemente, un ensayo aleatorizado, a doble ciego, realizado en 2013 con MK-7 compa-

rado con placebo durante 3 años en 244 mujeres holandesas postmenopáusicas sin osteoporosis, encontró una mujer con nueva fractura vertebral en el grupo MK-7 group (n=120) y 6 en el grupo placebo (n=124)<sup>22</sup>, pero eran demasiado pocas fracturas para que la diferencia fuera estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Examinando toda la literatura publicada hasta la fecha, la suplementación con vitamina K2 puede proteger contra las fracturas pero los datos son poco consistentes.

La evidencia del efecto de la suplementación con vitamina K1 en las fracturas es más limitada, y basada principalmente en un estudio único<sup>6</sup>, ya que el resto de los ensayos con vitamina K1 no están diseñados para analizar fracturas. Este estudio es un ensayo clínico controlado, aleatorizado, a doble ciego, realizado en 440 mujeres postmenopáusicas canadienses con osteopenia. Muestra un efecto estadísticamente significativo con la administración de vitamina K1, 5 mg/día, en la reducción de todas las fracturas después de 2-4 años de suplementación (9 mujeres con 11 fracturas en el grupo tratado con vitamina K1 *vs.* 20 mujeres con 21 fracturas en el grupo placebo; (*bazard ratio* 0,48, 95% CI: 0,20-0,98), aunque la fractura fue un resultado secundario del ensayo.

### Efectos de los suplementos de vitamina K asociados a otros agentes para el tratamiento de la osteoporosis

Son pocos los estudios realizados para comparar los posibles efectos aditivos de la vitamina K sobre el hueso en pacientes tratados para la osteoporosis. Un grupo japonés ha estudiado<sup>23</sup> los efectos del risedronato, solo o asociado con vitamina K2, sobre los niveles de osteocalcina (OC) carboxilada o no carboxilada. Observaron que no había diferencia en los niveles de OC entre los grupos, pero los pacientes con fracturas vertebrales tenían niveles de OC no carboxilada más altos que los pacientes sin fracturas en el grupo tratado solo con risedronato.

Otro grupo de autores japoneses<sup>24</sup> ha estudiado el efecto del alendronato asociado o no con vitamina K2 en mujeres postmenopáusicas con artritis reumatoide. En un estudio de 62 pacientes con osteopenia u osteoporosis, aquéllas con niveles bajos de CO no carboxilada fueron tratadas con alendronato más vitamina K2, y solo con alendronato las que tenían niveles normales. Al año de tratamiento, los niveles de marcadores óseos (fosfatasa alcalina y telopéptido N terminal del colágeno I) descendieron por igual en ambos grupos. No hubo diferencia en los cambios de la masa ósea en columna lumbar entre los dos grupos, pero sí se observó un incremento significativo de la DMO en cuello femoral en el grupo suplementado con vitamina K.

### Limitaciones metodológicas de la evidencia actual

Las diferencias de los hallazgos en los diversos estudios sobre el efecto de la vitamina K en la DMO y las fracturas pueden ser explicadas por las diferentes formas de vitamina K utilizadas, por la inges-

ta basal de vitamina K de cada uno de los grupos, por el nivel de la ingesta de calcio y vitamina D en cada uno de los grupos, o por diferencias en las poblaciones estudiadas. Por ejemplo, los estudios japoneses usan como vitamina K2 la MK-4 y los estudios europeos utilizan MK-7, mientras que los estudios en Norteamérica usan principalmente vitamina K1. Los ensayos clínicos japoneses con MK-4 tenían varios problemas en su metodología, como falta de estudios ciegos, alta tasa de abandono y falta de aleatorización. Los participantes de estos estudios eran de más edad, con osteoporosis primaria o secundaria, posiblemente con bajo niveles de vitamina D e ingesta pobre en calcio, y con un riesgo basal de fractura elevado. Por estas razones, no es posible generalizar estos resultados con los obtenidos en los ensayos con MK-4 realizados en mujeres postmenopáusicas sanas con niveles de vitamina D normales e ingesta de calcio aceptables. Además, no se han realizado estudios con suplementación con vitamina K1 en los que la fractura fuera el principal resultado a considerar. Por ello, no podemos concluir de una manera contundente sobre el efecto global de los suplementos de vitamina K en la prevención de las fracturas.

### Seguridad y efectos adversos de los suplementos de vitamina K

Los suplementos de vitamina K son bien tolerados y seguros en la mayoría de los casos. Algunos estudios han reportado efectos raros de la suplementación con MK4 (menatetrenona), tales como la incidencia de lesiones cutáneas y efectos gastrointestinales menores<sup>5</sup>. Unos pocos estudios han mostrado que los suplementos de vitamina K1 pueden afectar al perfil lipídico, a la sensibilidad a la insulina y a los niveles de glucemia<sup>3</sup>.

La vitamina K puede disminuir el efecto de los anticoagulantes como la warfarina. Las personas que toman warfarina deben ser advertidas para que eviten consumir suplementos y alimentos que contengan vitamina K. También se han descrito interacciones con antilipémicos o antidiabéticos<sup>5</sup>.

### Problemas en el conocimiento y la investigación futura

Se ha propuesto que la no carboxilación de la osteocalcina afecta adversamente a la capacidad de la osteocalcina para unirse al mineral del hueso. Sin embargo, los estudios realizados en los que logran un nivel de osteocalcina carboxilada adecuado o máximo, no se corresponden con mejoría de la DMO. Es posible que los efectos de la vitamina K en la DMO sean más prominentes en las poblaciones que tienen osteoporosis o aquéllas con déficit de vitamina D, ya que hay interacción entre la vitamina K y la vitamina D.

Tampoco se observa efecto de la vitamina K en la DMO en los sujetos con niveles de vitamina K adecuados. Probablemente los efectos de la vitamina K en la DMO sean más positivos en aquellos sujetos con déficit de vitamina K, como los malnutridos o los afectados de enfermedades que interfieren en su síntesis o absorción.

A pesar de los mínimos efectos en la DMO, la vitamina K puede tener un efecto protector de las fracturas. Es posible que la vitamina K ejerza su efecto a través de la carboxilación de la proteína GLA de la matriz, efecto que puede no ser detectado a través de la medición de la DMO. Además del papel de la vitamina K en la gamma-carboxilación, existen otros mecanismos en el hueso que son dependientes de la vitamina K y que pueden afectar el riesgo de fractura. Por ejemplo, el efecto de la vitamina K en las fracturas puede ser mediado a través de los efectos en la calidad ósea, geometría o resistencia<sup>6,20</sup>. Serían necesarios estudios futuros para aclarar estos puntos.

En conclusión, la vitamina K es importante para la salud el hueso. Una ingesta baja de vitamina K, niveles circulantes bajos de la misma o altos niveles de osteocalcina no carboxilada se asocian con un incremento de las fracturas de cadera en los estudios observacionales<sup>13</sup>. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos no son concluyentes, lo que conlleva la duda de si la suplementación generalizada con vitamina K1 o K2 reduce el riesgo de fracturas vertebrales o no vertebrales. Probablemente la realización de nuevos estudios en poblaciones con bajo nivel sérico de vitamina K o ingesta baja de la misma podrán aclarar el papel de la vitamina K en la prevención de las fracturas<sup>25</sup>.

### Bibliografía

- Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998;128:785-8.
- Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *Br J Nutr* 2013;110:1357-8.
- Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J* 2012;11:93.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington DC: The National Academies Press; 2001.
- Natural Standard. Vitamin K-Professional Monograph. Available at: <http://www.naturalstandard.com/databases/vitamink>. Accessed May 31, 2013.
- Cheung AM, Tile L, Lee Y, Tomlinson G, Hawker G, Scher J, et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2008;5:e196.
- Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S. Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K2-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. *J Biol Chem* 2006;281:16927-34.
- Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annu Rev Nutr* 2009;29:89-110.
- Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature. *Nutr Res* 2009;29:221-8.
- Suttie JW, Booth SL. Vitamin K. *Adv Nutr* 2011;2:440-1.
- Katsuyama H, Otsuki T, Tomita M, Fukunaga M, Fukunaga T, Suzuki N, et al. Menaquinone-7 regulates the expressions of osteocalcin, OPG, RANKL and RANK in osteoblastic MC3T3E1 cells. *Int J Mol Med* 2005;15:231-6.
- Tabb MM, Sun A, Zhou G, Grün F, Errandi J, Romero K, et al. Vitamin K2 regulation of bone homeostasis is mediated by the steroid and xenobiotic receptor SXR. *J Biol Chem* 2003;278:43919-27.
- Shea MK, Booth SL. Update on the role of vitamin K in skeletal health. *Nutr Rev* 2008;66:549-57.
- Vermeer C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation—an overview. *Food Nutr Res* 2012;56:5329.
- Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD. Circulating levels of vitamin K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res* 1993;8:1241-5.
- Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:74-9.
- Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1201-8.
- Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1256-61.
- Fang Y, Hu C, Tao X, Wan Y, Tao F. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Metab* 2012;30:60-8.
- Knappen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007;18:963-72.
- Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, Makino T, Nakamura T, Nakamura T, et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J Bone Miner Metab* 2009;27:66-75.
- Knappen MH, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuvsen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:499-507.
- Kasukawa Y, Miyakoshi N, Ebina T, Aizawa T, Hongo M, Ishikawa Y, et al. Effects of risedronate alone or combined with vitamin K2 on serum undercarboxylated osteocalcin and osteocalcin levels in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2014;32:290-7.
- Suzuki K, Tsuji S, Fukushima Y, Nakase T, Hamada M, Tomita T, et al. Clinical results of alendronate monotherapy and combined therapy with menatetrenone (VitK<sub>2</sub>) in postmenopausal RA patients. *Mod Rheumatol* 2013;23:450-3.
- Iwamoto J. Vitamin K2 therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients* 2014;6:1971-80.

# Normas de publicación: Información para los autores

## 1) INFORMACIÓN GENERAL. POLÍTICA EDITORIAL

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

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

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

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

Los autores, si lo desean, podrán proponer al menos 3 posibles revisores externos, de quienes, además del nombre y apellidos, se deberá incluir su correo electrónico y las razones por la que consideran que pueden evaluar objetivamente el artículo. También podrán indicar aquellos revisores que no desean que evalúen el manuscrito, debiendo justificar también este dato, si bien su manejo será absolutamente con-

fidencial por parte del equipo directivo de la Revista. Los juicios y opiniones expresados en los artículos publicados en la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral son del autor o autores, y no necesariamente del Comité de Dirección. Tanto el Comité de Dirección como la SEIOMM declinan cualquier responsabilidad al respecto. Ni el Comité de Dirección ni la SEIOMM garantizan o apoyan ningún producto que se anuncie en la Revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto o servicio.

## 2) ELABORACIÓN Y ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS

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

<http://www.icmje.org>, y enviarse por correo electrónico a la dirección [romm@ibanezyplaza.com](mailto:romm@ibanezyplaza.com).

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

### 2.1. Carta de presentación

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

### 2.2. Manuscritos

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

Se deben utilizar únicamente abreviaturas comunes en el campo de la Medicina y evitarse el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La

primera vez que aparezca una abreviatura deberá estar precedida por el término completo al que se refiere, excepto en el caso de unidades de medidas comunes, que se expresarán en Unidades del Sistema Internacional.

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

## **2.3. Apartados de los manuscritos**

### **2.3.1. Página del título y autores:**

Constará de la siguiente información:

- El título, que debe describir adecuadamente el contenido del trabajo. Debe ser breve, claro e informativo. Se debe incluir el nombre completo y el primer apellido de los autores, o los dos apellidos separados o unidos mediante guión, dependiendo de cómo prefieran los autores que aparezcan en las publicaciones.

- El nombre del (los) departamento(s) o servicio(s) y la(s) institución(es) a los que el trabajo debe ser atribuido. No es necesario incluir el cargo académico o profesional de los autores. Constará el reconocimiento de cualquier beca o ayuda económica, así como la declaración de la existencia o no de conflictos de intereses de cada uno de los autores.

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

### **2.3.2. Resumen y palabras clave**

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

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

A continuación del resumen se incluirán las palabras clave, de 3 a 10 en total, con el objetivo de complementar la información contenida en el título y ayudar

a identificar el trabajo en las bases de datos bibliográficas. Para las palabras clave se deben emplear términos equivalentes a los obtenidos de la lista de descriptores en Ciencias de la Salud (Medical Subjects Headings, MeSH) del Index Medicus (disponibles en: [www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)).

Importante: No es necesario enviar el resumen ni las palabras clave en inglés. Esto será realizado por el traductor de la Revista.

### **2.3.3. Introducción**

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

### **2.3.4. Material y métodos**

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

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

No deben mostrarse los nombres de los pacientes ni incluir ningún dato que pueda conducir a su identificación. Con respecto a los fármacos, se utilizará el nombre genérico de los fármacos utilizados en el estudio evitando sus nombres comerciales, y detallando al máximo la dosis prescrita, la vía de administración y el tiempo de administración.

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

### **2.3.5. Resultados**

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

### 2.3.6. *Discusión*

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

### 2.3.7. *Bibliografía*

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

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

Las abreviaturas de los títulos de revistas se obtendrán de los formatos empleados por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de Norteamérica, en el Index Medicus (disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>). Pueden consultarse las abreviaturas de las revistas más utilizadas en el siguiente enlace de la Caltech Library: <http://library.caltech.edu/reference/abbreviations>. Deben evitarse las referencias del estilo: "observaciones no publicadas", "comunicación personal" o similares. Los originales aceptados y no publicados en el momento de ser citados pueden incluirse como citas "En prensa".

### 2.3.8. *Tablas*

Se numerarán con números arábigos de manera correlativa en el mismo orden de aparición en el

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

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

### 2.3.9. *Figuras*

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

## 3) PROCESO DE REVISIÓN DE LOS MANUSCRITOS

### 3.1. *Recepción de manuscritos*

Una vez que los manuscritos sean recibidos (lo que se confirmará mediante acuse de recibo por la Editorial), se les asignará un número de referencia y serán registrados en la Redacción de la Revista, notificándose al autor responsable de la correspondencia el inicio del proceso de revisión.

### 3.2. *Primera evaluación*

El manuscrito será inicialmente evaluado por un miembro del Comité Editorial, quien valorará la adecuación del mismo al contenido de la Revista, y realizará una primera evaluación sobre el cumplimiento de las normas de publicación por parte de los autores. En el caso de importante incumplimiento de las mismas, el manuscrito se devolverá a los autores antes de continuar con el proceso de revisión, solicitándoles que subsanen los errores detectados.

### 3.3. *Revisión por pares*

En el caso de que el manuscrito sea adecuado para revisión, o una vez subsanados los errores indicados en el punto anterior, el Comité Editorial solicitará la revisión del manuscrito a dos revisores externos,

anónimos, y especialistas reconocidos en la materia sobre la que verse el trabajo. Los manuscritos serán remitidos a los revisores sin incluir los datos de los autores. Por lo tanto, la revisión se hará a doble ciego: ni los dos revisores externos conocerán la identidad de los autores ni éstos conocerán qué revisores han evaluado el manuscrito. La Revista garantizará el cumplimiento estricto del doble anonimato en este proceso.

### **3.4. Duración del proceso de revisión**

La duración del proceso de revisión dependerá del tiempo que tarden los revisores en enviar sus informes. Se solicitará que sean remitidos en el período máximo de 3 semanas. Una vez recibidos los informes, el Comité Editorial valorará los informes de los revisores y los reenviará a los autores, solicitando que observen las sugerencias y que remitan de nuevo el trabajo, con un informe detallado del cumplimiento de las sugerencias en un folio aparte, en el plazo máximo de 15 días.

Una vez recibido el manuscrito con las correcciones efectuadas, se remitirá a los revisores de nuevo para que informen del cumplimiento o no de las sugerencias. Este último paso se solicitará que se realice en el plazo de 72 horas.

### **3.5. Avance on line**

Con el VºBº de los revisores, el manuscrito pasará por una corrección de estilo por parte de la Redacción para proceder a la maquetación por parte de la Editorial, galerada que se enviará al autor de correspondencia para su VºBº final, previo a su publicación como "avance on line" en la web de la Revista. El plazo a los autores para esta última revisión se limitará a 48 horas.

De los manuscritos publicados como "avance on line" el Comité Editorial decidirá cuáles y en qué momento se publicarán en los distintos números de la Revista, según las necesidades. La Revista se encarga de la traducción al inglés de todos los manuscritos.

Por lo general, el proceso de revisión y publicación se completará en 3 meses, dependiendo, obviamente, del cumplimiento de los plazos marcados por parte tanto de los revisores como de los autores.

## **4) NORMAS ESPECÍFICAS DE CADA SECCIÓN**

### **4.1. Originales**

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

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

### **4.2. Notas clínicas**

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

### **4.3. Originales breves**

Se considerarán originales breves a aquellos trabajos clínicos o experimentales que por sus características especiales (número reducido de observaciones, trabajos de investigación con objetivo y resultados muy concretos, estudios epidemiológicos descriptivos, entre otros) no puedan ser publicados como originales propiamente dicho, pero sí en forma más abreviada. Estos trabajos deberán tener una extensión máxima de 5 páginas de texto, no debiendo sobrepasar las 10 referencias bibliográficas y sin aportar más de 3 ilustraciones (figuras, tablas o imágenes). El número máximo de firmantes no debe ser superior a seis. Su estructura será como la de los artículos originales, permitiéndose para el resumen un máximo de 150 palabras.

### **4.4. Imágenes de Osteología**

En este apartado se admitirán imágenes (radiológicas, anatomopatológicas, clínicas, etc.), hasta un número máximo de 4, relacionadas con el campo de la Osteología, las cuales deben ser acompañadas de un texto explicativo cuya extensión máxima será de 2 páginas

### **4.5. Cartas al Editor**

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

### **4.6. Otras secciones**

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

#### **4.6.1. Revisiones**

Se presentarán con una extensión de 12 páginas (4.200 palabras, 25.560 caracteres con espacios) y un máximo de 60 citas. Se admitirán un máximo de 4 figuras y 5 tablas que deberán contribuir de manera

evidente a la mejor comprensión del texto. Las revisiones se acompañarán de un resumen en español y tendrán un último apartado de conclusiones de aproximadamente un folio de extensión.

#### *4.6.2. Editoriales*

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

#### *4.6.3. Documentos especiales*

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

### **5) TRANSMISIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR**

#### **5.1. Garantías del autor y responsabilidad**

Al enviar el trabajo por correo electrónico, el autor

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

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

#### **5.2. Cesión de derechos de explotación**

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

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