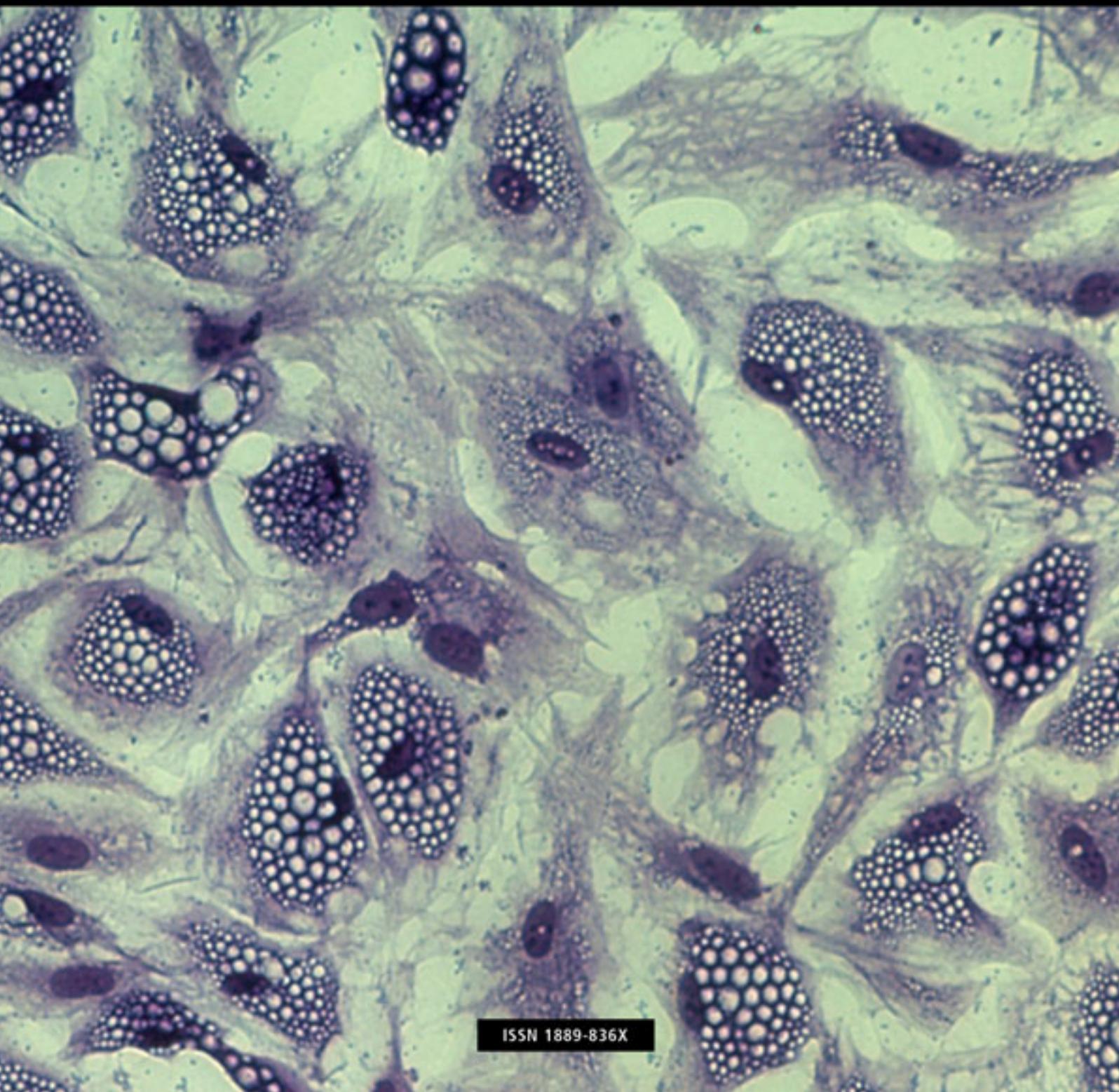
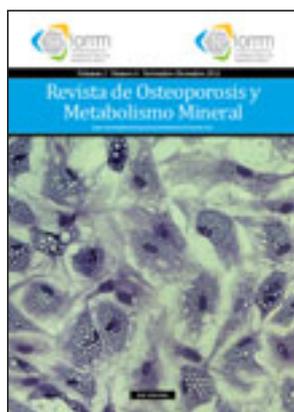


Volumen 3 · Número 4 · Noviembre-Diciembre 2011

# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

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





*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*

**Javier del Pino Montes**

*Vicepresidente*

**Josep Blanch Rubio**

*Secretaria*

**M<sup>a</sup> Jesús Moro Álvarez**

*Tesorera*

**Carmen Valero Díaz de Lamadrid**

Avda. Capitán Haya, 60 (1<sup>a</sup> planta)  
28020 Madrid

Tel: +34-917499512

Fax: +34-915708911

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./Fax 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*

**Imprenta Narcea**

*Soporte Válido*

**32/09-R-CM**

*Depósito Legal*

**AS-4777-09**

**ISSN 1889-836X**

## SUMARIO Vol. 3 - Nº 4 - Noviembre-Diciembre 2011

**137** EDITORIAL  
**Isoflavonas y hueso**  
Cano A

**141** ORIGINALES  
**Cambios en marcadores del metabolismo óseo y parámetros ultrasónicos en mujeres postmenopáusicas inducidos por isoflavonas de soja**  
García-Martín A, Avilés-Pérez MA, Quesada Charneco M, Jiménez Moleón JJ, Fonollá Joya J, Muñoz-Torres M

**149** Utilidad del FRAX<sup>®</sup> en el estudio de las fracturas en el paciente alcohólico  
González Reimers E, Alvisa Negrín J, Santolaria Fernández F, Martín González MC, Hernández Betancor I, Fernández Rodríguez CM, Pérez Ramírez A, Armas González JF

**157** Riesgo de fractura según FRAX<sup>®</sup>, hipovitaminosis D, y calidad de vida en una población con fractura osteoporótica atendida en Atención Primaria: descriptiva basal de la cohorte VERFOECAP  
Martínez-Laguna D, Arias-Moliz I, Soria A, Estrada-Laza P, Coderch-Aris M, Nogués-Solán X, Prieto-Alhambra D, en representación del grupo de investigación VERFOECAP

**165** REVISIONES  
**Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D**  
Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M

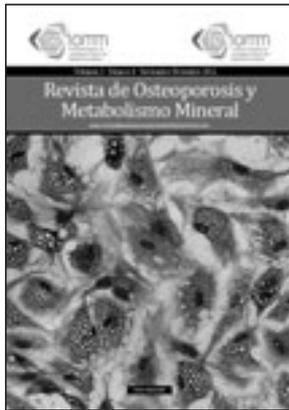
**183** Perfil de acción de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis  
Neyro Bilbao JL, Palacios Gil-Antuñano S, Cano Sánchez A

**189** ARTÍCULO ESPECIAL  
**Revistas científicas: consideraciones en torno a su devenir**  
Bojo Canales C

**193** CARTA AL DIRECTOR  
**Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en una población que acude a un Centro de Salud de Tenerife, Islas Canarias**  
Higueras Linares TH, Martel Martel A, Valdés Bilbao MT, Sosa Henríquez M

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

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



## Nuestra portada

Adipocitos procedentes de la diferenciación de células madre mesenquimales aisladas a partir de médula ósea humana.

## Autores:

Antonio Casado Díaz,  
Raquel Santiago Mora,  
José Manuel Quesada

## Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín  
Javier Alegre López  
María José Américo García  
Abdón Arbelo Rodríguez  
Miguel Arias Paciencia  
Emilia Aznar Villacampa  
Chesús Beltrán Audera  
Pere Benito Ruiz  
Santiago Benito Urbina  
Miguel Bernard Pineda  
Pedro Betancor León  
Josep Blanch i Rubió  
José Antonio Blázquez Cabrera  
José Ramón Caeiro Rey  
Javier Calvo Catalá  
M<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  
Manuel Díaz Curiel  
Bernardino Díaz López  
Adolfo Díez Pérez  
Casimira Domínguez Cabrera  
Anna Enjuanes Guardiola  
Pedro Esbrit Argüelles  
Fernando Escobar Jiménez  
Jordi Farrerons Minguella  
José Filgueira Rubio  
Jordi Fiter Aresté  
Juan José García Borrás  
Sergio García Pérez  
Juan Alberto García Vadillo  
Eduardo Girona Quesada  
Carlos Gómez Alonso  
M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero  
Milagros González Béjar  
Jesús González Macías  
Emilio González Reimers  
Jenaro Graña Gil  
Silvana di Gregorio  
Daniel Grinberg Vaisman  
Nuria Guañabens Gay  
Roberto Güerri Fernández  
Federico Hawkins Carranza  
Diego Hernández Hernández  
José Luis Hernández Hernández  
Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca

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

## METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saavedra Santana  
José María Limiñana Cañal

### 137 EDITORIAL

#### Isoflavones and bone

Cano A

### 141 ORIGINAL ARTICLES

#### Changes in bone metabolism markers and ultrasound parameters in postmenopausal women induced by soy isoflavones

García-Martín A, Avilés-Pérez MA, Quesada Charneco M, Jiménez Moleón JJ, Fonollá Joya J, Muñoz-Torres M

### 149 Usefulness of FRAX® in the study of fractures in the alcoholic patient

González Reimers E, Alvisa Negrín J, Santolaria Fernández F, Martín González MC, Hernández Betancor I, Fernández Rodríguez CM, Pérez Ramírez A, Armas González JF

### 157 Risk of fracture according to FRAX®, hypovitaminosis D, and quality of life in a population with osteoporotic fracture cared for in primary care: baseline description of the VERFOECAP cohort

Martínez-Laguna D, Arias-Moliz I, Soria A, Estrada-Laza P, Coderch-Aris M, Nogués-Solán X, Prieto-Alhambra D, en representación del grupo de investigación VERFOECAP

### 165 REVIEWS

#### Nutrition and osteoporosis. Calcium and vitamin D

Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M

### 183 Profile of action of denosumab in treatment of osteoporosis

Neyro Bilbao JL, Palacios Gil-Antuñano S, Cano Sánchez A

### 189 SPECIAL ARTICLE

#### Scientific journals: considerations regarding their future development

Bojo Canales C

### 193 LETTER TO THE EDITOR

#### High prevalence of hypovitaminosis D in a population attending a health centre in Tenerife, Canary Islands

Higuera Linares TH, Martel Martel A, Valdés Bilbao MT, Sosa Henríquez M

## Revisores Volumen 3 (2011)

M <sup>a</sup> José Américo García	Fernando Marín Díez
José Antolín Arias	Leonardo Mellivobsky Saidler
José Antonio Blázquez Cabrera	Josefa Montoya García
Javier Calvo Catalá	Rosa Moruno García
Cristina Carbonell Abella	Manuel Muñoz Torres
Santos Castañeda Sanz	José Manuel Olmos Martínez
Bernardino Díaz López	Luis Pérez Edo
Adolfo Díez Pérez	José Manuel Quesada Gómez
Fernando Escobar Jiménez	Enrique Raya Álvarez
Jordi Farrerons Minguella	Luis Rodríguez Arbolea
Juan José García Borrás	Manuel Rodríguez Pérez
Alberto García Vadillo	Manuel Sosa Henríquez
José Luis Hernández Hernández	Carmen Valdés y Llorca
Esteban Jódar Gimeno	

La Junta Directiva de la SEIOMM y la Dirección de la Revista les agradece su inestimable colaboración.

# Isoflavonas y hueso

## Cano A

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y Fundación para la Investigación del Hospital Universitario Dr Peset - Valencia

Correspondencia: Antonio Cano - Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y Fundación para la Investigación del Hospital Universitario Dr Peset de Valencia - Avda. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia (España)  
Correo electrónico: Antonio.Cano@uv.es

**L**a aparición de escalas de predicción de riesgo absoluto de fractura por fragilidad y la consiguiente definición de umbrales de intervención farmacológica, han limitado significativamente el número de mujeres elegibles para tratamiento entre las que viven sus primeros años de posmenopausia. Hay certeza sobre el deterioro que muchas de ellas sufren en cuanto a su metabolismo óseo como consecuencia del brusco hipogonadismo, pero no hay estrategias definidas de uso de fármacos para limitar el fenómeno. En su momento, la terapia hormonal solucionaba este problema, pero la limitación de uso a mujeres con síntomas de entidad suficiente como para afectar la calidad de vida, ha dejado a muchas usuarias sin opción eficaz. Es verdad que los hábitos de vida, singularmente dieta y ejercicio, alivian el problema, pero no acaban de constituirse como solución plenamente satisfactoria. Los avances que se están produciendo en el mecanismo de acción de extractos de plantas, tanto en formas moleculares puras preparadas con calidad igual a la de medicamentos (EFP, especialidad farmacéutica publicitaria), o alimentos en los que se encuentran a concentraciones suficientes (alimentos funcionales), están abriendo algunas expectativas. Se ha progresado significativamente en el conocimiento de los mecanismos moleculares de muchas de estas sustancias, singularmente de las isoflavonas. Aunque con diferencias entre sus componentes, sabemos que son capaces de activar receptores de estrógenos, particularmente la isoforma  $\beta$ , y que ello es seguido de puesta en marcha de distintas vías de señalización en diversos modelos experimentales, fundamentalmente

celulares. La cuestión fundamental, sin embargo, es cuál es su trascendencia real en la clínica.

A este nivel, las evidencias son más limitadas y, hasta la fecha, aún confusas. Por un lado está la asignatura pendiente de los síntomas, donde hay pocos estudios clínicos de calidad, y los que hay presentan dificultades derivadas de la inclusión de grupos con número bajo de participantes o de otros inconvenientes de índole metodológica. Por otro, está la cuestión de su eventual eficacia como limitantes en enfermedades crónicas que de una forma más o menos clara presentan raíces en el hipogonadismo, tales como la enfermedad cardiovascular o la osteoporosis. Las cuestiones relativas a la primera han sido recientemente revisadas<sup>1</sup>, y respecto a la segunda, es particularmente bienvenido el artículo de García-Martín y cols. en este número<sup>2</sup>. Con un grupo control y un diseño aleatorizado y a doble ciego, los autores concluyen que tras un año de seguimiento la suplementación con 50 mg/día de isoflavonas mejora parámetros óseos evaluados por ultrasonografía. Hay cambios favorables globales en algunos de los marcadores de metabolismo óseo evaluados, si bien sin diferencias entre ambos grupos. Tal vez la inclusión de un mayor número de casos habría llegado a desvelar una supuesta ventaja de las isoflavonas. Resulta curioso que la intervención se asocia a un descenso en osteoprotegerina (OPG). Este hallazgo es contrario a lo publicado por otros grupos<sup>3</sup>, y *a priori*, en oposición a la protección objetivada en los parámetros ultrasonográficos. Por ello, no es descartable que este dato tenga más valor si cabe, habida cuenta de la procedencia tan variada de la OPG, y de su creciente valor como biomarcador de enfermedad cardiovascular, como bien acaba de revisar el mismo grupo<sup>4</sup>.

La revisión de la literatura sobre acciones de las isoflavonas en hueso, sin embargo, muestra que se trata de un campo donde hay importantes discrepancias. Por ejemplo, un reciente ensayo clínico no ha encontrado efecto de protección ósea en mujeres que tomaron tabletas conteniendo 200 mg de isoflavonas durante dos años<sup>5</sup>, y en el mismo sentido concluyó un meta-análisis que examinó la acción sobre densidad mineral ósea<sup>6</sup>. Sin embargo, otro meta-análisis encontró protección, si bien reducida<sup>7</sup>. También a nivel de marcadores bioquímicos de metabolismo óseo un meta-análisis reciente ha encontrado una leve acción protectora sobre la resorción<sup>8</sup>. Hay, finalmente, muy poca información sobre efecto a nivel de parámetros ultrasonográficos, y también en esto el valor del estudio de García-Martín debe destacarse.

¿Cómo alcanzar alguna luz en este aparentemente intrincado camino? Evidentemente, se necesita más investigación clínica, pero no parece una labor sencilla por una serie de condiciones particulares de este tipo de preparados.

Por un lado, está la gran variedad de moléculas y las diferencias entre sus efectos, incluyendo la capacidad metabólica individual. No es lo mismo, entre las isoflavonas, la genisteína que, por ejemplo, la biochanina A. En cuanto a la metabolización individual, es también importante señalar que el equol, un metabolito de la daidzeína, se genera a partir de la acción de la flora intestinal, pero sólo de ciertos individuos. No hay cifras exactas, pero se calcula que entre el 35%-50% de los individuos son capaces de producirlo. Esto añade un factor importante de variabilidad a los resultados de las actuaciones terapéuticas, pues el equol está considerado como una de las isoflavonas de mayor potencia. En este terreno, hubiera sido bienvenido que el estudio de García-Martín<sup>2</sup> hubiera detallado la mezcla de isoflavonas utilizadas.

Por otro lado, está el umbral de respuesta. Un meta-análisis que examinó la acción sobre síntomas vasomotores encontró una clara acción dosis-dependiente en un intervalo que llegaba hasta 160 mg/día de isoflavonas, con un umbral aceptable a nivel de aproximadamente 80 mg/día<sup>9</sup>. También hay diferencias entre isoflavonas purificadas y proteína de soja, al menos en el campo de la protec-

ción cardiovascular, como ha puesto de manifiesto el análisis de la *American Heart Association*<sup>10</sup>.

En conclusión, por tanto, éste es un campo prometedor, pero requiere que en él se imponga orden. Hay que aclarar qué isoflavonas, si purificadas o no, a qué dosis y, probablemente, qué tipo de usuaria consigue, o no, algún efecto de protección. Los estudios como el de García Martín son particularmente bienvenidos, pues su buen diseño contribuye a acumular más evidencias.

## Bibliografía

1. Cano A, García-Pérez MA, Tarín JJ. Isoflavones and cardiovascular disease. *Maturitas* 2010;67:219-26.
2. García-Martín A, Avilés-Pérez MA, Quesada Charneco M, Jiménez Moleón JJ, Fonollá Joya J, Muñoz-Torres M. Cambios en marcadores del metabolismo óseo y parámetros ultrasónicos en mujeres postmenopáusicas inducidos por isoflavonas de soja. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;4:141-46.
3. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, et al. OPG and sRANKL serum concentrations in osteopenic, postmenopausal women after 2-year genistein administration. *J Bone Miner Res* 2008;23:715-20.
4. Reyes-García R, Rozas-Moreno P, Muñoz-Torres M. Cardiovascular disease and bone metabolism. *Endocrinol Nutr* 2011;58:353-9.
5. Lewis S, Strickman-Stein N, Ganjel-Azar P, Xu P, Doerge DR, Krischer J. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double blind trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1363-9.
6. Liu J, Ho SC, Su YX, Chen WQ, Zhang CX, Chen YM. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2009;44:948-53.
7. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008;27:57-64.
8. Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S, Ishimi Y. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010;47:413-23.
9. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006;55:203-11.
10. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;113:1034-44.

García-Martín A<sup>1</sup>, Avilés-Pérez MA<sup>1</sup>, Quesada Charneco M<sup>1</sup>, Jiménez Moleón JJ<sup>2</sup>, Fonollá Joya J<sup>3</sup>, Muñoz-Torres M<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Granada

<sup>2</sup> Departamento de Epidemiología y Medicina Preventiva - Facultad de Medicina de Granada - Granada

<sup>3</sup> Departamento de Investigación - Puleva Biotech - Granada

## Cambios en marcadores del metabolismo óseo y parámetros ultrasónicos en mujeres postmenopáusicas inducidos por isoflavonas de soja

Correspondencia: Antonia García-Martín - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Avda. Dr. Oloriz, 16 - 18012 Granada (España)  
Correo electrónico: garciamartin\_r@hotmail.com

Fecha de recepción: 18/01/2011

Fecha de aceptación: 14/05/2011

*Trabajo becado por la SEIOMM para asistir al 32 Congreso de la ASBMR (Toronto, 2010)*

### Resumen

**Introducción:** Los resultados de los trabajos publicados sobre el papel de las isoflavonas en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica son contradictorios. El objetivo de nuestro estudio es evaluar los efectos de la intervención nutricional con un producto lácteo enriquecido con isoflavonas de soja sobre el metabolismo óseo en mujeres postmenopáusicas españolas.

**Sujetos y método:** Estudio aleatorizado, controlado y a doble ciego, realizado en 99 mujeres postmenopáusicas que fueron distribuidas en dos grupos: el grupo S (n=48), con consumo de un producto lácteo enriquecido con isoflavonas de soja (50 mg/día), y el grupo C (n=51), con consumo de un producto lácteo control durante 12 meses. Se evaluaron basalmente y al año parámetros hormonales y marcadores del metabolismo óseo. Se utilizó ultrasonido del calcáneo (QUS, Hologic Sahara®, Carolina del Norte, EE.UU.) como técnica de evaluación de masa ósea.

**Resultados:** A los 12 meses, se produjo un descenso en los niveles séricos de fosfatasa ácida tartrato resistente y osteoprotegerina ( $2,18 \pm 0,8$  vs.  $1,76 \pm 0,54$  U/l,  $p < 0,001$ , y  $5,21 \pm 3,36$  vs.  $3,89 \pm 1,47$  pmol/L,  $p = 0,007$ , respectivamente) y un aumento de 25-OH-vitamina D ( $24,48 \pm 9,85$  vs.  $28,18 \pm 10,45$  ng/ml,  $p < 0,001$ ), sin diferencias entre ambos grupos. No hubo cambios significativos en los parámetros hormonales y el resto de marcadores óseos. En cuanto al QUS, en la muestra total hubo un aumento de velocidad del sonido [SOS] ( $1517,86 \pm 38,13$  vs.  $1525,11 \pm 35,6$  m/s,  $p = 0,036$ ), QUI ( $76,37 \pm 19,87$  vs.  $80,82 \pm 18,26$ ,  $p = 0,012$ ), densidad mineral ósea estimada [Est. DMO] ( $0,408 \pm 0,13$  vs.  $0,435 \pm 0,12$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0,013$ ) y T-score ( $-1,55 \pm 1,12$  vs.  $-1,31 \pm 1,03$ ,  $p = 0,019$ ). En el grupo S se produjeron cambios positivos en QUI ( $74,37 \pm 18,87$  vs.  $78,83 \pm 13,68$ ,  $p = 0,032$ ) y Est. DMO ( $0,397 \pm 0,12$  vs.  $0,423 \pm 0,09$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0,04$ ), mientras que el grupo C no hubo diferencias significativas.

**Conclusiones:** El consumo diario de estos productos lácteos aumenta los niveles de 25-OH-vitamina D y supone un descenso de los marcadores del metabolismo óseo. La dieta rica en isoflavonas de soja puede ser una opción como medida preventiva de los efectos óseos de la menopausia.

**Palabras clave:** isoflavonas de soja, metabolismo óseo, postmenopausia.

## Changes in bone metabolism markers and ultrasound parameters in postmenopausal women induced by soy isoflavones

### Summary

**Introduction:** The results of the works published on the role of isoflavones in the prevention of postmenopausal osteoporosis are contradictory. The objective of our study is to evaluate the effects of nutritional intervention with a milk product enriched with soy isoflavones on bone metabolism in Spanish postmenopausal women.

**Subjects and methods:** A randomised controlled double blind trial was carried out in 99 postmenopausal women who were allocated to two groups: group S (n=48), with a consumption of a milk product enriched with soy isoflavones (50mg/day), and group C (n=51), with a consumption of a control milk product over 12 months. Hormone parameters and markers for bone metabolism were assessed at the baseline and at one year. Ultrasound of the calcaneum (QUS, Hologic Sahara®, North Carolina, US.) was used as the evaluation tool for bone mass.

**Results:** At 12 months, a decrease in blood levels of tartrate-resistant acid phosphatase and osteoprotegerin occurred ( $2.18 \pm 0.8$  vs  $1.76 \pm 0.54$  U/l,  $p < 0.001$ , and  $5.21 \pm 3.36$  vs  $3.89 \pm 1.47$  pmol/L,  $p = 0.007$ , respectively), as well as an increase in 25-OH-vitamin D ( $24.48 \pm 9.85$  vs  $28.18 \pm 10.45$  ng/ml,  $p < 0.001$ ) with no differences between the groups. There were no significant changes in hormone parameters and the rest of the bone markers. In terms of the QUS, in the total sample there was an increase in the sound velocity [SOS] ( $1517.86 \pm 38.13$  vs  $1525.11 \pm 35.6$  m/s,  $p = 0.036$ ), QUI ( $76.37 \pm 19.87$  vs  $80.82 \pm 18.26$ ,  $p = 0.012$ ), estimated bone mineral density [Est. BMD] ( $0.408 \pm 0.13$  vs  $0.435 \pm 0.12$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0.013$ ) and T-score ( $-1.55 \pm 1.12$  vs  $-1.31 \pm 1.03$ ,  $p = 0.019$ ). In group S, positive changes occurred in QUI ( $74.37 \pm 18.87$  vs  $78.83 \pm 13.68$ ,  $p = 0.032$ ) and Est. BMD ( $0.397 \pm 0.12$  vs  $0.423 \pm 0.09$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0.04$ ), whilst in group C there were no significant differences.

**Conclusions:** The daily consumption of these milk products increases levels of 25-OH-vitamin D and results in a decrease in markers for bone metabolism. A diet rich in soy isoflavones may be an option as a preventative measure against the effects of the menopause on bone.

**Key words:** soy isoflavones, bone metabolism, postmenopausal.

### Introducción

Los períodos peri y posmenopáusico constituyen un estado fisiológico caracterizado por el cese de la secreción hormonal ovárica, dando lugar a importantes cambios fisiológicos y psicosociales en la vida de la mujer<sup>1</sup>.

Ante los efectos adversos de la terapia hormonal sustitutiva, se ha incrementado el interés por medidas alternativas para mejorar los síntomas menopáusicos y prevenir sus complicaciones a largo plazo. Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos que estructural y/o funcionalmente se relacionan con los estrógenos placentarios u ováricos, y pueden tener efectos antagonistas, agonistas o parciales sobre el receptor estrogénico. Las isoflavonas son los fitoestrógenos más activos, destacando los que se encuentran en la soja.

Debido a esta similitud con el estradiol, la acción de los fitoestrógenos está mediada por los receptores estrogénicos (RE)  $\alpha$  y  $\beta$ . La distribución tisular de los mismos es diferente, por lo que la acción de sus ligandos naturales o sintéticos tiene efectos específicos en cada tejido. Las isoflavonas tienen mayor afinidad por los RE $\beta$ . Este hallazgo ha sido propuesto para explicar la baja incidencia de efectos clínicos asociados a la menopausia en países con alto consumo de fitoestrógenos. Asimismo,

se obtienen menores efectos estimulantes en mama y endometrio comparados con 17 $\beta$ -estradiol, que desencadena la vía transcripcional RE $\alpha$ <sup>2</sup>.

Teniendo en cuenta estos datos, los alimentos enriquecidos con isoflavonas de soja podrían considerarse "alimentos funcionales" al incluir un componente que proporciona un beneficio fisiológico específico, además del puramente nutricional, y que suponen una mejora del estado de salud y contribuyen a reducir el riesgo de desarrollar enfermedades<sup>3</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar los efectos de la intervención nutricional con un producto lácteo enriquecido con isoflavonas de soja sobre el metabolismo óseo en mujeres postmenopáusicas españolas.

### Sujetos y métodos

El estudio nutricional se llevó a cabo con un diseño aleatorizado, controlado y doble ciego. Los participantes se reclutaron en la Consulta de Endocrinología del Centro de Especialidades del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Todas firmaron el consentimiento informado para su inclusión. El estudio se realizó con la aprobación del Comité Ético del hospital, y se ajustó a las directrices pertinentes para la investigación en humanos.

Se seleccionaron 99 mujeres postmenopáusicas entre 45 y 65 años con amenorrea fisiológica de al menos un año de evolución. Se excluyeron pacientes con: enfermedades cardiorrespiratorias, renales, hepáticas o gastrointestinales graves; antecedente de patología metabólica ósea o causas secundarias de osteoporosis; cualquier tratamiento farmacológico hormonal o que afectara a la masa ósea o el metabolismo de la vitamina D, incluidos los suplementos de calcio y/o vitamina D.

Las participantes se distribuyeron por muestreo aleatorizado en dos grupos: el grupo S, de 48 mujeres, que consumió el producto lácteo enriquecido con isoflavonas, y el grupo C, de 51 mujeres, que consumió un producto lácteo control. La cantidad diaria consumida de ambos productos fue de 500 ml durante 12 meses; en el grupo S la cantidad diaria de isoflavonas administrada fue de 50 mg diarios (tabla 1).

Al inicio del estudio se recogieron datos epidemiológicos de edad, tiempo de evolución de menopausia, hábito tabáquico y consumo de alcohol, y se realizó una exploración física básica determinando el índice de masa corporal (IMC) y las cifras tensionales sistólica (PAS) y diastólica (PAD).

Se realizaron determinaciones hormonales, bioquímicas y de marcadores del remodelado óseo basalmente y a los 12 meses. Los datos hormonales analizados fueron: hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y 17β-estradiol. Asimismo se midieron los niveles plasmáticos de calcio, fósforo, parathormona, 25-OH-vitamina D y osteoprotegerina (OPG, ELISA BI-20402, BIO-MEDICA-GRUPPE. Wien, Austria). Los marcadores del remodelado óseo de formación recogidos fueron osteocalcina (OC, inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, analizador Elecsys, Roche Diagnostics, IN) y fosfatasa alcalina ósea (FAO, ELISA, Tandem-R Ostase TM, Hybritech Europe, Liège, Bélgica). Los marcadores de resorción incluidos fueron fosfatasa ácida tartrato resistente 5β (TRAP5β, colorimetría, Hitachi 704 Boehringer Mannheim GmbH) y telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (CTX, inmunoensayo enzimático, analizador Elecsys CrossLaps, Roche Diagnostics SL, Barcelona, España).

Al inicio del estudio y a los 12 meses se realizó una estimación de la masa ósea utilizando ultrasonografía de calcáneo (QUS, Hologic® Sahara® Waltham, NC, USA). Los parámetros proporcionados son: velocidad del sonido (SOS, *speed of sound*), coeficiente de atenuación (BUA, *broadband ultrasound attenuation*), QUI [QUI = 0,41(SOS) + 0,41(BUA) - 571] y densidad mineral ósea estimada [Est. DMO = 0,002592 × (BUA+SOS) - 3,687 g/cm<sup>3</sup>]. Las determinaciones se efectuaron en el pie dominante en condiciones estandarizadas por los fabricantes <sup>4,5</sup>.

El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 15.0. Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar (DE) y las dicotómicas como porcentaje. La normalidad de las variables se analizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró estadísticamente significativo

Tabla 1. Contenido nutricional de los productos lácteos empleados en el estudio

Composición 500 ml	Grupo C	Grupo S
Valor energético (Kcal)	232	266
Proteínas (g)	15,4	19,7
Hidratos de carbono (g)	23,6	29
Grasas (g)	8,6	8
Vitamina A (UI)	3.000	3.000
Vitamina D (UI)	152	148,8
Vitamina B12 (µg)	1,9	2,1
Calcio (ng)	600	800
Fósforo (ng)	600	630
Isoflavonas soja (mg)	---	50

un valor de p<0,05. Para la comparación de variables cualitativas se usó el test de Chi-Cuadrado. En las variables cuantitativas, se utilizó el test de comparación de medias t-student para muestras independientes (diferencias intergrupos) y muestras apareadas (diferencias intragrupos).

## Resultados

### Características epidemiológicas

La edad media fue de 55,8 años (DE=6,9) con un tiempo medio de evolución de menopausia de 3,9 años (DE=4,1). El 76,8% no consumía alcohol y el 79,8% no fumaba. El IMC medio fue 28,35 kg/m<sup>2</sup> (DE= 4,67); la PAS media, 126 mmHg (DE=18) y la PAD, 79 mmHg (DE=11). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Grupo C frente a Grupo S) en el tiempo de evolución de menopausia: 5,8 años (DE=3,7) frente 7,9 años (DE=4,2), p=0,008.

### Evolución de marcadores de metabolismo óseo

En la tabla 2 se especifican los marcadores del metabolismo óseo en la población de estudio a lo largo del periodo de seguimiento.

En la muestra total, se produjo un aumento de la concentración plasmática de 25-OH-vitamina D (p<0,001). Asimismo, disminuyeron la OPG (p=0,007) y la TRAP (p<0,001). En el grupo C destacó el aumento de la concentración plasmática de 25-OH-vitamina D (p=0,023). Se produjo un descenso de OPG (p=0,05) y TRAP (p=0,001). En el grupo S también hubo un incremento de la concentración plasmática de 25-OH-vitamina D (p=0,001) y un descenso de OPG (p=0,037) y TRAP (p<0,001). Entre ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de determinaciones.

Tabla 2. Evolución de marcadores de metabolismo óseo

		0 meses media (DE)	12 meses media (DE)	P
Calcio (mg/dl)	Total	9,25 (0,33)	9,17 (0,33)	0,388
	Grupo C	9,22 (0,32)	9,14 (0,35)	0,095
	Grupo S	9,29 (0,34)	9,37 (0,43)	0,336
Fósforo (mg/dl)	Total	3,37 (0,45)	3,60 (0,43)	0,219
	Grupo C	3,4 (0,39)	3,6 (0,44)	0,776
	Grupo S	3,35 (0,5)	3,61 (0,97)	0,098
PTH intacta (pg/ml)	Total	47,22 (16,84)	45,91 (16,51)	0,16
	Grupo C	47,83 (15,98)	47,27 (15,71)	0,582
	Grupo S	46,58 (17,86)	44,45 (17,39)	0,118
25-OH-vitamina D (ng/ml)	Total	24,48 (9,85)	28,18 (10,45)	<0,001*
	Grupo C	23,56 (10,16)	26,48 (10,69)	0,023*
	Grupo S	25,46 (9,51)	29,91 (10,02)	0,001*
OPG (pmol/L)	Total	5,21 (3,36)	3,89 (1,47)	0,007*
	Grupo C	5,68 (4,05)	4,1 (1,83)	0,05*
	Grupo S	4,72 (2,35)	3,69 (0,95)	0,037*
OC (ng/ml)	Total	15,46 (7,1)	17,13 (7,36)	0,096
	Grupo C	14,46 (7,15)	16,21 (6,84)	0,803
	Grupo S	16,31 (7,02)	18,1 (7,82)	0,083
FAO (µg/ml)	Total	15,47 (9,25)	16,03 (6,43)	0,068
	Grupo C	15,52 (11,63)	15,51 (7,01)	0,946
	Grupo S	15,42 (5,86)	16,59 (5,76)	0,092
TRAP5β (U/l)	Total	2,18 (0,8)	1,76 (0,54)	<0,001*
	Grupo C	2,15 (0,81)	1,74 (0,5)	0,001*
	Grupo S	2,21 (0,79)	1,78 (0,59)	<0,001*
CTX (ng/ml)	Total	0,47 (0,21)	0,42 (0,2)	0,064
	Grupo C	0,44 (0,19)	0,41 (0,19)	0,122
	Grupo S	0,52 (0,22)	0,42 (0,23)	0,335

PTH intacta: parathormona intacta; OPG: osteoprotegerina; OC: osteocalcina; FAO: fosfatasa alcalina ósea; TRAP5β: fosfatasa ácida tartrato resistente 5β; CTX: telopeptido carboxiterminal del colágeno tipo 1.

\*p: diferencias estadísticamente significativas intragrupo (p<0,05)

### Evolución de masa ósea estimada por ultrasonografía de calcáneo

En la tabla 3 y la figura 1 se muestran los parámetros medidos mediante QUS.

En la muestra total se produjo un incremento significativo de SOS (p=0,036), QUI (p=0,012), DMO estimada (p=0,013) y T-score (p=0,019) entre el inicio y los 12 meses del estudio. En el grupo C estos cambios no fueron significativos, mientras que en el grupo S existieron cambios favorables en el QUI (p=0,032) y la DMO estimada (p=0,04). Entre ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

### Discusión

Uno de los problemas centrales relacionados con los alimentos funcionales es establecer una base científica que apoye las propiedades beneficiosas que se atribuyen a sus componentes. Las evidencias epidemiológicas sugieren que el consumo de productos de soja está relacionado con beneficios sobre problemas asociados con la menopausia. En este contexto, nos planteamos evaluar los efectos de la intervención nutricional con un producto lácteo enriquecido con isoflavonas de soja sobre el metabolismo óseo en un grupo de mujeres postmenopáusicas españolas. En nuestro estudio, el consumo de isoflavonas de soja supuso cambios favorables en la masa ósea.

La osteoporosis postmenopáusica clínicamente se traduce en un incremento del riesgo de fractura, y constituye un problema de salud pública<sup>6</sup>. La observación de que las mujeres del sureste asiático manifiestan una menor incidencia de osteoporosis propició la hipótesis de que los fitoestrógenos de la soja podrían ser una alternativa para prevenir la pérdida de masa ósea asociada a la menopausia.

El papel de los estrógenos *in vitro* es la inhibición del desarrollo de los osteoclastos, favoreciendo su apoptosis por estímulo de la producción del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) por los osteoblastos, además de inhibir la producción de interleucina 6 (IL-6), el principal estímulo para la resorción. Previenen también la apoptosis osteoblástica. La deficiencia estrogénica incrementa además la apoptosis de los osteocitos, lo que altera la función mecanosensora del sistema canalicular de reparación de microdaños, contribuyendo a la fragilidad ósea<sup>7</sup>. El mecanismo de acción por el que las isoflavonas protegen frente a la pérdida ósea no es del todo conocido, sugiriéndose que modulan el sistema Osteoprotegerina/ligando de receptor activador para el factor nuclear κB (OPG/RANKL). Con la deficiencia estrogénica la producción de OPG baja y existe una respuesta energética de los precursores del osteoclasto al RANKL<sup>8</sup>. Las isoflavonas, y concretamente las genisteínas, estimulan la actividad de la osteoprotegerina. Esta actividad moderada puede ser suficiente para estimular la formación ósea<sup>9,10</sup>.

Los estudios clínicos realizados son muy variables en cuanto a su diseño, teniendo en cuenta la duración de la suplementación, las dosis prescrita y recibida, las fuentes de soja utilizada o las características epidemiológicas de la población. En un metaanálisis que revisó diez ensayos clínicos se concluyó que la intervención nutricional con isoflavonas puede atenuar la pérdida ósea en columna de mujeres postmenopáusicas<sup>11</sup>, coincidiendo con los hallazgos de Marini y cols. que comprobaron cómo el tratamiento durante dos años con genisteína tuvo efectos positivos en la DMO de mujeres postmenopáusicas con osteopenia<sup>12</sup>. El estudio del efecto sobre ultrasonidos de calcáneo obtuvo resultados similares<sup>13</sup>. No obstante, a pesar de los resultados favorables también existen trabajos donde no se evidencian cambios<sup>14</sup>. Un reciente estudio de intervención en mujeres premenopáusicas que evaluó el estatus de diversos iones, marcadores del metabolismo óseo y función tiroidea, no encontró diferencias en estos parámetros tras la incorporación en la dieta durante diez semanas de isoflavonas de soja<sup>15</sup>.

Se puede afirmar que, aunque hay algunas evidencias experimentales que sugieren una relación entre el consumo de isoflavonas y la mejora de las condiciones óseas, éstas se consideran poco concluyentes<sup>16</sup>.

Tabla 3. Evolución de masa ósea estimada por QUS

		0 meses media (DE)	12 meses media (DE)	P
SOS (m/s)	Total	1517,86 (38,13)	1525,11 (35,6)	0,036*
	Grupo C	1520,2 (40,9)	1527,72 (42,51)	0,161
	Grupo S	1515,66 (35,59)	1522,66 (27,85)	0,120
BUA (dB/MHZ)	Total	61,6 (15,71)	64,38 (14,99)	0,057
	Grupo C	63,29 (15,73)	67,21 (16,89)	0,180
	Grupo S	60,18 (15,68)	61,72 (12,58)	0,182
QUI	Total	76,37 (19,87)	80,82 (18,26)	0,012*
	Grupo C	78,5 (20,87)	82,94 (22,1)	0,143
	Grupo S	74,37 (18,87)	78,84 (13,68)	0,032*
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	Total	0,407 (0,13)	0,435 (0,12)	0,013*
	Grupo C	0,419 (0,13)	0,449 (0,14)	0,135
	Grupo S	0,397 (0,12)	0,423 (0,09)	0,040*
T-score	Total	-1,55 (1,12)	-1,31 (1,03)	0,019*
	Grupo C	-1,44 (1,17)	-1,19 (1,25)	0,144
	Grupo S	-1,64 (1,07)	-1,43 (0,79)	0,056

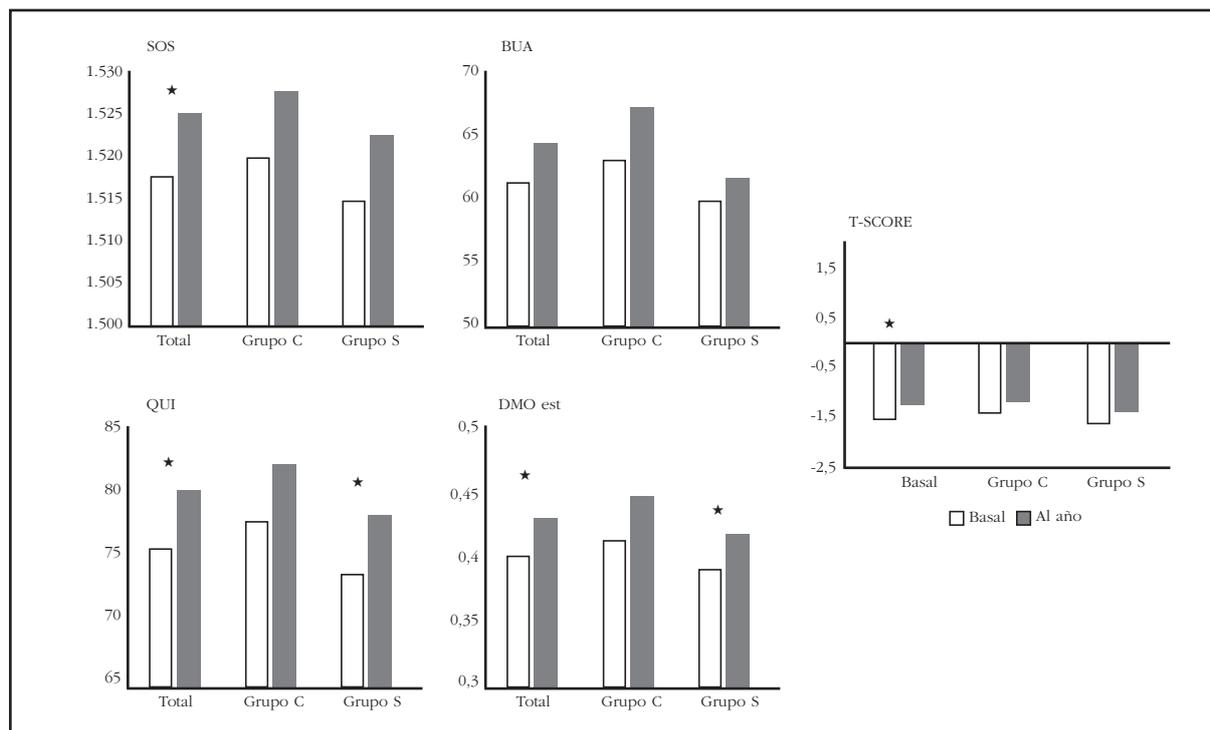
QUS: ultrasonidos de calcáneo; SOS: *speed of sound*, velocidad del sonido; BUA: *broadband ultrasound attenuation*, coeficiente de atenuación; QUI= 0,41 (SOS) + 0,41 (BUA) - 571; DMO: densidad mineral ósea estimada [Est. DMO=0,002592 × (BUA+SOS)-3,687, g/cm<sup>2</sup>].

\*p: diferencias estadísticamente significativas intragrupo (p<0,05)

En relación a nuestros resultados, se produjo un descenso de las concentraciones séricas de TRAP y OPG y un aumento de los niveles de vitamina D sin diferencias entre grupos, que puede explicarse por el contenido en calcio y 25-OH-vitamina D de los preparados lácteos utilizados. En lo que respecta a la evaluación de masa ósea mediante ultrasonografía de calcáneo, se observó un incremento global de todos los parámetros al año de seguimiento, aunque destacando de forma significativa los cambios en el QUI y la DMO estimada del grupo con consumo de isoflavonas de soja.

Nuestro trabajo adolece de algunas limitaciones metodológicas que no permiten asegurar que las diferencias encontradas sean sólo debidas a la suplementación con isoflavonas de soja. No obstante, los modelos de contraste de hipótesis de una sola vía utilizados son válidos como método estadístico de comparación de grupos.

Figura 1. Cambios en parámetros de ultrasonido de calcáneo (QUS)



QUS: ultrasonidos de calcáneo; SOS: *speed of sound*, velocidad del sonido; BUA: *broadband ultrasound attenuation*, coeficiente de atenuación; QUI =  $0.41 (\text{SOS}) + 0.41 (\text{BUA}) - 571$ ; DMO: densidad mineral ósea estimada [Est.  $\text{DMO} = 0.002592 \times (\text{BUA} + \text{SOS}) - 3.687$ ,  $\text{g}/\text{cm}^3$ ].

\*p: diferencias estadísticamente significativas intragrupo ( $p < 0,05$ )

En conclusión, el consumo diario de estos productos lácteos aumenta los niveles de 25-OH-vitamina D y supone un descenso de los marcadores de remodelado óseo. La dieta rica en isoflavonas de soja puede ser una opción como medida preventiva de los efectos óseos de la menopausia.

**Conflicto de intereses:** JFC pertenece al Departamento de de Investigación de Puleva Biotech. Granada. España.

### Bibliografía

- Martin KA, Manson J. Approach to the patients with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4567-75.
- Lorraine A, Fitzpatrick MD. Phytoestrogens-mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:233-52.
- De Luis DA, Pérez Castrillón JL, Aller R, Culebras J. Influencia del consumo de soja sobre la masa ósea. *An Med Interna* 2007;24:361-4.
- López-Rodríguez F, Mezquita-Raya P, de Dios Luna J, Escobar-Jiménez F, Muñoz-Torres M. Performance of quantitative ultrasound in the discrimination of prevalent osteoporotic fractures in a bone metabolic unit. *Bone* 2003;32:571-8.
- Sosa Henríquez M, Saavedra SP, Alegre López J, Gómez Alonso C, González Macías J, Guañabens Gay N, et al. Prevalencia de osteoporosis en la población española por ultrasonografía de calcáneo en función del criterio diagnóstico utilizado. Datos del estudio GIUMO. *Rev Clin Esp* 2003;203:329-33.
- Muñoz-Torres M, Alonso G et al. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Endocrinol Nutr* 2003;50:1-7.
- Dempster DW. The pathophysiology of bone loss. *Clin Geriatr Med* 2003;19:259-74.
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23:279-302.
- Morris C, Thorpe J, Ambrosio L, Santin M. The soybean isoflavone genistein induces differentiation of MG63 human osteosarcoma osteoblasts. *J Nutr* 2006;36:1166-70.
- Crisafulli A, Altavilla D, Squadrito G. Effects of the phytoestrogen genistein on the circulating soluble receptor activator of nuclear factor kappa<sub>l</sub> ligand osteoprotegerin system in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:188-92.
- Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavones intake increases bone mineral density of menopausal women: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008;27:57-64.
- Marini H, Manutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, et al. Effects of the phytoestrogen genistein of bone metabolism in osteopenic postmenopausal women. *Ann Inter Med* 2007;146:839-47.
- Atteritano M, Mazzaferro S, Frisina A, Cannata ML, Bitto A, D'Anna R, et al. Genestein effects on quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2009;20:1947-54.
- Horiuchi T, Onouchi T, Takahashi M, Ito H, Orimo H. Effect of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2000;11:721-4.
- Zhou Y, Alekel DL, Dixon PM, Messina M, Reddy MB. The effect of soy food intake on mineral status in premenopausal women. *J Womens Health* 2011 Apr 12. [Epub ahead of print].
- Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, Tetens I, et al. Critical review of health effects of soybean phytoestrogens in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc* 2006;65:76-92.

**González Reimers E, Alvisa Negrín J, Santolaria Fernández F, Martín González MC, Hernández Betancor I, Fernández Rodríguez CM, Pérez Ramírez A, Armas González JF**

Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario de Canarias - Universidad de La Laguna - Tenerife - Islas Canarias

## Utilidad del FRAX® en el estudio de las fracturas en el paciente alcohólico

Correspondencia: Emilio González Reimers - Universidad de La Laguna - Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario de Canarias - c/Ofra, s/n - Tenerife 38320 - Islas Canarias (España)  
Correo electrónico: egonrey@ull.es

Fecha de recepción: 15/06/2011

Fecha de aceptación: 16/11/2011

### Resumen

El FRAX® es una herramienta para predecir el riesgo de fractura a largo plazo. Aunque alcoholismo, hepatopatía e índice de masa corporal (IMC) están incluidos como factores de riesgo independientes, en el alcohólico existen otras variables, no incluidas en el FRAX®, que se asocian a una mayor prevalencia de fractura y/o a una mayor gravedad de la osteopenia. Es por ello pertinente comparar en una población de alcohólicos el poder predictivo de esta herramienta con el de otros parámetros como masa magra, masa grasa, función hepática, y cantidad de consumo de alcohol. Como parte de un proyecto diseñado con el objetivo de estudiar las fracturas incidentes en un colectivo de alcohólicos seguidos durante 10 años, analizamos en este estudio las diferencias del valor del FRAX®, masa magra, masa grasa, función hepática y cuantificación del consumo de alcohol entre pacientes con o sin fracturas prevalentes. Incluimos 57 alcohólicos varones, mayores de 40 años, bebedores de más de 200 g de alcohol/día durante largo tiempo, en los que se valoró la presencia de fracturas costales (24), vertebrales (13) o cualquier fractura (32) siguiendo criterios clínicos y radiológicos. El índice FRAX® para calcular el riesgo absoluto de fractura (presentes en 32 pacientes) era marcadamente superior al de otras variables, pero también había diferencias en el IMC, la masa grasa total, la masa grasa a nivel de ambos brazos y el tiempo de consumo de alcohol. En relación con las fracturas vertebrales, sólo hubo diferencias significativas con los años de consumo de alcohol, y en relación con la fractura costal, de nuevo la masa grasa total y la grasa a nivel de brazo derecho, pero no el FRAX®, mostraban diferencias significativas entre aquéllos pacientes con fractura y sin fractura. Por lo tanto, es posible que a la hora de predecir las fracturas incidentes en el alcohólico crónico, además del FRAX®, deban considerarse otros factores como masa grasa y duración del consumo de alcohol.

**Palabras clave:** *índice FRAX®, alcoholismo, fracturas, osteopenia, composición corporal, osteoporosis.*

## Usefulness of FRAX® in the study of fractures in the alcoholic patient

### Summary

FRAX® index is a prognostic tool to assess the risk of osteoporotic fracture. Although ethanol ingestion, liver disease and body mass index are considered independent prognostic factors in the FRAX® score, we have observed that in chronic alcoholics there are several variables not included in the FRAX® index, which show a relation with prevalent fractures and/or low BMD. Therefore, in this study we compare the relation of FRAX® index with those of other variables, such as lean and fat mass, liver function parameters, and amount of ethanol consumed, with the presence or not of prevalent fractures in 57 chronic alcoholic men, older than 40 years, drinkers of more than 200 g ethanol/day during a long time. We found that FRAX® index was significantly higher among those with any fracture, but the same happened with BMI, total fat amount, and fat amount at arms, as well as total amount of ethanol. The FRAX® index did not show differences among those with or without vertebral fractures, or rib fractures. Patients with rib fractures showed differences in total fat amount and right arm fat amount when compared with patients without rib fractures. Therefore, these results suggest that in the alcoholic, other variables, such as amount of ethanol consumed and fat mass, should be considered, in addition to FRAX®, in the prediction of fractures.

**Key words:** *FRAX® index, alcoholism, bone alterations, fractures, osteopenia, body composition.*

### Introducción

El paciente alcohólico está expuesto a un mayor riesgo de fracturas, debido fundamentalmente a dos factores: por una parte, a la disminución de masa ósea, fenómeno multifactorial, en el que influyen muchos mecanismos, tales como el propio alcohol<sup>1-5</sup>, la malnutrición asociada<sup>6,7</sup>, la eventual hepatopatía<sup>8</sup>, la alteración hormonal secundaria tanto al alcohol como a la hepatopatía, y el posible efecto de las citocinas proinflamatorias; por otro lado, el tipo de vida del alcohólico, que expone a estos pacientes a caídas y traumatismos que contribuyen a estas fracturas<sup>9</sup>. Hoy disponemos de herramientas clínicas que nos permiten predecir el riesgo de fractura de forma prospectiva. Un de ellas, actualmente en boga, es el FRAX®, un índice que incluye variables como el índice de masa corporal (IMC), la densidad mineral ósea (DMO), la edad, el antecedente de fractura, el antecedente familiar de fractura, el propio alcohol, entidades asociadas a osteoporosis como el hipogonadismo –que también afecta al alcohólico–, los corticoides, la hepatopatía, y otros<sup>10</sup>. Sin embargo, en estudios previos hemos visto que la masa ósea en el alcohólico está relacionada con la masa magra y la masa grasa<sup>6,11</sup>, y que diversas citocinas, al actuar sobre el sistema del receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B (*Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B* o RANK) y su ligando RANKL<sup>12</sup>, pueden jugar también un papel patogénico. Además, otras variables, como la vitamina D<sup>7</sup>, pueden influir en las fracturas, al igual que ciertas características del entorno social y personal del alcohólico, que condicionan el estilo de vida y el riesgo de traumatismo y fractura. Ninguno de estos parámetros está directamente recogido en

el FRAX®, por lo que es pertinente comparar el valor de esta herramienta con el de las variables citadas, y analizar si masa magra, masa grasa, función hepática, cantidad de consumo de alcohol, o FRAX®, se asocian más estrechamente a la presencia de fractura en el paciente alcohólico, en un corte transversal de una población con un cierto número de fracturas prevalentes. Este es el objetivo del presente trabajo, parte de un diseño prospectivo más amplio destinado a analizar el valor relativo de los citados parámetros en el diagnóstico de las fracturas incidentes en el mismo colectivo de alcohólicos seguidos a largo plazo.

### Pacientes y métodos

Previo consentimiento informado, se incluyeron 57 pacientes varones mayores de 40 años ingresados consecutivamente en el Servicio de Medicina Interna de nuestro Centro por problemas orgánicos relacionados con el consumo excesivo de alcohol, bebedores de grandes cantidades de alcohol ( $210 \pm 90$  g/día) durante  $31 \pm 9$  años, adaptándonos de esta forma a los criterios del FRAX®, diseñado para evaluar el riesgo de fractura en individuos mayores de 40 años. Los pacientes incluidos en este estudio tenían importantes secuelas del consumo crónico de alcohol: treinta y tres eran cirróticos, 8 tenían neoplasias, y 22 de ellos fallecieron en un plazo de 18 meses (rango intercuartílico 11-56 meses) después de la inclusión en el estudio.

A estos pacientes les realizamos radiografía (Rx) de tórax posteroanterior (PA) y lateral (L) en las que valoramos la presencia de fracturas costales, mientras que en la Rx lateral buscamos fracturas vertebrales dorsales aplicando criterios morfo-

Tabla 1. Diferencias entre pacientes con y sin fractura (se incluye cualquier tipo de fractura)

	Con fractura (n=32)	Sin fractura (n=24)	T (Z); p
Edad (años)	53,94 ± 8,81	54,21 ± 11,03	T=0,10 ; NS
Índice de masa corporal	24,79 ± 3,23	27,05 ± 4,29	T=2,04; p=0,047
Índice FRAX®	4,14 ± 2,27	2,30 ± 1,28	T=3,7; p<0,001
Ingesta diaria alcohol (g)	214 ± 88	203 ± 98	T=0,42; NS
Años de consumo	33,03 ± 8,51	28,30 ± 8,01	T=1,98; p=0,053
Vitamin D (pg/ml)	28,00 ± 16,87	31,85 ± 14,23	T=0,79; NS
IGF-1 (ng/ml)	99,7 ± 104,6 47,1 (27,9-183,60)	67,8 ± 44,85 48,3 (32,9-105,0)	Z=0,21; NS
PTH (pg/ml)	90,23 ± 132,01 51,40 (29,83-86,23)	60,62 ± 47,37 49,0 (26,25-82,40)	Z=0,56; NS
Protrombina (%)	75,46 ± 22,13	68,98 ± 27,90	T=0,92; NS
Albúmina (g/dl)	3,29 ± 0,57	3,29 ± 0,82	T=0,03; NS
Bilirrubina (mg/dl)	3,61 ± 3,65 2,5 (1,1-6)	4,43 ± 4,60 2,35 (1,2-5)	Z=0,73; NS
DMO total (g/cm <sup>2</sup> )	1,07 ± 0,10	1,08 ± 0,095	T=0,59; NS
T-score cadera total	-1,28 ± 1,09	-0,83 ± 1,10	T=1,52; NS
T-score L2-L4	-1,39 ± 1,15	-1,39 ± 1,16	T=0,38; NS
Masa magra total (g)	50,085 ± 5,145	53,052 ± 7,653	T=1,64; NS
Masa grasa total (g)	17,704 ± 6,620	22,584 ± 9,656	T=2,12; p=0,039

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, y se comparan usando la T de Student (T). Tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov se observó que algunas variables no se ajustaban a una distribución paramétrica. En esos casos, además de media y desviación estándar se proporciona también mediana y, entre paréntesis, rango intercuartílico, y se comparan los dos grupos (con o sin fracturas) mediante la U-de Mann-Whitney (Z)

métricos<sup>13</sup>. A ello añadimos una anamnesis detallada, buscando si habían tenido o no fracturas previas. En algunos casos no se pudo valorar de forma correcta la Rx de tórax. Realizamos igualmente un estudio densitométrico mediante absorciometría de Rayos X de doble energía (DXA) con un densitómetro LUNAR (GE HealthCare), valorando la masa ósea a nivel de distintas regiones del esqueleto (huesos de miembros superiores, miembros inferiores, costillas, columna, pelvis y total), y el T-score en columna lumbar y cadera. A partir de los valores del T-score agrupamos a nuestros pacientes en osteoporóticos, osteopénicos y normales, según los criterios actualmente en uso<sup>14</sup>.

Realizamos una valoración nutricional, incluyendo, además de los parámetros densitométricos antes mencionados, una escala de valoración nutricional subjetiva previamente validada, que se basa en la evaluación cualitativa de la masa magra

y masa grasa en abdomen, miembros superiores e inferiores, músculo temporal y bola de Bichat<sup>15</sup>. Calculamos el FRAX® en todos los casos<sup>10</sup>.

A todos los pacientes les realizamos una analítica rutinaria, que incluía albúmina, actividad de protrombina y bilirrubina sérica, y, además, determinamos IGF-1 (quimioluminiscencia, DPC, Los Angeles, CA, USA), 1-25 dihidroxivitamina D3 (radioinmunoanálisis, Nichols, San Juan de Capistrano, CA, USA), y hormona paratiroidea (PTH, inmunoquimioluminiscencia, Siemens, Munich, Alemania).

Este estudio contó con la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitario de Canarias. Forma parte de un diseño prospectivo más amplio destinado a analizar el valor relativo de los citados parámetros en el diagnóstico de las fracturas incidentes en el mismo colectivo de alcohólicos seguidos a largo plazo.

Tabla 2. Pacientes con y sin fractura costal

	Con fractura (n=24)	Sin fractura (n=20)	T (Z); p
Edad (años)	52,96 ± 8,33	54,90 ± 12,15	T=0,63 ; NS
Índice de masa corporal	24,78 ± 3,36	27,04 ± 3,97	T=2,05; p=0,047
Índice FRAX®	3,76 ± 1,93	3,04 ± 2,30	T=1,14; NS
Ingesta diaria de alcohol (g)	217 ± 94	198 ± 96	T=0,68; NS
Años de consumo	31,96 ± 6,57	32,15 ± 11,20	T=0,70; NS
Vitamin D (pg/ml)	26,86 ± 16,07	33,86 ± 15,97	T=1,36; NS
IGF-1 (ng/ml)	108,2 ± 112,5 47,1 (28,4-191,0)	80,6 ± 61,13 53,5 (32,9-118,2)	Z=0,04; NS
PTH (pg/ml)	58,37 ± 44,35 45,60 (28,7-85,4)	82,18 ± 80,93 52,8 (30,55-95,68)	Z=0,85 ; NS
Protrombina (%)	77,69 ± 22,05	71,03 ± 27,44	T=0,79; NS
Albúmina (g/dl)	3,35 ± 0,56	3,28 ± 0,73	T=0,38; NS
Bilirrubina (mg/dl)	3,18 ± 2,42 2,25 (1,23-5)	4,33 ± 4,54 3,20 (1,1-5,6)	Z=0,73; NS
DMO total (g/cm <sup>2</sup> )	1,06 ± 0,11	1,07 ± 0,08	T=0,23; NS
T-score cadera total	-1,33 ± 1,10	-0,88 ± 0,86	T=1,49; NS
T-score L2-L4	-1,38 ± 1,25	-1,54 ± 0,87	T=0,19; NS
Masa magra total (g)	50,321 ± 5,201	53,063 ± 8,136	T=1,38; NS
Masa grasa total (g)	17,015 ± 6,250	21,671 ± 8,827	T=2,00; p=0, 052

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, y se comparan usando la T de Student (T). Tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov se observó que algunas variables no se ajustaban a una distribución paramétrica. En esos casos, además de media y desviación estándar se proporciona también mediana y, entre paréntesis, rango intercuartílico, y se comparan los dos grupos mediante la U-de Mann-Whitney (Z)

### Método estadístico

Calculamos las diferencias existentes entre pacientes con y sin fracturas prevalentes en relación con el índice FRAX®, la masa magra, la masa grasa, la valoración nutricional, y parámetros analíticos relacionados con la función hepática. Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov determinamos si las variables estudiadas se ajustaban o no a una distribución paramétrica. Los tests utilizados para comparar diferencias entre dos grupos fueron la T de Student, y la U de Mann-Whitney en el caso de una distribución no paramétrica de la variable analizada. Para discernir qué variables se relacionaban de forma independiente con el índice FRAX® realizamos análisis multivariante, introduciendo masa magra, masa grasa, edad, protrombina, albúmina, bilirrubina, índice FRAX®, IMC y valoración nutricional subjetiva.

### Resultados

Treinta y dos de los 57 pacientes estudiados habían tenido al menos una fractura. En 4 casos esta fractura se relacionó con traumatismos graves (en general accidentes de tráfico): 1 fractura de tibia, otra de tibia y peroné, otra de ambas caderas, otra de vértebras lumbares y costales múltiples. En la Rx de tórax se identificaron 24 fracturas costales antiguas (frente a 20 sin fractura), y en la Rx de columna, 13 (frente a 25). En las tablas 1-3 se resumen los datos de los pacientes con y sin fracturas en los distintos lugares analizados. Como vemos, la masa grasa total era superior en los que no tenían fractura (ni cualquier fractura ni fractura costal), al igual que el IMC y, marginalmente, los pacientes bebedores durante más tiempo tenían también más fracturas. Es llamativo que en ningún caso la DMO total fuera significativamente diferente entre pacientes con y sin fracturas prevalentes.

Tabla 3. Pacientes con y sin fractura vertebral dorsal

	Con fractura (n=13)	Sin fractura (n=25)	T (Z); p
Edad (años)	56,15 ± 9,67	54,48 ± 10,52	T=0,48 ; NS
Índice de masa corporal	27,39 ± 4,09	26,28 ± 3,86	T=0,74; NS
Índice FRAX®	4,17 ± 2,69	2,96 ± 1,67	T=1,71; NS
Ingesta diaria de alcohol (g)	202 ± 130	223 ± 91	T=0,53; NS
Años de consumo	35,77 ± 10,64	29,33 ± 7,43	T=2,08; p=0,046
Vitamin D (pg/ml)	30,30 ± 18,70	34,14 ± 18,64	T=0,56; NS
IGF-1 (ng/ml)	89,1 ± 74,8 53,5 (33,8-152,1)	81,7 ± 99,0 46,9 (30,4-91,2)	Z=0,53; NS
PTH (pg/ml)	82,45 ± 93,32 55,10 (27,02-93,05)	99,99 ± 143,18 55,0 (42,25-92,20)	Z=0,62; NS
Protrombina (%)	74,00 ± 24,47	70,91 ± 21,14	T=0,39; NS
Albúmina (g/dl)	3,55 ± 0,77	3,17 ± 0,59	T=1,61; NS
Bilirrubina (mg/dl)	3,63 ± 3,61 2,2 (1,0-5,3)	4,49 ± 5,09 2,75 (1,15-5,88)	Z=0,30; NS
DMO total (g/cm <sup>2</sup> )	1,07 ± 0,10	1,10 ± 0,10	T=0,69; NS
T-score cadera total	-1,09 ± 1,25	-0,98 ± 1,12	T=0,28; NS
T-score L2-L4	-1,79 ± 1,18	-1,14 ± 1,34	T=1,48; NS
Masa magra total (g)	51,271 ± 7,673	51,947 ± 5,149	T=0,30; NS
Masa grasa total (g)	23,778 ± 9,270	20,682 ± 7,301	T=1,09; NS

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, y se comparan usando la T de Student (T). Tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov se observó que algunas variables no se ajustaban a una distribución paramétrica. En esos casos, además de media y desviación estándar se proporciona también mediana y, entre paréntesis, rango intercuartílico, y se comparan los dos grupos (con o sin fracturas) mediante la U-de Mann-Whitney (Z)

Con las variables reseñadas realizamos estudios de regresión logística, para ver qué factores se podían relacionar de forma independiente con las fracturas. Encontramos que, si bien en lo que respecta a cualquier fractura guardaban relación independiente primero el índice FRAX®, luego la actividad de protrombina, y por último la duración de la ingesta en años (Tabla 4), en lo que respecta a la fractura costal el primer parámetro en relacionarse de forma independiente fue la masa grasa total (Tabla 5). También es destacable que ninguno de los parámetros seleccionados jugara un papel independiente sobre la presencia o no de fractura vertebral.

En las figuras 1 y 2 mostramos las curvas ROC, que ilustran la capacidad global de masa grasa y el índice FRAX® para diagnosticar cualquier fractura (1a y 1b) y fractura costal (2a y 2b). Como puede apreciarse, el FRAX® es útil en ambos

casos, especialmente para diagnosticar cualquier fractura osteoporótica, mientras que el área grasa sólo lo es en el diagnóstico de fractura costal.

**Discusion**

El índice FRAX® es un índice ampliamente utilizado para diagnosticar riesgo de fractura<sup>10</sup>. Es, por lo tanto, un índice pronóstico, y como tal debe ser considerado, aunque es obvio que los mismos factores que permiten predecir una fractura futura también deben ser capaces de diferenciar a pacientes con fracturas presentes o ausentes en un momento dado. En el presente trabajo hemos analizado la capacidad de este índice para detectar estas diferencias en pacientes alcohólicos, ya que en este colectivo hay una serie de hechos que pueden distorsionar su valor. La existencia de una osteopatía en el alcohólico crónico está fuera de

Tabla 4. Regresión logística por pasos sucesivos, que muestra que el índice FRAX® (FRAXfrac), la actividad de protrombina (ptbna) y los años de consumo de alcohol (tconsumo) son los únicos parámetros que guardan relación independiente con la presencia de cualquier fractura

<b>Fractura (total)</b>				
		<b>B</b>	<b>Wald</b>	<b>Sig.</b>
Paso 1(a)	FRAXfrac	-1,398	8,330	0,004
	Constante	3,161	6,275	0,012
Paso 2(b)	ptbna	-0,067	5,800	0,016
	FRAXfrac	-2,225	9,257	0,002
	Constante	10,592	7,820	0,005
Paso 3(c)	Ptbna	-0,069	5,464	0,019
	tconsumo	-0,136	3,501	0,061
	FRAXfrac	-2,598	7,040	0,008
	Constante	15,688	7,851	0,005

a) Variable(s) introducida(s) en el paso 1: FRAXfrac. b) Variable(s) introducida(s) en el paso 2: ptbna.  
c) Variable(s) introducida(s) en el paso 3: tconsumo

Tabla 5. Regresión logística que muestra que el único parámetro que muestra relación independiente con la presencia o no de fractura costal es la cantidad total de grasa (totfatab)

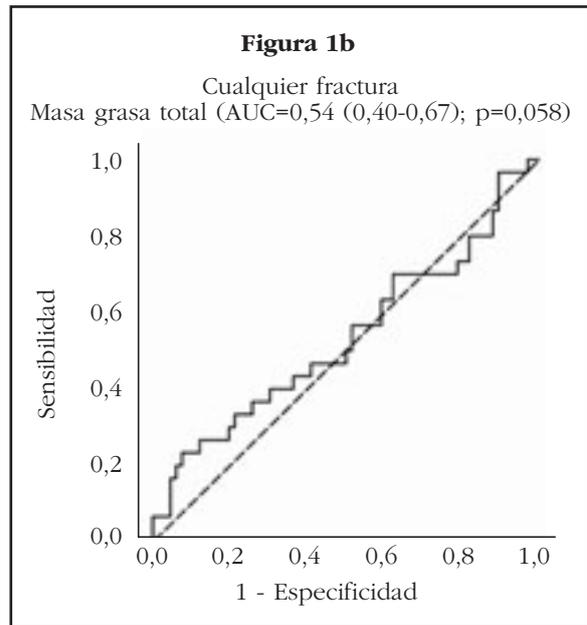
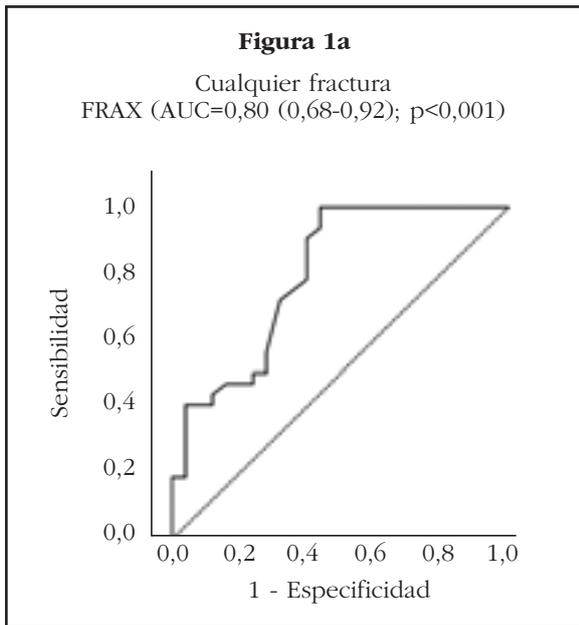
<b>Fractura costal</b>				
		<b>B</b>	<b>Wald</b>	<b>Sig.</b>
Paso 1(a)	totfatab	0,000	4,115	0,042
	Constante	-2,234	5,010	0,025

a) Variable(s) introducida(s) en el paso 1: totfatab

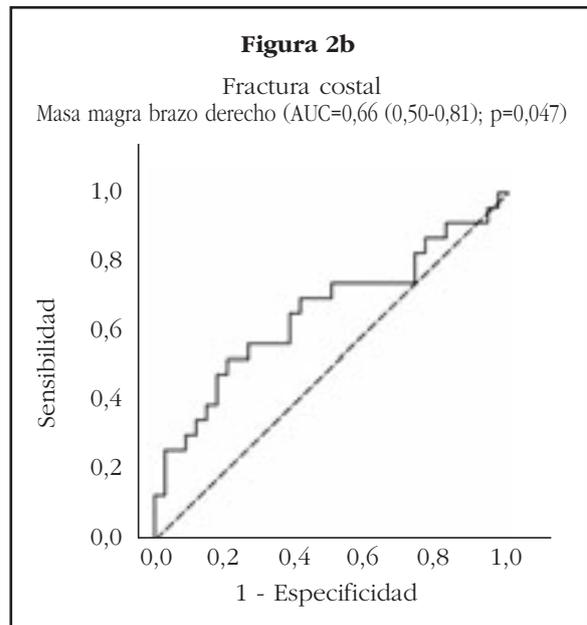
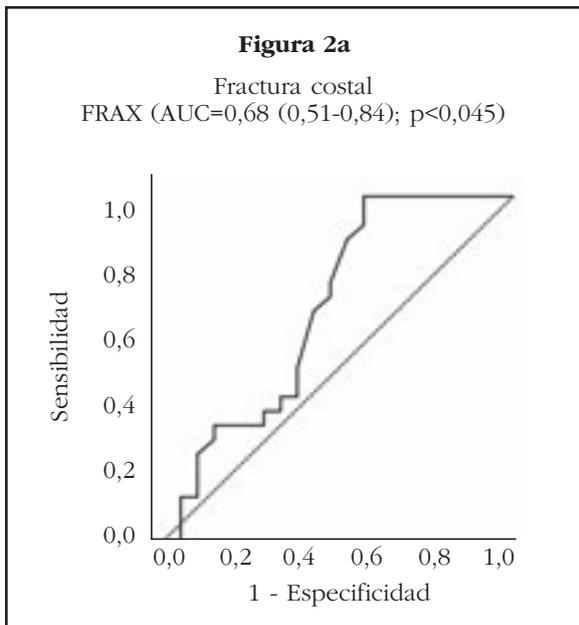
toda duda. Observada ya por Saville en la década de los 60<sup>16</sup>, Oppenheim<sup>9</sup> aplica posteriormente el término de "Síndrome del alcohólico apaleado" a aquellos pacientes alcohólicos con más de tres fracturas en diferente estadio de consolidación. Más tarde, los clásicos trabajos de Israel<sup>1</sup>, Diamond<sup>2</sup>, y otros<sup>17-19</sup>, por citar sólo algunos, no vienen sino a confirmar que en los alcohólicos, independientemente de la cirrosis, hay una osteopatía metabólica caracterizada por osteopenia, en la que la malnutrición juega un papel relevante<sup>6,20</sup>. Obedece, sobre todo, a una defectuosa formación de hueso, existiendo cierta controversia en lo que respecta a la reabsorción; expresando, por lo tanto, un desequilibrio entre formación y destrucción ósea. Pero ciertos aspectos, que comentaremos a continuación, la hacen diferente. En primer lugar, la edad: el alcohol reduce la esperanza de vida, y la osteoporosis del alcohólico, aunque se agrava

con la edad, aparece mucho antes que la asociada a la menopausia, por ejemplo, o que la senil. En segundo lugar, el estado nutricional. En clínica se valora éste muchas veces de forma global, mediante el IMC, o de manera subjetiva, pero no se atiende a los compartimentos graso y magro, que pueden alterarse selectivamente; es frecuente en algunos alcohólicos que haya un aumento relativo de masa grasa acompañado de un descenso paralelo de masa magra, con un IMC normal o incluso elevado (obeso malnutrido). Esto es importante, ya que, aunque el descenso de la masa magra disminuye la formación de hueso<sup>21</sup> la grasa puede ejercer efectos contrapuestos, ya que, aunque contribuye al peso, y así incrementa la masa ósea, puede también ser fuente de citocinas lesivas para el hueso, como el factor de necrosis tumoral (TNF)<sup>22</sup>. Es llamativo que, en este sentido, la masa grasa total desplaza al índice FRAX® en su capacidad de

Figuras 1a y 1b. Curvas ROC que ilustran la especificidad y sensibilidad de FRAX® y masa grasa en el diagnóstico de cualquier fractura osteoporótica



Figuras 2a y 2b. Curvas ROC que ilustran la especificidad y sensibilidad de FRAX® y masa grasa (del brazo derecho) en el diagnóstico de fractura osteoporótica costal



diagnosticar las fracturas prevalentes en un momento dado. Como acabamos de señalar, la masa grasa, que puede estar elevada en el alcohólico, ejerce una importante contribución al peso total. Este peso es el que se opone a la gravedad, que nuestro esqueleto debe soportar, y que ejerce un efecto estimulante sobre la osteoformación. Pero es también llamativo que no hayamos visto una relación entre fractura y masa magra. La masa magra determinada por densitometría puede ser engañosa en el alcohólico, ya que la presencia de

ascitis o edemas puede falsear el resultado<sup>23</sup>. En este estudio no podemos descartar la influencia de la retención hidrosalina, aunque por lo general la densitometría se realizó cuando el paciente estaba ya próximo a ser dado de alta, o, al menos, tras varios días de tratamiento.

El tercer factor a considerar en la osteopatía del alcohólico es la alteración hormonal. Esta obedece en parte a la cirrosis, aunque el alcohol en sí mismo, sin necesidad de que coexista cirrosis, provoca hipogonadismo, altera los niveles de vitamina

D y el metabolismo del cortisol, aún cuando el efecto de estas alteraciones hormonales están contenidos de una forma u otra, en el índice FRAX®.

El FRAX® es, sin lugar a dudas, una herramienta útil. De hecho, si consideramos su valor en el diagnóstico de cualquier tipo de fractura, que son las que realmente debe pronosticar el FRAX®, vemos que la curva ROC muestra un área bajo la curva de 0,8, es decir, bastante aceptable, y superior a la obtenida cuando se explora el valor diagnóstico de otras variables. No obstante, nuestro estudio, aún preliminar, no permite inferir conclusiones acerca del papel pronóstico del FRAX®.

Es destacable que, en relación a la fractura costal, sea la masa grasa la que desplace a otras variables. En un trabajo previo encontramos que lo que realmente se asociaba con la fractura costal era la alimentación irregular y el estilo de vida desordenado<sup>24</sup>, en suma, la "marginalidad" del alcohólico inveterado, al menos en nuestro medio. El hallazgo de un mayor número de fracturas en viudos y separados, como fue referido años atrás por Keso *et al.*<sup>25</sup>, puede interpretarse en el mismo sentido. El que ahora sea la masa grasa la que se relacione con la fractura puede interpretarse también en el sentido de que marginalidad y soledad conducen a un peor estado nutricional<sup>26</sup>, con descenso de la masa grasa (y magra) y a un estilo de vida más propenso a la fractura traumática.

Como conclusión, el FRAX® parece constituir una herramienta útil en la predicción de riesgo de fractura también en el paciente alcohólico, aún cuando su capacidad predictiva en estos pacientes está aún por determinar. No obstante, el hecho de que la masa grasa desplace al índice FRAX® en el diagnóstico de fractura costal nos obliga a tener presente que el análisis pormenorizado de la composición corporal, no contemplado en el índice FRAX®, tal vez deba ser considerado en la evaluación pronóstica de fracturas en estos pacientes.

### Bibliografía

- Israel Y, Orrego H, Holt S, Macdonald DW, Meema HE. Identification of alcohol abuse: thoracic fractures on routine chest X-rays as indicators of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1980;4:420-2.
- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med* 1989;86:282-8.
- Santori C, Ceccanti M, Diacinti D, Attilia ML, Toppo L, D'Erasmus E, et al. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol. *J Endocrinol Invest* 2008;31:321-6.
- Malik P, Gasser RW, Kemmler G, Moncayo R, Finkenstedt G, Hurz M, et al. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:375-81.
- Matsui T, Yokoyama A, Matsushita S, Ogawa R, Mori S, Hayashi E, et al. Effect of a comprehensive lifestyle modification program on the bone density of male heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:869-75.
- Santolaria F, González-Reimers E, Pérez-Manzano JL, Milena A, Gómez-Rodríguez MA, González-Díaz A, et al. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients. *Alcohol* 2000;22:147-57.
- González-Reimers E, Alvisa-Negrín J, Santolaria-Fernández F, Martín-González MC, Hernández-Betancor I, Fernández-Rodríguez CM, et al. Vitamin D and Nutritional Status are related to Bone Fractures in Alcoholics. *Alcohol Alcohol* 2011;46:148-55.
- Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine* 2011;78:387-91.
- Oppenheim WL. The battered alcoholic syndrome. *J Trauma* 1977;17:850-6.
- Azagra Ledesma R, Prieto-Alhambra D, Encabo-Duró G, Casado Burgos E, Aguyé Batista A, Díez-Pérez A, en representación del grupo de estudio FRIDEX. Utilidad de la herramienta FRAX® en el tratamiento de la osteoporosis en población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2011;136:613-9.
- Alvisa-Negrín J, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, García-Valdecasas-Campelo E, Valls MR, Pelazas-González R, et al. Osteopenia in alcoholics: effect of alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol* 2009;44:468-75.
- García-Valdecasas-Campelo E, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, de la Vega-Prieto MJ, Milena-Abril A, Sánchez-Pérez MJ, et al. Serum Osteoprotegerin levels in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2006;41:261-6.
- Diacinti D, Guglielmi G. Vertebral morphometry. *Radiol Clin North Am* 2010;48:561-75.
- Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002;88:1889-97.
- Martín-Ponce E, Santolaria F, Alemán-Valls MR, González-Reimers E, Martínez-Riera A, Rodríguez-Gaspar M, et al. Factors involved in the paradox of reverse epidemiology. *Clin Nutr* 2010;29:501-6.
- Saville PD. Changes in bone mass with age and alcoholism. *J Bone Joint Surg (Am)* 1965;47:492-9.
- Lindholm J, Steiniche T, Rasmussen E, Thamsborg G, Nielsen IO, Brockstedt-Rasmussen H, et al. Bone disorders in men with chronic alcoholism: a reversible disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:118-24.
- Peris P, Guañabens N, Parés A, Pons F, del Río L, Monegal A, et al. Vertebral fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. *Calcif Tissue Int* 1995;57:111-4.
- Díez-Ruiz A, García-Saura PL, García-Ruiz P, González-Calvin JL, Gallego-Rojo F, Fuchs D. Bone mineral density, bone turnover markers and cytokines in alcohol-induced cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 2010;45:427-30.
- Molina-Perez M, Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, Martinez-Riera A, Rodriguez-Moreno F, Rodriguez-Rodriguez E, et al. Relative and combined effects of ethanol and protein deficiency on bone histology and mineral metabolism. *Alcohol* 2000;20:1-8.
- Misra M, Klibanski A. Bone metabolism in adolescents with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest* 2011;34:324-32.
- Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine* 2004;23:177-82.
- Madden AM, Morgan MY. The potential role of dual energy X ray absorptiometry in the assessment of body composition in cirrhotic patients. *Nutrition* 1997;13:40-45.
- González-Reimers E, García-Valdecasas-Campelo E, Santolaria-Fernández F, Milena-Abril A, Rodríguez-Rodríguez E, Martínez-Riera A, et al. Rib fractures in chronic alcoholic liver disease: relationship with feeding habits, social problems, nutritional status and liver dysfunction. *Alcohol* 2005;37:113-17.
- Keso L, Kivisaari A, Salaspuro M. Fractures on chest radiographs in detection of alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1988;23:53-6.
- Santolaria F, Pérez-Manzano JL, Milena A, González-Reimers E, Gómez-Rodríguez MA, Martínez-Riera A, et al. Nutritional assessment in alcoholic patients. Its relationship with alcoholic intake, feeding habits, organic complications and social problems. *Drug Alcohol Depend* 2000;59:295-304.

**Martínez-Laguna D<sup>1</sup>, Arias-Moliz I<sup>2</sup>, Soria A<sup>3</sup>, Estrada-Laza P<sup>4</sup>, Coderch-Aris M<sup>5</sup>, Nogués-Solán X<sup>6</sup>, Prieto-Alhambra D<sup>7</sup>, en representación del grupo de investigación VERFOECAP\***

1 CAP Sant Martí de Provençals - 2 CAP El Clot - 3 CAP La Sagrera - 4 CAP Casc Antic - 5 EAP Sardenya - 6 Hospital del Mar-IMIM - 7 CAP Passeig Sant Joan

\*Grupo de investigación VERFOECAP: José Ignacio Aoiz-Linares, Joan Bayó I Llibre, Itsaso Mendizabal-Condon, Carme Roca-Saumell y Sarai De La Fuente-Gelabert (C.A.P. El Clot, Barcelona); Francesca Sancho-Almela, Angeles Conesa-García, Cristina González-Berbería y Albert Barroso-García (C.A.P. St Martí de Provençals, Barcelona); Aina Pagés-Castellà (C.A.P. Passeig Sant Joan, Barcelona); Roser Amer-Elias, Raquel Urdiain-Agorriz, Fabiola Alegret-Teijeiro y Jesús Liesa-Rallo (C.A.P. Sagrera, Barcelona); Cristina Reyes-Reyes (E.A.P. Sardenya, Barcelona); Pilar Orozco-López (C.A.P. Gotic, Barcelona); Anna M<sup>a</sup> Pedro-Pijoan y Asunción Guamer-Aguilar (C.A.P. La Pau, Barcelona); Anna Farran-Aragonés (C.A.P. Barri Llati, Sta. Coloma de Gramanet); Marta Zwart-Salmeron (C.A.P. Can Gibert del Pla, Girona); Silvia Reig-Majoral (C.A.P. Blanes, Blanes)

## Riesgo de fractura según FRAX<sup>®</sup>, hipovitaminosis D, y calidad de vida en una población con fractura osteoporótica atendida en Atención Primaria: descriptiva basal de la cohorte VERFOECAP

Correspondencia: Daniel Prieto-Alhambra - CAP Passeig Sant Joan - Passeig de Sant Joan, 20 - 08010 Barcelona (España)

Correo electrónico: urfoap@gmail.com

Fecha de recepción: 08/07/2011

Fecha de aceptación: 16/11/2011

### Resumen

**Fundamento:** El paciente con fractura osteoporótica en Atención Primaria ha sido poco estudiado. El estudio VERFOECAP tiene un doble objetivo: estimar si el riesgo de fractura (FRAX<sup>®</sup>) en pacientes fracturados es diferente en pacientes con y sin refractura, y estudiar la prevalencia de hipovitaminosis D y el impacto de la fractura en calidad de vida. Presentamos una descriptiva basal.

**Material y método:** Diseño y ámbito: estudio de cohortes prospectivo multicéntrico, en Atención Primaria (12 centros en Cataluña). Población: muestra aleatoria de pacientes con antecedente de fractura osteoporótica principal entre 2006 y 2008 atendidos en Atención Primaria. Recogida de información: en visita de inclusión, se recogió información clínica, cuestionarios de calidad de vida ECOS16 (específico) y EuroQol-5D (genérico), y se realizó una radiografía de columna y determinación de vitamina D en suero. Se realizará seguimiento hasta dos años. Análisis: Comparación entre grupos mediante T-test o Chi-cuadrado. Prevalencia de hipovitaminosis D e intervalo de confianza mediante test binomial.

**Resultados:** Se incluyó a 194 pacientes. Se calculó riesgo medio (desviación estándar) de fractura según FRAX<sup>®</sup> de cadera: 6,9% (6,4), y de fracturas osteoporóticas principales: 14,8% (8,6). EuroQol-5D mostró frecuentes limitaciones para caminar (47,6%) y para actividades cotidianas (45,5%); el 55,0% refirieron moderado dolor, y el 41,0% ansiedad/depresión. La puntuación ECOS-16 fue mayor en pacientes con historia de fractura vertebral ( $p < 0,001$ ). La prevalencia de hipovitaminosis D fue del 61,4% (IC 95%: 53,6%-68,9%).

**Conclusiones:** La cohorte VERFOECAP incluye pacientes con fractura osteoporótica atendidos en Atención Primaria de alto riesgo de refractura y con importante deterioro de la calidad de vida. En estos pacientes, el déficit de vitamina D es muy prevalente.

**Palabras clave:** osteoporosis, Atención Primaria, vitamina D, fracturas osteoporóticas, factores de riesgo, FRAX, cumplimiento terapéutico.

## Risk of fracture according to FRAX<sup>®</sup>, hypovitaminosis D, and quality of life in a population with osteoporotic fracture cared for in primary care: baseline description of the VERFOECAP cohort

### Summary

**Background:** the patient with an osteoporotic fracture cared for in primary care has seldom been studied. The VERFOECAP study has dual objectives: to estimate if the risk of fracture (FRAX<sup>®</sup>) in fractured patients is different in patients with or without a re-fracture; and to study the prevalence of hypovitaminosis D and the impact of the fracture on quality of life. We present a baseline description.

**Material and method:** design and ambit: multicentred prospective cohort study in primary care (12 centres in Catalonia). Population: random sample of patients with a history of principal osteoporotic fracture between 2006 and 2008 cared for in primary care. Information gathering: at initial inclusion meetings clinical information was gathered, quality of life questionnaires ECOS16 (specific) and EuroQol-5D (generic) completed, spinal X-ray carried out, and levels of vitamin D in the blood measured. Subjects were followed up for two years. Analysis: comparison between two groups using T-test or chi-squared test. Prevalence of hypovitaminosis D and confidence interval using binomial test.

**Results:** 194 patients were included. The average risk (standard deviation) of fracture of the hip, according to FRAX<sup>®</sup> was calculated as: 6.9% (6.4), and of principal osteoporotic fractures: 14.8% (8.6). EuroQol-5D showed frequent limitations to walking (47.6%) and to daily activities (45.5%); 55.0% reported moderate pain, and 41.0% anxiety/depression. The ECOS-16 score was higher in patients with a history of vertebral fracture ( $p < 0.001$ ). The prevalence of hypovitaminosis D was 61.4% (CI 95%: 53.6%-68.9%).

**Conclusions:** the VERFOECAP cohort includes patients with osteoporotic fractures cared for in primary care at high risk of re-fracture with significant deterioration in quality of life. In these patients vitamin D deficiency is highly prevalent.

**Key words:** osteoporosis, primary care, vitamin D, osteoporotic fractures, risk factors, FRAX<sup>®</sup>, therapeutic compliance.

### Introducción

La osteoporosis es un proceso crónico caracterizado por baja masa ósea y alteración de la microarquitectura que comportan fragilidad ósea y, por tanto, una mayor probabilidad de sufrir fracturas<sup>1</sup>. Se trata de una patología silente hasta el momento en el que se produce una fractura, por lo que la valoración del riesgo individual de osteoporosis es importante para prevenir la aparición de éstas. Es, además, una enfermedad frecuente que afecta principalmente a personas de países desarrollados como los de América del Norte, Europa y Japón: en líneas generales, se estima que el 33% de las mujeres mayores de 50 años sufrirá osteoporosis a lo largo de su vida<sup>2</sup>. La prevalencia de la osteoporosis aumenta con la edad. En España, la prevalencia global de osteoporosis en el cuello de fémur es del 4,3%, y en columna lumbar del 11,3%. En la población de mujeres españolas mayores de 50 años, la prevalencia de osteoporosis a nivel femoral se situaría alrededor del 9%, y a nivel lumbar sobrepasaría el 22%<sup>3</sup>.

La medida de la densidad de masa ósea (DMO) mediante densitometría con DXA (absorciometría dual fotónica con fuente de energía de rayos X) fue considerada previamente por la OMS<sup>4</sup> como un método válido de diagnóstico, capaz de predecir el riesgo de fractura. Sin embargo, se han encontrado

ciertas limitaciones, como que diferentes cohortes poblacionales<sup>5,6</sup> muestran que el 50% de las mujeres que se fracturan están clasificadas, según la DMO, como normales u osteopénicas, lo que significa que la DMO utilizada como único determinante de fractura no identifica bien el riesgo de sufrir una fractura<sup>7</sup>. Además, no es un método disponible en todas las zonas geográficas. En el año 2007, la OMS publicó un nuevo documento<sup>4</sup> en el que reconocía la necesidad de incluir factores de riesgo clínicos en la valoración del riesgo de fractura, considerando como principales la edad, los antecedentes de fracturas previas personales o familiares, la utilización de corticoides durante periodos prolongados, el sedentarismo y el tabaquismo activo<sup>8</sup>.

Tras la publicación en el 2008 de la escala FRAX<sup>®</sup>, ésta se ha convertido en una buena herramienta para conocer el riesgo absoluto a los 10 años de padecer tanto una fractura de cadera como otras fracturas principales (fracturas clínicas vertebral, húmero o antebrazo). Se basa en los factores de riesgo mencionados anteriormente, pudiendo incluir el valor de la DXA, si está disponible. Una de las necesidades actuales es comprobar la utilidad de esta escala en cada una de las diferentes poblaciones antes de introducirla en la práctica rutinaria de Atención Primaria.

De este modo, se diseñó el estudio de cohortes VERFOECAP (Valoración de la Escala de Riesgo FRAX® en Osteoporosis Establecida en Cataluña y Atención Primaria) con el principal objetivo de comprobar si existen diferencias de riesgo FRAX® entre los pacientes que sufren fracturas durante el seguimiento y los que no. Además, se planteó como objetivos secundarios determinar la prevalencia de la hipovitaminosis D en la población con fractura por fragilidad atendida en Atención Primaria, y valorar el impacto de la fractura osteoporótica sobre la calidad de vida. Presentamos aquí la descriptiva basal de esta cohorte.

### Pacientes y métodos

Diseño: estudio de cohortes, prospectivo y multicéntrico: cohorte VERFOECAP. Presentamos la descriptiva basal de los pacientes reclutados.

Ámbito: realizado en doce centros de Atención Primaria de ámbito urbano de Cataluña.

Tamaño muestral: aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, y asumiendo una incidencia de fractura del 2% anual (20% a 10 años de promedio según estimación FRAX®), se precisan 190 sujetos para detectar una diferencia igual o superior a una desviación estándar entre grupos (pacientes con fractura incidente versus aquéllos que no sufran fractura en el período de seguimiento) en la variable "riesgo absoluto de fractura estimado según herramienta FRAX®". Se ha tenido en cuenta una tasa de pérdidas de seguimiento prevista del 15%. Con respecto al objetivo secundario, aceptando un riesgo alfa de 0,95, en un contraste bilateral para una prevalencia de insuficiencia de vitamina D estimada del 70%, según literatura<sup>10</sup>, una muestra aleatoria de 81 sujetos sería suficiente para asegurar una precisión del 10% en nuestra estimación.

Participantes: utilizando el sistema de registro de historia clínica informatizada (programa eCAP) de cada centro se obtuvieron listados de pacientes de ambos sexos de edades comprendidas entre 40 y 90 años, de nacionalidad española, y que hubieran presentado una fractura principal por fragilidad entre enero del 2006 y diciembre del 2008 a nivel de húmero, radio distal, vertebral, cadera o pelvis (ver listado de códigos CIE-10 utilizados en Apéndice 1).

La población participante se seleccionó mediante muestreo aleatorio simple. Se excluyeron los pacientes de los que no se disponía de

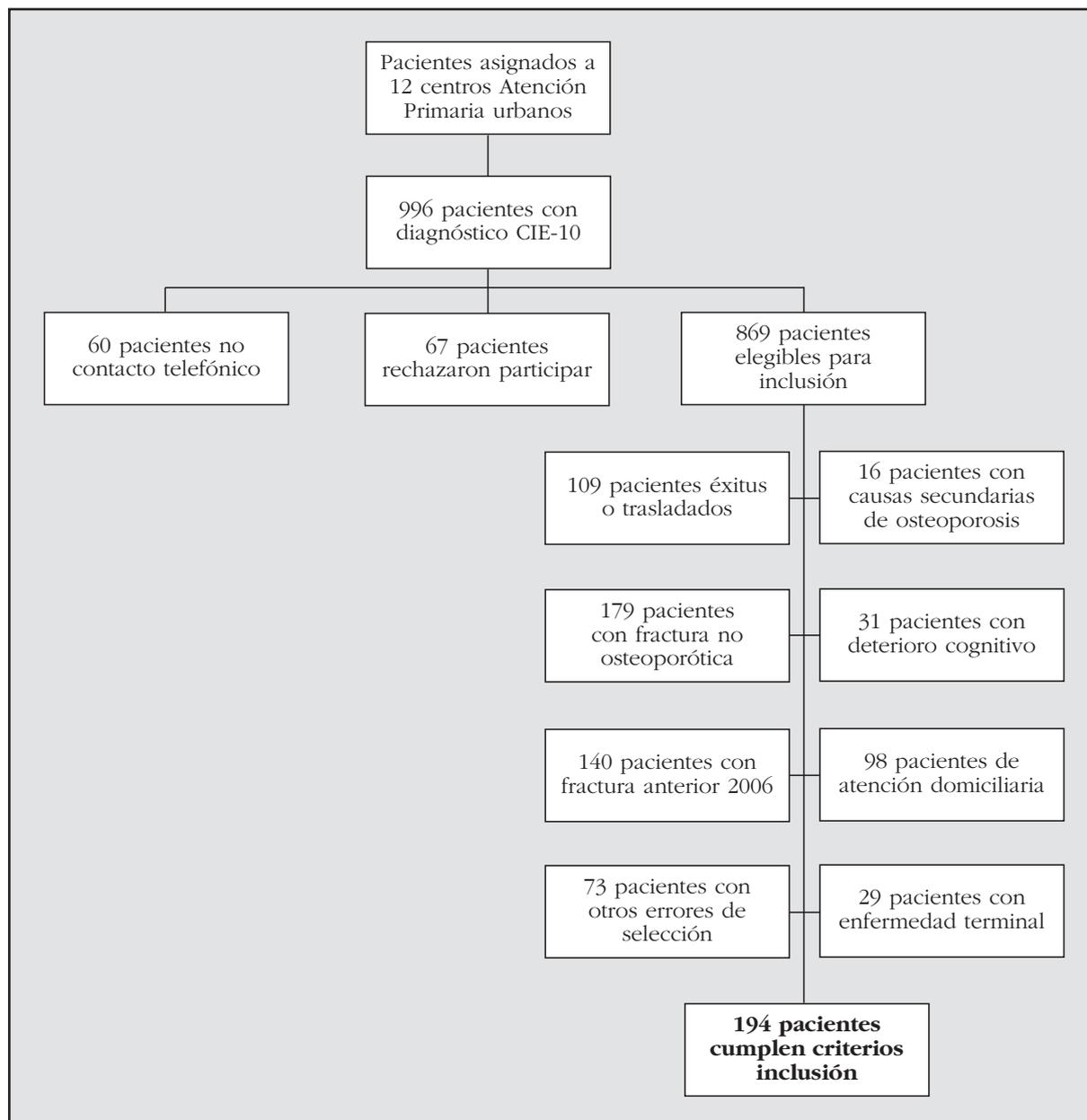
Tabla 1. Características basales de la cohorte VERFOECAP

<b>Edad (años): media, DE</b>	74	9,1
<b>Género masculino: n, %</b>	26	13,4
<b>Altura (m): media, DE</b>	1,54	0,08
<b>Peso (kg): media, DE</b>	68	12,4
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>): media, DE</b>	28,6	4,8
<b>Bajo peso (IMC&lt;19 kg/m<sup>2</sup>): n, %</b>	4	2,1
<b>Normopeso: n, %</b>	37	19,0
<b>Sobrepeso: n, %</b>	88	45,4
<b>Obesidad I: n, %</b>	46	23,7
<b>Obesidad ≥II: n, %</b>	19	9,8
<b>Pacientes con fármacos antiosteoporosis: n, %</b>	129	66,5
<b>Bifosfonatos orales</b>	104	80,6
<b>Bifosfonatos ev</b>	4	3,1
<b>Ranelato estroncio</b>	15	11,6
<b>PTH</b>	4	3,1
<b>Calcitonina</b>	2	1,6
<b>Años de tratamiento: media, DE</b>	2,4	2,8
<b>Suplementos calcio: n, %</b>	127	65,5
<b>Suplementos vitamina D: n, %</b>	124	63,9

teléfono de contacto, aquéllos con demencia o enfermedad psiquiátrica grave, los que padecieran una enfermedad terminal o fueran atendidos en el programa de atención domiciliaria, los que hubieran presentado en el último año una pérdida de peso superior al 10% o presentasen antecedente de cualquier enfermedad que pudiera causar de forma secundaria osteoporosis (exceptuando la corticoterapia y la artritis reumatoide, ambas incluidas en la herramienta FRAX®).

Se contactó por teléfono con cada paciente y se confirmó que la fractura fuera por fragilidad, que la localización fuera correcta, que ésta se hubiera producido en el periodo indicado y que cumpliera los criterios de inclusión. En caso afirmativo se le invitó a una entrevista con el investigador donde se le explicó el objetivo del estudio y, en caso de estar interesado en participar, firmó el consentimiento informado. Este estudio fue presentado y aprobado por el comité ético de investigación clínica (CEIC) del IDIAP Jordi Gol.

Figura 1. Esquema del estudio. Flujo de población

**Recogida de información:**

Mediante una entrevista clínica se recogió información sobre la localización de fracturas por fragilidad, registro de antecedente personal de osteoporosis y densitometría previa, uso de tratamientos anti-osteoporosis o suplementos de calcio y vitamina D y el cumplimiento con los primeros (mediante test de Morinsky-Green y de Haynes-Sackett), número de caídas en el último año, y variables necesarias para el cálculo del riesgo de fractura FRAX® (edad, sexo, peso en kilogramos y altura en centímetros medidos en la visita de inclusión, tabaquismo activo, consumo de alcohol superior a 3 unidades básicas estándar -UBE- al día, antecedente familiar paterno/materno de fractura de cadera, presencia de artritis reumatoide o corticoterapia a dosis superior a 5 mg/día de

prednisona o equivalente durante más de 3 meses). Se calculó la probabilidad de presentar fractura de cadera y fractura osteoporótica principal a los 10 años según la herramienta FRAX® *on-line* para la población española [http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp]. También se midió el impacto de las fracturas en calidad de vida mediante un cuestionario genérico (EuroQol-5D) y uno específico (ECOS-16)<sup>11,12</sup>. Se valoró la ingesta de calcio en la dieta mediante la encuesta validada INDICAD<sup>13</sup>. Finalmente, se solicitó radiografía lateral de columna dorsal y lumbar en proyección lateral para descartar fracturas prevalentes silentes, y se realizó una analítica para descartar causas secundarias de osteoporosis, midiendo los siguientes parámetros: 25-hidroxivitamina D -25(OH)D-, calcio, fósforo, albúmina,

fosfatasa alcalina, creatinina, filtrado glomerular estimado por MDRD-4, velocidad de sedimentación y función tiroidea. En caso de aparecer una causa secundaria, se excluyó al paciente pero se le ofreció el mismo seguimiento que a los pacientes incluidos.

**Análisis estadístico:**

Las características de la población estudiada se describen mediante análisis descriptivo univariante calculando media y desviación estándar para variables continuas, y frecuencia absoluta y porcentaje para variables categóricas. Para conocer la distribución de factores de riesgo asociados a sufrir una fractura, se realizaron comparaciones bivariantes utilizando la prueba de Chi cuadrado entre variables categóricas y la T de Student entre continuas y categóricas. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con una confianza del 95% y suponiendo un contraste bilateral. Se utilizó el paquete estadístico SPSS.

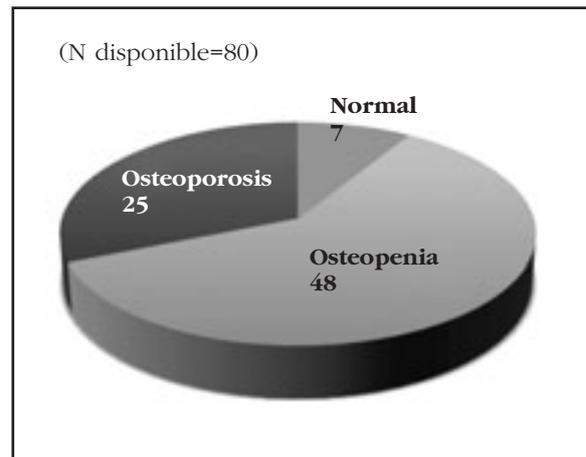
**Resultados**

Se incluyeron 194 pacientes, reclutados en doce centros de Atención Primaria de Cataluña. Las características basales de la población incluida se muestran en la tabla 1. El diagrama de flujo de población incluida se puede ver en la figura 1.

En 143 casos (74,9%) constaba registrado el diagnóstico de osteoporosis, en 122 pacientes (63,9%) se había solicitado densitometría, y en 80 (41,2%) se habían registrado los resultados de la prueba. Sólo 7 (8,8%) pacientes tenían DMO normal, 48 (59,9%) presentaban osteopenia, y los restantes 25 (31,3%) mostraban valores compatibles con osteoporosis (figura 2).

Al analizar los factores de riesgo de fractura incluidos en el cálculo de FRAX®, 157 pacientes (80,9%) tenían una edad superior a 65 años, 168 (86,6%) eran mujeres, 35 (20,8%) presentaban menopausia precoz, 45 (23,2%) referían antecedente paterno de fractura de cadera, 15 (7,7%) eran fumadores activos, 9 (4,6%) consumían más de 3 UBE/día de alcohol, 7 (3,6%) habían recibido corticoterapia, 4 (2,1%) tenían un IMC ≤ 19 Kg/m<sup>2</sup> y 4 (2,1%) tenían antecedente de artritis reumatoide. De todos los pacientes, 113 (61,4%), 39 (21,2%), 5 (2,7%) y 3 (1,6%) casos presentaban 3, 4, 5 y 6 factores de riesgo acumulados, respectivamente. La media (desviación estándar) de los riesgos absolutos de fractura estimados a 10 años según FRAX® fue de 6,9% (6,4) y 14,8% (8,6) para cadera y fractura principal, respectivamente. En la tabla 2 se muestran la mediana y rango intercuartil de riesgo FRAX® en la población total, según número de fracturas prevalentes, y por grupos de edad, y el número y porcentaje de pacientes con riesgo superior al umbral terapéutico propuesto por la guía británica NOGG (*National Osteoporosis Guidelines Group*) y la guía europea de Osteoporosis. El 89,7% de los participantes presentaban un riesgo estimado de fractura de cadera que superaba el umbral terapéutico propuesto por estas guías. Por otro lado, de los 194 pacientes incluidos, todos con fractura por fragilidad previa,

Figura 2. Densidad mineral ósea en la cohorte VERFOECAP según criterios de la OMS



59 (20,1%) presentaban dos fracturas, y 23 (11,9%) tres fracturas o más. Las fracturas más prevalentes fueron las vertebrales, seguidas de las de húmero (tabla 3). Después de revisar la radiografía de columna dorsolumbar de la visita basal, se observó que el 18,8% de los casos con fractura vertebral tenía más de una vértebra afectada. El riesgo absoluto de fractura estimado según FRAX® no fue significativamente diferente entre los pacientes con una o más fracturas (p=0,39 para FRAX® cadera y p=0,43 para FRAX® fractura principal) (tabla 2).

El impacto en la calidad de vida en relación a la salud (ICVRS) de las fracturas en nuestros pacientes mediante cuestionario EuroQol-5D demostró limitaciones para caminar en un 47,6%, para el cuidado personal en un 20,4% y para las actividades cotidianas en un 45,5%; el 55,0% refirió un moderado dolor o malestar, y el 13,6% mucho dolor o malestar; el 41,0% refirió ansiedad o depresión. La media (desviación estándar) de la puntuación del ECOS-16 fue de 2,03 (0,96). En los pacientes con fractura vertebral previa, la puntuación del ECOS-16 fue significativamente superior que en los pacientes con fractura de otra localización (p<0,001, con una diferencia media de 0,62 [IC 95%: 0,39-0,85]).

En los pacientes que ya recibían algún fármaco para el tratamiento de la osteoporosis, el cumplimiento declarado fue del 63,4% con el test de Morinsky-Green y del 77,8% con el Haynes-Sackett (índice Kappa 0,54; p<0,001).

De los 166 pacientes a los que se determinó los niveles de 25(OH)D, los valores medios (desviación estándar) fueron de 31,3 (23,8) ng/ml. 102 pacientes (61,4% [IC 95%: 53,6% - 68,9%]) presentaban niveles compatibles con insuficiencia de vitamina D (<30 ng/ml), en 47 casos (28,3%) con déficit (por debajo de 20 ng/ml) y en 14 (8,4%) con déficit severo (por debajo de 10 ng/ml). Los niveles de 25(OH)D fueron significativamente más altos en los 106 pacientes que tomaban suplementos de calcio y vitamina D (51 pacientes -48%- tomaban 800 unidades/día, y 55 pacientes -52%- tomaban 400) que

Tabla 2. Riesgo absoluto de fractura a 10 años según herramienta FRAX® en la población de la cohorte VERFOECAP

		Riesgo FRAX® de fractura principal		Riesgo FRAX® de fractura de cadera	
		Mediana (rango inter-cuartil)	N(%) por encima de umbral NOGG	Mediana (rango inter-cuartil)	N(%) por encima de umbral NOGG
<b>Población total (N=194)</b>		14,0 (7,9-20,0)	22 (11,3)	5,2 (2,4-9,4)	174 (89,7)
<b>Según antecedentes de fractura (nº de fracturas)</b>	1	13,0 (7,1-20,3)	13 (9,8)	4,9 (2,1-9,2)	118 (89,4)
	2	14,0 (8,9-20,0)	4 (10,3)	5,2 (2,7-10)	36 (92,3)
	≥3	19,0 (8,6-22,0)	5 (21,7)	7,4 (2,9-9,3)	20 (87,0)
<b>Según edad (años)</b>	≥50 a <55	7,0 (4,0-10,0)	1 (50,0)	2,5 (0,7-4,3)	2 (100)
	≥55 a <60	8,2 (6,5-9,4)	2 (22,2)	1,2 (0,8-2,6)	9 (100)
	≥60 a <65	5,3 (3,6-6,6)	21 (100)	1,3 (0,8-1,6)	20 (95,2)
	≥65 a <70	8,1 (6,4-11,0)	2 (10,5)	2,3 (1,7-4,2)	18 (94,7)
	≥70 a <75	12,0 (8,8-16,8)	5 (13,9)	4,7 (3,1-7,7)	35 (97,2)
	≥75 a <80	15,5 (11,0-20,0)	3 (7,1)	6,5 (4,4-9,8)	37 (88,1)
	≥80	21,5 (18,8-25,0)	9 (15,0)	9,4 (7,4-13)	53 (88,3)

en los 60 pacientes que no los tomaban ( $p < 0,001$  con una diferencia media de 13,5 ng/ml [IC95%: 6,2 - 20,9]). No se hallaron diferencias significativas en niveles de vitamina D plasmáticos entre los pacientes con una sola fractura y aquéllos con dos o más ( $p = 0,91$ ) (figura 3), ni entre las diferentes localizaciones de fractura prevalente ( $p = 0,16$ ).

## Discusión

Este estudio muestra las características clínicas, los factores de riesgo y el impacto en calidad de vida de la fractura osteoporótica en Atención Primaria de la Salud y en población española. Se trata de pacientes con un perfil de muy alto riesgo para futuras fracturas: el 75% presentaban osteoporosis, más del 80% de edad mayor de 65 años y género femenino, y casi una cuarta parte tenían antecedente paterno/materno de fractura de cadera. En cuanto al riesgo futuro de nueva fractura estimado mediante la herramienta FRAX®, la mayoría (más del 65%) presentaban al menos tres factores de riesgo de los recogidos en la herramienta, y el riesgo absoluto de re-fractura a 10 años, estimado según esta misma fórmula, rondaba el 7% y el 15% de media para cadera y fracturas principales, respectivamente. Aunque no existen umbrales establecidos de riesgo FRAX® en nuestro país, algunos autores trabajan con los umbrales propuestos para el Reino Unido<sup>14</sup>. Casi el 90% de los pacientes incluidos tenían una media de riesgo superior al umbral respectivo de tratamiento según FRAX® de cadera, propuestos en la última guía europea de Osteoporosis<sup>15</sup>, y en las guías británicas NOGG<sup>16</sup>. Es remarcable que a pesar de tratarse de pacientes de

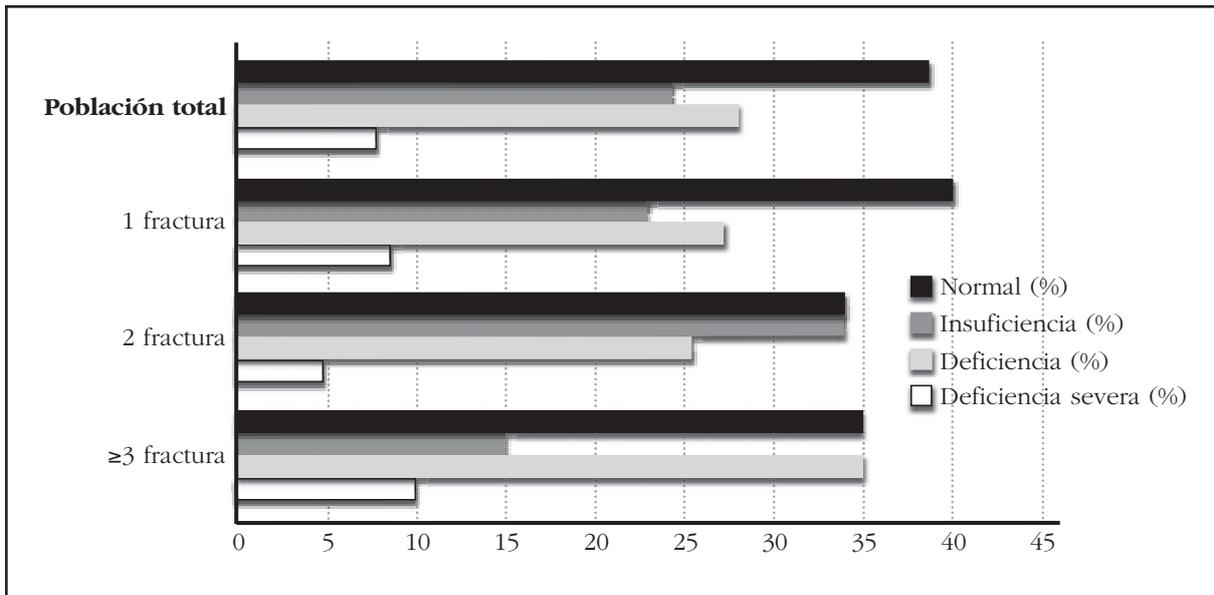
alto riesgo y con fractura prevalente, un tercio de la población reclutada no tomaba ningún tratamiento para prevenir fracturas incidentes. Además, de los pacientes que lo tomaban, cerca del 40% eran no cumplidores (con una moderada concordancia entre los dos tests utilizados).

Por lo que respecta a la prevalencia de fracturas en estos pacientes, casi una tercera parte de ellos tenía al menos dos fracturas. Los pacientes con dos o más fracturas no presentaban un mayor riesgo FRAX® que aquéllos con una sola, lo que sugiere que esta herramienta no discrimina bien a los sujetos de mayor riesgo, además de que no tiene en cuenta el número de fracturas, sino el antecedente de fractura (sí o no) como un factor de riesgo. Esto ha sido criticado como una de las limitaciones de FRAX®<sup>17</sup>, ya que la literatura evidencia que el número y la severidad de las fracturas prevalentes se relacionan con el riesgo de futuras fracturas<sup>18</sup>.

Hallamos, además, escasos pacientes con bajo peso (apenas el 2%), y en contraste, una alta proporción de obesos con fractura en esta cohorte (más de la tercera parte). Esto es consistente con el trabajo recientemente publicado por Premaor *et al.*<sup>19</sup>, que resalta la posibilidad de que la asociación entre índice de masa corporal y fractura sea compleja, y que los pacientes obesos también tengan elevado riesgo de fractura, en particular algunas localizaciones concretas, como en extremidades superiores.

Por lo que se refiere a la prevalencia de hipovitaminosis D, mostramos que ésta es en la cohorte VERFOECAP de más del 60%, un dato consistente con otros estudios que analizaban los nive-

Figura 3. Niveles de vitamina D y número de fracturas



les de vitamina D en suero en población con fractura atendidos a nivel hospitalario por fractura de cadera en nuestra misma región<sup>10</sup>.

Es también relevante el alto impacto observado en esta población a nivel de calidad de vida: cerca de la mitad de los pacientes reclutados presentaban limitaciones para caminar y para las actividades cotidianas, dolor o malestar, y ansiedad o depresión. Esto ha sido mostrado en distintos estudios que incluían poblaciones atendidas a nivel hospitalario<sup>20</sup>, y, recientemente, en un estudio de base poblacional llevado a cabo en Valencia<sup>21</sup>.

A pesar de que la herramienta FRAX® fue diseñada para aplicar en pacientes no tratados con fármacos para la osteoporosis, nuestro estudio incluye pacientes tratados en el momento de la inclusión. Si bien esto es una limitación, el no tratamiento de pacientes con osteoporosis establecida, los pacientes reclutados en la cohorte VERFOECAP, es de dudosa justificación tanto ética como clínica. Será interesante ver la capacidad predictiva de nuevas fracturas en estos pacientes con tratamiento previo. Las limitaciones y secuelas de la fractura en este tipo de pacientes ha dificultado enormemente su inclusión en este estudio, ya que muchos de los pacientes con antecedente reciente de fractura de cadera se encontraban o bien institucionalizados o bien en régimen de atención domiciliaria durante el periodo de reclutamiento. Esto puede limitar la validez externa de nuestros resultados, que sólo serán válidos para aquellos pacientes con fractura previa que mantengan su autonomía y residan en su domicilio habitual después de fracturarse.

**Conclusiones**

La cohorte VERFOECAP consta de una población de pacientes con fractura por fragilidad atendidos en Atención Primaria, que presentan alto riesgo absoluto de fractura futura, y muestran un alto

Tabla 3. Número y localización de las fracturas prevalentes en la cohorte VERFOECAP

		N	%
<b>Número de fracturas</b>	1	132	68,0
	2	39	20,1
	≥3	23	11,9
<b>Localización</b>	Vertebral	85	43,8
	Húmero	77	39,4
	Colles	27	13,9
	Cadera	36	18,6
	Pelvis	7	3,6

deterioro de su calidad de vida en relación con la salud. En estos pacientes, el déficit de vitamina D es elevado. En la actualidad, esta cohorte sigue visitas de forma prospectiva, y se plantea un seguimiento mínimo de dos años. Esto nos dará información sobre la utilidad de la fórmula FRAX® para la predicción de riesgo en estos pacientes en nuestro ámbito, sobre el impacto del déficit de vitamina D sobre el riesgo de fractura y sobre el impacto de la fractura incidente en la calidad de vida de los pacientes que ya sufrían fractura previa.

**Financiación:** Este estudio recibió una ayuda a la investigación del Ámbito de Atención Primaria de Barcelona (Ayudas XB) en la convocatoria del año 2008.

**Apéndice 1:** Listado de diagnósticos

M80	Osteoporosis con fractura patológica.
M80.0	Osteoporosis postmenopáusicas, con fractura patológica.
M80.1	Osteoporosis postoforectomía, con fractura patológica.
M80.2	Osteoporosis por desuso, con fractura patológica.
M80.3	Osteoporosis por malabsorción postquirúrgica, con fractura patológica.
M80.4	Osteoporosis inducida por drogas, con fractura patológica.
M80.5	Osteoporosis idiopática, con fractura patológica.
M80.8	Otras osteoporosis, con fractura patológica.
M80.9	Osteoporosis no especificada, con fractura patológica.
S22	Fracturas de costillas, del esternón y de la columna torácica (dorsal).
S22.0	Fractura de vertebra torácica.
S22.1	Fracturas múltiples de columna torácica.
S32	Fractura de la columna lumbar y de la pelvis.
S32.0	Fractura de vertebra lumbar.
S32.1	Fractura del sacro.
S32.2	Fractura del cóccix.
S32.3	Fractura del hueso ilíaco.
S32.4	Fractura del acetábulo.
S32.5	Fractura del pubis.
S32.7	Fracturas múltiples de la columna lumbar y de la pelvis.
S32.8	Fracturas de otras partes y las no especificadas de la columna lumbar y la pelvis.
S52	Fractura del antebrazo.
S52.0	Fractura de la epífisis superior del cúbito.
S52.1	Fractura de la epífisis superior del radio.
S52.2	Fractura de la diáfisis del cúbito.
S52.3	Fractura de la diáfisis del radio.
S52.4	Fractura de la diáfisis del cúbito y del radio.
S52.5	Fractura de la epífisis inferior del radio.
S52.6	Fractura de la epífisis inferior del cúbito y del radio.
S52.7	Fracturas múltiples del antebrazo.
S52.8	Fractura de otras partes del antebrazo.
S52.9	Fractura del antebrazo, parte no especificada.
S62	Fractura a nivel de la muñeca y de la mano.
S62.1	Fractura de otro(s) hueso(s) del carpo.
S62.8	Fractura de otras partes y de las no especificadas de la muñeca y la mano.
S72	Fractura del fémur.
S72.0	Fractura del cuello de fémur.
S72.1	Fractura petrocanteriana.
S72.2	Fractura subtrocantérica.
S72.3	Fractura de la diáfisis del fémur.
S72.4	Fractura de la epífisis inferior del fémur.
S72.7	Fracturas múltiples del fémur.
S72.8	Fracturas de otras partes del fémur.
S72.9	Fractura del fémur, parte no especificada.
T08	Fractura de la columna vertebral, nivel no especificado.

**Bibliografía**

- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
- Grova Marco MV, García Santana S, Mirallave Pescador A, González Rodríguez E, González Padilla E, Sosa Henríquez M. Enfermedades metabólicas óseas. Introducción. Remodelado óseo y pérdida ósea. Osteoporosis: concepto, epidemiología, morbilidad y mortalidad. Repercusiones económicas de la osteoporosis. *Enfermedad infradiagnosticada. Medicine* 2010;10:4019-16.
- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
- World Health Organisation. WHO Scientific Group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary meeting report. 2007.
- Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34:195-202.
- McClung MR. Do current management strategies and guidelines adequately address fracture risk? *Bone* 2006;38 Suppl 2:S13-7.
- Vázquez M. Osteoporosis: the crisis of a paradigm. *Med Clin (Barc)* 2010;134:206-7.
- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-36.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
- Larrosa M, Gómez A, Casado E, Moreno M, Vázquez I, Orellana C, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int* 2011 Mar 11 [Epub ahead of print].
- Badía X, Prieto L, Roset M, Díez-Pérez A. Development of the ECOS-16 clinical questionnaire for the assessment of the quality of life in patients with osteoporosis. *Med Clin (Barc)* 2000;114 Suppl 3:68-75.
- Badía X, Díez-Pérez A, Lahoz R, Lizan L, Nogues X, Iborra J. The ECOS-16 questionnaire for the evaluation of health related quality of life in post-menopausal women with osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:41.
- Orozco López P, Zwart Salmeron M, Vilert Garrofa E, Olmos Domínguez C. Prediction of the total calcium intake from consumption of milk products in Spain adult population. *INDICAD Study* 2001. *Aten Primaria* 2004;33(5):237-43.
- Azagra Ledesma R, Prieto-Alhambra D, Encabo Duro G, Casado Burgos E, Aguye Batista A, Díez-Pérez A. Usefulness of FRAX tool for the management of osteoporosis in the Spanish female population. *Med Clin (Barc)* 2011;136:613-9.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
- Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 2009;62:105-8.
- Silverman SL, Calderón AD. The utility and limitations of FRAX: A US perspective. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:192-7.
- Delmas PD, Genant HK, Grans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003;33:522-32.
- Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, Parker RA, Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2010;25:292-7.
- Sambrook PN, Silverman SL, Cauley JA, Recknor C, Olson M, Su G, et al. Health-related quality of life and treatment of postmenopausal osteoporosis: Results from the HORIZON-PFT. *Bone* 2011;48:1298-304.
- Sanfélix-Genovés J, Hurtado I, Sanfélix-Gimeno G, Reig-Molla B, Peiro S. Impact of osteoporosis and vertebral fractures on quality-of-life. a population-based study in Valencia, Spain (The FRAVO Study). *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:20.

**Quesada Gómez JM<sup>1</sup>, Sosa Henríquez M<sup>2</sup>**

1 Unidad de Metabolismo Mineral - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Reina Sofía - Centro CEDOS y Unidad de I+D+i Sanyres - PRASA - Córdoba - Red temática de investigación cooperativa en envejecimiento y fragilidad (RETICEF)

2 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de investigación en osteoporosis y metabolismo mineral - Servicio Canario de la Salud - Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria

# Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D

Correspondencia: Jose Manuel Quesada Gómez - Avda. Conde de Vallelano, 13 (3º 2) - 14004 Córdoba (España)  
Correo electrónico: jmquesada@uco.es

Fecha de recepción: 28/09/2009

Fecha de aceptación: 07/01/2010

## Resumen

El calcio y la vitamina D son elementos nutricionales fundamentales en la salud ósea a lo largo de toda la vida, en la consecución y mantenimiento del pico de masa ósea. En el tratamiento de la osteoporosis, la ingesta adecuada de calcio y la repleción de vitamina D resultan críticos para maximizar, en términos de eficacia antifracturaria, la respuesta a tratamientos osteo-activos: anticatabólicos y anabolizantes.

Los requerimientos diarios de calcio se estiman adecuados entre 1.000 y 1.200 mg y pueden obtenerse con relativa facilidad a partir de la dieta, o mediante alimentos suplementados. Sin embargo, una parte sustancial de la población no alcanza estos requerimientos. Además, pacientes con intolerancia a la leche, limitación de la secreción gástrica por edad, de causa autoinmune o por el empleo de agentes como la bomba de protones que la limitan, gastrectomía u otras causas, o malabsorción, hacen necesarios los suplementos de calcio nutricionales o farmacológicos. Los requerimientos de vitamina D se estiman en 800-1.000 UI, pero pocos alimentos la contienen, y la síntesis cutánea, incluso en áreas de alta insolación, resulta insuficiente, para obtener niveles séricos de 25(OH)D [marcador del estatus corporal en vitamina D] por encima de los 30 ng/mL, necesarios para una respuesta biológica óptima en hueso y otros órganos y tejidos diana, por lo que prácticamente siempre, debe efectuarse suplementación mediante alimentos reforzados con vitamina o D farmacológica.

**Palabras clave:** *calcio, vitamina D, osteoporosis, bomba de protones.*

## Nutrition and osteoporosis. Calcium and vitamin D

### Summary

Calcium and vitamin D are essential nutritional elements in bone health throughout life, in the attainment and maintenance of peak bone mass. In the treatment of osteoporosis, an adequate intake of calcium and the repletion of vitamin D are critical for the maximisation, in terms of antifractural efficacy, of the response to osteo-active treatments: anticatabolics and anabolics.

The daily requirement for calcium is estimated to be between 1,000 and 1,200 mg and may be obtained relatively easily through a normal diet, or by means of food supplements. However, a substantial section of the population does not attain these required levels. In addition, patients with intolerance to milk, with limited gastric secretion due to their age, for autoimmune reasons, or due to the use of agents such as proton pumps which limit it, gastrectomy or other reasons, or malabsorption, make calcium supplements, nutritional or pharmacological, necessary. The requirements for vitamin D are estimated at 800-1,000 UI, but few foods contain this vitamin, and cutaneous synthesis, even in sunny regions, is insufficient to obtain blood levels of 25 (OH)D [marker for the status of vitamin D in the body] above the 30 ng/mL necessary for an optimum biological response in the bone and other target organs and tissues. This means that it is practically always necessary to supplement it through reinforced foods or with pharmacological vitamin D.

**Key words:** *calcium, vitamin D, proton pump.*

### Introducción

Gran parte de los nutrientes y componentes de los alimentos que consumimos en la dieta cotidiana en España, actuando sobre el metabolismo o estructura del hueso, mediante acciones endocrinas-paracrinas y modificando la homeostasis del calcio, u otros elementos minerales bioactivos del hueso tienen un efecto positivo o negativo, considerable sobre la salud ósea<sup>1</sup>. Por ello, la nutrición debe formar parte de las estrategias de Salud Pública de prevención y tratamiento también de la osteoporosis. Estos factores dietéticos incluyen minerales inorgánicos, calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio principalmente, y otros elementos traza; vitaminas liposolubles A, D, E, K, y el grupo de vitaminas B, el ácido fólico, la vitamina C y macronutrientes, tales como proteínas o ácidos grasos.

Tres informes recientes destacan la importancia del calcio y vitamina D en la salud del hueso, el de la Comisión Europea sobre Osteoporosis en la Comunidad Europea: Acción para la Prevención<sup>2</sup>, el del ministro de Sanidad de los Estados Unidos de Norteamérica sobre Salud del hueso y la osteoporosis<sup>3</sup> y el de la organización mundial de la salud sobre dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas<sup>4</sup>.

A continuación revisamos la evidencia que sustenta la implicación de calcio y vitamina D en la salud del hueso y en el tratamiento de la osteoporosis.

### 1. Calcio

El calcio es el mineral más abundante en el esqueleto, aproximadamente 1.000 g, en forma de cristales de hidroxiapatita, que contiene el 99% del cal-

cio corporal y el 80% del fósforo y agua ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Estos dos elementos desempeñan un papel importante en la fortaleza de los huesos y son de importancia nutricional primordial en la osteoporosis<sup>5</sup>.

Para conseguir el pico de masa ósea, y para prevenir su pérdida con la edad, el calcio es el nutriente más importante. Además, el calcio tiene funciones metabólicas celulares muy importantes, y es básico en el funcionamiento normal de una gran variedad de tejidos y procesos fisiológicos del organismo, por lo que, debe mantenerse siempre una concentración mínima de  $\text{Ca}^{2+}$  en sangre y otros líquidos extracelulares.

El esqueleto, a su vez, constituye el principal reservorio orgánico de calcio, donde ejerce dos funciones básicas, el mantenimiento de la integridad estructural y la regulación de la función metabólica. El calcio dietético contribuye a la homeostasis corporal del mismo, a la adecuada mineralización del osteoide y a mantener la densidad mineral y la calidad del hueso.

La insuficiencia dietética de calcio nunca llega a afectar notablemente las funciones biológicas celulares. El organismo mantiene normales los niveles extracelulares de calcio, mediante mecanismos muy eficientes para la movilización de calcio desde el hueso, a costa de deteriorar la cantidad, la estructura y la calidad de este.

Las necesidades corporales para calcio se han establecido sobre la base de los requerimientos dietéticos de calcio por el hueso, pero, también deben ser cubiertas las necesidades extracelulares e intracelulares del resto de los tejidos<sup>6</sup>. En el

momento actual, disponemos de un conjunto consistente de pruebas que avalan la importancia del aporte adecuado de calcio a lo largo de la vida, que se resumen en varios informes promovidos por varias Agencias para la Salud<sup>3,7,8</sup>.

En el tratamiento de la osteoporosis, también la importancia del calcio está establecida con precisión, y junto con la vitamina D, constituye el componente clave en cualquier régimen preventivo o terapéutico de la osteoporosis. La evidencia disponible se revisa a continuación.

La guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM) de 2008 estableció que los suplementos de calcio y vitamina D reducen la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte de calcio y vitamina D insuficiente y en personas institucionalizadas. Las pacientes tratadas con fármacos antirresorptivos o anabólicos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D (recomendación A)<sup>9</sup>.

### 1.1. Efecto del calcio sobre fracturas

Dos metanálisis recientes publicados en *Endocrine Review*<sup>10</sup> y por la Fundación Cochrane<sup>11</sup>. De los 66 documentos publicados se seleccionaron los 23 ECAs (ensayos clínicos aleatorizados) y finalmente 16 en los que la duración fue superior a un año, incluían solo mujeres y la densidad mineral ósea incluía columna lumbar, caderas, tercio distal de radio o cuerpo entero con o sin evaluación de fracturas.

Incluyeron 15 ECAs con 1.806 mujeres, mayores de 45 años postmenopáusicas (amenorrea al menos 6 meses). Las mujeres recibieron placebo o de 500 a 2.000 mg diarios de suplementos de calcio (953 mujeres) que incluían gluconato de calcio, carbonato de calcio, citrato de calcio con o sin vitamina D. Si tomaban vitamina D (grupo placebo y/o control) la dosis de inicio no debería de superar las 300.000 UI y que la dosis de mantenimiento no fuese mayor de 400 UI por día.

Para el análisis del efecto sobre fracturas se seleccionaron cinco estudios que incluían a 576 mujeres. Se observó una tendencia no significativa hacia la reducción en las fracturas vertebrales en el grupo de calcio. El riesgo relativo de fracturas vertebrales fue 0,79 (IC 95%: 0,54-1,09,  $p=0,2$ ), y el riesgo de las fracturas no vertebrales fue 0,86 (IC 95% 0,43-1,72).

Entre esas publicaciones y la aparición de nuevos meta-análisis se publicaron varios artículos relevantes. En el estudio RECORD, en el que se incluyeron unos 4.700 pacientes ancianos (más de 70 años) con antecedentes de fracturas por fragilidad, no se observó disminución del riesgo de fractura tras administrar un gramo de calcio con o sin vitamina D. En las cuatro ramas del estudio no se encontraron efectos protectores sobre nuevas fracturas<sup>12</sup>. Es importante destacar que los niveles séricos de vitamina D (25(OH)D) medios de los participantes eran bajos al inicio del estudio (15 ng/ml) y con un incremento medio de 9 ng/ml en los que recibían 800 U de vitamina D y de 1,6 ng/ml en los que solo recibían calcio. También destacar que en este estudio fue causa de exclusión recibir más de 200 UI de vitamina D o

más de 500 mg de suplemento de calcio así como el uso de medicación activa sobre el hueso. Pese a ello, a los dos años de iniciar el estudio un 5% de los pacientes estaban tomando medicamentos activos sobre el hueso y un 2,8% estaban tomando calcio-vitamina D de forma abierta.

De este estudio, se puede concluir que los suplementos de calcio (solo o asociado con vitamina D), en pacientes ancianos, con bajo estatus de repleción de vitamina D y fracturas por fragilidad previas, no son efectivos en la prevención de nuevas fracturas.

En el estudio WHI<sup>13</sup> se incluyeron 36.282 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años, con una ingesta media de calcio de 1.100 mg. día, que recibieron 1.000 mg de calcio elemento y 400 UI de vitamina D diarias divididos en dos ramas (18.176 con tratamiento activo y 18.106 con placebo). Se estudió la incidencia de fracturas de cadera y de otras localizaciones específicas, comparando entre grupos. Se permitió el uso de calcitonina o bisfosfonatos y más de la mitad de las pacientes estaban en THS (de acuerdo con la randomización entre mujeres en el ensayo de terapia hormonal). Se observó una disminución del 12% del riesgo de fractura de cadera en el grupo que tomaban calcio + vitamina D, aunque no significativo. No hubo reducciones significativas en fracturas vertebrales clínicas de brazo o muñeca o fracturas totales. Sin embargo, en el subgrupo de mujeres con adherencia al protocolo sí se redujo el riesgo de fractura (RR= 0,71; IC 95%: 0,52-0,97), aunque teniendo en cuenta el número elevado de pacientes que estaba tomando otra medicación osteoactiva, pudiera ocurrir que la mayor adherencia al calcio-vitamina D se correspondiera también con una mayor adherencia al resto de la medicación.

Más recientemente, Prince *et al.*<sup>14</sup> obtienen unos resultados similares y en análisis por intención de tratar encuentran que los suplementos de 1.200 mg de calcio/día no reducen significativamente la incidencia de fracturas y sí lo hacen cuando se analizan sólo las mujeres adherentes al tratamiento (el 56,8%). Se trata de un estudio de 5 años de seguimiento, realizado en 1.460 mujeres australianas mayores de 70 años (edad media 75), aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo. El grupo de tratamiento recibió una tableta de carbonato cálcico (600 mg) en cada comida. El 17,5% del grupo placebo había sufrido a los 5 años al menos una fractura clínica frente al 15,1% de las que recibían suplementos de calcio (HR= 0,87; IC 95%: 0,67-1,12). Tampoco hubo diferencias significativas en la aparición de nuevas fracturas vertebrales evaluadas por morfometría densitométrica (11,1% en placebo *vs.* 10,2% con calcio. HR= 0,95; IC 0,78-1,17).

En las 830 mujeres con buena adherencia al tratamiento (tomaron  $\geq 80\%$  de las tabletas), el número de nuevas fracturas a los 5 años fue significativamente inferior en las que tomaban calcio respecto a las del grupo placebo (10,2% *vs.* 15,4%. HR= 0,66; IC 95%: 0,45-0,97). La diferencia lo fue para el conjunto de cualquier fractura, no específicamente para la fractura de cadera (0,7% en placebo *vs.* 1,2% calcio), ni vertebral clínica (2 *vs.* 2,1% placebo y calcio respectivamente). Existió una tendencia a la

reducción de nuevas deformidades vertebrales en el grupo con calcio, (7,2% vs. 10,5% en las placebo. HR= 0,83; IC 95%: 0,65-1,05). El análisis restringido a las mujeres que cumplían con el tratamiento estaba planificado previamente en el protocolo del estudio. También remarcar que la ingesta media de calcio era de aproximadamente 900 mg/día similar en todos los grupos, igualmente, que el análisis en un subgrupo aleatorio de 81 mujeres, los niveles séricos de 25(OH)D fueron 27 ng/ml (para pasar a nmol/l, multiplicar por 2,5) de media en invierno y de 35 ng/ml en verano. Ninguna de estas mujeres presentaba niveles elevados de PTH sérica.

En el año 2007 se publicaron tres metanálisis sobre los efectos de calcio con resultados aparentemente contradictorios.

Boonen *et al.*<sup>15</sup>, con el objetivo de extender los resultados del meta-análisis de Bischoff-Ferrari que mostraba que dosis de 700–800 UI diarias de vitamina D reducían el riesgo de fractura de cadera un 25%, examina la necesidad adicional de calcio en esos resultados. Tras una búsqueda sistemática y mediante un modelo de efectos aleatorios, analiza 4 ensayos randomizados (9.083 pacientes) que presentan un riesgo relativo de fractura de cadera de 1,10 (IC 0,89-1,36) para vitamina D sola, sin detectarse heterogeneidad. Los 6 ensayos de calcio y vitamina D (45.509 pacientes) muestran un RR de 0,82 (IC 95%: 0,71-0,94) también sin heterogeneidad. La comparación indirecta, ajustada, de los riesgos relativos de los meta-análisis anteriores para el RR de fractura de cadera de vitamina D más calcio frente a vitamina D sola fue de 0,75 (IC 95%: 0,58-0,96), por lo que los autores concluyen que la vitamina D parece reducir el riesgo de fractura de cadera, pero, solo cuando la suplementación se realiza con calcio.

Tang *et al.*<sup>17</sup>, en un metanálisis que incluyó ensayos randomizados en los que se administraba calcio o calcio más vitamina D en la prevención de fracturas o de pérdida de masa ósea. En el mismo recogen 29 ensayos (n= 63.897) y emplean un modelo de efectos aleatorios. En los ensayos cuya variable de desenlace fue la fractura (17 ensayos, n= 52.625), el tratamiento se asoció con una reducción del riesgo del 12% (RR 0,88, IC 95%: 0,83-0,95; p= 0,0004). La reducción del riesgo de fractura un 24% mayor en los ensayos en los que la adherencia fue mayor (p< 0,0001). El efecto del tratamiento también fue mejor cuando se emplearon dosis de 1.200 mg o más (0,80 vs. 0,94; p= 0,006), y cuando se emplearon dosis de vitamina D superiores a 800 UI/día (0,84 vs. 0,87; p= 0,03). Para los autores, las evidencias apoyan que se emplee el calcio (1.200 mg/día o más), sólo o acompañado con vitamina D ( $\geq$  800 UI/día) en el tratamiento preventivo de la osteoporosis en personas mayores de 50 años.

El tercer meta-análisis aporta datos realmente contradictorios con los previos. Bischoff-Ferrari *et al.*<sup>17</sup>, tras publicar un metanálisis previo<sup>18</sup> que evidenciaba los efectos beneficiosos de vitamina D a dosis superiores a 600-800 UI/día sobre las fracturas no vertebrales y de cadera y participar en el meta-análisis de Boonen<sup>15</sup>, se plantea en un nuevo

meta-análisis el evaluar la relación de la ingestión de calcio sobre el riesgo de fractura de cadera incluyendo estudios de cohortes y ensayos clínicos. En mujeres, (7 estudios prospectivos de cohortes, 170.991 mujeres con 2.954 fracturas de cadera), no encontró asociación entre la ingesta total de calcio y la fractura de cadera (RR por cada 300 mg de calcio/día 1,01; IC 95%: 0,97-1,05). En varones, (5 estudios prospectivos de cohortes, 68.606 varones, 214 fracturas de cadera), el RR por 300 mg de ingestión de calcio diaria fue 0,92 (IC 95%: 0,82-1,03). Basándose en 5 ensayos clínicos (n= 5.666 mujeres y 1.074 varones) con 814 fracturas no-vertebrales que comparaban los suplementos de calcio (800–1.600 mg/d) y placebo fue 0,92 (IC 95%: 0,81-1,05). Los 4 ensayos que aportaron resultados separados para fractura de cadera (6.504 sujetos con 139 fracturas de cadera), el RR entre calcio y placebo fue de 1,64 (IC 95%: 1,02-2,64). El análisis de sensibilidad incluyendo 2 pequeños ensayos adicionales o resultados por protocolo, no modificó los resultados, por lo que Bischoff-Ferrari *et al.* plantean que la ingestión de calcio no se asocia significativamente con la fractura de cadera. La combinación de los resultados de los ensayos controlados no mostró reducción de la aparición de fractura de cadera, siendo incluso posible que la incidencia aumente con los suplementos. Sobre las fracturas no vertebrales, el efecto fue neutro en los ensayos controlados.

Por lo tanto, aunque los suplementos de calcio y vitamina D parecen reducir claramente la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte de calcio y vitamina D insuficiente y en personas institucionalizadas, los efectos del calcio aislado sobre las fracturas osteoporóticas no están bien demostrados por lo que son necesarios más estudios y de mejor calidad metodológica.

## 1.2. Efecto de calcio sobre la masa ósea

La revisión de la Cochrane<sup>11</sup> puso de manifiesto que la administración de calcio es más efectiva que el placebo para reducir la tasa de pérdida ósea después de dos o más años de tratamiento.

Los suplementos de calcio por sí solos tienen un efecto positivo reducido sobre la densidad ósea. Se encontraron efectos pequeños, pero significativos, de los suplementos de calcio sobre la pérdida ósea durante un periodo de dos años y se observó un efecto mayor del citrato de calcio sobre la masa ósea total y en la cadera pero con tendencia opuesta en columna lumbar.

En el estudio WHI se observaron valores superiores de masa ósea en el grupo que recibió calcio y vitamina D respecto al placebo, a lo largo del estudio (9 años); al finalizar éste la masa ósea permanecía estable a nivel de cadera total en el grupo de calcio y vitamina D vs. una pérdida del 1,3% en el grupo placebo<sup>13</sup>.

La suplementación láctea (800 mg de calcio y 240 UI de vitamina D) se asocia con una reducción del 50% en la pérdida de masa ósea a los dos años, acompañándose en el grupo tratado de un descenso

de los valores de PTH y un incremento de los valores de vitamina D<sup>19</sup>.

En mujeres que tomaban calcio y a los 5 años se observó: 1) En ultrasonidos de calcáneo y en análisis ajustado por edad, índice de masa corporal (IMC) y cumplimiento en la toma de las tabletas, un incremento significativo en BUA (índice de atenuación del ultrasonido) y elasticidad, pero no en la velocidad de transmisión. 2) En la densitometría DXA, una menor pérdida del contenido mineral óseo (CMO) y área pero no en DMO en cuello de fémur y cuerpo total, tanto en análisis sin ajustar como ajustado por edad, IMC y cumplimiento en la toma de las tabletas. No diferencia en las otras áreas medidas. 3) En QCT periférica de radio un volumen cortical mayor, con efectos favorables sobre índices de resistencia<sup>14</sup>.

En el meta-análisis de Tang *et al.*<sup>16</sup> antes citado y en los ensayos en los que la variable evaluada fue el cambio de DMO (23 ensayos, n= 41.419), el tratamiento se asoció en cadera a una reducción de la pérdida ósea del 0,54% (0,35-0,73; p< 0,0001) y en la columna una reducción del 1,19% (0,76-1,61%; p< 0,0001).

Los estudios que investigan el efecto de suplementos de calcio de orígenes atípicos como la cáscara de ostra, algas, polvo de huevo, con suplementos vitamínicos etc. describen cambios mínimos en la masa ósea o marcadores de remodelado óseo cuando se comparan con placebo y sin diferencias con respecto a carbonato cálcico<sup>20-22</sup>.

Los suplementos de calcio, especialmente si se asocian a vitamina D, son eficaces para reducir la pérdida de masa ósea.

### 1.3. Efecto del calcio sobre los marcadores del remodelado óseo

En un estudio aleatorizado que incluyó 99 mujeres postmenopáusicas, (edad 66 años y de 15 años de postmenopausia), no se observaron cambios significativos en la masa ósea a largo plazo, ni en los valores de PTH, en mujeres que recibieron 1.450 mg calcio más 400 UI de vitamina D, con respecto al grupo de pacientes que recibieron instrucciones dietéticas para conseguir una ingesta mayor de 800 mg de calcio/día con un objetivo ideal de 1.450 mg. Sólo se observó mayor descenso de PTH en los dos grupos suplementados en el primer año de tratamiento<sup>23</sup>. Este estudio apoyaría la similitud de efectos entre el calcio dietético y el medicamentoso.

En el estudio de Prince *et al.*<sup>14</sup> se observó una reducción significativa a los 5 años de los niveles séricos de PTH en el grupo tratado con calcio respecto al placebo. En un estudio con 30 mujeres jóvenes, sin enfermedad ósea metabólica, la administración de calcio, fraccionada en dos o en cuatro dosis a lo largo del día, no influyó en la respuesta de la PTH ni en los marcadores de remodelado óseo<sup>24</sup>.

Los efectos del calcio fueron independientes de si se tomaban por la mañana o por la noche. Los suplementos de calcio no tienen efectos significativos en los marcadores de resorción ni de formación ósea. Los resultados no se pueden extrapolar a mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Un pequeño estudio heterogéneo demostró que cambios en la ingesta de calcio modificasen, a corto plazo, el ritmo circadiano de la resorción ósea<sup>25</sup>. En otro estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, factorial<sup>26</sup> se determinó el efecto diferencial de 300 mg de calcio diario –en dos formulaciones de leche desnatada– en los marcadores de remodelado óseo en mujeres postmenopáusicas sanas (n= 117; edad entre 49 y 71 años con 10 o más años de postmenopausia); la ingesta dietética de calcio previa fue menor de 750 mg/día. En el grupo A (finalizaron 34): administran leche desnatada fortificada con calcio, fósforo, lactosa y vitamina D<sub>3</sub> (1.200 mg de calcio y 5,7 microgramos de vitamina D<sub>3</sub> cada día). En el grupo B (finalizaron 39): administran leche desnatada fortificada de vitamina D (900 mg de calcio y 5,7 microgramos de vitamina D<sub>3</sub> diaria). La fosfatasa alcalina ósea no se modificó. En ambos grupos el PICP mostró una reducción significativa durante el estudio, pero sin diferencias entre grupos. No se observaron diferencias en el NTx y únicamente se observaron pequeñas diferencias en Pyr y D-Pyr. El valor medio de 25(OH)D que se observó a los 6 meses se incrementó en 5,56 ng/ml en el grupo A y descendió 1,005 ng/ml en el grupo B.

Tomados en conjunto los datos disponibles, los suplementos de calcio parecen tener un efecto escaso sobre los marcadores del remodelado óseo.

### 1.4. Efectos adversos del calcio

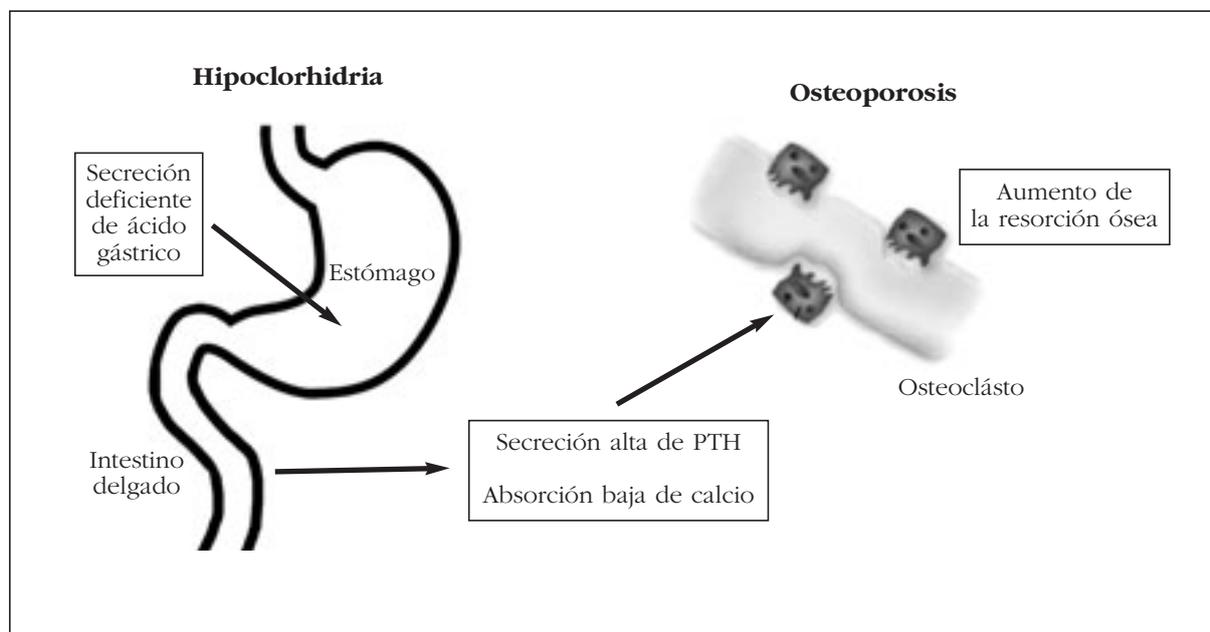
En el estudio RECORD los síntomas gastrointestinales fueron más acusados en el grupo de calcio (16,4%) con respecto a vitamina D (11,9%)<sup>12</sup>. En el estudio WHI<sup>13</sup> se observó un incremento significativo en la aparición de litiasis renal (RR 1,17; 1,02-1,34) en el grupo que recibió suplementos de carbonato cálcico y vitamina D, con una ingesta basal de calcio de 1.100 mg/día y recibiendo 1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D.

Un reciente metanálisis a partir de los datos de 5.500 mujeres participantes en ensayos con monoterapia de calcio sugería que aumentaba el riesgo de fracturas de cadera (RR de 1,5, IC 95% 1,06-2,12)<sup>14</sup>.

Bolland *et al.*<sup>27</sup> en un análisis secundario a partir de los datos de un ensayo previo, publicado dos años antes por el mismo grupo en el *American Journal of Medicine*, evalúan en 1.471 mujeres postmenopáusicas de 74 años de edad media el riesgo de infarto agudo de miocardio e ictus cerebral o ambos, 732 tomaban suplementos de calcio y 739 tomaban placebo. Tenían un riesgo mayor de padecer un infarto agudo de miocardio (RR 2,12, IC 95% 1,01-4,47) y una mayor tendencia de padecer algún evento cardiovascular de tres evaluados (infarto agudo de miocardio, muerte súbita o ictus cerebral).

Esta descripción ha generado una gran controversia con apoyos<sup>28</sup> y críticas<sup>29</sup> y plantea la revisión de la conveniencia de administración de calcio como monoterapia o asociado con vitamina D y también de cual debería ser la dosis óptima que no cause efectos cardiovasculares nocivos y en cualquier caso hace necesarios nuevos estudios que incluyan esas variables como objetivos primarios.

Figura 1. El calcio de los alimentos se absorbe mayoritariamente en el intestino delgado, bajo influencia de la vitamina D. Para su absorción necesita disolverse e ionizarse en el estómago y duodeno proximal, por la acción del ácido clorhídrico del estómago. La hipoclorhidria de cualquier causa disminuye la ionización del calcio, y por tanto su disponibilidad para ser absorbido. La hipocalcemia resultante incrementa la secreción de hormona paratiroidea (PTH), que aumenta la resorción ósea y contribuye al desarrollo de osteoporosis



### 1.5. Fisiología de la absorción de calcio

Además de la cantidad de calcio aportado por la dieta, la absorción del calcio dietético constituye un factor crítico que determina la disponibilidad biológica del mismo, por lo tanto es básico revisar como se produce la misma.

El calcio en los alimentos se encuentra en forma de sales y/o asociado a otros constituyentes, bajo la forma de complejos o iones de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). En condiciones fisiológicas se absorbe principalmente en el intestino delgado, responsable del 90% de la absorción de modo progresivo decreciente duodeno>yeyuno>íleon.

La capacidad del intestino delgado para absorber el calcio contenido en la dieta depende, además de la cantidad de calcio aportado, de la solubilidad e ionización de las sales de calcio, ambas pH dependientes y de la disponibilidad de vitamina D. Pero no todas las sales y complejos de calcio solubilizan e ionizan en la misma proporción. Por ejemplo, constituye un paradigma que el carbonato cálcico es poco soluble a pH alto, y para su absorción es crítica la presencia del ácido gástrico<sup>30</sup>.

Diversos factores afectan la eficiencia de la absorción intestinal de calcio, la cual depende de las necesidades fisiológicas del organismo. Cuando estas aumentan, la eficiencia de la absorción también lo hace; así el crecimiento, el embarazo, y la lactación estimulan la absorción intestinal de calcio, mientras que el envejecimiento la disminuye. Para que ese mecanismo fisiológico de adaptación se adecue a las necesidades del organismo, se precisa de un estatus adecuado en vitamina D. Así, un aporte bajo de calcio en la dieta

en relación con las necesidades del organismo, aumenta la proporción de calcio intestinal absorbido, mediante un mecanismo que modifica el metabolismo de la vitamina D, la composición lipídica y la fluidez de las membranas intestinales.

La absorción de calcio dietético, de modo genérico, disminuye con un mayor contenido de grasa, fibra, fitatos, oxalatos, o cafeína, y aumenta con la lactosa y el contenido proteico de la dieta<sup>31</sup>.

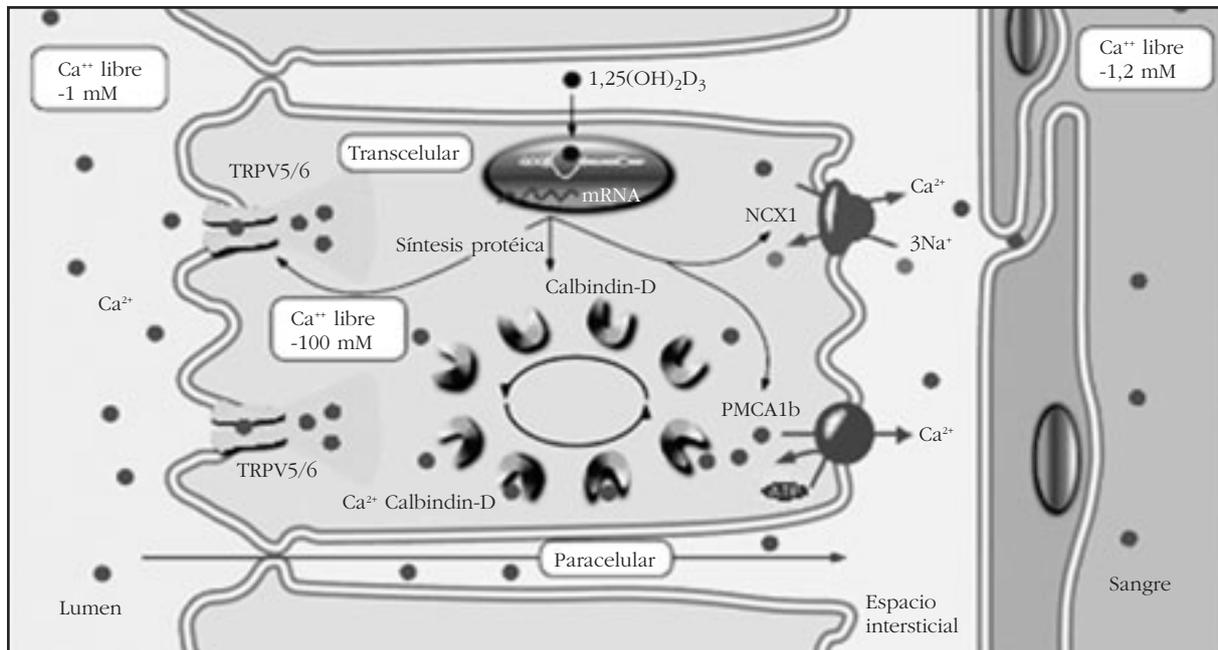
#### 1.5.1. Secreción gástrica y absorción de calcio

La absorción del calcio ingerido en los alimentos o en los suplementos dietéticos o farmacológicos depende en gran parte de la secreción gástrica del ácido clorhídrico.

El medio muy ácido del estómago y discretamente ácido del duodeno proximal es un factor endógeno fundamental para liberar el calcio ingerido desde la matriz de las comidas y facilitar la absorción intestinal del mismo. La mayoría de sales o compuestos de calcio requieren ácido clorhídrico para convertirse en calcio iónico soluble ( $\text{Ca}^{2+}$ ), de tal manera que si se inhibe o suprime la secreción ácida gástrica, la sal de calcio no se disocia adecuadamente en el estómago o duodeno proximal, y se produce una mal absorción de calcio, con un balance orgánico negativo de calcio y pérdida de la calidad y cantidad de hueso<sup>32</sup>. (Figura 1).

Un aumento en la secreción ácida gástrica se corresponde con una solubilidad mayor y mejor absorción del calcio, la cual disminuye en ayunas, así como en pacientes con reducción de la secreción gástrica de cualquier causa y es proporcional a la capacidad de disociación de las sales de calcio<sup>33-35</sup>.

Figura 2. Una vez en forma soluble, e ionizado, el  $\text{Ca}^{2+}$  se absorbe a través del epitelio intestinal por dos mecanismos de transporte: 1) transcelular, activo, controlado metabolíticamente por la vitamina D y 2) paracelular, pasivo, no saturable, a través de las uniones herméticas entre las células e impulsado tan solo por el gradiente electroquímico de  $\text{Ca}^{2+}$ . (Modificada de Hoenderop, 2005)



Por ejemplo, la absorción de calcio en pacientes con aclorhidria, es significativamente mayor con el citrato de calcio que con el carbonato de calcio (Recker, 1985). En pacientes aclorhídricas, la absorción media del citrato de calcio fue unas diez veces más alto que carbonato de calcio (calcio:  $0,453 \pm 0,088$  vs.  $0,401 \pm 0,038$  en suero y  $0,047 \pm 0,009$  vs.  $0,052 \pm 0,018$  en orina)<sup>33</sup>. La absorción del citrato de calcio en ayunas se ha demostrado superior a la del lacto-gluconato y del carbonato cálcico en distintos estudios, y mediante diversas técnicas, lo cual implica una menor participación de los ácidos gástricos, por su mejor disociación e ionización<sup>36-38</sup>.

La importancia de la secreción gástrica en la absorción de calcio dietético es crítica, y tiene una gran relevancia clínica en pacientes con hipoclorhidria o aclorhidria, por cualquier causa: destrucción o pérdida del funcionamiento fisiológico de las células parietales gástricas, autoinmune, asociada al envejecimiento; iatrogénica, por gastrectomía total o cirugía bariátrica empleando técnicas de *bypass*<sup>39</sup>, o por tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones (IBP), o antagonistas de los receptores de histamina H2, empleados para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, o úlcera gástrica. (Figura 1).

El tratamiento con omeprazol disminuye significativamente la absorción de carbonato cálcico tomado en ayunas en mujeres postmenopáusicas de edades comprendidas entre 65 y 89 años<sup>40</sup>. Aunque con algunas discrepancias entre autores<sup>41</sup>, esta acción es consistente con los datos publicados recientemente en animales deficientes en *TCIRG1*, que codifica un componente básico de la bomba de protones para mantener la acidez estomacal<sup>42</sup>, y explica la asociación

descrita entre el uso de fármacos IBP y/o antagonistas de los receptores de histamina H2 y las fracturas osteoporóticas.

Un estudio caso-control con un número de casos pequeño (n: 356) valoró la asociación entre la toma de antagonistas de los receptores de histamina H2 (cimetidina) y las fracturas de cadera con una *odds ratio* (OR) ajustada de 2,5 (1,4-2,6)<sup>42</sup>.

Mayor importancia tiene la asociación descrita entre el uso de IBP y las fracturas osteoporóticas<sup>43</sup>, evaluada en tres estudios caso control<sup>44-46</sup>.

Valorando todas las fracturas, en pacientes del Reino Unido mayores de 50 años, que habían empleado IBP durante más de un año Yang *et al.*<sup>44</sup> encuentran una *odds ratio* ajustada= 1,44 (1,30-1,59). La duración del tratamiento y dosis media diaria se asociaba significativamente con el riesgo de fractura, >1,75 veces la media y durante más de un año de tratamiento la *odds ratio* ajustada fue de 2,65 (1,80-3,90).

En pacientes daneses, y considerando solo las fracturas de cadera, Vestergaard *et al.*<sup>45</sup> evidenció una OR ajustada= 1,18 (1,12-1,43) para el empleo de IBP el año previo al estudio.

Sin embargo, un estudio efectuado en Manitoba, Canadá, que incluía fracturas vertebrales, de muñeca y cadera en pacientes mayores de 50 años, la relación entre la toma de IBP y la fractura osteoporótica no fue significativa hasta después de 7 años de tratamiento continuado (OR ajustada= 1,92, 1,16-3,18)<sup>46</sup>.

Con la evidencia disponible en el momento actual, en pacientes que cumplan indicaciones adecuadas de tratamiento con fármacos inhibidores de la secreción gástrica (vg. reflujo gastroesofágico, úlceras

gastro-duodenales, tratamiento de *Helicobacter pylori*, dispepsias y gastritis) y a las dosis correctas, y a la espera de estudios de intervención que confirmen la asociación de fármacos inhibidores de la secreción gástrica, con la absorción disminuida del calcio y su impacto sobre fracturas osteoporóticas, no se puede indicar la retirada de estos tratamientos. Sin embargo, por el gran impacto que tienen sobre la absorción de calcio, debemos ser muy rigurosos en las indicaciones de uso, posología, y duración de su empleo.

En cualquier caso, en estos pacientes, se debe potenciar la obtención de calcio mediante aporte dietético, fundamentalmente mediante leche o sus derivados, puesto que el contenido de calcio en los mismos se disocia enzimáticamente con más facilidad<sup>35</sup>, y la lactosa, y proteínas de la leche favorecen su absorción; en su defecto debemos emplear sales de calcio fácilmente ionizables como citrato, gluconato o pidolato de calcio, y que pueden tomarse entre comidas. El carbonato de calcio siempre deberá administrarse con las comidas.

En pacientes gastrectomizados por cualquier causa, o con evidencia demostrada de alteración funcional en las células parietales, autoinmune o asociada al envejecimiento, debe indicarse una actuación similar.

### 1.5.2. Absorción intestinal de calcio. Transporte epitelial

Una vez en forma soluble, e ionizado, el calcio es absorbido a través del epitelio intestinal por dos mecanismos de transporte: transcelular controlado metabólicamente y otro pasivo no saturable, a través de las uniones herméticas entre las células e impulsado tan solo por el gradiente electroquímico de  $\text{Ca}^{2+}$  denominado paracelular<sup>47,48</sup>. (Figura 2).

#### 1.5.2.1. Transporte paracelular de calcio

El epitelio intestinal está configurado por una capa continua de células individuales con estrechos espacios intercelulares entre ellas, que permiten la difusión de iones y pequeñas moléculas<sup>47,48</sup>. La ruta paracelular debe regularse por el epitelio para mantener una permeabilidad selectiva. Las uniones herméticas constituyen la barrera al movimiento a través de esta ruta, y son una parte especializada de la membrana localizada en la región apical del enterocito.

El movimiento de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de las uniones herméticas celulares es un proceso pasivo que ocurre cuando el calcio iónico difusible que alcanza la luz del intestino delgado es normal o alto.

Por tanto, cuando las sales de calcio son más susceptibles de disociarse a  $\text{Ca}^{2+}$  difusible es cuando el aporte de calcio por esta vía es más alto. La ruta paracelular no tiene la regulación fisiológica controlada a través del sistema endocrino de la vitamina D, que posee la ruta transcelular, y su absorción depende del aporte dietético de  $\text{Ca}^{2+}$  difusible.

#### 1.5.2.2. Transporte transcelular de calcio

El transporte activo a través de la célula (transcelular) de calcio en el intestino delgado se lleva a cabo en un proceso de tres etapas: 1) entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales epiteliales (hetero) tetraméri-

cos de  $\text{Ca}^{2+}$ , TRPV5 y TRPV6, localizados en el borde en cepillo; 2) unión del  $\text{Ca}^{2+}$  a Calbindina  $\text{D}_{9\text{K}}$  con la cual difunde hasta la membrana basolateral, donde, 3) mediante una vía  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa ATP dependiente (PMCA1b) y un intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX1) es expulsado al espacio extracelular. De esta forma, se produce absorción neta de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el lumen intestinal hasta el compartimiento extracelular. (Figura 2).

La entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de la membrana apical del enterocito está facilitada notablemente por el gradiente electroquímico, porque la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  dentro de la célula ( $10^{-7}$  a  $10^{-6}$  mol/L) es considerablemente menor que en el lumen intestinal ( $10^{-3}$  mol/L), y la célula tiene un potencial electronegativo en relación con la luz intestinal. Por tanto, el movimiento de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de la membrana apical no tiene gasto energético.

Sin embargo, cada paso en el movimiento transcelular de  $\text{Ca}^{2+}$  tiene un componente dependiente de la 1,25-dihidroxitamina  $\text{D}_3$  [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  o calcitriol], el cual es función del estatus corporal de vitamina D (niveles séricos de  $25(\text{OH})\text{D}_3$ ). Aunque, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  induce la expresión de canales de calcio, calbindina y sistemas de extrusión, se piensa que la calbindina  $\text{D}_{9\text{K}}$  es la molécula más limitante del transporte transcelular de calcio<sup>47,48</sup>.

Cuando el aporte de  $\text{Ca}^{2+}$  es suficiente, se inhibe la síntesis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y se satura el transporte transcelular, por lo cual el mecanismo de absorción paracelular pasa a ser el predominante, por el contrario cuando el aporte de  $\text{Ca}^{2+}$  es limitado es cuando el mecanismo saturable transcelular juega un papel predominante.

Si se aporta un tipo de sal poco soluble e ionizable en cantidades elevadas, puede ser suficiente para saturar el mecanismo transcelular, pero no suficiente para potenciar de un modo significativo el transporte paracelular. Sin embargo, si se administra un alimento o una sal cálcica soluble e ionizable, una vez saturado el proceso transcelular puede continuar absorbiéndose mediante el mecanismo paracelular. Esta circunstancia se ilustra con el trabajo de Sheik *et al.*<sup>49</sup>, en jóvenes en los cuales, al aumentar la ingesta de calcio aportada con los alimentos de 502 a 1.071 mg diarios, consiguen doblar la absorción de del mismo.

Con el envejecimiento, los mecanismos fisiológicos adaptativos para potenciar la absorción de calcio están muy deteriorados. La disponibilidad de vitamina D está muy disminuida, y el proceso de conversión gástrica de calcio en  $\text{Ca}^{2+}$  es por lo general poco eficiente, por lo que resulta conveniente que el aporte de calcio se efectúe mediante alimentos que contengan sales fácilmente difusibles e ionizables.

Además de la absorción mayoritaria del calcio (90%) por el intestino delgado, una parte residual pero importante, se produce en el colon, que puede potenciarse por la fermentación ácida. Diversos constituyentes de los alimentos han sido clásicamente considerados potenciadores de la absorción de calcio destacando algunos componentes de la leche, como lactosa, lactulosa y fosfo péptidos de caseína<sup>50</sup>, y algunos oligosacáridos<sup>51</sup>.

Tabla 1. Contenido de calcio en raciones empleadas en la alimentación habitual

Tamaño ración	Alimentos	mg de calcio
<b>Lacteos</b>		
1 vaso (200 ml)	Leche entera,semi,desnatada (con o sin vitamina D)	250
1 vaso (200 ml)	Leche suplementada con calcio	320
1 envase (125 g)	Yogur normal, bio, frutas,desnatado, cuajada	225
1 envase (125 g)	Yogur o cuajada con calcio	250
2 lonchas (50g)	Queso manchego semicurado, bola	400
1 trozo (100 g)	Queso de Burgos	300
1 trozo (100 g)	Requesón	100
2 lonchas (50 g)	Queso cremoso tipo Brie o Camembert	200
2 lonchas (50 g)	Queso Emmental, Edam, Parmesano, Gruyère, manchego curado	550
2 lonchas (50 g)	Queso para sándwich	125
1 porción (20 g)	Quesito cremoso en cuñas tipo “El caseño”	55
1 tarrito	Tipo “Petit Suisse”	60
1 ración/envase	Flan, natillas, arroz con leche, helado cremoso...	120
<b>Cereales</b>		
100 g	Pan blanco o integral	30
1 ración	Bollería (2 magdalenas medianas, 1 cruasan 1 ensaimada, 4 galletas tipo María, etc..)	120
<b>Frutas y hortalizas</b>		
200 g	1 naranja mediana o dos mandarinas medianas	50
1 plato	Garbanzos, alubias, en potaje, cocido, fabada	75
1 plato	Acelgas, cardo (aproximadamente 200-250 g)	250
1 plato	Espinacas, grelos, nabizas	150
1 plato	Lechuga, escarola, endivias	40
1 plato	Judias verdes	140
1 plato	Col, repollo	75
<b>Pescados</b>		
1 plato (200 g)	Sardinas frescas, boquerones, arenques	100
1 lata	Sardinas en conserva	200
1 plato	Pescaditos con sus espinas (boquerones, etc..)	80
1 plato	Calamares, langostinos, gambas (150 g)	100
1 plato	Pulpo (150 g)	170
1 plato	Otros pescados merzula, rape, etc... (200 mg)	50
1 plato	Almejas, mejillones, caracoles, percebes	40
<b>Carnes</b>		
1 plato	Carne (bistec, cuarto de pollo, 100 g de otras carnes)	30
<b>Varios</b>		
1 ración	5 higos secos, puñado de almendras o avellanas	50
1 platillo	Aceitunas	50
1 huevo		30

### 1.5.3. Aporte de calcio mediante ingesta dietética

En la mayoría de países occidentales, España incluida, la mayor proporción (60-70%) del calcio dietético procede de la leche y sus derivados, yogures o quesos<sup>51</sup>. Con la excepción de almendras y otros frutos secos, algunos pescados azules y pequeños pescados, como chanquetes y boquerones, comidos con sus raspas, el pulpo, algunas verduras como acelgas, cardos, lechuga, escarola, endivias, espinacas o los grelos, los productos alimenticios habituales contienen poco calcio (Tabla 1). Por ejemplo, el pan, las galletas y la bollería en general, aportan poco calcio, salvo que la harina sea enriquecida en calcio<sup>52</sup>.

La valoración de la ingesta dietética de calcio puede efectuarse mediante una encuesta auto administrada por los encuestados, utilizando un cuestionario que contenga los contenidos mostrados en la Tabla 1. Se recoge el recuerdo de las raciones tomadas, cada día, durante siete días, y mediante un simple cálculo se efectúa la media de calcio tomados diariamente. Aunque este procedimiento posibilita los sesgos inducidos por los pacientes, que tienden a contestar la encuesta generalmente hacia el alta, es un procedimiento de manejo fácil y aceptable para la práctica clínica habitual<sup>53</sup>.

Cuando se efectúa una valoración de ese tipo y se da consejo dietético, es importante que se consideren las nuevas leches y derivados lácteos suplementado con diversos tipos y cantidades de calcio, que incrementan en cantidad variable el aporte dietético de calcio.

También, debe valorarse el aporte de calcio contenido en las aguas minerales<sup>54,55</sup> este aspecto, cabe considerar que en igualdad de aporte de calcio, las aguas ricas en bicarbonato de calcio, por su efecto sobre el equilibrio ácido-base y la homeostasis calcio-fósforo, son más saludables para el hueso que otras que contengan otras sales de calcio<sup>54-57</sup>.

### 1.5.4. Influencia del calcio dietético en el tratamiento de la osteoporosis

La ingesta de alimentos ricos en calcio y/o la suplementación de calcio es fundamental para el mantenimiento de un balance cálcico positivo y en consecuencia para la integridad esquelética y está recomendado para la prevención de la osteoporosis y sus fracturas por todas las agencias y sociedades científicas<sup>58</sup>.

Sin embargo, la influencia e importancia del calcio dietético en la prevención de las fracturas osteoporóticas es objeto de discusión<sup>59</sup>. Un problema cardinal es la necesidad de grandes estudios para proporcionar una evidencia consistente de esta relación dado que el efecto es probablemente modesto. Un metanálisis reciente describió que una ingesta baja de productos lácteos se asociaba a un mayor riesgo de fractura, aunque sólo alcanzaba la significación estadística en el estrato de edad superior a 80 años<sup>60</sup>.

Otro problema importante es que hay pocos trabajos en los cuales se administra solo calcio, sin vitamina D, sea como suplemento en de la leche<sup>26</sup>, o como suplemento farmacológico. En un estudio de 1.471 mujeres postmenopáusicas tratadas con un gramo de citrato de calcio diarios durante cinco años

aunque aumentó la DMO no se demostró reducción significativa del riesgo de fractura<sup>61</sup>. En otros ensayos clínicos prospectivos, el calcio aumentaba la DMO en mujeres osteoporóticas postmenopáusicas<sup>62</sup>.

Bischoff-Ferrari *et al.*<sup>63</sup> en un meta-análisis que incluyó cinco ensayos clínicos (5.666 mujeres y 1.074 hombres, con 814 fractura no vertebrales) describieron que el RR agrupado de fracturas no vertebrales de los suplementados con calcio (800-1.600 mg/día) *vs.* placebo fue de 0,92 (0,81-1,05). Cuando se consideraron 4 ensayos clínicos con resultados separados para la fractura de cadera (6.504 sujetos con 139 fracturas de cadera) el RR agrupado entre calcio y placebo fue de 1,64 (1,02-2,64). Por lo que los autores concluyeron que el calcio dietético o tomado como suplemento no previene el riesgo de fracturas de cadera en hombres y en mujeres y al valorar los estudios de intervención incluso podía aumentarlo hasta un 64%.

Sin embargo, otros resultados son aportados por el metanálisis de Tang *et al.*<sup>16</sup> que incluyó 29 estudios con 63.897 pacientes, 92% mujeres de 67,8 años de edad media. Los efectos de calcio solo o en combinación con vitamina D se analizaron en 16 y 13 ensayos respectivamente, de los estudios incluidos 5 describieron los efectos del tratamiento sobre la fractura, 12 sobre la DMO y 12 sobre ambas aunque no empleaba estudios de aporte dietético de calcio, indican que el calcio solo o en combinación con vitamina D se asociaba con una reducción del 12% en el riesgo de fracturas (RR= 0,88, 0,83-0,95; p= 0,0004), con una disminución discreta de disminución de la pérdida ósea en cadera 0,54% y columna 1,2%. Los suplementos de vitamina D  $\leq$  800 UI diarias (20  $\mu$ g) no modificaba las acciones inducidas por el calcio. El efecto del tratamiento se incrementaba en personas institucionalizadas, en ancianos mayores de 70 años, en personas delgadas, que previamente tenían una ingesta dietética de calcio baja, y cuando la ingesta de calcio era  $\geq$  1.200 mg/día y se emplearon dosis de vitamina D  $\geq$  800 UI/día.

La eficacia del tratamiento observada en el meta análisis también aumentó cuando el cumplimiento fue alto (24% de reducción del riesgo de fractura cuando el cumplimiento fue mayor del 80%). El pobre cumplimiento de los tratamientos que aportan el calcio y vitamina D mediante suplementos es una descripción habitual en la mayoría de ensayos clínicos, esto puede explicar en parte los resultados negativos de determinados ensayos clínicos<sup>12,13</sup> y justifica efectuar un aporte de calcio dietético.

El metanálisis de Tang *et al.*, está en concordancia con Avenell *et al.*<sup>64</sup> y de Boonen *et al.*<sup>15</sup>.

Las aparentes inconsistencias entre estudios vienen dadas fundamentalmente, por factores determinantes diversos: 1) el cumplimiento adecuado de las recomendaciones, 2) la variabilidad en la absorción de calcio, determinada por factores como la secreción ácida gástrica o la influencia en la absorción de otros componentes de la comida, 3) la posible modulación del riesgo de fractura por otros factores dietéticos, como la toma de la cantidad adecuada de proteínas, la composición dietética de la comida en general o el estatus corporal en vitamini-

na D, de gran importancia no solo en la absorción intestinal transcelular de calcio, sino también en la función músculoesquelética y su acción directa sobre la salud del hueso, modificando el riesgo de fractura.

En conjunto las evidencias apoyan que se recomienda el empleo de calcio ( $\geq 1.200$  mg/día), y preferentemente acompañado de vitamina D ( $\geq 800$  UI/día) en el tratamiento preventivo de la osteoporosis en personas mayores de 50 años y avalan el consenso reciente del NIH indicando la importancia la suplementación con calcio para reducir el riesgo de osteoporosis<sup>65</sup>.

Sobre estas bases, de un modo genérico la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM) de 2008 estableció que los suplementos de calcio y vitamina D reducen la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte de calcio y vitamina D insuficiente y en personas institucionalizadas. Estableciendo que las pacientes tratadas con fármacos anticatabólicos o anabólicos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D, con un grado de recomendación A<sup>9</sup>.

La Sociedad Norteamericana de menopausia (NAMS) publicó en el 2006 un documento de posición apoyando el papel de calcio en asociado a suficiente vitamina D, para reducir la pérdida ósea en mujeres peri-postmenopáusicas, y en la reducción de fracturas en mujeres mayores de 60 años con ingesta baja de calcio dietético<sup>5</sup>.

La NAMS recomienda para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas que se tomen 1.200 mg. de calcio y 700-800 UI de vitamina D, cada día que estiman aptas para mantener niveles séricos de 25(OH)D suficientes de vitamina D ( $\geq 30$  ng/mL) (ver más atrás). Se recomiendan preferentemente los alimentos como fuente principal de calcio, y se consideran los suplementos y los alimentos enriquecidos en vitamina D como fuentes alternativas<sup>5</sup>.

Previamente la guía clínica de osteoporosis del Canadá publicada en el 2002 recomendaba la toma preferentemente dietética de al menos 1.500 mg. de calcio y de 800 IU diarios de vitamina D<sup>66</sup> y los endocrinólogos de estados Unidos confirmaban los requerimientos para la vitamina D y establecían un aporte de calcio de 1.200 mg diarios<sup>67</sup>.

Más recientemente, la guía Europea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis recomienda el empleo de al menos 1.000 mg. de calcio y 800 UI de vitamina D diarias<sup>60</sup>. La *National Osteoporosis Foundation* (NOF) en su guía para la prevención y tratamiento de la osteoporosis apoya la recomendación de la *National Academy of Sciences* (NAS)<sup>68</sup> y recomienda a todas las personas que deben tener una ingesta adecuada de calcio. Al menos 1.200 mg. cada día, añadiendo los suplementos a la dieta cuando sea necesario, y 800-1.000 UI de vitamina D.

Ingestiones de calcio superior a 1.200-1.500 mg. de calcio diario, añaden un beneficio potencial limitado, y pueden aumentar los riesgos cardiovascular o de litiasis renal asociados<sup>69</sup>. Aunque las agencias Americana y Europea dan como segura

una ingesta máxima de 2.500 mg. de calcio diario, la posible aparición de efectos cardiovasculares y otros efectos adversos como la litiasis renal, hacen que la cantidad de calcio recomendada como segura, probablemente sea menor<sup>27</sup>.

En cualquier caso, dada la íntima relación entre el estatus corporal de vitamina D y la absorción de calcio, no deberían plantearse niveles de ingesta de calcio recomendados de modo genérico, sino en relación con los niveles séricos de vitamina<sup>70</sup>.

### 1.5.5. Ingesta de calcio en España. Necesidad de mejorar la ingesta de calcio en España

La ingesta dietética de calcio, está por debajo de las recomendaciones de agencias y sociedades en la mayoría de encuestas realizadas. Cuando las encuestas consideran el total de los alimentos, la ingesta de calcio dietético es de  $991 \pm 359$  mg. diarios para Orozco et al.<sup>51</sup>,  $1.074 \pm 374$  mg/día para Bruyere<sup>71</sup>,  $1.019 \pm 460$  mg/diarios para Quesada et al.<sup>72</sup> y  $1.326 \pm 588$  mg/día para Úbeda<sup>73</sup>.

El aporte estimado de calcio en forma de lácteos es de un 70%, y un 30% de otros alimentos, que supone unos 200-400 mg/día<sup>51,71,72</sup>. Sobre esta base, se han efectuado encuestas para calcular la ingesta de calcio a partir del calcio aportado por lácteos, describiéndose un consumo medio de lácteos de 684 mg/día<sup>51</sup>, 699 mg/día<sup>74</sup>, 788 mg/día<sup>75</sup>, 769 mg/día<sup>76</sup>, 783 mg/día<sup>77</sup>, 569 mg/día<sup>78</sup> y 909 mg/día<sup>79</sup>.

En un estudio caso-control de 410 pacientes (342 mujeres y 68 varones  $83 \pm 7$  años con fractura de cadera vs. 544 controles (339 mujeres y 205 varones de  $77 \pm 9$  años) se evaluó el calcio aportado procedente de lácteos que fue de  $574 \pm 326$  en los controles vs.  $645 \pm 359$  mg/día en los no fracturados ( $p = 0,002$ )<sup>80</sup>.

El calcio administrado con la dieta tiene diversas ventajas sobre el administrado farmacológicamente, en forma de suplementos, la más importante es que por si mismo se optimiza el pH gástrico, que facilitará su absorción. El/la paciente no tiene sensación de estar en tratamiento, lo que significa una gran mejoría en su calidad de vida, mejorando la adherencia, fundamental en tratamientos crónicos.

Debemos destacar o que un paciente que no tome lácteos por cualquier causa no alcanzará en el mejor de los casos los 400 mg de calcio diario obtenidos con otros alimentos de la dieta diaria.

## 2. Vitamina D

En más de un 90%, la vitamina D se aporta al organismo por la exposición al sol y algo menos de un 10% a partir de la dieta normal o suplementada. Los alimentos habituales contienen muy poca vitamina D, salvo que estén suplementados, y en España pocos lo están, y en mínimas cantidades. En la epidermis, la irradiación solar ultravioleta B (UVB), de longitud de onda entre 290 y 315 nm, convierte al 7-dehidrocolesterol mediante una reacción fotoquímica en pre-vitamina D<sub>3</sub>, que se convierte rápidamente en vitamina D<sub>3</sub>. Una irradiación UVB excesiva no produce intoxicación por vitamina D, porque las pre-vitamina D<sub>3</sub> y vitamina D<sub>3</sub> sintetizadas en exceso se degradan, en la piel, a metabolitos biológicamente inactivos<sup>81</sup>.

Aunque existe una familia con varios productos con actividad vitamina D, de modo genérico, cuando hablamos de vitamina D, nos referimos tanto a la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) como a la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), la primera fisiológica en el ser humano, y la segunda obtenida por la irradiación UV del ergosterol contenido en levaduras.

La vitamina D de la dieta, absorbida con la fracción de los quilomicrones o sintetizada en la piel y posteriormente también sus metabolitos, circula unida a una proteína transportadora (DBP). En el hígado, sufre una hidroxilación por acción de la 25 hidroxilasa (25-OHase; CYP27A1) para formar el calcifediol (25OHD<sub>3</sub>). El calcifediol tiene una concentración elevada y una vida media larga, de dos o tres semanas, por lo que se emplea para evaluar el estatus corporal de vitamina D, (ver más adelante), y constituye el sustrato idóneo para la formación de 1,25dihidroxitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D; calcitriol), metabolito hormonalmente activo del sistema endocrino de la vitamina D<sup>81-83</sup>.

En la membrana plasmática de las células tubulares renales, el complejo (25OHD<sub>3</sub>)-DBP, se une a la megalina, proteína que introduce el complejo dentro de la célula, donde la 25OHD<sub>3</sub> es liberada, y en la mitocondria por acción de la 25-hidroxivitamina D-1 $\alpha$ hidroxilasa (1- $\alpha$ OHasa; CYP27B1) se sintetiza 1,25(OH)<sub>2</sub>D, uno cuya función endocrina principal es el mantenimiento de la homeostasis del calcio, fundamental en múltiples funciones metabólicas, transmisión neuromuscular y mineralización del hueso, actuando en intestino, paratiroides, hueso y riñón<sup>81-83</sup>.

En el intestino, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D actúa sobre los receptores de membrana, y se liga a su receptor nuclear, el receptor de la vitamina D (VDR), formando la estructura 1,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR, que en el núcleo forma un heterodímero con el receptor del ácido retinoico (RXR) formando el complejo 1,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR-RXR en el núcleo, que se une a elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) de diversos genes, entre ellos el del canal epitelial del calcio, que facilita la entrada de calcio a la célula y también de la proteína ligadora de calcio (CaBP, calbindina 9K), que facilita la traslocación a los capilares. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D también facilita la absorción de fósforo en el intestino delgado<sup>81-83</sup>.

La contribución de la vitamina D es fundamental para la absorción intestinal de calcio por vía transcelular saturable, sobre todo cuando el aporte de calcio lo es mediante alimentos o compuestos poco ionizables. El calcio y fósforo, son imprescindibles para que se produzca una mineralización correcta.

Cuando se produce deficiencia en vitamina D, disminuye un 15% la absorción de calcio y hasta un 60% la de fósforo, disminuye el calcio sérico ionizado, lo cual es detectado por los sensores de calcio (CaSR) de las glándulas paratiroides, resultando en un aumento de la expresión, síntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH)<sup>81,84</sup>.

La misión de la PTH es conservar el calcio, aumentando la reabsorción tubular proximal y distal del mismo, y movilizándolo desde el hueso. La PTH aumenta la expresión de una proteína de membrana, activadora del receptor del ligando

NF $\kappa$ B, de membrana (RANKL) en los osteoblastos. El RANKL osteoblástico se une al RANK de la membrana plasmática de los precursores monocitarios de los osteoclastos induciendo su transformación a osteoclastos maduros, que se unen al hueso, liberando ácido clorhídrico y colagenasas, resorbiendo hueso y liberando calcio y fósforo a la circulación<sup>81-83</sup>. La PTH en el riñón reabsorbe el calcio filtrado y disminuye la reabsorción de fósforo, condicionando fosfaturia. En el riñón la PTH y el fósforo bajo, que también es inducido por la PTH, son potentes estimuladores de la formación de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Cuando es inadecuado el aporte de calcio al organismo, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D ayuda a mantener la homeostasis del calcio, actuando sobre el VDR de los osteoblastos en los que induce de modo semejante a la PTH, la formación de la proteína de membrana (RANKL).

Además de en esos órganos diana y acciones endocrinas que podíamos denominar "tradicionales" o "clásicas" que regulan la homeostasis calcio-fósforo y ósea, el sistema endocrino de la vitamina D en todo el organismo tiene otras funciones auto-paracrin<sup>81</sup>.

La mayoría de tejidos y células, normales o neoplásicas, como músculo, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, páncreas, piel y sistema inmune entre otros poseen VDR y enzimas activadoras del calcifediol (25OHD) como la 1-hidroxilasa (1- $\alpha$ OHasa; CYP27B1), en estas localizaciones no regulada por la PTH, para sintetizar 1,25(OH)<sub>2</sub>D, y como sucede en el riñón enzimas inactivadoras como la 24 hidroxilasa (24-OHasa; CYP44A1), la cual cataboliza tanto la 25OHD como la 1,25(OH)<sub>2</sub>D para formar respectivamente 24,25(OH)<sub>2</sub>D y 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D, y acabar formando ácido calcitroico, soluble en agua, e inactivo biológicamente.

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D se une a su VDR de alta afinidad, y regula la transcripción de aproximadamente un 3% del genoma humano. Interviene en la regulación del crecimiento y maduración celular, inhibe la producción de renina e incrementa la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, modulando la función de linfocitos B y T activados y macrófagos entre otras acciones, que le confieren importantes implicaciones para la salud<sup>86</sup>.

### 2.1 Medida del calcifediol (25OHD) como índice del estatus corporal de la vitamina D

El sistema endocrino de la vitamina D es crítico, no solo para mantener la salud ósea, sino la de todo el organismo en su conjunto, para lo que se precisa un estatus adecuado de 25(OH)D, el metabolito de mayor vida media, y sustrato imprescindible para la síntesis del calcitriol, tanto en riñón, como en otras células o tejidos por lo que la medida de 25(OH)D es comúnmente aceptada como indicador del estatus en vitamina D<sup>84,85</sup>.

Un problema fundamental en la determinación de 25OHD lo constituye la precisión y reproducibilidad de los métodos disponibles para su medida<sup>86</sup>. A pesar de la variabilidad entre los métodos disponibles para medir vitamina D y aunque no hay un consenso universal plenamente aceptado sobre los niveles de cal-

cifediol adecuados, cada vez es mayor el acuerdo de que una concentración de  $25\text{OHD} > 30 \text{ ng/mL}$  (para pasar a  $\text{nmol/L}$  multiplicar por 2.5) constituye un estatus óptimo de vitamina D que asegura la salud ósea<sup>87</sup>. Aunque, probablemente se requieren niveles de calcifediol más elevados para asegurar otros objetivos de salud<sup>63</sup>. La concentración sérica mínima deseable de calcifediol debería ser en todas las personas superior a  $20 \text{ ng/mL}$ , lo cual implicaría una media cercana a los  $30 \text{ ng/mL}$  en toda la población<sup>88</sup>.

Se considera que los pacientes tienen deficiencia severa de vitamina D cuando tienen niveles séricos de calcifediol menores de  $10 \text{ ng/mL}$ , deficiencia moderada o insuficiencia cuando están entre  $10$  y  $20 \text{ ng/mL}$ , el estado subóptimo de vitamina D lo situamos entre niveles séricos de  $20$  y  $30 \text{ ng/mL}$  de calcifediol, siendo óptimo por encima de  $30 \text{ ng/mL}$ . Los niveles séricos de calcifediol idóneos no se han definido claramente, pero podrían deducirse de poblaciones muy expuestas al sol, en las cuales es muy difícil sobrepasar una concentración sérica de calcifediol de  $65\text{-}70 \text{ ng/mL}$ <sup>89</sup>.

Por tanto, niveles séricos de calcifediol entre  $30$  y  $70 \text{ ng/L}$  de  $25\text{OHD}$  parecen los más fisiológicos, y por tanto recomendables. En una revisión de treinta trabajos no se ha evidenciado toxicidad en pacientes con niveles de calcifediol por debajo de  $100 \text{ ng/mL}$ . Se ha propuesto que el umbral mínimo de toxicidad es de  $200 \text{ ng/mL}$ <sup>90</sup>.

### **Estatus inadecuado de calcifediol en España**

En la actualidad, la insuficiencia e incluso franca deficiencia de calcifediol constituye una pandemia que afecta a más de la mitad de la población, niños, jóvenes, adultos, mujeres postmenopáusicas y ancianos; en estos si tienen fracturas osteoporóticas la prevalencia de hipovitaminosis D llega al  $100\%$ <sup>84</sup>.

En España, se reproduce esta situación de estatus inadecuado de calcifediol (Tabla 2). La variación interlaboratorio de los diferentes métodos empleados hace difícil una comparación rigurosa, pero la tabla ilustra claramente, que pese a que en España se dispone de una climatología benigna para la síntesis de vitamina D, los niveles son semejantes, o inferiores, a los descritos para Europa central o Escandinavia, como ya se había descrito en trabajos previos<sup>72,91</sup>.

Esta aparente "paradoja", que España comparte con otros países de la cuenca del Mediterráneo<sup>72</sup>, se ha tratado de explicar por el escaso aporte dietético de vitamina D que no puede ser compensado por la síntesis cutánea. La mayor parte de España está por encima del paralelo  $35^\circ\text{N}$ , donde es escasa la posibilidad de sintetizar vitamina D en invierno y primavera.

La insuficiencia de vitamina D en España no depende de la zona geográfica, (Tabla 2), puesto que niveles bajos de vitamina D pueden encontrarse, independientemente de la exposición al sol<sup>92</sup>, con variación estacional, pero apenas llega a normalizarse después del verano-otoño<sup>93</sup>. Se encuentra en niños y jóvenes<sup>94</sup>, persiste en adultos<sup>95-97</sup>, mujeres postmenopáusicas<sup>98,99</sup>, mujeres postmenopáusicas osteoporóticas<sup>72,91</sup>; y ancianos, que viven en su casa, y más aún, si viven en residencia<sup>93,100,102-104</sup>.

### **Factores contribuyentes a niveles séricos de Calcifediol bajos**

La ingesta de vitamina D en España está muy por debajo de las recomendaciones tradicionales de la FAO (Fundación de Agricultura y Alimentación de las Naciones Unidas) de  $200 \text{ UI/día}$  en la infancia y adultos hasta los  $50$  años, de  $400 \text{ UI}$  en personas de  $51$  a  $65$  años y  $600 \text{ UI/día}$  en mayores de  $65$  años<sup>106</sup>. Más aún con las recientes recomendaciones del Departamento de Salud Norteamericano que recomienda como requerimientos mínimos de vitamina D  $400 \text{ UI/día}$ , que deberían incrementarse a  $1.000 \text{ UI/día}$  en las personas mayores de  $70$  años, en personas con piel oscura y escasa exposición solar o institucionalizados<sup>3</sup>.

En general la ingesta de vitamina D es mucho más baja en países del sur de Europa, menos de  $200 \text{ UI}$  de media, que en países Escandinavos y Estados Unidos, donde se acerca a  $400 \text{ UI}$  diarias por el elevado consumo de pescado azul, y es preceptiva la suplementación en alimentos con vitamina D, fundamentalmente leche, derivados, y harinas<sup>107</sup>.

En España, tan solo con la dieta es imposible alcanzar sin suplementación, los requerimientos de  $800 \text{ UI}$  diarias recomendados para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, existe la creencia extendida entre los pacientes pero también en personal sanitario, médicos y enfermeras que la facilidad para tomar el sol en la mayoría de las regiones de España hace innecesaria la toma de suplementos.

Sin embargo, como pone en evidencia la Tabla 2, para la gran mayoría de la población la dieta cotidiana y la toma habitual, no programada de sol no es suficiente para obtener niveles séricos óptimos vitamina D. Para conseguirlos, se hace preciso tomar el sol, durante al menos  $20$  o  $30$  minutos, dependiendo del momento del día y de la estación en que se toma, directamente, sin cristales de por medio, ni empleo de cremas de protección solar<sup>84</sup>. Pero, la disponibilidad de tiempo para ello no siempre es fácil y en muchas personas no está exento de riesgos.

La síntesis cutánea de vitamina  $D_3$  depende de la estación del año. Durante los meses de noviembre a marzo al norte del paralelo  $35^\circ\text{N/S}$ , es decir en la mayor parte de España, debido al aumento del ángulo del cenit solar, la mayoría de los fotones UVB son absorbidos por el ozono estratosférico, que hace que los fotones precisen de un mayor recorrido para llegar a la superficie terrestre, por lo que se inactivan y la síntesis de vitamina D está muy limitada o es nula<sup>84</sup>.

El clima es un factor crítico, si es templado favorece la toma del sol. Climas demasiado fríos no la permiten, por el abrigo, y los demasiado calurosos hacen que las personas eviten el sol. En ancianos españoles se han descrito niveles más bajos de vitamina D en los meses de verano, debido a las elevadas temperaturas, que ocurren en ciudades del sur de España durante el verano, donde frecuentemente se superan los  $35^\circ\text{C}$ . Los ancianos evitan estar al sol y prefieren estar en el interior de las casas, donde la temperatura es más confortable. Por otra parte, los ancianos están muy advertidos del riesgo de cáncer de piel por la exposición directa al sol, pero en otoño

o durante los meses de invierno, en esas regiones se benefician de una temperatura más favorable (15-25°C), que les permite tomar el sol con ropas ligeras y sintetizar vitamina D<sup>96,97,104</sup>.

La hiperpigmentación puede reducir la producción cutánea hasta cerca del 100%, y se ha propuesto como causa de deficiencia en vitamina D en países de sur de Europa (Lips, 2001). También reduce la formación de vitamina D el empleo de cremas de protección solar, lo que en verano es práctica habitual para la inmensa mayoría de la población. Tampoco se sintetiza vitamina D<sub>3</sub> si se cubre la piel por razones culturales, sociales, religiosas o de cualquier otro tipo<sup>82-84</sup>.

Otra causa habitual de déficit de vitamina D es la obesidad (índice de masa corporal > 30), cada vez, como sucede en otros países de Occidente, más prevalente en nuestro país, puesto que la grasa corporal secuestra la vitamina D (Passeri, 2005). Otra causa propuesta, de reciente descripción, es el empleo de xenobióticos y fármacos que activan los receptores de Pregnano (PXR), y otros que pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D y disminuir su concentración en sangre<sup>84</sup>.

### Repercusión de la insuficiencia de vitamina D en España

Estos datos nos alertan de que en España: 1) La alimentación no es suficiente para obtener niveles adecuados de vitamina D; 2) Pese a la creencia generalizada de la aparente facilidad para obtener vitamina D con la toma no programada de sol, una gran mayoría de pacientes no consiguen niveles adecuados de vitamina D; 3) En la población general existe una prevalencia elevada de insuficiencia, e incluso de deficiencia de vitamina D, y lo que resulta aún más "paradójico", en pacientes en tratamiento por osteoporosis<sup>72</sup>.

En conjunto la magnitud de la prevalencia de la insuficiencia en vitamina D y su repercusión sobre la salud ósea, constituye un problema importante de salud pública. Su impacto sobre marcadores de remodelado, densidad mineral ósea, fracturas y sus potenciales acciones sobre la salud en general, son revisadas en profundidad<sup>85</sup>.

Los agentes anticatabólicos más empleados en la práctica clínica habitual son los bisfosfonatos (principalmente alendronato, risedronato, ibandronato, y zoledronato) y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (raloxifeno). Y los agentes anabólicos son la teriparatide y la PTH1-84 y a caballo entre ambos el ranelato de estroncio.

La eficacia de estos fármacos y su registro, se ha demostrado mediante en grandes ensayos clínicos, aleatorizados, diseñados para verificar su eficacia en la reducción de las fracturas. En todos los ensayos clínicos pivotaes se administró a los grupos control e intervención calcio y vitamina D y, en algunos ensayos, la repleción en vitamina D fue un criterio usado como prerrequisito para la inclusión de los pacientes. De tal manera que no se puede concluir el grado de eficacia de los fármacos citados en pacientes deplecionados de vitamina D y/o con aporte insuficiente de calcio.

Por ello, todas las guías y consensos terapéuticos para el tratamiento de la osteoporosis indican el tratamiento con calcio y vitamina D<sup>79</sup>, por lo que la mayoría de los suplementos farmacológicos de calcio van asociados con vitamina D.

Sin embargo, la toma de calcio y vitamina D son los elementos de menor cumplimiento en el tratamiento médico de la osteoporosis<sup>108</sup>, y en mujeres tratadas de osteoporosis no se observan niveles suficientes de calcifediol en más del 63% en España<sup>85</sup>, similares a los observados Europa<sup>109</sup> o Estados Unidos de Norteamérica<sup>110</sup>.

La ingesta de calcio es relativamente fácil de conseguir mediante la dieta con el compromiso y la adherencia del paciente a las indicaciones dietéticas de su médico o empleando derivados lácteos suplementados. Conseguir niveles adecuados de vitamina D mediante la dieta es casi imposible, y la repleción de vitamina D resulta crítica para maximizar la respuesta a tratamientos anticatabólicos en términos de aumento de DMO o eficacia antifractura<sup>111,112</sup>.

Adami *et al.*<sup>112</sup> estudian 1.515 mujeres con osteoporosis postmenopáusicas en tratamiento con agentes antirresortivos (alendronato, risedronato, raloxifeno) durante algo más de un año (13,1 meses) y una adherencia adecuada al tratamiento (> 75%). Las pacientes se clasificaron como deficientes en vitamina D (n= 514) o replecionadas en vitamina D (n= 1,001). El incremento de DMO en columna, cuello femoral y cadera completa fue significativamente mayor en mujeres replecionadas en vitamina D.

La incidencia ajustada (edad, tipo de tratamiento, fracturas clínicas previas, ingesta de calcio y peso corporal) de fracturas clínicas fue un 77% mayor en mujeres deplecionadas en vitamina D (25(OH)D < 20 ng/mL) (*odds ratio* 1,77; IC 95%: 1,20-2,50 p= 0,004). Resultados similares a los obtenidos en un estudio previo (Adami, 2006), donde evidenciaba que durante el tratamiento antirresortivo la suplementación de vitamina D era un predictor significativo de nuevas fracturas.

En conclusión, un estatus óptimo en vitamina D durante el tratamiento de la osteoporosis es necesario para maximizar la respuesta a los agentes antirresortivos en términos de cambios en la DMO y eficacia antifractura.

Aunque existe una vía intercelular para la absorción de calcio, ésta depende en gran medida de la vitamina D. En personas jóvenes, con niveles séricos de 25(OH)D < 10 ng/mL, una ingesta de calcio menor de 800 mg diarios, es insuficiente y conduce a hiperparatiroidismo secundario. Para niveles mayores de 22 ng/mL, la ingesta de calcio de 800 mg al día, mucho menor de la cantidad de calcio recomendada, es suficiente, puesto que para mantener los requerimientos orgánicos de calcio no se precisa elevar la PTH<sup>70</sup>.

Es importante tener muy claro que los pacientes que por cualquier causa no pueden tomar suplementos de calcio deberían alcanzar niveles séricos de 25(OH)D mayores de 40 ng/mL para optimizar la respuesta terapéutica<sup>113</sup>.

Tabla 2. Estatus de vitamina D, evaluado como niveles séricos de 25 hidroxivitamina D en población española (25OHD). DE: desviación estándar. CBP: competición proteica. RIA: radioinmunoanálisis. HPLC: cromatografía líquida de alta eficiencia

Referencia	Población estudiada	Ciudad	Estación	Edad (años)	Número	25OHD <sub>3</sub> media ± DE ng/mL	Prevalencia niveles séricos bajos 25OHD	Definición niveles séricos bajos 25OHD ng/mL	Método
Quesada 1989	Ambos sexos Casa	Córdoba 37° 6'	Primavera	27 - 49 67 - 82 70 - 85	32 32 21	22 ± 11 14 ± 6 15 ± 10	32% 68% 100%	15	CBP
Quesada 1992	Ambos sexos Casa	Córdoba 37° 6'	Primavera	20 - 59 60 - 79 > 8	81 31 17	38,0 ± 13 18 ± 14 9 ± 4,6			CBP
Mata-Granados 2008	Donantes de sangre Hombres Mujeres	Córdoba 37° 6'	Primavera	18 - 65 18 - 64	116 9	18 ± 10,5 15 ± 9,2	14% 51% 65%	10 20 30	HPLC
Mezquita-Raya 2001	Mujeres Postmenopáusicas	Granada 37° 10'	Invierno-Primavera	61 ± 7	161	19 ± 8	39%	15	RIA
Aguado 2000	Mujeres Postmenopáusicas	Madrid 40° 26'	Invierno-Primavera	47 - 66	171	13 ± 7	87% 64% 35%	20 15 10	RIA
Lips 2001	Mujeres Postmenopáusicas Osteoporóticas	España 43° 37°	Invierno-verano	64 ± 7	132	24 ± 14	41,7% 10,6	20 10	RIA
Larrosa 2001	Ambos sexos Ancianos Residencia	Sabadell 41° 35'		61 - 96	100	10,2 ± 5,3	87%	25	RIA
Vaqueiro 2006	Ambos sexos Ancianos Viven en casa	Sabadell 41° 35'	Invierno-Primavera	72 ± 5	239	17 ± 7,5	80% 17%	25 10	RIA
González-Clemente 1999	Ambos sexos Ancianos Consultas externas	Barcelona 41° 23'	Invierno-Primavera	75 ± 6	127		34,6%	10	RIA
Gómez-Alonso 2003	Ambos sexos Ancianos Casa Hombres Mujeres	Oviedo 43° 22'	Todo el año Invierno-verano	68 ± 9 68 ± 9 < 65 65 - 74 > 65	134 134	17 ± 8 17 ± 9	72% 80% 72%	18	RIA
Pérez-Llamas 2008	Ambos sexos Ancianos Residencia	Murcia 37° 59'	Todo el año Otoño Invierno Primavera-verano	77 ± 8	86	20 ± 1 25 ± 15 16 ± 9	58,2%	20	RIA
Docio 1998	Niños Casa	Cantabria 43° 27'	Invierno verano	8 ± 2	43	15 ± 5 29 ± 10	31% 80%	12 20	RIA
Pérez-Castrillón 2008	Ancianos ambos sexos Viven en casa Residencia	Valladolid 41° 38'	Todo el año	75 ± 85 83 ± 7	197 146	15 ± 8 17 ± 7	31 79 32 91	10 20 10 20	RIA
Quesada 2007	Mujeres osteoporóticas postmenopáusicas No Tratadas Tratadas	Toda España 43° 28'	Final de Primavera	71 ± 5 71 ± 5	190 146	22 ± 10 27 ± 11	11% 44% 76% 5% 29% 63%	10 20 30 10 20 30	HPLC

El coste de los tratamientos antirresortivos es tan elevado en comparación con la vitamina D, que la consecución de niveles óptimos de 25(OH)D resulta eficiente desde un punto de vista terapéutico. Desafortunadamente, resulta prácticamente imposible de obtener dietéticamente esos niveles óptimos de 25(OH)D por lo que deben instaurarse la suplementación mediante tratamientos, que faciliten su cumplimiento.

En cualquier caso, se hace imprescindible promover políticas activas de salud pública, de educación en hábitos saludables, pero sobre todo que se potencien además del desarrollo de alimentos funcionales suplementados en calcio, la suplementación de modo regular con vitamina D

### Bibliografía

- Cashman KD. Diet and control of osteoporosis. In: Remacle C, Reusens B, editors. Functional foods, ageing and degenerative disease. Cambridge, UK: Woodhead Publishing Limited 2004;83-114.
- European Commission. Report on osteoporosis in the European Community: action for prevention. Luxembourg: Office for Official Publications for the European Commission 1998.
- U.S. Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General 2004.
- World Health Organisation. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. Technical Report Series 619. Geneva: World Health Organization 2003.
- North American Menopause Society The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13:862-77.
- Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br J Nutr* 2002;87:169-77.
- Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
- European Commission Scientific Committee on Food 2002; Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of calcium. European Commission, Brussels 2002.
- González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en osteoporosis postmenopáusicas, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008;208(suppl 2):3-13.
- Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9.
- Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004526.
- Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
- Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of Calcium Supplementation on Clinical Fracture and Bone Structure: Results of a 5-Year, Double-blind, Placebo-Controlled Trial in Elderly Women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-75.
- Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
- Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1780-90.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
- Lau EM, Woo J, Lam V, Hong A. Milk supplementation of the diet of postmenopausal Chinese women on a low calcium intake retards bone loss. *J Bone Miner Res* 2001;16:1704-9.
- Fujita T, Fujii Y, Goto B, Miyauchi A, Takagi Y. Peripheral computed tomography (pQCT) detected short-term effect of AAACa (heated oyster shell with heated algal ingredient HAD): a double-blind comparison with CaCO3 and placebo. *J Bone Miner Metab* 2000;18:212-5.
- Fujita T, Ohue M, Fujii Y, Miyauchi A, Takagi Y. Reappraisal of Katsuragi calcium study, a prospective, double-blind, placebo-controlled study of the effect of active absorbable algal calcium (AAACa) on vertebral deformity and fracture. *J Bone Miner Metab* 2004;22:32-8.
- Schaafsma A, van Doormaal JJ, Muskiet FA, Hofstede GJ, Pakan I, van der Veer E. Positive effects of a chicken eggshell powder-enriched vitamin-mineral supplement on femoral neck bone mineral density in healthy late postmenopausal Dutch women. *Br J Nutr* 2002;87:267-75.
- Jensen C, Holloway L, Block G, Spiller G, Gildengorin G, Gunderson E, et al. Long-term effects of nutrient intervention on markers of bone remodeling and calcitropic hormones in late-postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1114-20.
- Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ, Ahonen S, Valimaki M. Does it make a difference how and when you take your calcium? The acute effects of calcium on calcium and bone metabolism. *Am J Clin Nutr* 2001;74:335-42.
- Aeressens J, Declerck K, Maeyaert B, Boonen S, Dequeker J. The effect of modifying dietary calcium intake pattern on the circadian rhythm of bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1999;65:34-40.
- Palacios S, Castelo-Branco C, Cifuentes I, von Helde S, Baro L, Tapia-Ruano C, et al. Changes in bone turnover markers after calcium-enriched milk supplementation in healthy postmenopausal women: a randomized, double-blind, prospective clinical trial. *Menopause* 2005;12:63-8.
- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
- Jones G, Winzenberg T. Cardiovascular risks of calcium supplements in women. *BMJ*. 2008;336:226-7.
- Lappe JM, Heaney RP. Calcium supplementation: Results may not be generalisable. *BMJ* 2008;336:403; author reply 404.
- Ivanovich P, Fellows H, Rich C. The absorption of calcium carbonate. *Ann Intern Med* 1967;66:917-23.
- Cashman KD. A prebiotic substance persistently enhances intestinal calcium absorption and increases bone mineralization in young adolescents. *Nutr Rev* 2006;64:189-96.
- Schinke T, Schilling AF, Baranowsky A, Seitz S, Marshall RP, Linn T, et al. Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass. *Nat Med* 2009;15:674-81.

33. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *New Engl J Med* 1985;313:70-3.
34. Hunt JN, Johnson C. Relation between gastric secretion of acid and urinary excretion of calcium after oral supplements of calcium. *Dig Dis Sci* 1983;28:417-21.
35. Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ, Morawski SG, Santa Ana C, Fordtran JS. An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J Clin Invest* 1984;73:640-7.
36. Hansen C, Werner E, Erbes HJ, Larrat V, Kaltwasser JP. Intestinal calcium absorption from different calcium preparations: influence of anion and solubility. *Osteoporos Int* 1996;6:386-93.
37. Harvey JA, Kenny P, Poindexter J, Pak CY. Superior calcium absorption from calcium citrate than calcium carbonate using external forearm counting. *J Am Coll Nutr* 1990;9:583-7.
38. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1988;3:253-8.
39. Collazo-Clavell ML, Jimenez A, Hodgson SF, Sarr MG. *Endocr Pract* 2004;10:195-8.
40. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner IJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005;118:778-81.
41. Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev* 2008;66:103-8.
42. Grisso JA, Kelsey JL, O'Brien LA, Miles CG, Sidney S, Maislin G, et al. Risk factors for hip fracture in men. Hip Fracture Study Group. *Am J Epidemiol* 1997;145:786-93.
43. Laine L. Proton Pump Inhibitors and Bone Fractures? *Am J Gastroenterol* 2009;104:S21-S26.
44. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
45. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76-83.
46. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-62.
47. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005;85:373-422.
48. Pérez AV, Picotto G, Carpentieri AR, Rivoira MA, Peralta-López ME, Tolosa de Talamoni NG. Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Emphasis on Molecular Mechanisms of Transcellular Pathway. *Digestion* 2008;77:22-34.
49. Sheikh MS, Ramirez A, Emmett M, Santa Ana C, Schiller LR, Fordtran JS. Role of vitamin D-dependent and vitamin D-independent mechanisms in absorption of food calcium. *J Clin Invest* 1988;81:126-32.
50. Scholz-Ahrens KE, Schrenzenmeier J. Effects of bioactive substances in milk on mineral and trace element metabolism with special reference to casein phosphopeptides. *Br J Nutr* 2000;84:S147-53.
51. Orozco-López P, Zwart Salmerón M, Vilert Garrofa E, Olmos Domínguez C. INDICAD Study 2001. Predicción de la ingesta total de calcio a través del consumo de lácteos en la población adulta de España. *Estudio INDICAD 2001 Aten Primaria* 2004;33:237-43.
52. Miller DD. Calcium in the diet: food sources, recommended intakes, and nutritional bioavailability. *Adv Food Nutr Res* 1989;33:103-56.
53. Heaney RP. Thinking straight about calcium. *N Engl J Med* 1993;328:503-5.
54. Bonjour JP, eds. *Nutritional Aspects of Bone Health*. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry 2003:421-38.
55. Martínez-Ferrer A, Peris P, Reyes R, Guañabens N. Aporte de calcio, magnesio y sodio a través del agua embotellada y de las aguas de consumo público: implicaciones para la salud. *Med Clin (Barc)* 2008;131:641-46.
56. Cashman KD. Diet, Nutrition, and Bone Health *J Nutr* 2007;137:S2507-12.
57. Burckhardt P. The effect of the alkali load of mineral water on bone metabolism: interventional studies. *J Nutr* 2008;138:S435-7.
58. Heaney RP. Nutrition and osteoporosis. (2006). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism 6th edition. Favus MJ. American Society for Bone and Mineral Research. Washington DC 255-7.
59. Michaelsson K. The calcium quandary. *Nutrition* 2009;25:655-6.
60. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
61. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Reid HE, Bava U, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-85.
62. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:504-11.
63. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
64. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3): CD000227.
65. NIH State-of-the-Science Panel National Institutes of Health State-of-the-science conference statement: multi-vitamin/mineral supplements and chronic disease prevention. *Ann Intern Med* 2006;145:364-71.
66. Brown JP, Josse RG. Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10 suppl):S1-S34.
67. AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis: 2001 Edition with selected updates for 2003. *Endocrine Practice* 2003;9:544-64.
68. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC: National Academy Press 1997.
69. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, D.C.: National Osteoporosis Foundation. 2008. Disponible en: [http://www.nof.org/professionals/Clinicians\\_Guide.htm](http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm).
70. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336-41.
71. Bruyere O, De Cock C, Mottet C, Neuprez A, Malaise O, Reginster JY. Low dietary calcium in European postmenopausal osteoporotic women. *Public Health Nutr* 2009;12:111-4.
72. Quesada Gómez JM, Mata Granados JM, Delgado J, Ramírez R. Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. *J Bone Miner Metab* 2007;22:S309.
73. Úbeda N, Basagoiti M, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Hábitos alimentarios, estado nutricional y estilos de vida en una población de mujeres menopáusicas españolas. *Nutr Hosp* 2007;22:313-21.
74. Sosa M, Jódar E, Saavedra P, Navarro MC, Gómez de Tejada MJ, Martín A, et al. Postmenopausal Canarian women receiving oral glucocorticoids have an increased prevalence of vertebral fractures and low values of bone mineral density measured by quantitative computer tomography and dual X-ray absorptiometry, without significant changes in parathyroid hormone. *Eur J Intern Med* 2008;19:51-6.
75. Arana-Arri E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Ecnarro Mugaguren A, Asua Batarrita J. Prevalence of certain

- osteoporosis-determining habits among post menopausal women in the Basque Country, Spain, in 2003. *Rev Esp Salud Publica* 2007;81:647-56.
76. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Encuesta de Nutrición de la Comunidad Autónoma Vasca. Donostia: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia 1994.
  77. Rapado A, Díaz Curiel R, Gabriel R, Segú JL, Alonso-Barajas R. Consumo de calcio a través de la ingesta de lácteos en la dieta española. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1997;6:169-74.
  78. Peris P. Consumo de calcio y utilización de suplementos de calcio y vitamina D en mujeres postmenopáusicas. *Med Clin (Barc)* 1999;111:36.
  79. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Gimeno A, Peguenaute E, et al: Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2004;12:85-9.
  80. Riancho JA, Pérez-Castrillón JL, Valero C, González-Macías J. Ingesta de calcio insuficiente y fractura de cadera. *Med Clin (Barc)* 2007;128:355.
  81. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. En: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006:129-37.
  82. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:Suppl:1689S-1696S.
  83. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8-F28.
  84. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
  85. Quesada Gómez JM. Insuficiencia de calcifediol (25(OH)D). Implicaciones para la salud. *Drugs Today* 2009;45(Suppl. A):1-31.
  86. Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK. Correlation among 25-hydroxy- vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1804-8.
  87. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
  88. Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1363-70.
  89. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4952-6.
  90. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-56.
  91. Lips P, Duong T, Oleksik AM, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T, for the MORE Study Group. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-21.
  92. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2130-5.
  93. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: The importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels *Kidney International* 2003;63:S44-S48.
  94. Docio S, Riancho JA, Pérez A, Olmos JM, Amado JA, González-Macías J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: A potential target for osteoporosis-preventing strategies? *J Bone Miner Res* 1998;13:544-8.
  95. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem* 2008;41:676-80.
  96. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jimenez JA, Bouillon P. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing* 1989;18:392-7.
  97. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz P, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:494-501.
  98. Aguado P, del Campo MT, Garces M, Gonzalez-Casaus ML, Bernad M, Gijon Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: Their relationship with bone mineral density. *Osteoporosis international* 2000;11:739-44.
  99. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:1408-15.
  100. Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)* 2001;117:611-4.
  101. Vaqueiro M, Baré ML, Anton E, Andreu E, Gimeno C. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)* 2006;127:648-50.
  102. González-Clemente JM, Martínez-Osaba MJ, Miñarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F. Hipovitaminosis D: alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clin (Barc)* 1999;113:641-5.
  103. Pérez-Castrillón JL, Niño Martín V. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2008;17:1-4.
  104. Pérez-Llamas F, López-Contreras MJ, Blanco MJ, López-Azorín F, Zamora S, Moreiras O. Seemingly paradoxical seasonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people from a Mediterranean area. *Nutrition* 2008;24:414-20.
  105. Serra-Majem L. Vitamin and mineral intakes in European children. Is food fortification needed? *Public Health Nutr* 2004;4:101-7.
  106. Arbonés G, Carbajal A, Gonzalvo B, González-Gross M, Joyanes M, Marques-Lopes I, et al. Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores. Grupo de trabajo "Salud pública" de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). *Nutr Hosp* 2003;18:109-37.
  107. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D Intake: A Global Perspective of Current Status. *J. Nutr* 2005;135:310-6.
  108. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group. *Osteoporos Int* 2006;17:914-21.
  109. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Eehreb L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54
  110. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
  111. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R et al. ICARO Study Group. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1565-70.
  112. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-44.
  113. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Silvestri S et al; ICARO Study Group. Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study. *Osteoporos Int* 2008;19:1219-23.

**Neyro Bilbao JL<sup>1</sup>, Palacios Gil-Antuñano S<sup>2</sup>, Cano Sánchez A<sup>3</sup>**

1 Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Universitario de Cruces - Universidad del País Vasco - UPV-EHU - Baracaldo - Bizkaia

Grupo de trabajo en Osteoporosis de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

2 Instituto Palacios de Investigación y Salud de la Mujer - Madrid

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

Grupo de trabajo en Osteoporosis de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

## Perfil de acción de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis

Correspondencia: José Luis Neyro Bilbao - Gran Vía, 81, 4º - 48011 Bilbao (España)

Correo electrónico: doctor@neyro.com

Fecha de recepción: 28/11/2010

Fecha de aceptación: 12/12/2010

### Resumen

El reciente descubrimiento del sistema RANK/RANKL/OPG (RANK: receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B; RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B; OPG: osteoprotegerina) como efector final en la patogénesis de la osteoporosis ha supuesto un importante avance en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que, al igual que la OPG, se une al RANKL impidiendo la activación del RANK. Por lo tanto, disminuye el recambio óseo y aumenta la densidad mineral ósea. Denosumab se administra de forma subcutánea cada 6 meses. Los ensayos clínicos han demostrado su eficacia en el aumento de la densidad mineral ósea y en la reducción de fracturas, así como su buen perfil de seguridad.

**Palabras clave:** *osteoporosis postmenopáusica, osteoprotegerina, RANKL, denosumab.*

## Profile of action of denosumab in treatment of osteoporosis

### Summary

The recent discovery of the RANK/RANKL/OPG system (RANK: Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$ B; RANKL: Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand; OPG: osteoprotegerin) as final effector in osteoporosis pathogenesis have lead to the development of new therapeutic strategies. Denosumab is a human monoclonal antibody that, like OPG, binds to RANKL preventing RANK activation, thus decreasing bone turnover and increasing bone mineral density. Denosumab is administered subcutaneously every 6 months. Clinical trials have demonstrated efficacy on bone mineral density and reduction of fractures in postmenopausal women and a favourable safety profile.

**Key words:** *postmenopausal osteoporosis, osteoprotegerin, RANKL, denosumab.*

## Caso Clínico

Mujer de 60 años que acude a consulta para chequeo preventivo general, con valoración de posible osteoporosis. Antecedentes personales: multipara (3 hijos) con menopausia a los 51 años. No tuvo síndrome climatérico, por lo que no requirió tratamiento hormonal. Fumadora moderada de 15 cigarrillos/día y bebedora esporádica. Con trabajo administrativo de oficina, y hábito sedentario. En general sana, a los 52 años tras una caída en su portal presentó fractura de Colles derecho sin complicaciones. Antecedentes familiares: fractura de cadera en su madre a los 78 años. Exploración física: peso, 60,6 kg; talla, 159 cm (IMC, 24). Exploraciones complementarias: la densitometría ósea mostró una *T-score* de -2,4 en columna lumbar y de -1,9 en cadera. Según la herramienta FRAX, la probabilidad de fractura mayor osteoporótica a los 10 años es del 10%, y del 2% para fractura de cadera. Dadas las características de la paciente y sus antecedentes personales y familiares, y teniendo en cuenta el riesgo de fractura a los 10 años según el índice de FRAX, se considera recomendable adoptar algunas medidas higiénicas, como la abstención del tabaco, la práctica de ejercicio y controlar el peso con el fin de no bajar del peso ideal. En cuanto a las medidas farmacológicas, se contempla también la posibilidad de administrar un fármaco antirresortivo como denosumab, junto a suplementos de calcio y de vitamina D.

## Introducción

El caso clínico expuesto pone de manifiesto la importancia de investigar la situación de la masa ósea en una paciente postmenopáusica reciente aparentemente sana durante una revisión ordinaria de salud. Sus antecedentes de fractura ósea y los factores de riesgo sugieren la presencia de baja masa ósea, tal y como demuestra la densitometría ósea.

Teniendo en cuenta el impacto de la osteoporosis (OP) en la calidad de vida de los pacientes y su repercusión general en la sociedad, hemos considerado de interés realizar esta revisión acerca del anticuerpo monoclonal denosumab, un fármaco antirresortivo desarrollado recientemente a raíz del descubrimiento del efector final de la osteoporosis, el sistema RANK/RANKL/OPG<sup>1</sup>.

### Acción farmacológica sobre el sistema RANK-RANKL-OPG. Denosumab

El tratamiento farmacológico de la OP incluye fármacos antirresortivos como los bisfosfonatos, el raloxifeno (y otros moduladores selectivos de los receptores de estrógenos -SERMs-, como bazedoxifeno) y la calcitonina; fármacos anabólicos como la teriparatida o la molécula completa de PTH recombinante; y fármacos de acción dual, como el ranelato de estroncio<sup>2</sup>. Todos ellos han sido ensayados durante sus desarrollos clínicos con diversas dosis de calcio y vitamina D como suplementos farmacológicos. A partir del conocimiento del sistema RANK/RANKL/OPG se han propuesto distintas formas de regularlo<sup>3,4</sup>:

### Sobre el RANKL

- Inhibición de su expresión: por medio del 17 $\beta$ -estradiol.

- Bloqueo del RANKL: por medio de la OPG o proteínas OPG-like, aplicación de proteínas neutralizantes o de anticuerpos anti-RANKL o generación de anticuerpos por autovacunación.

### Sobre el RANK

- Mediante la interrupción de su unión con el RANKL o por supresión de la señal postreceptor (por el 17 $\beta$ -estradiol).

### Sobre la OPG

- Mediante el aumento de su producción endógena (por 17 $\beta$ -estradiol, raloxifeno, bisfosfonatos...), por sobreexpresión transgénica de OPG o por la administración de OPG o proteínas OPG-like.

Dentro de esta línea de desarrollo se encuentra denosumab (AMG 162) (DMAB), un anticuerpo monoclonal anti-RANKL que previene su acción al impedir que se acople con su receptor RANK. En el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, los primeros fueron de origen 100% murino, pero dado los problemas que planteaban se han ido desarrollado anticuerpos cada vez con mayor contenido humano hasta llegar a los plenamente humanos (100%), con características farmacocinéticas más adecuadas y menor inmunogenicidad<sup>5</sup>. DMAB pertenece a este último grupo y comenzó su desarrollo clínico en el año 2000. Se trata de un isotipo de la inmunoglobulina IgG<sub>2</sub> plenamente humano, con alta afinidad y especificidad por RANKL<sup>6</sup> y que actúa de forma similar a la OPG, esto es, previene la interacción entre RANKL y RANK y reduce la diferenciación, actividad y supervivencia de los osteoclastos, inhibiendo por tanto la resorción ósea. Uno de los riesgos potenciales del uso de moléculas de OPG es la generación de anticuerpos que pudieran reaccionar con la OPG endógena. Sin embargo, no se han observado anticuerpos neutralizantes anti-DMAB<sup>7,8</sup>, probablemente debido a que la estructura del DMAB no se asemeja a la OPG.

### • Farmacocinética y farmacodinamia de DMAB (Estudios preclínicos y fase I)

Aunque las propiedades farmacocinéticas de DMAB no están totalmente definidas, considerando las características farmacocinéticas de los anticuerpos monoclonales, su unión saturable con el antígeno correspondiente llevaría a una distribución y eliminación no lineal<sup>9</sup>. Por otra parte, basándonos en estudios con anticuerpos IgG similares, DMAB es probablemente absorbido por el sistema linfático y drenado posteriormente al sistema vascular<sup>6</sup>. Su biodisponibilidad estaría entre el 50 y el 100%, con una distribución similar al volumen plasmático y un aclaramiento dependiente del sistema retículo-endotelial<sup>6</sup>. Un estudio de dosis única comparado con placebo demostró la farmacocinética no lineal de DMAB<sup>8</sup>, con: a) una absorción prolongada que proporcionaba unas concentraciones plasmáticas máximas que aumentaban desproporcionadamente (2,6 veces) con respecto al incremento de las dosis, y que se observaban a los 5-21 días tras su admi-

nistración; b) una vida media prolongada, de hasta 32 días; y c) un tiempo medio de residencia en suero de 12 a 46 días dependiendo de la dosis. A la dosis recomendada de 60 mg subcutáneos cada 6 meses (ver más adelante), el tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{max}$ ) es de 26 días<sup>10</sup>.

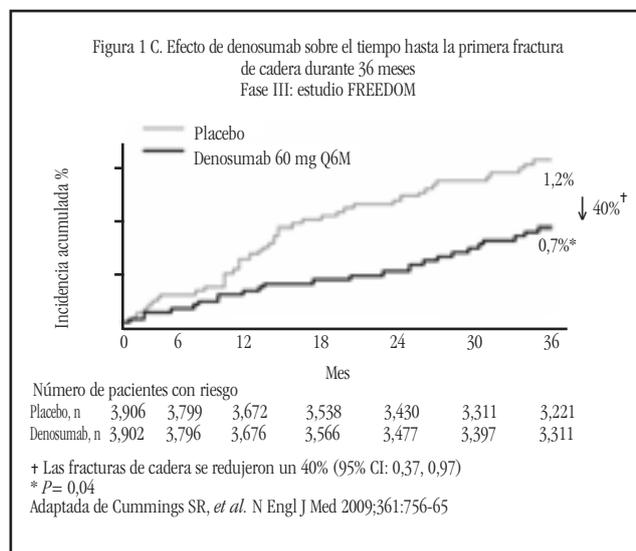
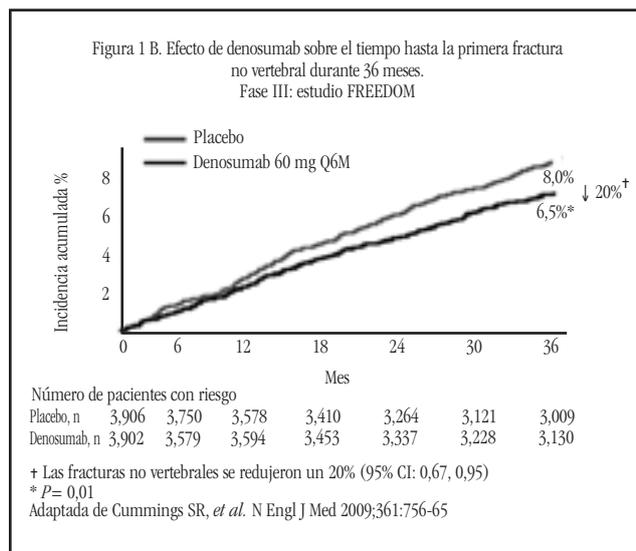
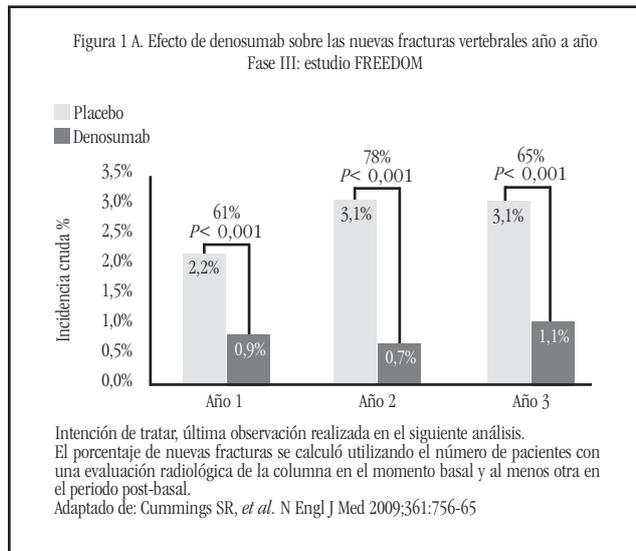
La acción de DMAB es rápida, prolongada y reversible. La larga duración de su efecto puede atribuirse a su vida media y a su efecto inhibitorio de los osteoclastos. Modelos preclínicos sugieren que el retraso en la recuperación de los osteoclastos tras la suspensión de la inhibición de RANKL parece debido al tiempo necesario para su regeneración a partir de las células precursoras<sup>11</sup>. Sin embargo, una vez el fármaco ha sido eliminado y los osteoclastos se han regenerado, su efecto antirresortivo desaparece rápidamente. Esta reversibilidad distingue a DMAB de los bisfosfonatos, ya que a diferencia de ellos, no se incorpora en la matriz del hueso<sup>12</sup>. Como se ha evidenciado por los cambios en marcadores de remodelado óseo (telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I -NTX- en orina y telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I -CTX- y NTX en suero, entre otros), la administración subcutánea de DMAB reduce la función de los osteoclastos de forma rápida (entre 12 y 72 horas) y sostenible (hasta 6 meses) a su vez que reversible, como se demuestra por el aumento de dichos marcadores cuando el fármaco desaparece de la circulación, y recuperable cuando se reinstaura la terapia<sup>5,9,13</sup>.

• **Eficacia clínica de DMAB (Ensayos clínicos fases II y III)**

La eficacia y seguridad de DMAB se evaluaron inicialmente en un estudio de fase II, aleatorizado y doble-ciego, de búsqueda de dosis, en el que 412 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis recibieron durante 12 meses DMAB por vía subcutánea cada 3 meses (a dosis de 6, 14 ó 30 mg) o cada 6 meses (a dosis de 14, 60, 100 ó 210 mg), tratamiento no enmascarado con alendronato semanal (a dosis de 70 mg) o placebo<sup>7</sup>. El tratamiento con DMAB se asoció a un rápido aumento de la densidad mineral ósea en columna, cadera y tercio distal del radio que fue superior al observado con placebo y similar o incluso superior (en cadera y extremo distal del radio) al encontrado con 70 mg de alendronato semanal<sup>7</sup>. A partir de este estudio, las dosis que se consideraron óptimas fueron 30 mg/3 meses y 60 mg/6 meses, siendo esta última la elegida para el desarrollo posterior<sup>7</sup>.

La eficacia de DMAB ha sido confirmada posteriormente en 4 estudios de fase 3 en mujeres con osteopenia u OP. En un ensayo clínico con aleatorización estratificada en función de la duración de la menopausia (>5 años ó ≤5 años), doble-ciego, de 2 años de duración, rea-

Figura 1. Tiempo hasta la primera fractura con DMAB frente a placebo (Adaptado de Cummings y cols.)



lizado en 332 mujeres postmenopáusicas con baja DMO (*T-score* en columna lumbar -CL- entre -1,0 y -2,5), se comparó la eficacia de DMAB 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses con la de placebo<sup>14</sup>. DMAB aumentó de forma significativa la DMO en CL a los 2 años, en comparación con placebo (6,5% *vs.* -0,6%,  $p < 0,0001$ ), y lo hizo de forma independiente del tiempo pasado desde la menopausia<sup>14</sup>.

En otro estudio aleatorizado, doble-ciego con doble simulación realizado en 1.189 mujeres postmenopáusicas con una *T-score* de -2,0 o inferior en columna lumbar o cadera total, se comparó la eficacia de DMAB a la misma dosis con la de alendronato a dosis de 70 mg semanales<sup>15</sup>. En este estudio, tras un año de tratamiento, DMAB fue superior a alendronato en el aumento de la DMO en cadera total (3,5% *vs.* 2,6%,  $p < 0,0001$ ) y en el resto de localizaciones óseas, y ambos fármacos mostraron un perfil similar de seguridad. Esta aparente superioridad de DMAB sobre alendronato en el incremento de la DMO ha sido demostrada también en otro ensayo clínico doble-ciego con doble simulación, en el que 504 mujeres postmenopáusicas con una *T-score* en CL o cadera total entre -2,0 y -4,0, que habían recibido 70 mg de alendronato semanal por vía oral durante 1 mes, fueron aleatorizadas a continuar tratamiento con alendronato 70 mg semanales o cambiar a DMAB a la dosis estándar durante 1 año<sup>16</sup>. Uno de los criterios de inclusión en este estudio consistía en que las pacientes hubieran estado en tratamiento con alendronato semanal, al menos durante 9 meses seguidos. Las mujeres que cambiaron a DMAB experimentaron un incremento de la DMO en cadera total al año de tratamiento de 1,9% comparado con el 1,05% observado en el grupo que recibió alendronato ( $p < 0,0001$ ); los incrementos de la DMO también fueron significativamente superiores con DMAB en CL, cuello del fémur (CF) y tercio distal del radio, presentando ambos fármacos un perfil de seguridad similar<sup>16</sup>.

En una encuesta realizada en todas las pacientes de estos dos últimos ensayos, se encontró que las tratadas con DMAB por vía subcutánea preferían, estaban más satisfechas y les molestaba menos este tratamiento que el tratamiento con alendronato por vía oral semanal<sup>17</sup>.

Por último, dentro de lo que ha sido el desarrollo clínico de DMAB en el tratamiento de la OP cabe destacar un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo recientemente publicado, el estudio FREEDOM<sup>18</sup>. En él se incluyeron 7.868 mujeres de 60 a 90 años con una *T-score* por debajo de -2,5 pero no inferior a -4,0 a las que se administró DMAB a dosis de 60 mg cada 6 meses durante 3 años. En comparación con el placebo, DMAB redujo significativamente el riesgo de fracturas vertebrales (reducción del riesgo relativo [RRR] de un 68%) en cualquiera de los 3 años considerados, incluso por separado (Figura 1A), no vertebrales (RRR, 20%) (Figura 1B) y de fractura de cadera (RRR, 40%) (Figura 1C).

También se asoció el tratamiento con DMAB con un aumento relativo de la densidad mineral en CL y cadera, así como con una disminución de

los marcadores de formación ósea (PINP, propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I) así como de los de resorción (CTX), de forma significativa en comparación con placebo<sup>18</sup>, ya desde el primer mes y durante todo el tiempo que duró el ensayo. Los autores concluyeron que DMAB, por su mecanismo de acción como inhibidor del RANKL, reduce la resorción ósea y aumenta la densidad mineral ósea, por lo que ofrece una alternativa válida en el tratamiento de la OP<sup>18</sup>.

#### • Seguridad clínica

Debido a la interferencia de DMAB sobre el sistema RANK/RANKL/OPG y teniendo en cuenta que el RANKL se expresa tanto en las células óseas como en las células inmunitarias<sup>19</sup>, merece especial atención la posible incidencia de infecciones y neoplasias con este fármaco. Sin embargo, en los estudios clínicos publicados hasta la fecha no se han observado diferencias significativas entre DMAB, placebo y alendronato en relación con los efectos adversos graves notificados, tanto en cuanto a infecciones como a neoplasias. Tan sólo en un estudio se notificaron 6 infecciones que requirieron hospitalización en el grupo de DMAB durante la fase de extensión del mismo a 24 meses<sup>20</sup>. Sin embargo, todas ellas correspondían a infecciones adquiridas en la comunidad, no seguían un determinado patrón infeccioso común y respondieron adecuadamente al tratamiento antibiótico estándar<sup>20</sup>.

En el estudio FREEDOM<sup>18</sup> anteriormente mencionado, no se observó un aumento del riesgo de cáncer, infecciones, enfermedad cardiovascular, retraso en la consolidación de las fracturas o hipocalcemia, ni se comunicaron casos de osteonecrosis de mandíbula tras 36 meses seguidos de empleo de DMAB; los acontecimientos adversos más frecuentes o relevantes del estudio FREEDOM se presentan en la Tabla 1. De forma coherente, se han comunicado resultados similares de seguridad en otro ensayo clínico aleatorizado y doble-ciego en 1.468 pacientes con cáncer de próstata sometidos a deprivación androgénica y tratados con DMAB o placebo durante 36 meses<sup>21</sup>. Sin embargo, en el estudio FREEDOM las pacientes tratadas con DMAB, en comparación con las tratadas con placebo, presentaron una frecuencia significativamente superior de eczema, flatulencia y celulitis como afecto adverso grave (Tabla 1)<sup>18</sup>; por el contrario, en comparación con placebo, las tratadas con DMAB presentaron una incidencia significativamente inferior de caídas<sup>18</sup>, circunstancia que, sin duda, merecerá un análisis mucho más profundo, por su posible trascendencia en el próximo futuro.

En los otros tres ensayos fase III<sup>14,15,16</sup>, la incidencia global de acontecimientos adversos y de acontecimientos adversos graves fue similar entre los grupos de tratamiento estudiados. En el ensayo clínico fase II, en el que se incluía una rama de tratamiento no enmascarado con alendronato, a excepción de una incidencia significativamente superior de dispepsia con alendronato, no se observaron diferencias en el perfil de aconteci-

Tabla 1. Acontecimientos adversos con denosumab en el estudio FREEDOM (adaptada de Cummings y cols.<sup>18</sup>)

	<b>Placebo (n = 3.876)</b>	<b>Denosumab 60 mg Q6M (n = 3.886)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Acontecimientos adversos</b>			
Infección	2.108 (54,4)	2.055 (52,9)	NS
Proceso tumoral	166 (4,3)	187 (4,8)	NS
Reacción en el lugar de inyección	26 (0,7)	33 (0,8)	NS
Hipocalcemia sintomática	3 (0,1)	0 (0)	NS
Recuperación tardía de la fractura	4 (0,1)	2 (0,05)	NS
Fractura de la diáfisis femoral	3 (0,1)	0 (0)	NS
Fractura de húmero (no en el lugar de unión)	1 (0,03)	0 (0)	NS
Osteonecrosis mandibular	0 (0)	0 (0)	NS
<b>Acontecimientos adversos con una incidencia <math>\geq</math> 2% y <math>p \leq</math> 0,05 en la comparación con placebo</b>			
Eczema	65 (1,7)	118 (3,0)	< 0,001
Caídas*	219 (5,7)	175 (4,5)	0,02
Flatulencias	53 (1,4)	84 (2,2)	0,008
<b>Acontecimientos adversos graves</b>			
Proceso tumoral	125 (3,2)	144 (3,7)	NS
Infección	133 (3,4)	159 (4,1)	NS
Eventos cardiovasculares	178 (4,6)	186 (4,8)	NS
Infarto	54 (1,4)	56 (1,4)	NS
Enfermedad coronaria	39 (1,0)	47 (1,2)	NS
Enfermedad vascular periférica	30 (0,8)	31 (0,8)	NS
Fibrilación auricular	29 (0,7)	29 (0,7)	NS
<b>Acontecimientos adversos graves con una incidencia <math>\geq</math> 0,1% y <math>p \leq</math> 0,01 en la comparación con placebo</b>			
Celulitis (incluye erisipelas)	1 (< 0,1)	12 (0,3)	0,002
Conmoción	11 (0,3)	1 (< 0,1)	0,004

\* Se excluyen caídas sucedidas el mismo día de la fractura

mientos adversos entre los pacientes que recibieron denosumab y los que recibieron placebo o alendronato<sup>7</sup>. Sin embargo, en otra comparación de fase III con alendronato, no se encontraron diferencias en la frecuencia de acontecimientos adversos entre DMAB y alendronato, incluido los trastornos gastrointestinales<sup>15</sup>. Del mismo modo, en el ensayo clínico de sustitución de alendronato por DMAB, no hubo diferencias en el perfil o frecuencia de acontecimientos adversos entre los pacientes que cambiaron a DMAB y los que continuaron con alendronato, siendo los acontecimientos

adversos más frecuentes la naso-faringitis (13,4% vs. 10,8), el dolor de espalda (10,7% vs. 11,6%), la bronquitis (6,3% vs. 5,6%), la artralgia (5,9% vs. 10,4%) y el estreñimiento (5,1% vs. 4,8%)<sup>16</sup>.

Finalmente, en uno de los ensayos clínicos comparativo con placebo, los pacientes que recibieron DMAB presentaron una incidencia significativamente superior de estreñimiento (11% vs. 4,8%), dolor de garganta (9,1% vs. 3%) y exantema (8,5% vs. 3%)<sup>14</sup>. Dichas circunstancias, aparentemente, no presentan mayor trascendencia clínica, aunque es preciso señalarlas.

## Comentarios finales

La investigación farmacológica en el campo de las terapias biológicas ha diseñado recientemente un primer anticuerpo monoclonal contra RANK-L totalmente humano que posee un mecanismo de acción fisiológico y único, que actúa en la raíz fisiopatológica de la enfermedad. Es una "variante farmacológica alternativa de la osteoprotegerina", podría decirse, que al unirse específicamente al RANK-L impide la destrucción ósea acelerada de la OP

DMAB ha demostrado en múltiples ensayos clínicos bien diseñados (aleatorizados, controlados con placebo, prospectivos y multicéntricos) notables incrementos en DMO en todas las localizaciones medidas y en los tipos principales de hueso, cortical y trabecular, siempre mayores que lo observado en el brazo placebo. Igualmente, cuando se comparó DMAB con un brazo de tratamiento activo con alendronato.

Además, en un gran ensayo fase III, la confirmación de la notable protección contra fracturas en todas las localizaciones (tanto vertebrales como de cadera y no vertebrales, sin distinción), lo posiciona como un fármaco de primera elección en el nutrido arsenal terapéutico contra la OP.

La demostrada reversibilidad de sus efectos óseos, una vez suprimida la administración del fármaco, así como el buen perfil de seguridad farmacológica global es comparable a placebo y a alendronato, éste último paradigma de la farmacopea clásica contra la osteoporosis, en función precisamente de su experiencia acumulada hoy en día de más de 13 años. Su cómoda posología con administración por vía subcutánea dos veces al año, lo hace teóricamente un buen candidato para el abordaje de una patología crónica como es la OP.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen a Eliana Mesa y Fernando Rico-Villademoros su asistencia editorial en la preparación de esta publicación.

**Financiación:** AMGEN ha colaborado en la financiación de esta publicación. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en ella corresponden exclusivamente a sus autores, no asumiendo AMGEN responsabilidad alguna sobre las mismas.

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

## Bibliografía

- Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29:155-92.
- Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician* 2009;79:193-200.
- Lewiecki EM. Denosumab - an emerging treatment for postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:467-76.
- Hofbauer LC, Schoppet MS. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292:490-5.
- Ternant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5(Suppl 1):37-47.
- Kamolmatyakull S, Chen W, Lil Y. Interferon  $\gamma$  down-regulates gene expression of cathepsin K in osteoclasts and inhibits osteoclast formation. *J Dent Res* 2001;80:351-5.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821-31.
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059-66.
- Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004;93:2645-68.
- Peterson MC, Stouch BJ, Martin SW, Miller PD, McClung MR, Fitzpatrick L. The pharmacokinetics of denosumab (AMG 162) following various multiple subcutaneous dosing regimens in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res* 2005;20(Suppl 1):293.
- Capparelli C, Morony S, Warmington K, Adamu S, Lacey D, Dunstan CR, et al. Sustained antiresorptive effects after a single treatment with human recombinant osteoprotegerin (OPG): a pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis in rats. *J Bone Miner Res* 2003;18:852-8.
- Lewiecki EM. Denosumab: an investigational drug for the management of postmenopausal osteoporosis. *Biologics* 2008;2:645-53.
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. 2008. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43:222-9.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2149-57.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153-61.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilliestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72-81.
- Kendler DL, Bessette L, Hill CD, Gold DT, Horne R, Varon SF, et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporos Int* 2009 Aug 6. [Epub ahead of print] PMID: 19657689.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
- Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis - focus on denosumab. *Clin Interv Aging* 2009;4:241-50.
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55.

**Bojo Canales C**

Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud - Instituto de Salud Carlos III  
Ministerio de Ciencia e Innovación

# Revistas científicas: consideraciones en torno a su devenir

Correspondencia: Cristina Bojo Canales - Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud - Instituto de Salud Carlos III - c/Sinesio Delgado, 8 - 28029 Madrid (España)  
Correo electrónico: cbojo@isciii.es

## Introducción

Desde que en 1665 se publicó la primera, el *Journal de Savançs*, las revistas científicas han sido el vehículo por excelencia de difusión de la información y el conocimiento científico, y el instrumento de comunicación entre investigadores pertenecientes a un mismo campo. En el marco general del proceso de comunicación científica “los autores recurren a las revistas científicas con la intención de asegurar la propiedad de sus ideas (registro público) y con la supuesta certeza de que el conocimiento publicado es válido, está contrastado científicamente y respeta las normas académicas del método científico, y ello porque ha sido evaluado justa e imparcialmente por los propios miembros de la comunidad científica, convirtiéndolas así en un instrumento de certificación y validación del conocimiento”<sup>1</sup>.

La importancia de la revista científica alcanza su máximo exponente en el caso de la Medicina, donde son el medio más utilizado para intercambiar ideas, revisar y actualizar conocimientos, constituyendo un reflejo fiel del devenir de esta comunidad científica.

Desde su aparición en el siglo XVII, la evolución de las revistas científicas ha estado ligada a los cambios surgidos en la manera de hacer ciencia y muy especialmente a los acontecidos en el ámbito puramente tecnológico. En los últimos años, especialmente desde la aparición y generalización en los años 90 del uso de la Red Internet y tras su consolidación como principal medio de búsqueda de información y difusión de contenidos, estamos asistiendo a grandes transformaciones en el proceso de comunicación científica que afectan de modo directo a la forma en que se editan y dan a conocer las revistas: el paso de la modalidad impresa a la electrónica, la aparición y consolidación del movimiento de Acceso Abierto (*Open Access*) que ha modificado la forma de publicación, difusión y visualización de los conocimientos científicos, y la incorporación a las revistas científicas de las tecnologías propias de la llamada Web 2.0, “un sistema de aplicaciones en Internet con capacidad de integración entre ellas que facilitan la publicación de con-

tenidos por los usuarios”<sup>2</sup>, convirtiéndolas en productos más atractivos para el usuario final. Todo ello ha producido importantes modificaciones en las pautas editoriales de edición científica, y en el modo de consultar y participar en esas revistas. Creo que existen las condiciones para realizar una reflexión y tratar de dar respuesta a preguntas tales como: ¿Perdurará la edición impresa o se implantará definitivamente el formato digital? ¿Serán las revistas de pago por suscripción o de acceso libre? ¿Las revistas serán 2.0?

Teniendo en cuenta cómo y cuánto se ha transformado el escenario de la comunicación científica en los últimos años, a nadie se le escapará la dificultad que entraña predecir cómo serán las revistas científicas dentro de unos años, pero trataremos aquí de dar unas pinceladas que nos permitan vislumbrar, al menos, el escenario general.

## El paso a formato digital

No decimos nada nuevo cuando afirmamos que las revistas científicas de nueva creación nacen ya en formato digital y, en pocas ocasiones, conviviendo con un cada vez más reducido número de ejemplares en papel. También las revistas científicas de más tradición han migrado ya sus formatos a la versión digital. Las nuevas generaciones han crecido en contacto directo con los ordenadores y con Internet; los llamados “nativos digitales” están mucho más familiarizados con la consulta de versiones digitales de las revistas que las tradicionales impresas. Hace poco oía cómo un joven directivo de un Hospital Universitario contaba que hasta hacía muy poco tiempo nunca había visto ni manejado un ejemplar del *British Medical Journal* en papel. La anécdota puede dar idea de cuánto han cambiado las cosas en el panorama de la comunicación científica en los últimos años.

Las ventajas de las revistas digitales han sido ampliamente descritas en la bibliografía profesional y no es el propósito de este trabajo analizarlas con detalle, aunque vale la pena recordar algunas de ellas de cara a poder contestar a alguna de las preguntas planteadas. Algunas de las más obvias son el ahorro de

costes de impresión y distribución, la riqueza de los contenidos (enlaces hipertextuales, nuevos formatos de audio y vídeo, etc.), mayor accesibilidad y rapidez de llegada al lector, mayores audiencias potenciales, posibilidades de búsqueda dentro de sus colecciones, interconexión con motores de búsqueda y recolectores de ciencia abierta, posibilidad de incluir herramientas de participación social, conexión con gestores de referencias bibliográficas evitando los problemas de espacio en las bibliotecas, sin olvidar la notable contribución a un planeta más ecológico y sostenible que supondría la eliminación del papel. Aunque las ventajas son muchas, también hay algunos inconvenientes: dependencia del ordenador, sedes Web inestables, sistemas de navegación confusos, incomodidad de lectura en pantalla, etc.

Hubo una época en la que buena parte de la comunidad científica mostró sus reticencias respecto a las revistas electrónicas, cuestionando la garantía de calidad y la validez científica de los trabajos publicados en ellas. Hoy, el elevadísimo número de revistas científicas electrónicas disponibles en la red, con características formales similares a las de sus homólogas impresas, que emplean el mecanismo de revisión por pares para el control y selección de sus contenidos, que se ajustan a normas y estándares internacionales de publicación, que cuentan con la colaboración de equipos editoriales y científicos de gran prestigio y en las que publican los llamados "líderes de opinión" en las diferentes materias, han acallado esas primeras reticencias procedentes de la propia comunidad científica.

Cada vez hay más revistas en formato exclusivamente electrónico, que en ocasiones conviven con la versión en papel, siendo ésta última opción minoritaria. Es el caso de la **Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral**, órgano de expresión de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral, que nace en el año 2009 y que, tal y como se afirma en su editorial de salida "a fin de que la revista logre la máxima difusión y llegue al mayor número de especialistas, la publicación cuenta con una edición impresa, en castellano, que será distribuida sólo entre los miembros de la SEIOMM y suscriptores, y una versión *on-line* bilingüe"<sup>3</sup>.

Teniendo en cuenta que la realización de búsquedas bibliográficas pasa hoy necesariamente por una consulta a través de Internet, la presencia en la red resulta absolutamente imprescindible para cualquier revista científica que tenga intención de llegar a sus lectores potenciales y que quiera sobrevivir a lo largo del tiempo. Pero no será suficiente sólo con estar presente en la red, sino que la revista tendrá que lograr visibilidad entre los cientos de miles de revistas médicas que se editan hoy en día, y para ello habrá de tener diferentes puertas de entrada a sus contenidos en Internet mediante su presencia en bases de datos, catálogos, índices y directorios, portales de revistas o buscadores especializados como *Google Scholar*.

Aunque es claro que los dos sistemas de edición y difusión de la información científica son perfectamente compatibles, el escenario de la publicación científica está a día de hoy en Internet y quizás no sea descabellado afirmar que la convivencia entre el formato papel y el electrónico tiene fecha de caducidad. Las revistas electrónicas no son ya el futuro sino un hecho, una realidad que se ha instalado de forma natural en los procesos de comunicación científica.

### Acceso abierto a las revistas científicas

El movimiento de acceso abierto a la literatura científica (*open access*) es aquel que aboga por un acceso libre a la producción científica sin restricciones económicas ni de *copyright*. Tal y como afirma Melero, es importante matizar aquí la diferencia entre "libre" (*free*) y "abierto" (*open*): el primero es sinónimo de gratuito, mientras que "abierto" incluye el acceso sin barreras económicas y reivindica los derechos del autor sobre sus artículos<sup>4</sup>. Para la implantación de este nuevo modelo de comunicación científica se han puesto en marcha dos tipos de estrategias: la publicación en revistas de acceso abierto (conocida como ruta dorada) y el depósito o autoarchivo en repositorios institucionales o temáticos (conocida como ruta verde). Los principales movimientos de adhesión a las iniciativas de acceso abierto a la ciencia quedaron reflejados en tres declaraciones muy conocidas: la Declaración de Budapest, firmada en febrero de 2002, y las posteriores Declaraciones de Bethesda y de Berlín firmadas en 2003<sup>5-7</sup>, a las que poco a poco se han ido sumando gran cantidad de universidades, instituciones de investigación e instituciones financiadoras de esa investigación. Uno de los impulsos más importantes tuvo lugar en el año 2008 cuando los *National Institutes of Health* (NIH) de los EE.UU., una de las mayores agencias financiadoras de la investigación del mundo, adoptó un mandato que obliga a todos los investigadores financiados por ellos a poner los artículos resultantes de esas investigaciones en un repositorio abierto tras un periodo de 6 meses. Para ello se creó el repositorio *PubMed Central* (<http://www.pubmedcentral.com>). El mismo ejemplo ha seguido el *Wellcome Trust* británico, con la puesta en marcha del *UK PubMed Central* (<http://ukpmc.ac.uk/>), otro gran repositorio de investigación biomédica financiada por esta institución. En nuestro país, el pasado mes de mayo se aprobó la Ley 14/2011 de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación que establece en su artículo 37 un mandato de autoarchivo en repositorios de los resultados de las investigaciones financiadas con fondos públicos en un plazo máximo de un año, a la vez que insta a los agentes públicos del Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Innovación a la creación de repositorios en los que alojar esta producción<sup>8</sup>.

El movimiento de acceso abierto a la investigación científica se está implantando con gran rapidez en el sistema de comunicación científica y lejos de ser una tendencia minoritaria cada vez son más los modelos de revistas de acceso abierto existentes en el mercado, desde las revistas *Open Access* puras, en las que el autor, o su institución, paga unas tasas (*fees*) por publicar en ellas y conserva los derechos de *copyright*; las revistas híbridas, de pago por suscripción pero con opción de publicar en *open access* (previo pago de tasas); o revistas de libre acceso (*free access*) que no son *open access* puras pero que se ofrecen gratuitamente en la Web, con o sin periodo de embargo, si bien la exclusividad de los derechos de *copyright* es de la editorial y no del autor. Es el caso de la **Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral**, disponible en la Web <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com> de forma gratuita. La mayoría de éstas últimas son incluidas en plataformas o portales de acceso abierto con financiación pública, como el caso de SciELO (<http://www.scielo.org>) o Redalyc (<http://www.redalyc.unam.mx>).

Cada vez son más las revistas científicas que se editan bajo alguna de las modalidades del acceso abierto. El Directorio de Revistas de Acceso Abierto mantenido por la Universidad de Lung, el DOAJ (<http://www.doaj.org>), tiene registrados en la actualidad (datos de octubre de 2011) 7.295 revistas científicas en acceso abierto, de las que casi 3.000 más se han añadido en el último año (entre noviembre de 2010 y noviembre de 2011). De la totalidad de revistas registradas, 472 pertenecen a la categoría de Medicina General y 182 son del área de Salud Pública, frente a las 3.303 revistas pertenecientes al área de Ciencias Sociales y Humanidades, es decir, un 45% frente al 8% que representan la Biomedicina. Parece claro que, por el momento, las revistas científicas que más se han acogido a este modelo de publicación en abierto han sido las del área de Humanidades, siendo las revistas biomédicas mucho más reticentes.

No obstante, cada vez son más las revistas del área biomédica que apuestan por una estrategia de aumento de su visibilidad y difusión empleando para ello la publicación en abierto. Aunque los estudios realizados hasta ahora sobre la relación entre el número de citas obtenidas por una revista y su publicación en abierto son contradictorios, si parece obvio que aquellos artículos que estén a disposición del público en general, sin coste alguno y desde el momento de su publicación, tendrán más posibilidades de ser citados que aquéllos que requieren tener una suscripción a la revista para acceder a ellos.

Es probable que la decisión del equipo editorial de la **Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral** de publicar sus contenidos de forma gratuita sin periodo de embargo (si bien no se puede considerar como *Open Access* en sentido estricto, puesto que los derechos de propiedad intelectual no están cedidos al autor) se traduzca, con el tiempo, en la llegada de mayor número de manuscritos a la editorial, aumento del número de citas que éstos reciben y que su accesibilidad la haga más atractiva para su público potencial. Ya hay muchas revistas que, publicadas bajo el modelo *Open Access*, tienen unos elevados estándares de calidad e incluso Factor de Impacto en las prestigiosas bases de datos del ISI, lo que demuestra que el modelo de acceso abierto a los contenidos tiene éxito y cuenta con el apoyo de autores e instituciones, aunque no podemos afirmar que esté consolidado ni podemos garantizar su sostenibilidad. Teniendo en cuenta el camino recorrido en estos años y la clara voluntad de los responsables de política científica por promover el acceso abierto a las investigaciones públicas, parece que el panorama futuro será la convivencia del modelo de revista tradicional de acceso por suscripción y el modelo de revista *Open Access*.

## Revistas 2.0

El traspaso al formato digital ha sido también factor decisivo y catalizador en el proceso de adopción por parte de las revistas científicas de algunas de las herramientas propias de la llamada Web 2.0 o Web Social, enmarcándose así dentro del movimiento que ha venido a llamarse Ciencia 2.0<sup>9</sup>. El concepto Web 2.0 abarca una serie de aplicaciones que proporcionan servicios interactivos que permiten a los usuarios producir y compartir información. Entre ellas hay que mencionar los *blogs* y las redes sociales, máximos exponentes de la Web 2.0, *Facebook* (<http://www.facebook.com>),

*Tuenti* (<http://www.tuenti.com>) o su versión más científica, tipo *Mendeley* (<http://www.mendeley.com>), son algunos ejemplos. También hay que incluir dentro de este grupo de herramientas 2.0 los servicios de *micro-blogging* como *Twitter* (<http://www.twitter.com>), las *wikis* o los canales de sindicación de contenidos tipo RSS. Los sitios de etiquetado social para guardar, clasificar y compartir los favoritos (*bookmarks*) como *Delicious* (<http://www.delicious.com/>) o *Sympy* (<http://www.simp.com>) y los gestores de referencias bibliográficas sociales tipo *Zotero* ([www.zotero.org/](http://www.zotero.org/)), *Connotea* ([www.connotea.org](http://www.connotea.org)) o *CiteUlike* (<http://www.citeulike.org>) que ofrecen las funcionalidades propias de un gestor de referencias unido a la posibilidad de compartir esa información con otros colegas a través de la Web<sup>10</sup> son otros ejemplos de éxito de herramientas de la Web 2.0 cada vez más utilizadas a nivel científico. Los espacios virtuales en los que almacenar y compartir contenidos diversos como fotografías (*Flickr*: [www.flickr.com](http://www.flickr.com)), presentaciones (*slideshare*: <http://www.slideshare.net>), vídeos (*Youtube*: <http://www.youtube.com>) son también herramientas 2.0. Todas son aplicaciones presentes en la red que permiten compartir información y recursos, y facilitan la participación del usuario.

Aunque son muchísimas las revistas que han emigrado del papel al formato digital, la mayoría de ellas son una mera copia de la versión impresa. No obstante, algunas han comenzado a explorar las nuevas posibilidades que ofrecen estas herramientas que utilizan la Web como plataforma. Hace ya unos años que las revistas científicas están apostando por superar y modificar el modelo de servicio tradicional caracterizado por el sentido unidireccional, donde el usuario es un mero lector de los contenidos publicados que consulta la revista de forma pasiva, para ofrecerles la posibilidad de participar, opinar y crear contenidos. Esto es posible gracias a la incorporación de estas herramientas de gestión de la información de corte social que permiten la generación compartida de conocimientos, la publicación de todo tipo de contenidos y su redifusión a escala universal. El uso por parte de las revistas científicas de estas herramientas tecnológicas para mejorar la comunicación entre científicos, autores y lectores, ha hecho surgir el concepto de revista científica 2.0, que puede definirse como "aquella que incorpora en su versión electrónica elementos tecnológicos originales de la Web 2.0 y, al mismo tiempo, mantiene una política que fomenta la participación e interacción entre lectores, autores y equipo editorial de forma abierta"<sup>11</sup>.

Es un hecho que algunas de las editoriales científicas más prestigiosas como *Nature*, *Science*, *JAMA*, *Lancet*, *Plos-One* o *British Medical Journal*, por citar algunos de los ejemplos más significativos, van de avanzada en este nuevo camino y están incorporando herramientas 2.0 en sus ediciones electrónicas.

Por ejemplo la capacidad de realizar comentarios o notas en los trabajos publicados (como el caso de las *Rapid Responses* del BMJ que han tenido una gran acogida por parte de los investigadores), la puesta en marcha y mantenimiento de *blogs* por parte de las revistas como una extensión de sus publicaciones y una forma de comunicación más ágil con sus lectores, la publicación de contenidos en formatos distintos al PDF/HTML, como los vídeos y/o *podcasts* (archivos sonoros), la interconexión con *software* de tipo social

como los gestores bibliográficos o los servicios de marcadores sociales, la instalación de canales RSS de sindicación de contenidos, o la presencia en redes sociales como *Facebook*, son algunas de las herramientas propias de esta nueva Web más utilizadas por parte de las revistas científicas. También las grandes plataformas de revistas científicas, tanto de origen privado (véase el caso de Elsevier o Springer) como de origen público (véase el caso del portal SciELO y Redalyc) ya se han unido a esta corriente 2.0, tratando con ello de multiplicar los canales de difusión y visualización de sus contenidos así como de reclutar y fidelizar nuevos lectores, especialmente a los más jóvenes.

Si bien la adopción de estas tecnologías por parte de las revistas biomédicas españolas está aun en una fase bastante embrionaria, y son muy pocas las revistas que han incorporado funcionalidades 2.0<sup>12</sup>, creemos que estas herramientas están llamadas a desempeñar un papel importante como canales de visualización y difusión de sus contenidos en el entorno científico y profesional, así como una nueva vía de comunicación con autores y lectores.

Torres Salinas ofrece claros ejemplos que pincelan la utilidad de estas herramientas, como la introducción de comentarios a los artículos publicados, que agiliza el debate científico y facilita el control del fraude, los sistemas de puntuación o votación como medio para destacar trabajos, la conexión con los llamados gestores bibliográficos sociales que permiten compartir y relacionar artículos con otros usuarios de intereses similares, las redes sociales generalistas como *Facebook* o *Twitter* que facilitan la difusión contenidos o el RSS que permite al lector el consumo eficaz de la revista<sup>13</sup>.

El pasado año se publicó un estudio sobre el uso de este tipo de herramientas por parte de investigadores británicos donde se constataba que tan sólo el 13% de los investigadores usan frecuentemente herramientas de la Web 2.0, el 45% ocasionalmente y el 39% nunca<sup>14</sup>. A pesar de ello creemos que la incorporación gradual a la edición científica de estas tecnologías participativas mejorará el proceso de comunicación y difusión de la investigación publicada en ellas, haciéndolas más atractivas a los usuarios más jóvenes, llegando a audiencias potenciales y público más diversificado, ofreciendo servicios de valor añadido a sus lectores y, en definitiva, haciendo de la revista científica un producto más dinámico y completo. Las revistas 2.0 son las revistas del futuro.

### Reflexiones finales

Al hilo de las consideraciones expuestas y sin olvidar el elevado grado de dificultad que comporta predecir qué va a ocurrir en el mundo de las revistas científicas, creemos que el panorama estará conformado por:

1. Revistas digitales con presencia en la red e incorporadas a grandes portales y directorios.
2. Cada vez más contenidos, cuando no la revista íntegra, serán ofrecidos de forma libre y gratuita, bien de forma inmediata o tras un periodo de embargo.
3. Habrán incorporado herramientas propias de la Web 2.0 que amplían sus servicios y las hacen más atractivas para sus lectores.

Parece claro que el núcleo central del sistema de comunicación científica continuará siendo la revista científica evaluada por pares, pero ofrecida a través de Internet, de forma abierta y con una gran participa-

ción por parte del usuario. Estos sistemas basados en la Web y en la Web 2.0 enriquecerán las revistas, y el proceso de comunicación formal se hará más universal y democrático. Será necesario estar atentos y mantener una actitud abierta por parte de las revistas; sólo así lograrán adaptarse y sobrevivir a los cambios.

### Bibliografía

1. Delgado López-Cózar E, Ruiz Pérez R, Jiménez-Contreras E. La edición de revistas científicas. Directrices, criterios y modelos de evaluación. FECYT: Madrid. 2006.
2. Freire J. Los retos y oportunidades de la Web 2.0 para las universidades. En: La gran guía de los blogs 2008. Rosa Jiménez Cano y Francisco Polo (eds). 2007. Colección Planta 29: 82-90.
3. Junta Directiva de la SEIOMM. Nuestra revista. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral 2009 1;1:5. Disponible en: [http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/numeros/1\\_1.pdf](http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/numeros/1_1.pdf) (Consultado el 20/10/2011).
4. Melero R. Significado del acceso abierto (open access) a las publicaciones científicas: definición, recursos copyright e impacto. EPI 2005;15(4): 255-266. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/1486> (Consultado el día 15 de octubre de 2011).
5. Budapest Open Access Initiative: <http://www.soros.org/openaccess/translations/spanish-translation> (Consultado el día 20 de noviembre de 2011).
6. Declaración de Bethesda sobre Publicación de Acceso Abierto, 2003. En línea: <http://www.earlham.edu/~peters/fos/bethesda.htm> (Consultado el día 20 de noviembre de 2011).
7. Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities. Munich: Max Planck Society, 2003. Disponible en: [http://www.zim.mpg.de/openaccess-berlin/berlin\\_declaration.pdf](http://www.zim.mpg.de/openaccess-berlin/berlin_declaration.pdf) (Consultado el día 20 de noviembre de 2011).
8. Ley 14/2011 de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación. Disponible en: [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2011-9617](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2011-9617) (Consultado el día 15 de octubre de 2011).
9. Cabezas Clavijo A, Torres Salinas D, Delgado-López-Cózar E. Ciencia 2.0: catálogo de herramientas e implicaciones para la actividad investigadora. El Profesional de la Información 2009;18:72-9.
10. Alonso-Arévalo, J. Gestores de Referencias Sociales. En: Universo Abierto: Blog de la Biblioteca de la Facultad de Traducción y Documentación de la Universidad de Salamanca. 2009. Disponible en: <http://www.universoabierto.com/2562/gestores-de-referencias-sociales/>. (Consultado el día 10 de octubre de 2011).
11. Torres Salinas D: ¿Qué es y cómo se edita una revista científica 2.0?. En: VIII Semana de la Ciencia. Las revistas científicas 2.0 ¿Existen?, Madrid, 11 de noviembre de 2008. Disponible en: [http://ec3.ugr.es/publicaciones/Torres-Salinas,\\_Daniel-Que\\_es\\_y\\_Como\\_se\\_edita\\_una\\_revista\\_cientifica.pdf](http://ec3.ugr.es/publicaciones/Torres-Salinas,_Daniel-Que_es_y_Como_se_edita_una_revista_cientifica.pdf). (Consultado el día 20 de octubre de 2011).
12. Bojo Canales, C., Novillo Ortiz, A., & Primo Peña, E. Las tecnologías 2.0 en las revistas de ciencias de la salud españolas, 2011. En: XIV Jornadas Nacionales de Información y Documentación en Ciencias de la Salud, Cádiz, 13-15 de Abril de 2011. [Conference Paper]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10760/15932>. (Consultado el día 20 de octubre de 2011).
13. Torres Salinas D. La edición de revistas científicas ante la encrucijada 2.0. Anuario Thinkepi 2009. Disponible en: <http://www.thinkepi.net/la-edicion-y-las-revistas-cientificas-ante-la-encrucijada-20> (Consultado el día 20 de octubre de 2011).
14. If You Build it, Will Come? How researchers perceive and use Web 2.0. Research Information Network. 2010. Disponible en: [www.rin.ac.uk/system/files/attachments/web\\_2\\_0\\_screen.pdf](http://www.rin.ac.uk/system/files/attachments/web_2_0_screen.pdf) (Consultado el día 20 de octubre de 2011).

# Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en una población que acude a un Centro de Salud de Tenerife, Islas Canarias

Higuera Linares TH<sup>1</sup>, Martel Martel A<sup>1</sup>, Valdés Bilbao MT<sup>1</sup>, Sosa Henríquez M<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Salud de Tejina - La Laguna - Tenerife

<sup>2</sup> Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis - Gran Canaria

Correspondencia: Tomás H. Higuera Linares - Centro de Salud de Tejina - La Laguna - Tenerife (España)

Correo electrónico: tomashigueraaslinares@hotmail.com

Fecha de recepción: 22/11/2011 / Fecha de aceptación: 24/11/2011

## Sr. Director:

Es bien conocida la existencia de hipovitaminosis D en la población, tanto en la general como en determinados grupos de pacientes<sup>1,2</sup>, siendo más importante en las personas de edad que viven institucionalizadas en centros de crónicos<sup>3</sup>.

Al ser Las Islas Canarias un archipiélago con un gran número de horas de sol y, por lo tanto, con una gran disponibilidad de lo que constituye la fuente natural de vitamina D, cabría esperarse una baja prevalencia de hipovitaminosis D en nuestra población; pero varios estudios realizados en nuestro medio han confirmado que las cifras de vitamina D son tan bajas como las existentes en otras localizaciones de España situadas más al Norte<sup>4,5</sup>. En este sentido, es muy llamativo el estudio realizado en alumnos de Medicina canarios, que al ser jóvenes, sanos y con los conocimientos necesarios sobre la fisiología de la Vitamina D, aún disponiendo de una gran número de horas de sol, presentaron una elevada prevalencia de hipovitaminosis D<sup>6</sup>.

Por ello, hemos realizado un estudio en un grupo de 163 personas pertenecientes al barrio de "Valle de Guerra" que dependen del Centro de Salud de Tejina, en La Laguna, Tenerife. Se trataba de pacientes a los que se les iba a realizar una analítica por alguna otra razón médica, sin existir ningún otro criterio ni de inclusión ni de exclusión. A todos los pacientes se les solicitó su autorización para añadir la determinación de 25-hidroxicolecalciferol (25-HCC), que fue el metabolito analizado por inmunoquimiluminiscencia. La extracción de sangre se realizó durante los meses de marzo a junio de 2011.

En la tabla 1 se muestran los datos obtenidos. El 62,3% de la población que participó en el estudio fueron mujeres. La edad media de los participantes globalmente fue de casi 52 años. Se observó que más de la mitad de los pacientes que participaron en el estudio (50,6%) tienen unos valores de 25-HCC inferiores a 30 ng/mL, siendo esta prevalencia mayor en las mujeres (54,5%) que en los hombres (44,3%).

Nuestro estudio pone de manifiesto la elevada prevalencia de hipovitaminosis D en un grupo de individuos sin seleccionar que simplemente acudieron al Centro de Salud para la realización de una analítica de control para otro proceso médico (hipercolesterolemia, diabetes mellitus, actividades preventivas de salud, etc.), y que bien podría ser representante del "mundo real" de los pacientes que acuden a un Centro de Salud. Esto coincide con lo observado en otros estudios, ya sean aleatorizados u observacionales<sup>1,3-9</sup>. Con ello pretendemos ratificar la "epidemia" que constituye la hipovitaminosis D, muy a menudo no diagnosticada.

## Bibliografía

1. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bodeker RH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006;17:1133-40.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
3. Shinchuk LM, Morse L, Huancahuari N, Arum S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D deficiency and osteoporosis in rehabilitation inpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:904-8.
4. Portela ML, Monico A, Barahona A, Dupraz H, Sol González-Chaves MM, Zeni SN. Comparative 25-OH-vitamin D level in institutionalized women older than 65 years from two cities in Spain and Argentina having a similar solar radiation index. *Nutrition* 2010;26:283-9.
5. Vaquero MP, Sánchez-Muñiz FJ, Carbajal A, García-Linares MC, García-Fernández MC, García-Arias MT. Mineral and vitamin status in elderly persons from Northwest Spain consuming an Atlantic variant of the Mediterranean diet. *Ann Nutr Metab* 2004;48:125-33.
6. Villarino Rodríguez A, García-Linares Mdel C, García-Arias MT, García-Fernández Mdel C. Anthropometric assessment and vitamin intake by a group of elderly institutionalized individuals in the province of Leon (Spain). *Nutr Hosp* 2002;17:290-5.
7. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jiménez JA, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing* 1989;18:392-7.
8. Aguado P, del Campo MT, Garcés MV, González-Casas ML, Bernad M, Gijón-Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000;11:739-44.
9. González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco M del V, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en estudiantes de medicina en Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinol Nutr* 2011;58:267-73.

Tabla 1. Resultados obtenidos

	Todos	Hombres	Mujeres
<b>Número (%)</b>	163 (100)	61 (37,5)	102 (62,5)
<b>Edad (años)</b>	51,8 ± 16,4	51,3 ± 15,5	52,1 ± 17
<b>25-HCC (ng/mL)</b>	31,3 ± 11,4	31,7 ± 8,8	31 ± 12,7
<b>25-HCC inferior a 30 ng/mL (%)</b>	50,6	44,3	54,5

# Normas de publicación: Información para los autores

## 1) Información general. Política editorial

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (Rev Osteoporos 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 las que consideran que pueden evaluar objetivamente el artículo. También podrán indicar aquellos revisores que no deseen que evalúen el manuscrito, debiendo justificar también este dato, si bien su manejo será absolutamente confidencial por parte del equipo directivo de la Revista.

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

## 2) Elaboración y envío de los manuscritos

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, disponibles en: <http://www.icmje.org>, y enviarse por correo electrónico a la dirección [revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com](mailto:revistadeosteoporosisymetabolismomineral@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, orde-

nándose 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>).

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

## 3. Normas específicas de cada sección

### 3.1. Originales

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

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

### 3.2. Notas clínicas

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

### 3.3. Cartas al Editor

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

### 3.4. Otras secciones

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

#### 3.4.1. Revisiones

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

#### 3.4.2. Editoriales

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

#### 3.4.3. Documentos especiales

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

## 4. Transmisión de los derechos de autor

### 4.1. Garantías del autor y responsabilidad

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

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

### 4.2. Cesión de derechos de explotación

El autor cede en exclusiva a la SEIOMM, con facultad de cesión a terceros, todos los derechos de explotación que derivan 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.



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

<b>Compañías</b>	<b>Producto</b>
Amgen/GSK	Prolia
FAES	Bondenza®
Ferrer	Adrovanse®
Italfarmaco	Natecal D®
Lilly	Forsteo®
MSD	Institutional
Novartis/Gebro	Aclasta®
Pfizer	Combriza®
Rovi	Osseor®
Servier	Protelos®