



Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com





Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

© Copyright 2026. SEIOMM y © ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.
Publicación trimestral con 4 números al año

Esta publicación se encuentra incluida en Scopus, Web of Science, Scielo, DOAJ, ERIHPLUS, Redalyc, IBECs, Embase, Open J-Gate, Free Medical Journals, Sociedad Americana de Investigación Científica (SIIC), Google Academic, Medes, ÄZ3, e-revist@s, WorldCat, Latindex, EBSCO, Medic Latina, Dialnet, Safetylit, Mosby's, Emcare, Academic Keys, CRUE, Hinari, REDIB, Emerging Sources Citation Index, British Library y ROAD.
Factor de impacto (JCR 2024): 0,5 / Q4

La *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* es una revista *open access*, lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario individual y sin fines comerciales. Los usuarios individuales están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI (Budapest Open Access Initiative) de *open access*.

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

ISSN (versión papel): 1889-836X. ISSN: (versión electrónica): 2173-2345
Depósito Legal: M-8158-2023

ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Orense, 11, 4.º - 28020 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: osteoporosis@grupoaran.com
www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com
www.grupoaran.com



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

DIRECTORAS

Dra. Arancha Rodríguez de Gortázar
(Co-directora)

Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. Madrid (España)

Correo electrónico: argortazar@ceu.es

Dra. Marta Martín Millán
(Co-directora)

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander (España)

Correo electrónico: marta.martinm@scsalud.es

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Rosa María Arboiro Pinel

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

Correo electrónico: RMArboiro@quironsalud.es

Dra. Teresita Bellido

Directora del Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas. Departamento de Medicina. División de Endocrinología y Metabolismo y Departamento de Ortopedia.

Investigadora en el Sistema de Atención Médica de Veteranos de Arkansas Central-John L. McClellan Memorial Hospital. Little Rock, Arkansas (Estados Unidos)

Correo electrónico: tmbellido@uams.edu

Dr. Enrique Casado Burgos

Servicio de Reumatología. Unidad de Metabolismo Óseo. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA). Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona (España)

Correo electrónico: ecasado@tauli.cat

Dr. Jesús Delgado Calle

Department of Physiology and Cell Biology. University of Arkansas for Medical Sciences. Little Rock, Arkansas (EE. UU.)

Correo electrónico: JDeldagocalle@uams.edu

Dr. Manuel Díaz Curiel

Ex-Director de la Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma Madrid. Consultor de Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Presidente Honorífico de la Fundación

Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) (España)

Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Dr. Adolfo Díez Pérez

Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM) y Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.

CIBER en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto Carlos III. Barcelona (España)

Correo electrónico: Adiez@parcdesalutmar.cat

Dr. Luis Fernández de Castro

Skeletal Disorders and Mineral Homeostasis Section. National Institutes of Dental and Craniofacial Research. Bethesda, Maryland (EE. UU.)

Correo electrónico: luis.fernandezdecastro@nih.gov

Dra. Laia Gifre Sala

Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona (España)

Correo electrónico: lgifre.germanstrias@gencat.cat

Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Correo electrónico: mjgtr@us.es

Dr. Oswaldo Daniel Messina

Jefe de Reumatología. Hospital Argerich de Buenos Aires (Argentina). Profesor Asociado de Reumatología y Director de la carrera de postgrado en Reumatología.

Universidad de Buenos Aires (Argentina). Director Médico de Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas de Buenos Aires (IRO SRL) (Argentina). Miembro del Board y del Comité de Asesores Científicos de la International Osteoporosis Foundation (IOF)

Correo electrónico: drosvaldodanielmessina@gmail.com

Dr. Manuel Naves Díaz

Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo óseo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo (España)

Correo electrónico: mnaves.huca@gmail.com

Dra. Lilian I. Plotkin

Departamento de Anatomía y Biología Celular y Centro de Indiana para la Salud Musculoesquelética. Facultad de Medicina. Universidad de Indiana. Indianápolis, Indiana (Estados Unidos)

Correo electrónico: lplotkin@iupui.edu

Dr. José A. Riancho Moral

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

Correo electrónico: rianchoj@unican.es

Dr. Manuel Sosa Henríquez

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Unidad Metabólica ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es



Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral



**JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL**

Presidenta

Cristina Carbonell Abella

Vicepresidenta

Laia Gifre Sala

Secretario

Íñigo Etxebarria Foronda

Tesorera

Àngels Martínez Ferrer

Vocales

Beatriz García Fontana
Jesús Mora Fernández

Sumario

Vol. 18 ■ Enero-Marzo ■ N.º 1

Editorial

Terapia secuencial y riesgo estratificado de fractura osteoporótica

J. L. Pérez Castrillón 1

Originales

Relación del hábito tabáquico con la prevalencia y progresión de la calcificación aórtica abdominal en hombres

S. Fernández Villabrille, C. Gómez Alonso, C. Palomo Antequera, M. Rodríguez García, T. Naves López, M. Llana Faedo, L. Naves Mendivil, J. Montero Muñoz, M. Naves Díaz 3

Diagnostic significance of persistent hypophosphatasemia in pediatric patients: retrospective analysis and neonatal screening insights

M. J. Muñoz Domene, A. Suárez Catalina, J. M. Gómez Vida, R. Pérez lañez, M. Muñoz Torres, C. García Fontana, B. García Fontana 12

Comparative effects of tizanidine, thiocolchicoside, and cyclobenzaprine on bone metabolism in ovariectomized rats

U. B. Ince, F. S. Kilimci, T. Esmerligil, S. N. Gursoy, B. Demirci, T. Dost 21

Artículo Especial

Las glándulas paratiroides: dos siglos de investigación al servicio de la clínica

M. Martín Millán 28

Nota Clínica

La cara oculta de la fractura de muñeca

A. M. Andrés Toribio, C. Cid-Bassaletti, R. Costa Segovia 37

Imagen de portada:

Control radiológico evolutivo tras tres meses de tratamiento: fractura de radio distal consolidada.

Andrés Toribio AM, Cid-Bassaletti C, Costa Segovia R. La cara oculta de la fractura de muñeca. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(1):37-44.

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00096

Terapia secuencial y riesgo estratificado de fractura osteoporótica

La osteoporosis es una enfermedad crónica definida por una disminución de la resistencia ósea que predispone a la presencia de fracturas. El riesgo de las mismas determina la indicación de tratamiento. Este riesgo no es constante sino que se modifica a lo largo de la vida del en función de comorbilidades asociadas, medidas no farmacológicas y farmacológicas que se vayan tomando (1).

El arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la enfermedad es amplio siendo su objetivo principal disminuir el número de fracturas con efectos adversos asumibles en función del beneficio obtenido. Por otra parte, los fármacos antiosteoporóticos tienen un tiempo de administración limitado por la indicación de las agencias reguladoras, por disminución de su eficacia o efectos adversos graves mientras que la duración de la enfermedad es prolongada. Además, la mayor parte de ellos, con excepción de los bifosfonatos, tienen efectos transitorios perdiéndose su beneficio al suspenderlos. Ello obliga a realizar una terapia secuencial (2) que consiste en el empleo, de forma sucesiva, de diferentes fármacos, para mantener la eficiencia de los mismos. La secuencia empleada viene determinada por el riesgo de fractura y la situación individual de cada paciente. Hay que tener en cuenta que el tratamiento de la osteoporosis es prolongado, que puede durar toda la vida del individuo, en función del riesgo de fractura (3).

Existen numerosos factores que determinan el riesgo de fractura pero para establecer los grupos de riesgo las distintas guías clínicas han usado la edad, fractura previa y densidad mineral ósea (DMO) (4,5). La edad es un factor clave ya que para valores similares de DMO el riesgo se incrementa con la edad modificándose la incidencia de los distintos tipos de fractura siendo la fractura de radio distal más prevalente en mujeres jóvenes mientras que la fractura vertebral y de cadera predomina en la población de mayor edad (6). Aunque un elevado porcentaje de fracturas ocurre en individuos con una DMO en el rango de osteopenia, la DMO, especialmente en cadera, es determinante del riesgo. Recientemente, fue confirmado por el estudio SABRE que incluyó datos de más de 50 ensayos clínicos con 50 000 fracturas (7). Probablemente, el factor de mayor peso es la fractura previa que incrementa el riesgo de nuevas fracturas, especialmente en los dos primeros años tras la fractura aunque el riesgo persiste a lo largo de toda la vida del paciente (3,5). Un estudio realizado en nuestra área de salud que incluía 276 mujeres postmenopáusicas seguidas durante 8 años, empleando *machine learning* para su análisis, ha mostrado que la fractura previa es la variable con mayor peso en el riesgo de fractura, datos validados con una cohorte de población general (8).

A partir de estos factores la SEIOMM estableció tres tipos de riesgo, moderado, alto o muy alto (4). La posición de la ASBMR-BHOF es similar teniendo en cuenta la existencia o no de fracturas, el tiempo transcurrido y la localización de las mismas (5).

En paciente con riesgo moderado se recomienda como terapia inicial un SERM pero la edad modificará el riesgo por lo que deberá continuarse con un fármaco que reduzca el riesgo de fractura de cadera, bifosfonatos o denosumab (1). Las pacientes de alto riesgo modificarán su terapia inicial en función de tres situaciones: intolerancia a bifosfonatos orales, tiempo durante el que han recibido la terapia y fracaso terapéutico (9). En la primera situación continuaríamos con un antiresortivo parenteral, zoledronato o denosumab, consiguiéndose un descenso del remodelado óseo e incremento la DMO. Los bifosfonatos muestran una mayor eficiencia en los primeros 5 años, pasado este tiempo mantienen la masa ósea pero no la incrementan aunque probablemente se mantenga su eficacia antifracturaria hasta los 10 años (10). El zoledronato parenteral mantiene este beneficio empleando durante 6 años mientras que denosumab incrementa la masa ósea de forma continua aunque pasados 10 años no tenemos datos sobre fracturas y seguridad (2). Es importante tener en cuenta el valor basal de T-score en cadera para decidir el fármaco a utilizar ya que la posibilidad de conseguir un T-score > -2,5 varía en función del elegido. En este grupo la presencia de fracaso terapéutico lo transforma en muy alto riesgo debiéndose tratar como tal.

Una situación especial de terapia secuencial es la que sucede tras la retirada de denosumab para evitar la aparición de fracturas múltiples. Debería emplearse un bifosfonatos, oral para tiempos de administración inferior a 2 años y medio (11) o intravenoso, zoledronato, para periodos más prolongados (12). Estudios en vida real han mostrado el beneficio de zoledronato para evitar fracturas múltiples. No debe emplearse un anabólico porque incrementaría el remodelado ocasionando un mayor riesgo de fracturas múltiples.

Los pacientes de muy alto riesgo requieren terapia secuencial de inicio, anabólico o dual (teriparatida, abaloparatida o romosozumab) seguido de un antiresortivo. En los pacientes "naive" se observa un claro beneficio al compararlo con la monoterapia mientras que las pacientes que han recibido antiresortivos previos la respuesta densitométrica está parcialmente borrada aunque no se modifica la eficacia antifracturaria (13,14). De los anabólicos disponibles únicamente el romosozumab es posible emplearlo en un nuevo ciclo mientras que no lo podemos hacer con teriparatida o abaloparatida. Con cualquier tipo de terapia secuencial que se utilice, independientemente del riesgo de la paciente, el fármaco final del proceso es un bifosfonato (10).

Como conclusión podemos afirmar que la terapia secuencial es eficaz en reducir la fractura osteoporótica debiendo individualizar el esquema terapéutico en función del riesgo de fractura, comorbilidad y situación clínica de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shan Hoong CW, Saul D, Khosla S, Sfeir JG. Advances in the management of osteoporosis. *BMJ* 2025;390:e081250. DOI: 10.1136/bmj-2024-081250
2. Cosman F, Langdahl B, Leder BZ. Treatment Sequence for Osteoporosis. *Endocr Pract* 2024;30:490-6. DOI: 10.1016/j.eprac.2024.01.014
3. McClung MR. Sequential and Long-term Therapy for Osteoporosis. *Cur Osteoporos Rep* 2025;23:15. DOI: 10.1007/s11914-025-00909-2
4. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL. Executive summary clinicalpractice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2022;14:13-33. DOI: 10.4321/S1889-836X2022000100003
5. Cosman F, Lewiecki EM, Eastell R, Ebeling PR, Jan De Beur S, Langdahl B, et al. Goal-directed osteoporosis treatment:ASBMR/BHOF task force position statement 2024. *J Bone Miner Res* 2024;39:1393-405. DOI: 10.1093/jbmr/zjae119
6. Geusens P, van den Bergh J, Roux C, Chapurlat R, Center J, Bliuc D, et al. The Fracture Phenotypes in Women and Men of 50 Years and Older with a Recent Clinical Fracture. *Curr Osteoporos Rep* 2024;22(6):611-20. DOI: 10.1007/s11914-024-00885-z
7. Schini T, Lui LY, Vilaca T, Ewing SK, Thompson A, Bauer DC, et al. The relationship between baseline bone mineral density and fracture incidence in the placebo groups of randomized controlled trials using individual patient data from the FNIH-ASBMR-SABRE project. *J Bone Miner Res* 2025;40:307-14. DOI: 10.1093/jbmr/zjae201
8. Mateo J, Usategui-Martín R, Torres AM, Campillo-Sánchez F, Ruiz de Temiño Á, Gil J, et al. Improving prediction of fragility fractures in postmenopausal women using random forest. *Comp Biol Med* 2025;196:110666. DOI: 10.1016/j.combiomed.2025.110666
9. Diaz-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23(12):2769-74. DOI: 10.1007/s00198-012-2093-8
10. Papapoulos S, Makras P. Bisphosphonates in the Management of Patients with Postmenopausal Osteoporosis; Back to the Future. *Pharmaceuticals* 2025;18:1068. DOI: 10.3390/ph18071068
11. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23:317-26. DOI: 10.1007/s00198-011-1780-1
12. Kumar S, Wang M, Kim AS, Center JR, McDonald MM, Girgis CM. Denosumab discontinuation in the clinic: implications of rebound bone turnover and emerging strategies to prevent bone loss and fracture. *J Bone Miner Res* 2025;40:1017-34. DOI: 10.1093/jbmr/zjaf037
13. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, et al. Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: The Vero trial. *J Bone Miner Res* 2018;33:783-94. DOI: 10.1002/jbmr.3384
14. Han YX, Ma YY, Wu HX, Iqbal J, Cai JM, Li L, et al. Safety and efficacy of sequential treatments for postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis randomised controlled trials. *EclinicalMedicine* 2024;68:102425. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102425

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: el autor declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

José Luis Pérez Castrillón

Hospital Universitario Río Hortega. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.000108

Original

Relación del hábito tabáquico con la prevalencia y progresión de la calcificación aórtica abdominal en hombres

Sara Fernández Villabrille^{1,5}, Carlos Gómez Alonso^{1,5}, Carmen Palomo Antequera^{2,5}, Minerva Rodríguez García^{3,5}, Teresa Naves López¹, Mónica Llana Faedo¹, Laura Naves Mendivil¹, Javier Montero Muñoz^{4,5}, Manuel Naves Díaz^{1,5}

¹Unidad de Metabolismo Óseo. Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ²Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ³Área Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ⁴Servicio de Geriátrica. Hospital Monte Naranco. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ⁵RICORS2040-RENAL (RD24/0004/006)

Resumen

Introducción y objetivo: la calcificación aórtica abdominal (CAA) suele preceder al desarrollo de calcificación de la arteria coronaria, contribuye a rigidez arterial y predice eventos cardiovasculares y mortalidad. El objetivo del trabajo fue valorar la asociación entre el hábito tabáquico y la presencia y progresión de CAA en población masculina.

Material y métodos: se seleccionaron 306 hombres > 50 años que realizaron un estudio radiológico dorsolumbar, repetido 4 años después, para determinar la presencia y progresión de CAA. Se recogieron entre otros, edad, índice de masa corporal (IMC), diabetes y hábito tabáquico: edad de inicio, cigarrillos/día fumados y años de duración.

Resultados: los fumadores y exfumadores tuvieron mayor prevalencia de CAA (52,7 % y 52,6 %) que los no fumadores (25 %), siendo de mayor edad los exfumadores. Ajustado por edad e IMC, ser fumador se asoció con prevalencia de CAA (odds ratio [OR] = 3,95; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %], 2,00-7,82). Similar asociación se encontró en exfumadores (OR = 2,93; IC 95 %: 1,56-5,51). Diez años de envejecimiento se asociaron con CAA (OR = 1,64; IC 95 %: 1,35-1,93), riesgo 4,6 y 3 veces inferior al de ser fumador o exfumador. Tras 4 años de seguimiento, ser fumador y exfumador se asoció con progresión de CAA (OR = 2,57; IC 95 %, 1,08-6,14) y (OR = 2,34; IC 95 %, 1,07-5,13) respectivamente. El alto consumo tabáquico y tiempo de consumo modificaron estos resultados hacia un riesgo mayor.

Conclusiones: el hábito tabáquico se relacionó con una mayor prevalencia y progresión de CAA. En conclusión, el hábito tabáquico se asoció con mayor riesgo de CAA que el propio envejecimiento.

Palabras clave:
Calcificación
aórtica. Fumador.
Exfumador.
Envejecimiento.

Recibido: 07/08/2025 • Aceptado: 21/11/2025

Financiación: este artículo original ha sido financiado con una beca FEIOMM de movilidad 2024 a nombre de Sara Fernández Villabrille.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Fernández Villabrille S, Gómez Alonso C, Palomo Antequera C, Rodríguez García M, Naves López T, Llana Faedo M, Naves Mendivil L, Montero Muñoz J, Naves Díaz M. Relación del hábito tabáquico con la prevalencia y progresión de la calcificación aórtica abdominal en hombres. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(1):3-11

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00090

Correspondencia:

Manuel Naves Díaz. Unidad de Metabolismo Óseo. Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Avenida de Roma, s/n. 33011 Oviedo
e-mail: mnaves.huca@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) han sido la principal causa de muerte desde comienzos del siglo XX, constituyendo una carga significativa para los sistemas de salud (1). Dentro de las diversas afecciones cardiovasculares, la aterosclerosis ha sido tradicionalmente la principal causa de estas enfermedades. Es fundamental identificar de forma temprana a las personas con alto riesgo de desarrollar aterosclerosis para prevenir la progresión de la enfermedad (2). La calcificación de la aorta abdominal (CAA) se considera un indicador clave de aterosclerosis y un predictor independiente de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (3). Estudios previos indican que una CAA severa está asociada con un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, reflejando un deterioro en la salud cardiovascular (4).

Los estudios epidemiológicos indican que la enfermedad cardiovascular es un proceso común asociado al envejecimiento, factor de riesgo que no se puede modificar (5,6). No obstante, existen numerosos factores de riesgo modificables que pueden acelerar el envejecimiento fisiológico, contribuyendo al desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Entre ellos, el tabaquismo es uno de los más reconocidos como causante de aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares, representando un problema significativo para la salud pública (7,8). A nivel mundial, aproximadamente el 11 % de las muertes por enfermedad cardiovascular están relacionadas con la exposición al tabaco (9). Aunque varios estudios han explorado la relación entre el envejecimiento o el tabaquismo y los eventos ateroscleróticos, la evidencia acerca de cómo interactúan la edad y el consumo de tabaco en la calcificación de la aorta es aún escasa (10). Profundizar en este aspecto podría ofrecer nuevas perspectivas sobre el desarrollo de la aterosclerosis y ayudar a identificar a quienes podrían beneficiarse más de programas para dejar de fumar.

En este estudio se planteó la hipótesis de que la relación entre la edad y la calcificación aórtica podría estar muy influenciada por la exposición al tabaco en una muestra representativa de la población de hombres mayores de 50 años. Por tanto, el objetivo del trabajo fue valorar el efecto del hábito tabáquico sobre la prevalencia y progresión de CAA en una población no seleccionada de hombres mayores de 50 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se basó en datos obtenidos de un subestudio del proyecto multicéntrico European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS), cuyo objetivo era evaluar la prevalencia de fracturas vertebrales (11). La Unidad

de Metabolismo Óseo de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna del Hospital Universitario Central de Asturias seleccionó de manera aleatoria una cohorte de 306 hombres mayores de 50 años. Los participantes completaron un cuestionario que abarcaba diversos factores de riesgo asociados con la osteoporosis, entre los que se incluía la diabetes y el hábito tabáquico, especificando la edad de inicio, el número de cigarrillos fumados por día y la duración del hábito. Se consideró exfumador a los que llevaban 1 año sin fumar. Además, se realizaron dos radiografías laterales dorsolumbares a los participantes para evaluar la presencia de fracturas vertebrales, así como, de calcificaciones aórticas. También se tomaron mediciones antropométricas como la altura y el peso para calcular el índice de masa corporal (IMC). Todos los participantes tenían suficiente capacidad ambulatoria, como para subir dos pisos sin necesidad de ascensor, y el 99 % vivía en su propio hogar.

A los 4 años, se invitó a los participantes a repetir el estudio, incluyendo nuevas pruebas radiográficas, mediciones antropométricas y un segundo cuestionario sobre factores de riesgo relacionados con la presencia de osteoporosis, excluyéndose del análisis a todos los sujetos que estuvieran en tratamiento para esta última. En esta segunda fase participaron 148 hombres.

La selección aleatoria de la población general por grupos etarios con 50 individuos por grupo: 50-54; 55-59; 60-64; 65-69; 70-74 y > 75 años no tuvo en cuenta criterios de inclusión o exclusión. A pesar de no tener en cuenta en el reclutamiento la función renal de los sujetos, en el seguimiento de la cohorte se encontró que solo el 9 % tenía filtrado glomerular estimado > 90 ml/min/1,73 m², la mayoría tenía un filtrado glomerular estimado que se correspondía a estadio 2 (59,6 %), seguido del 26,3 % en estadio 3a y 5,1 % en estadio 3b. Estas cifras son concordantes con un daño renal propio de un envejecimiento poblacional en una cohorte con una edad media de 68 años. Tampoco se recogió la ingesta de hipolipemiantes ni la presencia de eventos cardiovasculares, analizando únicamente como factores de riesgo cardiovascular la presencia de diabetes.

EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA Y PROGRESIÓN DE LA CALCIFICACIÓN VASCULAR

La CAA fue evaluada en las radiografías realizadas por dos investigadores independientes, de forma ciega tanto para la CAA como para el hábito tabáquico, quienes la clasificaron en tres grados:

- Grado 0: ausente.
- Grado 1: leve-moderada.
- Grado 2: severa.

Se consideraron calcificaciones leve-moderadas aquellas que presentaban calcificaciones aisladas puntiformes, una calcificación lineal visible en menos de dos cuerpos vertebrales o una placa calcificada densa. La calcificación severa se definió como la presencia de una calcificación lineal visible a lo largo de al menos dos cuerpos vertebrales y/o la aparición de dos o más placas densas calcificadas. El grado de concordancia entre los observadores para el análisis radiográfico de las CAA fue excelente, alcanzando un 92 % para la concordancia intraobservador y un 90 % para la interobservador, con un coeficiente Kappa de 0,78 y 0,73 respectivamente, lo que indica una alta reproducibilidad de los resultados (12).

La progresión de la CAA se evaluó comparando las radiografías iniciales con las realizadas a los 4 años. Se consideró progresión cuando se observó un aumento en la magnitud de la calcificación aórtica inicial o la aparición de nuevas calcificaciones.

Todos los estudios realizados siguieron los principios enunciados en la declaración de Helsinki y fueron formalmente aprobados por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) del Principado de Asturias.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando la versión 25.0 de SPSS para Windows. Las variables cuantitativas se evaluaron mediante las pruebas t de Student y U de Mann-Whitney según siguiesen distribución normal o no normal respectivamente. Las variables cualitativas se analizaron utilizando la prueba chi-cuadrado.

Se realizó análisis multivariante utilizando regresión logística, ajustando por edad e IMC, del hábito tabáquico con presencia y con progresión de CAA.

RESULTADOS

A nivel basal, el 30,1 % de los sujetos del estudio eran fumadores, 43,8 % exfumadores y 26,1 % no fumadores. No se observaron diferencias significativas en el valor de IMC y diabetes entre estos tres grupos seleccionados, pero sí en la edad, siendo el grupo de fumadores actuales el de menor edad ($63,9 \pm 8,2$ años), seguido por los no fumadores ($64,3 \pm 9,4$ años), y finalmente por los exfumadores que presentaron significativamente la edad más avanzada ($67,8 \pm 8,8$ años, $p < 0,05$ respecto a los otros dos grupos por separado) (Tabla I). No se encontraron diferencias en la edad de inicio del hábito tabáquico entre fumadores y exfumadores, que rondó los 17 años en ambos casos, ni en la cantidad de cigarrillos fumados, alrededor de una cajetilla diaria en ambos grupos. Al considerar conjuntamente a fumadores y exfumadores, resulta relevante destacar que el 75 % de los individuos que consumían más de 40 cigarrillos al día comenzaron a fumar de forma precoz, antes de los 15 años. Además, entre aquellos que fumaban entre 21 y 40 cigarrillos diarios, casi la mitad inició el hábito tabáquico entre los 15 y 19 años de edad.

En relación con la duración del hábito tabáquico, se observó que el número de años fumando fue significativamente mayor en el grupo de fumadores actuales, con una media de $46,0 \pm 9,9$ años, en comparación con los $36,5 \pm 12,8$ años registrados en el grupo de exfumadores ($p = 0,007$) (Tabla I). Los fumadores y exfumadores tuvieron mayor prevalencia de CAA (52,7 % y 52,6 %) que los no fumadores (25 %, $p < 0,001$) (Fig. 1). La progresión de CAA fue también significativamente superior en los grupos de fumadores y exfumadores (61,0 % y 58,7 %) respecto a los no fumadores (37,8 %, $p = 0,032$) (Fig. 1).

También se observaron diferencias en la prevalencia de CAA según el grado de afectación clínica leve-moderada o severa entre los diferentes grupos de hábito tabáquico. La prevalencia de CAA leve-moderada

Tabla I. Variables demográficas y de hábito tabáquico

Variables	Fumador actual (n = 92)	Exfumador (n = 134)	No fumador (n = 80)
Edad (años)	$62,9 \pm 8,2$	$67,8 \pm 8,8^{ab}$	$64,3 \pm 9,4$
IMC (kg/m ²)	$26,8 \pm 3,6$	$27,0 \pm 3,0$	$27,3 \pm 3,5$
Diabetes, n (%)	6 (6,5 %)	16 (11,9 %)	5 (6,2 %)
Inicio hábito (años)	$16,7 \pm 5,9$	$17,4 \pm 5,7$	-
Fin hábito (años)	-	$54,1 \pm 12,0$	-
Tiempo fumando (años)	$46,0 \pm 9,9^a$	$36,5 \pm 12,8$	-
Número cigarrillos/día	$19,0 \pm 12,8$	$22,0 \pm 14,3$	-

^ap < 0,05 respecto a no fumador; ^bp < 0,05 respecto a fumador actual.

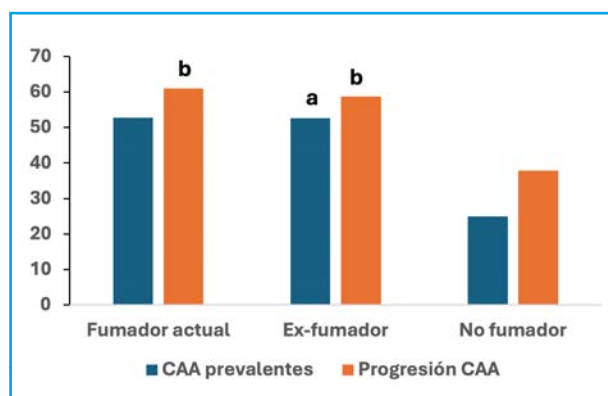


Figura 1. Proporción de hombres con CAA prevalentes y con progresión de CAA en función del hábito tabáquico. ^a $p < 0,01$, ^b $p < 0,05$ respecto a no fumador.

y exfumadores (25,6 %) respecto a los no fumadores (17,5 %, $p = 0,012$ y $p = 0,020$, respectivamente). Estas diferencias se agudizaron en la CAA severa, cuya prevalencia fue considerablemente superior en fumadores (24,2 %) y exfumadores (27,1 %) en comparación con los no fumadores (7,5 %, $p = 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente). Al analizar la asociación del hábito tabáquico sobre la prevalencia de CAA tras ajustar por variables como edad e IMC, se observó que ser fumador se asociaba significativamente con la prevalencia de CAA (odds ratio [OR] = 3,95, intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %]: 2,00-7,82), asociación también encontrada en el grupo de los exfumadores (OR = 2,93; IC 95 %: 1,56-5,51). Además, el incremento de 10 años en la edad se asoció con un aumento del 64 % en la prevalencia de CAA (OR = 1,64; IC 95 %: 1,35-1,93), lo que representa una magnitud de asociación aproximadamente 4,6 veces menor que la observada en fumadores y 3 veces menor que en exfumadores. La inclusión en el modelo multivariante de la diabetes no modificó los resultados obtenidos.

El consumo acumulado de tabaco o índice tabáquico en paquetes-año y su asociación con la prevalencia y progresión de CAA se muestra en la tabla II. Respecto a los no fumadores, el consumo acumulado de tabaco, dividiéndolo en terciles, se asoció con prevalencia de CAA, siendo el tercer tercil 3 (> 45,46 paquetes-año) el que mostró una mayor asociación (OR = 7,73; IC95 %: 3,65-16,38). Tanto el tercil 2 (26,58-45,46 paquetes-año) como el tercil 1 (< 26,58 paquetes-año) también se asociaron con CAA (OR = 2,44; IC95 %: 1,19-5,01 y OR = 2,73; IC95 %: 1,33-5,61, respectivamente).

Con el objetivo de tener otra perspectiva del consumo total de tabaco se dicotomizó en el número de cigarrillos/día y en la duración en tiempo del consumo. Es interesante destacar el efecto que tiene el número de cigarrillos fumados al día en la prevalencia de CAA (Tabla III). Utilizando como referencia la condición de ser no fumador, el análisis de regresión logística ajustado por edad e IMC mostró que fumar más de 40 cigarrillos al día se asoció con un OR de CAA de 12 (OR = 11,95; IC 95 %: 2,78-51,29). En menor grado, pero también de forma estadísticamente significativa, ser fumador de 20-39 cigarrillos al día se asoció con algo más de 4 veces de CAA (OR = 4,43; IC 95 %: 1,97-9,94), valor similar a fumar entre 11-20 cigarrillos al día que se asoció con casi 4 veces de incremento de CAA (OR = 3,72; IC 95 %: 1,89-7,32). Además, cabe destacar que incluso ser fumador de 10 cigarrillos o menos al día se asoció significativamente con un aumento de la CAA (OR = 2,62; IC 95 %: 1,23-5,59).

La duración del hábito tabáquico también tuvo un impacto importante en el riesgo de CAA (Tabla III). Utilizando como referencia el grupo de no fumadores, el análisis de regresión logística ajustado por edad e IMC mostró que los fumadores actuales, con una media de 46 años de consumo, mostraron un riesgo casi 4 veces mayor de CAA (OR = 3,88; IC 95 %: 1,96-7,64). El grupo de los exfumadores con más de 40 años de consumo mostraron un riesgo similar de CAA (OR = 4,14; IC 95 %: 1,90-9,03), mientras que los exfumadores con

Tabla II. Asociación del consumo acumulado de tabaco en paquetes-año con la prevalencia de CAA en fumadores y exfumadores

	Covariable (paquetes-año)	Número	OR (IC 95 %)
Prevalencia de CAA	Tercil 3 (< 25,58)	71	7,73 (3,65-16,38)
	Tercil 2 (26,58-45,46)	70	2,44 (1,19-5,01)
	Tercil 1 (> 45,46)	69	2,73 (1,33-5,61)
	No fumador	80	Referencia
Progresión de CAA	Tercil 3 (< 25,58)	31	3,51 (1,33-9,28)
	Tercil 2 (26,58-45,46)	31	2,69 (1,04-6,95)
	Tercil 1 (> 45,46)	31	1,61 (0,65-3,99)
	No fumador	45	Referencia

El valor de referencia 1 se refiere a los no fumadores. En cursiva se representan las asociaciones encontradas de forma estadísticamente significativas.

un tiempo de consumo de 20-39 años presentaron un riesgo casi 3 veces superior de CAA (OR = 2,69; IC 95 %: 1,29-5,57). Sin embargo, ser exfumador de menos de 20 años de duración del hábito tabáquico no se asoció significativamente con un mayor riesgo de CAA (OR = 1,59; IC 95 %: 0,43-5,94) (Tabla III). Merece la pena destacar además que solo el 8,3 % de los exfumadores de menos de 20 años de consumo fumaban más de 20 cigarrillos al día, porcentaje más de 3 veces inferior respecto a los que fueron fumadores por un período superior a 20 años.

Dada la corta duración del seguimiento de la cohorte, de solo 4 años, podría pensarse en una baja probabilidad de observar algún tipo de asociación entre los que fumaron alguna vez, con la progresión de CAA. No obstante, al analizar el efecto del hábito tabáquico sobre la progresión de CAA se observó que tanto

ser fumador como exfumador se asoció con mayor progresión de CAA (OR = 2,57; IC 95 %: 1,08-6,14 y OR = 2,34; IC 95 %: 1,07-5,13 respectivamente), independientemente de la edad e IMC.

El consumo total de tabaco en paquetes-año mostró que los dos terciles más altos se asociaron con mayor progresión de CAA [(OR = 3,51; IC95 %: 1,33-9,28) para el tercil 3 y (OR = 2,69; IC95 %: 1,04-3,99) para el tercil 2] (Tabla II). La cantidad de cigarrillos fumados también se asoció con la progresión de la CAA. Fumar más de 20 cigarrillos diarios se asoció con un aumento significativo del riesgo en la progresión de CAA (OR = 3,51; IC 95 %, 1,49 a 8,00), aumento similar al observado entre los fumadores de 11-20 cigarrillos al día (OR = 3,09; IC 95 %, 1,08 a 8,81). Por el contrario, fumar 10 cigarrillos o menos diarios no se asoció con un aumento en el riesgo de progresión de CAA (Tabla IV).

Tabla III. Asociación de la estratificación del número de cigarrillos consumidos al día y del número de años con el hábito tabáquico con la prevalencia de CAA en fumadores y exfumadores

Covariable (cigarrillos/día como fumador)	Número	OR (IC 95 %)
> 40 cigarrillos/día	12	11,95 (2,78-51,29)
21-40 cigarrillos/día	46	4,43 (1,97-9,94)
11-20 cigarrillos/día	94	3,72 (1,89-7,32)
≤ 10 cigarrillos/día	58	2,62 (1,23-5,59)
No fumador	80	Referencia
Covariable (número años como fumador)	Número	OR (IC 95 %)
Fumador actual (> 46 años fumando)	91	3,88 (1,96-7,64)
Exfumador con ≥ 40 años fumando	56	4,14 (1,90-9,03)
Exfumador con 20-39 años fumando	62	2,69 (1,29-5,57)
Exfumador con < 20 años fumando	13	1,59 (0,43-5,94)
No fumador	80	Referencia

El valor de referencia 1 se refiere a los no fumadores. En cursiva se representan las asociaciones encontradas de forma estadísticamente significativas.

Tabla IV. Asociación de la estratificación del número de cigarrillos consumidos al día y del número de años del hábito tabáquico con la progresión de CAA en fumadores y exfumadores

Covariable (cigarrillos/día como fumador)	Número	OR (IC 95 %)
> 20 cigarrillos/día	23	3,09 (1,08-8,81)
11-20 cigarrillos/día	47	3,51 (1,49-8,30)
≤ 10 cigarrillos/día	27	0,97 (0,36-2,60)
No fumador	45	Referencia
Covariable (número años como fumador)	Número	OR (IC 95 %)
Fumador actual (> 46 años fumando)	41	2,57 (1,08-6,14)
Exfumador con ≥ 40 años fumando	17	3,95 (1,18-13,19)
Exfumador con 20-39 años fumando	37	1,65 (0,36-7,46)
Exfumador con < 20 años fumando	8	1,94 (0,80-4,69)
No fumador	45	Referencia

El valor de referencia 1 se refiere a los no fumadores. En cursiva se representan las asociaciones encontradas de forma estadísticamente significativas.

El número de años de duración del hábito tabáquico también se asoció con la progresión de CAA. Así, tanto los fumadores actuales con más de 40 años como los exfumadores con los mismos años de consumo presentaron mayor riesgo de progresión de CAA (OR = 2,57; IC 95 %: 1,08-6,14 y OR = 3,95; IC 95 %: 1,18-13,19 respectivamente). Sin embargo, si bien en exfumadores de menos de 40 años de consumo hubo un aumento de la progresión de CAA, esta asociación no fue estadísticamente significativa (Tabla IV), posiblemente en parte debido al menor número de participantes en el estudio de seguimiento.

DISCUSIÓN

Los resultados de la cohorte de hombres mayores de 50 años, empleada en el presente estudio, mostraron que ser fumador y exfumador se asoció con un riesgo aproximadamente 4 y 3 veces mayor, respectivamente, de prevalencia de CAA respecto a los no fumadores. Además, a pesar de realizar un seguimiento relativamente corto, de 4 años, se observó que tanto los fumadores como los exfumadores presentaron un riesgo de progresión de CAA aproximadamente dos veces superior que los no fumadores. Asimismo, el consumo acumulado en paquetes-año, la cantidad de cigarrillos fumados al día, así como el tiempo de exposición al hábito tabáquico, fueron determinantes en el aumento de la prevalencia y progresión de la CAA.

En la literatura, existen disponibles otros estudios que han observado asociaciones similares a las de este trabajo, si bien la mayoría de estos estudiaron la prevalencia, siendo muy escasos los que analizaron la asociación con la progresión de CAA en el tiempo. En este sentido, un estudio de prevalencia de CAA en población de 40-79 años en Japón mostró que ser fumador activo se asociaba con un OR de CAA de 4,29, prácticamente igual al observado en el presente estudio (OR = 3,95) pero utilizando para evaluar la CAA la tomografía computarizada en lugar de la radiografía simple. Resultados muy similares se observaron en el grupo de los exfumadores de dicho estudio, donde el OR fue de 2,55 (13), de nuevo valor muy cercano al 2,93 observado en nuestro trabajo. Otro estudio en población surcoreana de 40-81 años mostró también una asociación entre la condición fumador actual con un mayor riesgo de prevalencia de CAA (OR = 5,05), valor superior al hallado en nuestro estudio utilizando también tomografía computarizada. Sin embargo, esta asociación fue ligeramente más baja en el caso de los exfumadores (OR = 2,10) (14).

En cuanto a la progresión de la CAA, los resultados obtenidos en nuestro estudio fueron análogos a los observados en el único estudio prospectivo a 5 años entre hábito tabáquico y CAA disponible en la literatura a

fecha de escritura de este artículo. El estudio llevado a cabo en población japonesa entre 40-79 años, usando tomografía computarizada, observó que ser fumador se asociaba con un riesgo de progresión de CAA de 2,47 veces (15), cifra casi idéntica a la observada en nuestro estudio (OR = 2,57) con un seguimiento de solo 4 años. El consumo elevado de tabaco ha demostrado ser otro factor de riesgo que se asocia fuertemente con la CAA. El consumo acumulado más elevado recogido como paquetes-año (tercil 3) se asoció con una mayor prevalencia de CAA. Estos resultados están en consonancia con los observados por otros autores utilizando tomografía computarizada, pero con un OR (3,90) la mitad del nuestro. Probablemente una población más joven a la nuestra (40-79 años), distinta raza y que solo tuvieron en cuenta a los fumadores actuales pudiesen explicar las diferencias encontradas, ya que cabría esperar que la tomografía computarizada tendría una mayor sensibilidad que la radiografía simple y los puntos de corte de los terciles fueron muy parejos (13). Es interesante destacar también que en nuestro estudio el consumo acumulado en los terciles superiores (terciles 2 y 3) se asociaron con la progresión de CAA, si bien otros autores no lo han observado (15), probablemente por la distinta raza y tratarse de una cohorte mucho más joven a la nuestra (40-79 años).

Con el fin de profundizar un poco más en el efecto del hábito tabáquico, el consumo de tabaco se estudió separadamente analizando el número de cigarrillos consumidos al día y también la duración total del consumo. Si observamos la Tabla 3, existe un aumento en el riesgo de aumento de CAA proporcional al número consumido de cigarrillos diarios, alcanzando en los fumadores de más de 2 cajetillas al día (más de 40 cigarrillos) un riesgo 12 veces superior. En este punto es destacable que el consumo moderado de 10 cigarrillos o menos al día también se asoció con dos veces y media más CAA que los no fumadores. Estos resultados ya fueron descritos por Jung y cols. en población japonesa (14), donde el riesgo de CAA se incrementó incluso con un consumo inferior a medio paquete al día y en línea con lo reportado en otros estudios (16,17).

Aunque el humo del tabaco contiene diversas sustancias potencialmente dañinas para el sistema cardiovascular (18), los mecanismos precisos que vinculan el tabaquismo con enfermedades cardiovasculares no están completamente esclarecidos. Dentro de estos compuestos, la nicotina, el monóxido de carbono y ciertos agentes oxidantes han sido señalados como posibles participantes en procesos asociados a la salud cardiovascular (19). Asimismo, algunos estudios han observado una posible relación entre el consumo de tabaco y alteraciones en la dilatación arterial dependiente del endotelio, así como un aumento en el grosor de la íntima-media de las arterias carótidas (20,21). Por otro lado, se ha sugerido que los radicales libres y la nicotina presentes en el humo podrían contribuir a cambios

estructurales en los vasos sanguíneos, aunque estos efectos pueden variar dependiendo de la cantidad y duración del consumo.

Como se indicó en los resultados, no solo el consumo de un número elevado de cigarrillos al día se asoció con mayor riesgo de CAA, sino que la duración en años del hábito tabáquico también contribuyó al incremento del riesgo de CAA (con excepción de los exfumadores con menos de 20 años de hábito tabáquico, donde no se observó asociación entre el consumo de tabaco con una mayor prevalencia de CAA). Otros autores también han observado que un hábito tabáquico superior a 20 años se asoció con un OR de 5,28 veces de prevalencia de CAA (14), en consonancia con nuestros resultados donde una duración del hábito entre 20 y 40 años se asoció con un OR de 4,43, siendo este OR de 11,95 en aquellos con un hábito superior a 40 años. En relación con este hecho, algunos autores han observado que la asociación entre el consumo de tabaco y el mayor riesgo de CAA se atenúa con el tiempo de abandono del hábito tabáquico (13). Así, Lv y cols. ha constatado que dejar de fumar durante más de 10 años podría atenuar parcialmente el daño de la exposición al humo (22). Estas investigaciones han confirmado que el tabaco es un factor de riesgo potente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, y que su efecto nocivo aumenta con la duración e intensidad del consumo (23,24). Por ello, los profesionales de la salud deben conocer que no hay un nivel seguro de tabaquismo. Promover la abstinencia, más allá de reducir el consumo, debe ser una prioridad en la atención médica, incluso cuando los síntomas del paciente no estén directamente relacionados con alteraciones en el sistema cardiovascular. Abandonar el tabaco sigue siendo una de las intervenciones más eficaces para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares a largo plazo.

En España, la mayoría de los fumadores inician el hábito en la adolescencia o en los primeros años de la adultez, lo que implica que aquellos con más de 20 años de consumo suelen estar en una etapa de vida en la que comienzan a manifestarse enfermedades crónicas, como el síndrome metabólico, una condición que acelera el desarrollo de la aterosclerosis (25). Por otra parte, sabemos que la aterosclerosis es un proceso lento, relacionado con el envejecimiento (26), y que el tabaquismo actúa como un acelerador significativo de este deterioro vascular, favoreciendo también la aparición de calcificaciones en estructuras como la aorta abdominal (27-29). Aunque los estudios *post mortem* han evidenciado cambios ateroscleróticos tempranos, incluso en jóvenes, la detección radiológica de estas calcificaciones ocurre generalmente en etapas más avanzadas (30,31). Por lo tanto, nuestros resultados destacan la necesidad de reforzar el consejo médico preventivo, especialmente entre pacientes de mediana edad y mayores que han fumado durante un periodo prolongado de años o que aún mantienen el hábito. Es fundamental abordar

con ellos no solo el impacto del tabaco sobre la salud general, sino también su relación con la calcificación vascular y el riesgo cardiovascular.

Aunque eliminar el consumo de tabaco puede ralentizar el proceso de aterosclerosis, de eventos vasculares asociados y, posiblemente, de calcificación, sería muy improbable que pudiese revertir la calcificación ya establecida en fumadores con un elevado consumo acumulado de tabaco. En el caso de los exfumadores moderados, dejar de fumar a una edad temprana puede retrasar o prevenir el proceso, y los beneficios aumentan con una mayor duración del cese (32).

La edad es un factor de riesgo conocido para la enfermedad cardiovascular y, específicamente, para la CAA (12). En el presente estudio, cada incremento de 10 años en la edad se asoció con un riesgo de CAA superior en un 60 %. Sin embargo, este riesgo fue 4,6 y 3 veces inferior al asociado a ser fumador o exfumador, respectivamente, lo que refuerza la importancia de las intervenciones preventivas dirigidas al abandono del hábito tabáquico, independientemente del envejecimiento poblacional.

A pesar de los hallazgos obtenidos, el presente estudio alberga varias limitaciones. El diseño utilizado fue de corte observacional y prospectivo, no permitiendo abordar las asociaciones encontradas como relaciones causales. Sin embargo, la exposición acumulada en cigarrillos/día y el tiempo de consumo tabáquico brindan información sobre el pasado y el presente, lo que sugiere una posible relación causal. Otra posible limitación es el no haber manejado estadísticamente las pérdidas del seguimiento. No podemos descartar como probable limitación que la variable principal a estudiar en esta cohorte no era la CAA sino la fractura vertebral. No obstante, dada la fuerte asociación entre fractura por fragilidad y calcificación vascular esta limitación podría ser parcialmente atenuada. Por otro lado, la utilización de la radiografía simple es una técnica mucho menos sensible que la tomografía computarizada. Sin embargo, comparando los diagnósticos de calcificación vascular y placas arteriales con las técnicas mencionadas se ha comprobado que la evaluación con rayos X sigue siendo un buen marcador de calcificaciones vasculares y enfermedad cardiovascular, incluso tan útil que técnicas como la medición del grosor de la íntima-media carotídea (33,34), presentando además la ventaja de mayor disponibilidad y accesibilidad en el ámbito clínico. Por último, aunque se controlaron cuidadosamente alguno de los principales factores de confusión conocidos, es posible que los resultados de este estudio hayan podido ser influenciados, en parte, por diferencias en factores de confusión no contemplados como la presencia de factores de riesgo cardiovascular o de tratamientos anti-lipemiantes lo que pudo sobreestimar las asociaciones observadas. De hecho, el consumo acumulado más elevado de tabaco (tercil 3) se siguió asociando con progresión de CAA, aunque de forma más modesta, pasando

de (OR = 3,51; IC95 % = 1,33-9,28) a (OR = 2,95; IC95 % (1,05-8,25) cuando a edad e IMC como covariables se le añadió la prevalencia de CAA y el filtrado glomerular estimado, covariable esta última solo recogida en el seguimiento. Todas estas limitaciones junto con un tamaño muestral pequeño, como el nuestro, podrían haber limitado las asociaciones encontradas.

No obstante, y a pesar de estas limitaciones, estos resultados tienen importantes aplicaciones clínicas y de salud pública, ya que la radiografía lateral de columna dorsolumbar podría utilizarse para determinar la CAA en estos pacientes de mayor riesgo. Esta técnica es una prueba sencilla, económica y frecuente en entornos clínicos y durante los exámenes de salud de rutina, sin embargo, la CAA a menudo es estudiada.

A modo de resumen, los resultados de este trabajo han permitido concluir que ser fumador o haberlo sido se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de prevalencia y progresión de CAA. Incluso un consumo diario moderado de 10 cigarrillos o menos diarios incrementa 2,5 veces el riesgo de CAA respecto a los no fumadores. El factor de riesgo tabaquismo se asoció de forma aún más potente que el envejecimiento. Por tanto, dado que las enfermedades cardiovasculares están aumentando y el hábito tabáquico sigue siendo muy destacable, la detección de la CAA sería un importante indicador temprano de aterosclerosis grave y posiblemente de otros efectos adversos entre los fumadores, y debería ser una buena señal de alerta para recomendar a los fumadores el cese del consumo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la beca de movilidad de la FEIOMM (2024), otorgada a Sara Fernández Villabrille, primera firmante de este trabajo, por la contribución a la realización del estudio. Asimismo, agradecen la financiación recibida de las siguientes entidades y proyectos: Estudio Europeo sobre Osteoporosis Vertebral (EVOS), Unión Europea (1991–1993); Estudio Europeo Prospectivo sobre Osteoporosis (EPOS), Unión Europea (BIOMED 93-95), BMHI-CT 092-0182 (1993-1997); Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 94/1901-E); Red de Investigación Renal (REDinREN) del ISCIII (RD06/0016/1013, RD12/0021/0023, RD16/0009/0017); RICORS (RD21/0005/0019, RD24/0004/006), financiado por la Unión Europea – Next Generation EU, Mecanismo para la Recuperación y la Resiliencia (MRR); Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2018–2027 del Principado de Asturias (IDI2018-000152, IDI/2021/000080, IDE/2024/000706); Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT); y el Programa Severo Ochoa (BP20-081) del Gobierno del Principado de Asturias, otorgado a Sara Fernández Villabrille.

BIBLIOGRAFÍA

- Li Y-W, Chen W-L. Clinical relevance of serum uric acid and abdominal aortic-calcification in a national survey. *Clin Cardiol* 2020;43:1194-201. DOI: 10.1002/clc.23433
- Kälsch H, Lehmann N, Moebus S, et al. Aortic calcification onset and progression: association with the development of coronary atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2017;6. DOI: 10.1161/JAHA.116.005093
- Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001;103:1529-34. DOI: 10.1161/01.CIR.103.11.1529
- Szulc P. Abdominal aortic calcification: a reappraisal of epidemiological and pathophysiological data. *Bone* 2016; 84: 25-37. DOI: 10.1016/j.bone.2015.12.004
- Zhang B, Miller VM, Miller JD. Influences of sex and estrogen in arterial and valvular calcification. *Front Endocrinol* 2019;10:622. DOI: 10.3389/fendo.2019.00622
- Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Carrillo-López N, et al. Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: S267-73. DOI: 10.1681/ASN.2006080925
- Wang Z, Wang D, Wang Y. Cigarette smoking and adipose tissue: the emerging role in progression of atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2017;2017:3102737. DOI: 10.1155/2017/3102737
- GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the global burden of disease study 2015. *Lancet* 2017;389:1885-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30819-X
- Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, et al. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation* 2005;112:489-97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521708
- Park YS, Lee C-H, Kim Y-I, et al. Association between second-hand smoke exposure and hypertension in never smokers: a cross-sectional survey using data from Korean National health and nutritional examination survey V, 2010-2012. *BMJ Open* 2018;8:e21217. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021217
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11(7):1010-8. DOI: 10.1002/jbmr.5650110719
- Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int* 2008;19:1161-6. DOI: 10.1007/s00198-007-0539-1
- Hisamatsu T, Miura K, Arima H, Kadota A, Kadowaki S, Torii S, et al. Smoking, smoking cessation, and measures of subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds in japanese men. *J Am Heart Assoc* 2016;5(9):e003738.
- Jung JG, Wu LT, Kim JS, Kim ED, Yoon SJ. Relationship between smoking and abdominal aorta calcification on computed tomography. *Korean J Fam Med*. 2019;40(4):248-53. DOI: 10.4082/kjfm.17.0098
- Pham T, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Kadowaki S, Kadota A, Zaid M, et al. Smoking habits and progression of coronary and aortic artery calcification: A 5-year follow-up of community-dwelling Japanese men. *Int J Cardiol* 2020;314:89-94. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.05.016

16. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:189-93.
17. Lee YA, Kang SG, Song SW, Rho JS, Kim EK. Association between metabolic syndrome, smoking status and coronary artery calcification. *PLoS One* 2015;10:e0122430. DOI: 10.1371/journal.pone.0122430
18. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.047
19. Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A. Pathophysiological mechanisms of tobacco-related CVD. *Global heart* 2012;7:113-20. DOI: 10.1016/j.gheart.2012.05.003
20. Poredos P, Orehek M, Tratnik E, Poredos P. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology* 1999;50:201-8. DOI: 10.1177/000331979905000304
21. Celermajor DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55. DOI: 10.1161/01.cir.88.5.2149
22. Lv L, Wu S, Yang Y, Yue X. Modified effect of active or passive smoking on the association between age and abdominal aortic calcification: a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* 2021;11(10):e047645. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047645
23. El-Saed A, Curb JD, Kadowaki T, Okamura T, Sutton-Tyrrell K, Masaki K, et al. The prevalence of aortic calcification in Japanese compared to white and Japanese-American middle-aged men is confounded by the amount of cigarette smoking. *Int J Cardiol* 2013;167:134-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.12.060
24. Kumagai S, Amano T, Takashima H, Waseda K, Kurita A, Ando H, et al. Impact of cigarette smoking on coronary plaque composition. *Coron Artery Dis* 2015;26:60-5. DOI: 10.1097/MCA.000000000000168
25. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:883-95. DOI: 10.1586/14779072.6.6.883
26. Lee YH, Shin MH, Kweon SS, Choi JS, Rhee JA, Ahn HR, et al. Cumulative smoking exposure, duration of smoking cessation, and peripheral arterial disease in middle-aged and older Korean men. *BMC Public Health* 2011;11:94. DOI: 10.1186/1471-2458-11-94
27. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KM, Mehta NK. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Ann Intern Med* 2015;163:245-53. DOI: 10.7326/M14-1753
28. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:189-93.
29. Wong ND, Lopez VA, Allison M, Detrano RC, Blumenthal RS, Folsom AR, et al. Abdominal aortic calcium and multi-site atherosclerosis: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011;214:436-41. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.011
30. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:95-106. DOI: 10.1161/01.atv.17.1.95
31. McGill HC Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation* 2008;117:1216-27. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717033
32. Jiang CQ, Lao XQ, Yin P, Thomas GN, Zhang WS, Liu B, et al. Smoking, smoking cessation and aortic arch calcification in older Chinese: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Atherosclerosis* 2009;202(2):529-34. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.004
33. Walsh CR, Cupples LA, Levy D, Kiel DP, Hannan M, Wilson PW, O'Donnell CJ. Abdominal aortic calcific deposits are associated with increased risk for congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2002;144:733-9. DOI: 10.1067/mhj.2002.124404
34. Levitzky YS, Cupples LA, Murabito JM, Kannel WB, Kiel DP, Wilson PW, Wolf PA, O'Donnell CJ. Prediction of intermittent claudication, ischemic stroke, and other cardiovascular disease by detection of abdominal aortic calcific deposits by plain lumbar radiographs. *Am J Cardiol* 2008;101:326-31. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.08.032

Original

Diagnostic significance of persistent hypophosphatasemia in pediatric patients: retrospective analysis and neonatal screening insights

María José Muñoz Domene¹, Alberto Suárez Catalina², José María Gómez Vida³, Ricardo Pérez lañez³,
Manuel Muñoz Torres^{1,4,5,6}, Cristina García Fontana^{1,4,5,6}, Beatriz García Fontana^{1,4,5,6}

¹Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.Granada). Granada, Spain. ²Clinical Analysis Unit; ³Pediatric Unit; and ⁴Endocrinology and Nutrition Unit. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada, Spain ⁵CIBER of Frailty and Healthy Aging (CIBERFES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Spain. ⁶Department of Medicine. Universidad de Granada. Granada, Spain

Abstract

Introduction: hypophosphatasia (HPP) is a rare genetic disorder caused by loss-of-function mutations in the *ALPL* gene, which encodes tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP). The resulting enzyme deficiency primarily affects bone and dental mineralization, with clinical manifestations ranging from lethal perinatal forms to milder symptoms in later childhood. Despite the availability of targeted therapies, many cases remain undiagnosed, contributing to significant morbidity and mortality.

Material and methods: we conducted a retrospective study including pediatric patients aged 0-12 years with persistently low alkaline phosphatase (ALP) levels. Health records were reviewed to exclude secondary causes of hypophosphatasemia. Eligible patients underwent further laboratory testing and radiographic evaluation to assure persistent low ALP levels and to detect hypomineralization consistent with HPP.

Results: out of 271 initially identified patients, 216 were excluded because of secondary causes. Forty-one patients were suspected of having HPP; of these, 23 declined consent for further evaluation, 15 could not be contacted, and 3 were selected for the screening phase of a clinical trial evaluating an investigational treatment for HPP. Notably, 12 patients died without a definitive diagnosis of HPP, corresponding to a concerning mortality rate of 4.4 % in this cohort.

Conclusions: these findings highlight the underdiagnosis of HPP in pediatric practice and underscore the urgent need for early screening strategies, including neonatal detection, to initiate timely treatment and reduce preventable mortality. Education of healthcare providers and diagnostic algorithms based on serum ALP levels are essential to improve outcomes.

Keywords:
Hypophosphatasia.
Persistent
hypophosphatasemia.
ALPL gene.
Tissue-nonspecific
alkaline phosphatase
(TNSALP). Pediatric
and neonatal
screening.

Received: 09/02/2025 • Accepted: 11/12/2025

Manuel Muñoz Torres and Cristina García Fontana are both corresponding authors.

Funding: This work was supported by Instituto de Salud Carlos III grant (PI21/01069) co-funded by the European Regional Development Fund (FEDER) and by Junta de Andalucía grant (EXC-2023-06). C. G. F. and B. G. F. were funded by grants C1-S0033 and CP22/00022 from the Junta de Andalucía and the Instituto de Salud Carlos III, respectively. The retrospective screening of ALP levels mentioned in this manuscript was funded by Alexion, AstraZeneca Rare Diseases.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Muñoz Domene MJ, Suárez Catalina A, Gómez Vida JM, Pérez lañez R, Muñoz Torres M, García Fontana C, García Fontana B. Diagnostic significance of persistent hypophosphatasemia in pediatric patients: retrospective analysis and neonatal screening insights. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(1):12-20

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00093

Correspondence:

Cristina García Fontana. Endocrinology and Nutrition Unit. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Av. del Conocimiento, s/n. 18007 Granada, Spain
e-mail: cgfontana@fibao.es

INTRODUCTION

Hypophosphatasia (HPP) is a rare genetic disorder caused by loss-of-function mutations in the *ALPL* gene, which encodes the tissue-nonspecific isoenzyme of alkaline phosphatase (TNSALP) (1). It was first described by J.C. Rathbun in 1948 (2). This enzyme plays a crucial role in bone and dental mineralization as it hydrolyzes substrates such as inorganic pyrophosphate (PPi), a potent inhibitor of hydroxyapatite crystal formation. Deficiency of TNSALP leads to extracellular accumulation of PPi and other substrates, such as pyridoxal-5'-phosphate (PLP) -circulating form of vitamin B6- and phosphoethanolamine (PEA), impairing normal mineralization (3). The accumulation of PLP should also be considered, as their effects may extend beyond bone metabolism, potentially influencing neurological function. E.g.: impaired hydrolysis of PLP can cause vitamin B6 deficiency in the central nervous system and reduced neurotransmitter synthesis, potentially leading to pyridoxine-responsive seizures in severely affected infants (4).

The first mutation in the *ALPL* gene was identified in 1988 in a Canadian infant with the lethal form of HPP (5). Currently, over 480 mutations linked to HPP have been reported, the majority of which are missense variants (6). HPP can be inherited in either an autosomal recessive or autosomal dominant pattern. The more severe clinical forms, are typically inherited in an autosomal recessive manner. By contrast, milder forms of the disease may result from either autosomal recessive or dominant inheritance (7). The wide variability in genotype-phenotype correlations raises challenges for clinical prediction and management, especially among heterozygous carriers (8). Importantly, heterozygous individuals can also manifest clinical symptoms, and recent data from the Global HPP Registry indicate that most patients with non-life-threatening forms of HPP carry a single *ALPL* variant (9,10). It has been demonstrated that 3 categories of alleles, classified according to their severity and dominant effect (s: severe recessive, Sd: severe dominant, and m: moderate), occur with a similar prevalence across different regions of Europe, suggesting that the prevalence of HPP is likely consistent (11). Even though, the current estimate of potential undiagnosed HPP cases in countries such as Spain could rise to 27,177 cases (12). This would make the prevalence of HPP higher than suspected.

There is traditionally considered to be an inverse relationship between age at onset and clinical severity in HPP, with the most severe phenotypes typically occurring in the perinatal and infantile forms. However, this concept has evolved as growing evidence shows that adults can also present with substantial disease burden, and in some cases with symptoms that rival or exceed those seen in children. Many adults experience chronic musculoskeletal pain, impaired mobility, recurrent fractures, dental abnormalities, fatigue, and

even require assistive devices such as wheelchairs or surgical procedures such as intramedullary rodding to stabilize femoral fractures (13,14). The high variability in symptomatology, particularly in adults, contributes to frequent diagnostic delays, often by several years or even decades, as historical classifications have tended to exclude adults with pediatric-onset disease (15). Furthermore, recent data show that HPP is a dynamic and evolving disorder: symptoms can change over time and multiple clinical complications accumulate progressively throughout life, rather than being static or confined to a single body system (13,16). While early-onset forms are associated with high mortality, many patients live into adulthood yet endure a considerable and persistent disease burden, affecting physical function, daily activities, and overall quality of life (14,17). Consequently, HPP is increasingly understood as a lifelong, multisystemic condition rather than solely a pediatric or bone-related disease, and diagnosis remains based on persistently low serum alkaline phosphatase levels, alongside clinical, radiological, and often genetic findings (18).

Regarding pediatric forms, perinatal HPP is the most severe and typically lethal form of the disease, presenting before or at birth (19,20). It is characterized by profound skeletal hypomineralization, resulting in short, deformed limbs and caput membraceum. Additional features may include a high-pitched cry, pyridoxine-responsive seizures, episodes of apnea with cyanosis and bradycardia, fever of unknown origin, irritability, bone marrow failure (myelophthitic anemia), intracranial hemorrhage, and occasionally underdeveloped lungs (21,22). Survival is very rare.

Infantile HPP presents before 6 months of age (23). Symptoms such as poor feeding, failure to thrive, and delayed milestones are usually found in these patients (24). It is marked by skeletal abnormalities, metabolic imbalances (such as hypercalcemia and hypercalciuria), and complications such as fractures, respiratory issues, and pyridoxine-dependent seizures (25). Thoracic deformities can lead to pneumonia, a major cause of death. Despite initial normal development, the condition often progresses rapidly, with a historically high infant mortality rate (11).

Childhood HPP presents after 6 months of age, and it can be considered mild or severe depending on the clinical presentation (7,26). Premature loss primary teeth is a common feature of childhood HPP, and in severe cases, all deciduous teeth may be lost early (7). Skeletal deformities resembling rickets are often present, including skull abnormalities, bowed legs, knock-knees, and enlarged joints due to metaphyseal flaring. Children may experience significant bone pain, short stature, muscle weakness, delayed walking, and a waddling gait. In rare cases, joint swelling and radiographic changes may resemble chronic recurrent multifocal osteomyelitis (7,25,27,28). Importantly, this

traditional classification based on age of presentation does not fully capture the complexity of the disease, as many adults may have pediatric-onset HPP that persisted undiagnosed for years, while others develop symptoms later in life (adult-onset HPP). Thus, adult patients may belong to either group, underscoring the need to consider disease onset, progression, and cumulative burden rather than age alone for accurate characterization.

Based on this, increased awareness and the implementation of screening protocols are essential for early recognition and management, particularly as enzyme replacement therapy is now available and approved by major regulatory agencies such as the FDA and the EMA (24,29).

PER study (30). The electronic health records of these patients were subsequently review to collect clinical information.

Table I. Reference ranges for serum alkaline phosphatase (ALP) activity by age

Age	ALP reference interval (U/L)
	Female/Male
0 to 14 days	90-273
15 days to < 1 year	134-518
1 to < 10 years	156-369
10 to < 13 years	141-460

METHODS

STUDY POPULATION

We conducted a retrospective study in the province of Granada (Spain) on the pediatric population with suspected HPP. Patients were identified through the laboratory database by selecting those who had at least one recorded test of low serum ALP levels, defined according to the reference values for the age and sex of the patient (Table I) according to the CALI-

Data on age, sex, medical history and usual medication were collected for each patient. All the information was incorporated into an anonymized database for analysis, guaranteeing confidentiality in accordance with current data protection regulations. From the total number of identified patients, exclusion criteria were applied to rule out secondary causes of HPP, as low alkaline phosphatase (ALP) levels are not pathognomonic for this disease and may also be observed in a variety of other conditions (8). Patients were excluded if they presented with any of the non-HPP causes of hypophosphatasemia listed in table II.

Table II. Secondary causes of hypophosphatasemia

Clinical causes - Methodological laboratory situations	Comments/Mechanism
Pernicious or severe anemia	Metabolic disturbances affecting phosphate levels
Celiac disease	Intestinal malabsorption causing phosphate loss
Vitamin C deficiency	Alters bone metabolism and phosphate levels
Zinc or magnesium deficiency	Impairs phosphate absorption and metabolism
Cleidocranial dysplasia	Bone disorder impacting mineral metabolism
Mseleni joint disease	Rare condition with joint and bone involvement affecting phosphate metabolism
Bisphosphonate therapy	Suppresses bone resorption, can decrease serum phosphate
Adynamic renal osteodystrophy	Low bone turnover disease causing phosphate imbalance
Wilson's disease	Liver and kidney damage affecting mineral metabolism
Hypothyroidism	Metabolic changes leading to reduced serum phosphate
Vitamin D intoxication	Increases renal phosphate excretion
Radioactive heavy metals	Renal tubular damage causing phosphate wasting (similar to Fanconi syndrome)
Multiple myeloma	Renal involvement causing tubular phosphate loss
Osteogenesis imperfecta type II	Bone disorder affecting phosphate metabolism
Milk-alkali syndrome	Metabolic alkalosis promoting phosphate shift into cells
Cushing's syndrome	Elevated cortisol increasing renal phosphate excretion

(Continues on next page)

Table II (cont.). Secondary causes of hypophosphatasemia

Clinical causes - Methodological laboratory situations	Comments/Mechanism
Malnutrition	Reduced intake and absorption of phosphate
Major trauma	Increased cellular uptake and shifts of phosphate
Major surgery	Metabolic stress and redistribution of phosphate
Sepsis	Altered metabolism and redistribution causing hypophosphatemia
Hemochromatosis*	Iron deposition causes renal tubular damage leading to renal phosphate wasting (secondary Fanconi syndrome)
Enteropathic acrodermatitis*	Zinc deficiency impairs the activity of zinc-dependent metalloenzymes (including TNSALP)
Blood sample collected improperly (oxalate, EDTA)	Chelating agents artificially lowering measured phosphate levels
Inappropriate reference ranges	May cause misinterpretation of phosphate levels
Clofibrate treatment	Can alter lipid and phosphate metabolism
Massive transfusion	Dilutional and transient biochemical parameter changes
Cardiac bypass surgery	Hemodynamic and metabolic changes affecting phosphate levels
*These causes represent recently identified etiologies of hypophosphatasemia, as reported by Villa-Suárez and Sanabria-De La Torre (31,32).	

Potential HPP cases were contacted by their referring specialists or primary care physicians to undergo screening within the framework of the *Phase 3 Study of ALXN1850 in Treatment-Naïve Pediatric Participants with HPP*. As part of the study protocol, these patients were referred to *Hospital Universitario La Paz* (Madrid, Spain) for the necessary diagnostic procedures, including genetic sequencing of the *ALPL* gene and determination of serum PLP levels. These patients signed the corresponding informed consent.

The present study was approved by the ethics committee of Granada in full compliance with the principles outlined in the World Medical Association Declaration of Helsinki (project ID: 0768-N-17 on 28 June 2017).

RESULTS

A total of 271 pediatric cases aged between 0 and 12 years having at least one recorded blood test indicating low serum ALP levels were identified. The flow-chart applied during the screening process is shown in figure 1.

Of the 271 patients initially considered, 168 (62.0 %) were excluded because at least one analytical determination during follow-up showed normal ALP levels, suggesting that the initial low value was transient or nonspecific. An additional 16 patients (5.9 %) were excluded because of a diagnosis of cancer, either under active treatment or within follow-up periods that could affect bone metabolism and serum ALP levels. Fifteen patients (5.5 %) had undergone major surgical

procedures in the days preceding the detection of low ALP levels, representing another potential confounding factor, and were therefore excluded.

Additionally, 9 cases (3.3 %) were found to have experienced acute caloric restriction, either due to medical conditions such as severe GI disorders or restrictive eating behaviors including anorexia, all of which are known to affect ALP levels and bone turnover. These were also excluded. Five patients (1.8 %) exhibited sepsis at the time of laboratory evaluation, which could influence liver and bone enzyme levels. These cases were also discarded from further consideration. Furthermore, isolated cases of pernicious anemia (*n* = 1), celiac disease (*n* = 1), and hypothyroidism (*n* = 1) were identified, each of which constitutes a potential secondary cause of low ALP, and they were therefore removed from the candidate group.

A total of 14 patients (5.2 %) were found to be deceased at the time of data collection, and sufficient follow-up data to evaluate the clinical course or confirmatory diagnostics were unavailable, precluding their inclusion in the final analysis. Their clinical profiles were heterogeneous, and in most cases, complex comorbidities were present (Table III). First, 2 patients (ages 4 and 3) died of cancer, without evidence suggestive of HPP. Another 4 patients died shortly after being born, associated with perinatal complications such as prematurity, hypoxic-ischemic encephalopathy or congenital diaphragmatic hernia. In these cases, the underlying cause of HPP remained unexplored due to early death. Eight of the deceased patients exhibited congenital malformations and neurological impairments or their main cause of death was shock, which may be consistent with HPP and therefore could not be definitively excluded as HPP patients.

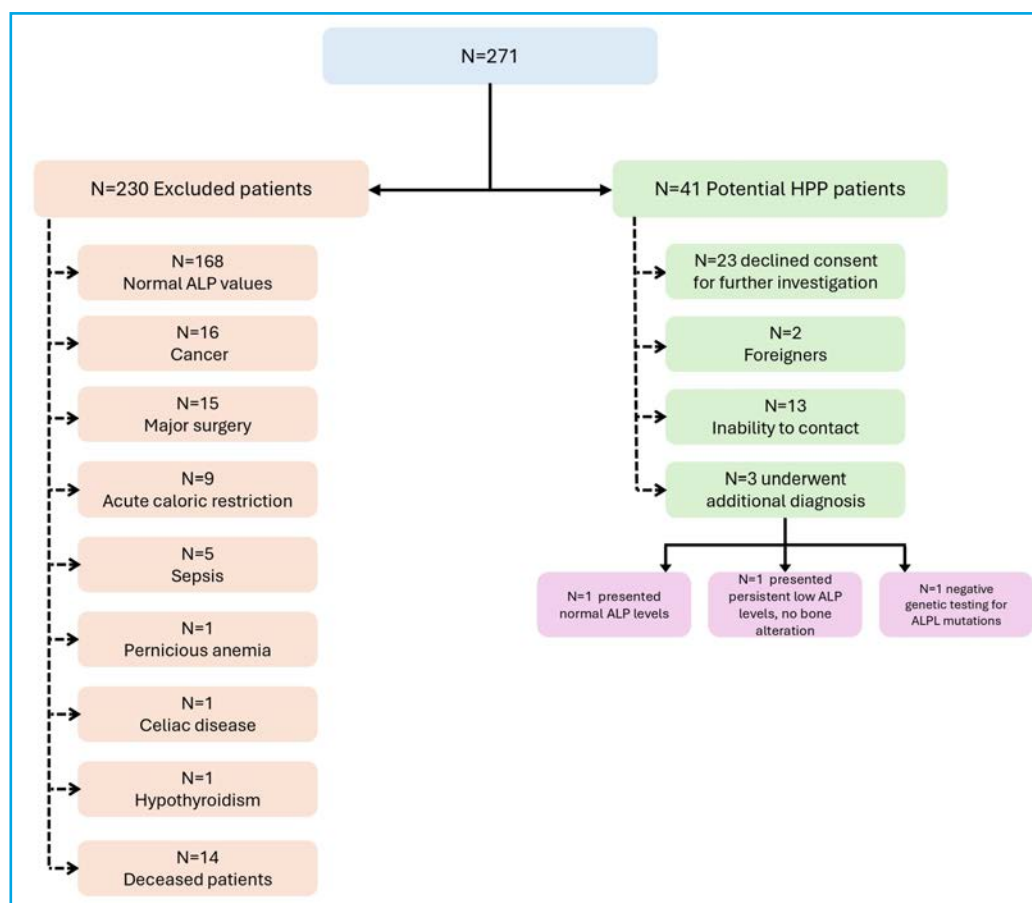


Figure 1. Flowchart illustrating patient selection and outcomes. Patients with low serum ALP were first divided into 2 groups: excluded cases and potential HPP cases. Excluded patients were categorized according to the identified secondary causes of HPP. For the potential HPP group, the chart details subsequent follow-up actions and outcomes, including additional diagnostic testing, lack of consent and inability to contact.

Table III. Clinical features in death patients

No.	Age	Sex	Cause of death	Medical conditions
1	5	M	Loss of consciousness	Central nervous system malformation, epilepsy and hip pathology
2	4	M	Cancer	
3	4	F	Respiratory infection	Severe perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy, symptomatic epilepsy and microcephaly
4	3	F	Cancer	
5	11 months	F	Died following surgery	Polymalformative syndrome, facial hypoplasia and cleft palate
6	5	M	Cardiopulmonary arrest	Microcephaly and severe psychomotor delay
7	5 months	F	Cardiopulmonary arrest	Timothy syndrome
8	2 days	F	Multiorgan failure	
9	1 month	F	Prematurity	
10	1 month	F	Cardiopulmonary arrest	Severe pulmonar hypertension and congenital diaphragmatic hernia.
11	1 month	M	Prematurity	
12	9 months	F	Cardiopulmonary arrest	Central hypotonia, epileptic encephalopathy, progressive microcephaly, growth retardation, movement disorder with dyskinesias, and non-ketotic hypoglycemias
13	2	F	Exacerbation due to <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Aicardi syndrome, epileptic encephalopathy and chronic respiratory failure
14	1 day	F	Cardiogenic shock due to ventricular dysfunction	Irregular pulmonary aeration with areas of atelectasis and hypoxic-ischemic encephalopathy with mild intraventricular hemorrhage

Table IV. Clinical, biochemical and genetic parameters of selected patients

No.	Age (years)	Vitamin D levels (reference levels)	Parathyroid hormone (reference levels)	Symptoms	Radiography results	Genetic test
1	8	20.1 ng/mL (13.8-41.0)	-	Pectus excavatum, short stature	Sings of rickets	Negative
2	9	17.2 ng/mL (13.8-41.0)	63.3 pg/mL (36.0-144.0)	Dental problems, frequent respiratory infections	Nonspecific findings	-
3	8	32.3 ng/mL (12.0-55.0)	-	Low weight	Nonspecific findings	-

After applying all exclusion criteria, 41 cases (15.1 %) with no identifiable secondary cause of hypophosphatasemia constituted the group of potential HPP cases, pending further diagnostic workup.

Of the 41 potential HPP cases identified, the primary care physicians of 28 patients (68.2 %) were successfully contacted. Among these, 3 patients underwent additional diagnostic testing and were evaluated with expanded clinical, biochemical, and radiological assessments, including confirmatory enzymatic studies and, when appropriate, *ALPL* gene sequencing. Two patients (4.9 %) were identified as foreign nationals who had received isolated medical care at centers in Andalusia and could not be followed up. Twenty-three families (56.0 %) declined consent for further investigations. The primary care physicians of the remaining 13 patients (31.7 %) could not be contacted because of missing or outdated contact information.

Among the 3 patients (7.3 %) who underwent further diagnostic evaluation, none were ultimately diagnosed with HPP (Table IV). In one case, a repeat blood test showed normal ALP levels, leading to exclusion. The remaining two patients continued to exhibit persistently low ALP levels and underwent bilateral wrist and knee radiographs. One of them showed radiographic signs consistent with rickets, while the other had only mild, nonspecific changes, which were not considered sufficient for HPP diagnosis. The patient with radiographic signs of rickets also exhibited short stature and a pectus excavatum deformity; however, subsequent genetic testing for *ALPL* mutations returned negative, thereby excluding the HPP diagnosis.

DISCUSSION

This retrospective study aimed to identify potential pediatric cases of HPP based on persistently low serum ALP levels and to assess the clinical consequences of under recognition in this population. Out of 271 children aged 0-12 years with at least 1 recorded episode of hypophosphatasemia, 41 patients (15.1 %) were identified as having persistently low ALP levels with-

out identifiable secondary causes of HPP. These individuals constitute a group of high clinical interest, underscoring the potential diagnostic value of unexplained hypophosphatasemia in routine pediatric care and highlighting a window of opportunity for earlier identification of HPP.

Among the patients who underwent extended evaluation, 2 maintained persistently low ALP and one presented with short stature, chest deformity (pectus excavatum), and radiological signs compatible with rickets. Although the clinical and biochemical picture raised strong suspicion of HPP, sequencing of the *ALPL* gene did not identify any pathogenic variants. However, this result must be interpreted with caution, as conventional sequencing methods typically assess only coding regions of the gene and may fail to detect pathogenic variants located in intronic, promoter, or other regulatory non-coding regions (33,34). In such cases, functional *ALPL* gene expression may be impaired despite the absence of detectable coding mutations. Therefore, a diagnosis of HPP cannot be definitively excluded in this patient, reflecting the diagnostic limitations in clinical practice, particularly in patients with borderline or atypical phenotypes. According to the article by Rush et al., patients may be diagnosed with HPP not only when pathogenic or likely pathogenic variants in the *ALPL* gene are identified, but also when variants of uncertain significance (VUS) are present, or even in the absence of detectable variants, provided that the clinical and biochemical features are consistent with the disease (35). In these cases, additional assessments are recommended to be performed such as whole exome sequencing to identify potential mutations in non-coding regions of *ALPL* gene or in other ALP-regulatory genes.

Despite the rigorous inclusion criteria and systematic screening approach, no confirmed cases of HPP were diagnosed in this cohort. This finding is consistent considering the reported prevalence of HPP in its more severe forms. Estimates suggest that the combined prevalence of perinatal and infantile HPP (typically inherited in an autosomal recessive pattern), ranges from 1 in 100,000 to 1 in 300,000 live births (11,12). Therefore, given the limited sample size and geographic focus of this study, the absence of confirmed diagnoses aligns with statistical expectations for severe forms.

Additionally, a significant proportion of potentially eligible patients (31.7 %) could not be evaluated due to loss of contact with primary care physicians or refusal of consent by the families. This represents a substantial diagnostic gap that may have masked the identification of true HPP cases, especially among patients with milder or atypical presentations. These logistical limitations, which are common in retrospective studies involving rare diseases, highlight the challenges of case detection in real-world clinical settings.

One of the most concerning findings of this study was the identification of 14 pediatric patients who died before further evaluation could be performed. Only two of these (patients 2 and 4) had a clearly documented oncologic cause of death, with no clinical suspicion of HPP. In the remaining 12 patients, HPP could not be ruled out as a contributing or primary cause of death. Notably, several of these individuals presented with clinical features that may be consistent with severe forms of HPP, including early-onset neurological impairment, epileptic encephalopathy, congenital malformations, growth delay, and severe respiratory dysfunction. Patients #1, #3, #12, and #13 exhibited epilepsy or epileptic encephalopathy, signs potentially related to PLP accumulation in the setting of TNSALP deficiency. TNSALP plays a critical role in the dephosphorylation of PLP to pyridoxal, thereby enabling its cellular uptake and transport into the central nervous system (36). Accumulation of PLP may interfere with neurotransmitter synthesis, contributing to seizure activity (37).

Additionally, patients #3, #6, #7, #10, #12, #13, and #14 died from cardiorespiratory arrest or respiratory complications. Patient #14 had documented pulmonary atelectasis, a finding that may be mechanistically linked to impaired phospholipid biosynthesis in the setting of TNSALP deficiency, although rib cage deformities and hypoplastic lungs are more commonly recognized as contributing factors in HPP-related respiratory failure (38,39). Furthermore, multiple patients presented with syndromic phenotypes involving facial or skeletal malformations (eg, patients #5, #12, and #13), which could be consistent with the perinatal or infantile forms of HPP that are often lethal if not recognized and treated early (21).

The mortality rate observed in this cohort (4.4 %), excluding oncologic causes, should be interpreted with caution, as the retrospective design and substantial loss to follow-up limit the strength of the conclusions. Nonetheless, this finding underscores a potentially important diagnostic gap in pediatric HPP. Several unexplored deaths occurred in children with persistent hypophosphatasemia, whose reported symptoms closely resembled the classical presentation of HPP. While a direct causal relationship cannot be established, these observations raise concern that some fatal cases might have been related to undiagnosed HPP. This highlights

the critical importance of early recognition and diagnostic evaluation in pediatric patients with persistently low alkaline phosphatase levels, as timely identification could prevent severe disease progression and potentially avoid fatal outcomes.

These findings underscore the potential value of developing structured diagnostic algorithm that incorporates ALP as a frontline screening biomarker, particularly when levels are markedly low and not attributable to secondary conditions. In any child with persistently low ALP and signs of poor mineralization, delayed milestones, or unexplained seizures, HPP should be included in the differential diagnosis. Repeat testing to confirm ALP persistence and exclusion of confounding factors are essential steps, followed by targeted biochemical and genetic testing.

Moreover, our results support the implementation of neonatal biochemical screening strategies for early detection of HPP. Although widespread genetic screening via the heel-prick test remains financially and logistically unfeasible, a more accessible and cost-effective approach could involve measuring ALP activity in capillary blood samples collected shortly after birth. Such a biochemical screening tool, if incorporated into routine newborn testing, could help identify neonates with severe TNSALP deficiency before the onset of life-threatening symptoms. Although further studies are required to assess its feasibility, cost-effectiveness, and clinical utility, infants flagged by this approach could subsequently undergo confirmatory testing and early intervention, including consideration of enzyme replacement therapy with asfotase alfa, which has demonstrated significant survival benefits in perinatal and infantile HPP (20,40).

Despite its limitations, including its retrospective nature, reliance on existing laboratory records, and the inability to follow up with a significant proportion of potential cases, this study provides valuable insights into the magnitude of underdiagnosis in pediatric HPP. A major limitation was the difficulty in contacting primary care providers, compounded by time constraints and the high workload within primary care settings, which likely contributed to missed follow-up opportunities. Furthermore, the lack of access to advanced genetic or enzymatic diagnostic tools across the healthcare system limits clinicians' ability to fully characterize or confirm suspected cases (41).

Nevertheless, this study has notable strengths. To our knowledge, this is one of the first studies to apply a systematic screening approach based on real-world ALP data to a pediatric population, offering a practical framework for identifying children who may benefit from further diagnostic workup. The clinical data gathered from deceased patients highlights the potentially severe consequences of undiagnosed HPP and demonstrates how routine biochemical markers,

if correctly interpreted, can uncover life-threatening conditions that might otherwise remain hidden. By focusing on the pediatric population, this study addresses the group at highest risk for the severe, life-limiting forms of the disease and helps to define the profile of patients who would benefit most from early detection and intervention.

In conclusion, this study highlights the importance of persistent hypophosphatasemia as an early warning sign of HPP in children and underscores the substantial mortality burden that may go unrecognized in the absence of structured diagnostic protocols. The development of standardized clinical algorithms and the implementation of biochemical neonatal screening strategies are critical next steps to improve diagnostic yield and reduce avoidable morbidity and mortality in pediatric HPP. In the era of effective enzyme replacement therapy, early identification is no longer optional, it is essential.

REFERENCES

- Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. 4 de octubre de 2007;2:40. DOI: 10.1186/1750-1172-2-40
- Rathbun JC. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child* (1911) 1948;75(6):822-31. DOI: 10.1001/archpedi.1948.02030020840003
- Whyte MP, Mahuren JD, Vrabel LA, Coburn SP. Markedly increased circulating pyridoxal-5'-phosphate levels in hypophosphatasia. Alkaline phosphatase acts in vitamin B6 metabolism. *J Clin Invest* 1985;76(2):752-6. DOI: 10.1172/JCI112031
- Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, Scholl-Bürgi S, Sergi C, Ryan L, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T > C, p.M226T; c.1112C > T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 2007;40(6):1655-61. DOI: 10.1016/j.bone.2007.01.020
- Henthorn PS, Whyte MP. Missense mutations of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in hypophosphatasia. *Clin Chem* 1992;38(12):2501-5.
- Farman MR, Rehder C, Malli T, Rockman-Greenberg C, Dahir K, Martos-Moreno GÁ, et al. The Global ALPL gene variant classification project: Dedicated to deciphering variants. *Bone* 2024;178:116947. DOI: 10.1016/j.bone.2023.116947
- Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC, et al. Hypophosphatasia: Validation and expansion of the clinical nosology for children from 25years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015;75:229-39. DOI: 10.1016/j.bone.2015.02.022
- Im M, Cho SY. Hypophosphatasia in childhood: Diagnosis to management. *Osteoporos Sarcopenia* 2025;11(2):38-42. DOI: 10.1016/j.afos.2025.05.003
- Kishnani PS, Seefried L, Dahir KM, Martos-Moreno GÁ, Högl W, Greenberg CR, et al. Disease burden by ALPL variant number in patients with non-life-threatening hypophosphatasia in the Global HPP Registry. *J Med Genet* 2025;62(4):249-57. DOI: 10.1136/jmg-2024-110383
- Kishnani PS, Seefried L, Dahir KM, Martos-Moreno GÁ, Linglart A, Petryk A, et al. New insights into the landscape of ALPL gene variants in patients with hypophosphatasia from the Global HPP Registry. *American J of Med Genetics Pt A* 2024;194(11):e63781. DOI: 10.1002/ajmg.a.63781
- Mornet E, Taillandier A, Domingues C, Dufour A, Benaloun E, Lavaud N, et al. Hypophosphatasia: a genetic-based nosology and new insights in genotype-phenotype correlation. *Eur J Hum Genet* 2021;29(2):289-99. DOI: 10.1038/s41431-020-00732-6
- González-Cejudo T, Villa-Suárez JM, Ferrer-Millán M, Andújar-Vera F, Contreras-Bolívar V, Andreo-López MC, et al. Mild hypophosphatasia may be twice as prevalent as previously estimated: an effective clinical algorithm to detect undiagnosed cases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2024;62(1):128-37. DOI: 10.1515/cclm-2023-0427
- Szabo SM, Tomazos IC, Petryk A, Powell LC, Donato BMK, Zarate YA, et al. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):85. DOI: 10.1186/s13023-019-1062-0
- Seefried L, Dahir K, Petryk A, Högl W, Linglart A, Martos-Moreno GÁ, et al. Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry. *J Bone Miner Res* 2020;35(11):2171-8. DOI: 10.1002/jbmr.4130
- Högl W, Langman C, Gomes Da Silva H, Fang S, Linglart A, Ozono K, et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20(1):80. DOI: 10.1186/s12891-019-2420-8
- Dahir KM, Seefried L, Kishnani PS, Petryk A, Högl W, Linglart A, et al. Clinical profiles of treated and untreated adults with hypophosphatasia in the Global HPP Registry. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):277. DOI: 10.1186/s13023-022-02393-8
- Dahir KM, Kishnani PS, Martos-Moreno GÁ, Linglart A, Petryk A, Rockman-Greenberg C, et al. Impact of muscular symptoms and/or pain on disease characteristics, disability, and quality of life in adult patients with hypophosphatasia: A cross-sectional analysis from the Global HPP Registry. *Front Endocrinol* 2023;14:1138599. DOI: 10.3389/fendo.2023.1138599
- Araci MB, Akgun B, Atik T, Isik E, Ak G, Barutcuoglu B, et al. Clinical and molecular findings in children and young adults with persistent low alkaline phosphatase concentrations. *Ann Clin Biochem* 2021;58(4):335-41. DOI: 10.1177/00045632211000102
- Leung ECW, Mhanni AA, Reed M, Whyte MP, Landy H, Greenberg CR. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba menonites: a retrospective cohort analysis. *JIMD Rep* 2013;11:73-8. DOI: 10.1007/8904_2013_224
- Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(1):334-42. DOI: 10.1210/jc.2015-3462
- Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, Lachman RS. Perinatal lethal hypophosphatasia; clinical, radiologic and morphologic findings. *Pediatr Radiol* 1991;21(6):421-7. DOI: 10.1007/BF02026677
- Silver MM, Vilos GA, Milne KJ. Pulmonary hypoplasia in neonatal hypophosphatasia. *Pediatr Pathol* 1988;8(5):483-93. DOI: 10.3109/15513818809022304

23. Whyte MP. Hypophosphatasia. En: *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease* [Internet]. Elsevier; 2013 [citado 1 de julio de 2025]. p. 337-60. DOI: 10.1016/B978-0-12-387829-8.00022-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123878298000226>
24. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012;366(10):904-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1106173
25. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, Beck C, Girschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst* 2009;25(2):217-23. DOI: 10.1007/s00381-008-0708-3
26. Fallon MD, Teitelbaum SL, Weinstein RS, Goldfischer S, Brown DM, Whyte MP. Hypophosphatasia: clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. *Medicine (Baltimore)* 1984;63(1):12-24.
27. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child* 1990;65(1):130-1. DOI: 10.1136/adsc.65.1.130
28. Whyte MP, Wenkert D, McAlister WH, Mughal MZ, Freemont AJ, Whitehouse R, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicked in childhood hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24(8):1493-505. DOI: 10.1359/jbmr.090308
29. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti MT, Moseley S, Denker AE, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* 2019;121:149-62. DOI: 10.1016/j.bone.2018.12.011
30. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the Gaps in Pediatric Laboratory Reference Intervals: A CALIPER Database of 40 Biochemical Markers in a Healthy and Multiethnic Population of Children. *Clinical Chemistry* 2012;58(5):854-68. DOI: 10.1373/clinchem.2011.177741
31. Villa-Suárez JM, García-Fontana C, Andújar-Vera F, González-Salvatierra S, De Haro-Muñoz T, Contreras-Bolívar V, et al. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. *IJMS* 2021;22(9):4303. DOI: 10.3390/ijms22094303
32. Sanabria-de La Torre R, Martínez-Heredia L, González-Salvatierra S, Andújar-Vera F, Iglesias-Baena I, Villa-Suárez JM, et al. Characterization of Genetic Variants of Uncertain Significance for the ALPL Gene in Patients with Adult Hypophosphatasia. *Front Endocrinol* 2022;13:863940. DOI: 10.3389/fendo.2022.863940
33. García-Fontana C, Villa-Suárez JM, Andújar-Vera F, González-Salvatierra S, Martínez-Navajas G, Real PJ, et al. Epidemiological, Clinical and Genetic Study of Hypophosphatasia in A Spanish Population: Identification of Two Novel Mutations in The Alpl Gene. *Sci Rep* 2019;9(1):9569. DOI: 10.1038/s41598-019-46004-2
34. Martínez-Heredia L, Muñoz-Torres M, Sanabria-de La Torre R, Jiménez-Ortas Á, Andújar-Vera F, González-Cejudo T, et al. Systemic effects of hypophosphatasia characterization of two novel variants in the ALPL gene. *Front Endocrinol* 2024;14:1320516. DOI: 10.3389/fendo.2023.1320516
35. Rush E, Brandi ML, Khan A, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, et al. Proposed diagnostic criteria for the diagnosis of hypophosphatasia in children and adolescents: results from the HPP International Working Group. *Osteoporos Int* 2024;35(1):1-10. DOI: 10.1007/s00198-023-06843-2
36. Salles JP. Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy. *CBR* 2020;41(1):13-27. DOI: 10.33176/AACB-19-00031
37. Waymire KG, Mahuren JD, Jaje JM, Guilarte TR, Coburn SP, MacGregor GR. Mice lacking tissue non-specific alkaline phosphatase die from seizures due to defective metabolism of vitamin B-6. *Nat Genet* 1995;11(1):45-51. DOI: 10.1038/ng0995-45
38. Liedtke D, Hofmann C, Jakob F, Klopocki E, Graser S. Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase-A Gatekeeper of Physiological Conditions in Health and a Modulator of Biological Environments in Disease. *Biomolecules* 2020;10(12):1648. DOI: 10.3390/biom10121648
39. Padidela R, Yates R, Benscoter D, McPhail G, Chan E, Nichani J, et al. Characterization of tracheobronchomalacia in infants with hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):204. DOI: 10.1186/s13023-020-01483-9
40. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, Reeves AL, McAlister WH, Yakimoski A, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* 2016;1(9):e85971. DOI: 10.1172/jci.insight.85971
41. Whyte MP, McAlister WH, Mack KE, Mumm S, Madson KL. Pediatric hypophosphatasia: avoid diagnosis missteps! *J Bone and Miner Res* 2024;39(6):655-60. DOI: 10.1093/jbmr/zjae098

Original

Comparative effects of tizanidine, thiocolchicoside, and cyclobenzaprine on bone metabolism in ovariectomized rats

Ugur Berkay Ince¹, Figen Sevil Kilimci², Tolga Esmerligil¹, Sumeyye Nur Gursoy¹, Buket Demirci¹, and Turhan Dost¹

¹Department of Medical Pharmacology. Faculty of Medicine. Aydin Adnan Menderes University. Aydin, Turkey. ²Department of Anatomy. Faculty of Veterinary Medicine. Aydin Adnan Menderes University. Aydin, Turkey

Abstract

Objectives: this study evaluates the safety profile of muscle relaxants while assessing their effects on postmenopausal bone tissue by reducing muscle contraction force. In addition, it examines the impact of these agents on oxidative and antioxidant balance and on the RANKL–OPG pathway involved in bone remodeling.

Materials and methods: a total of 50 rats were divided into 5 groups: incision only (Sham), ovariectomy alone (OVX), ovariectomy + tizanidine (OVX + TZ), ovariectomy + thiocolchicoside (OVX + TCC), ovariectomy + cyclobenzaprine (OVX + CBZ). Drugs were administered at a dose of 2 mg/kg/day during the final 2 weeks of the 10-week study period. A 3-point bending test was performed, and serum total antioxidant and oxidant status, as well as the RANKL–OPG pathway, were evaluated.

Results: undergoing an ovariectomy led to an increase in body weight and TZ significantly decreased body weight gain. TZ also increased bone hardness. Vs the sham group, rats OVX + TZ group exhibited a significant increase in bone strength (25 %) and bone hardness (elastic modulus) by 38 %. Conversely, OVX + TCC group showed a decrease in bone strength (21 %) and bone hardness (25 %) vs the sham group. In Total Oxidant Status, significant decreases were observed in the OVX, TZ, and CBZ groups vs the Sham group. There was no significant difference between groups in Total Antioxidant Status, RANKL and OPG.

Conclusions: this early period of menopause model did not produce a remarkable change in bone cortical tissue, serum (anti)oxidant, RANKL and OPG levels. Our findings suggest that TZ exhibits a more favorable safety profile on bone tissue vs TCC. However, further research is necessary to fully understand the long-term implications of these drugs on bone health.

Keywords:

Menopause.
Muscle relaxants.
Osteoporosis. Pain
management.
Rational drug
therapy.

Received: 09/01/2025 • Accepted: 11/12/2025

Financial disclosure: This study was supported by Aydin Adnan Menderes University Research Fund (ADUBAP TPF-23014).

Approved by the following research ethics committee: Aydin Adnan Menderes University for Animal Experiments (HADYEK 64583101/2023/25).

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Use of artificial intelligence: During manuscript preparation, an AI-assisted tool (ChatGPT, OpenAI) was used only for language editing and journal-format compliance checks. All scientific content, data analysis, and conclusions were produced and verified by the authors, who take full responsibility for the manuscript.

Ince UB, Kilimci FS, Esmerligil T, Gursoy SN, Demirci B, Dost T. Comparative effects of tizanidine, thiocolchicoside, and cyclobenzaprine on bone metabolism in ovariectomized rats. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(1):21-27

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00095

Correspondence:

Ugur Berkay Ince. Department of Medical
Pharmacology. Faculty of Medicine.
Aydin Adnan Menderes University. Aydin,
09100-Turkey
e-mail: ugurberkayince@gmail.com

INTRODUCTION

Postmenopausal women face an increased risk of osteoporosis and fractures. Hormone replacement therapy (HRT) can reduce the fracture incidence rate—as evidenced by the Women's Health Initiative (WHI) trial, which demonstrated fracture prevention benefits of estrogen-progestin therapy. However, the WHI also revealed that HRT's serious side effects (eg, cardiovascular risks) often outweigh its benefits (1). Furthermore, estrogen plays a crucial role in protecting vs muscle damage. Therefore, its deprivation in menopause leads to a dual problem: decreased bone density and fracture risk, along with muscle weakness and fatigue (2,3). Hence, menopause-related muscle and skeletal pain complaints increases, and many postmenopausal women seek a non-HRT alternative symptomatic treatment to relieve their pain and discomfort.

There are many agents from different chemical groups fall into “centrally acting muscle relaxants” such as tizanidine (TZ), thiocolchicoside (TCC), cyclobenzaprine (CBZ) and are used in clinical situations such as muscle pain and muscle spasm. They work by affecting the central nervous system, specifically at the brainstem level, inhibiting motor neuron activity and reducing muscle spasms. Typically, they are used for short-term relief in acute musculoskeletal conditions, and some of them are available in many countries as over-the-counter medication (4-6).

It has been reported that skeletal muscle contractions, whether from purposeful exercise or regular daily movements, contribute to more than 70 % of the mechanical load on bones bear (7). Through the administration of centrally acting muscle relaxants, this stress response is mitigated. This biomechanical effect might be deleterious on highly vulnerable bone tissue on postmenopausal period when the muscle mass is already decreased (8).

RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) is responsible for osteoclasts maturation which leads to bone resorption. OPG (osteoprotegerin) prevents excessive bone breakdown by blocking RANKL (9). Even a special human monoclonal antibody, denosumab, has been recently developed to inhibit human RANKL and is indicated for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis (2). Although these drugs have been used for decades, their long-term biomechanical effects (eg, bone and muscle integrity) and biochemical effects (eg, metabolic processes) require further investigation.

This research could help to identify potential bone metabolism risks and benefits associated with the use of muscle relaxant drugs in postmenopausal women and fill a knowledge gap and provide valuable information about their safety. For this purpose, a menopause model has been established in rats via ovariectomy, and the effects of the drugs on bone has been evaluated.

MATERIALS AND METHODS

All animal procedures complied with the ARRIVE guidelines and the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and were approved by the Aydin Adnan Menderes University for Animal Experiments Ethics Committee (HADYEK 64583101/2023/25); anesthesia, analgesia, and humane endpoints were implemented to minimize pain and distress.

In this study, 50 adult female Wistar Albino rats were obtained from Aydin Adnan Menderes University Experimental Animals Production Laboratory. At 3 to 4 months of age, the rats were divided into 5 groups, with 10 rats in each group. Ovariectomy was performed in 40 rats under general anesthesia with ketamine and xylazine (10).

The experimental groups were as follows:

Sham group: group in which the abdominal incision was made and then closed without removing the ovaries.

- OVX: group subjected to ovariectomy without any other procedure for 10 weeks.
- OVX + TZ: following ovariectomy, at the end of eight weeks, daily oral 2 mg/kg tizanidine (Sirdalud tablet®, Novartis, Istanbul, Turkey) was administered.
- OVX + TCC: following ovariectomy, at the end of eight weeks, daily intramuscular 2 mg/kg thiocolchicoside (Muscorig ampoule®, Bayer, Istanbul, Turkey) was administered.
- OVX + CBZ: following ovariectomy, at the end of eight weeks, daily oral 2 mg/kg cyclobenzaprine (Flessi tablet®, Menarini, Istanbul, Turkey) was administered.

Drug doses were adjusted according to weekly changes in body weight. All drugs were administered in two divided doses daily for 2 weeks.

At the end of the study, under anesthesia with ketamine (50 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg), blood samples were obtained by cardiac puncture, centrifuged (1000 × g for 10 minutes), and the separated serum was stored at –20 °C for biochemical analyses. Muscle and soft tissues attached to the femur were removed and cleaned from surrounding tissues, and the bones were wrapped in saline-moistened paper towels and stored frozen at –20 °C for subsequent 3-point bending testing.

3-POINT BENDING TEST STUDIES

The bones were thawed at room temperature before mechanical testing. Then, the lengths of the bones were measured, and the midpoint of the bone was

marked. The midpoint was determined as the loading point for the 3-point bending test. After the mechanical test, cranio-caudal, medio-lateral endosteal and periosteal diameters (External Diameter) were measured. In the 3-point bending test, Zwick Roell Z0.5 (Ulm, Germany) mechanical testing machine was used in the TARBIYOMER laboratories of Aydin Adnan Menderes University. For the mechanical test, the support points (L) (Span Length) were determined as 15 mm, preload as 2 N, and strain rate as 1 mm/min. A cranio-caudal load was applied from the midpoint of the bone. After the test, medio-lateral and cranio-caudal endosteal diameters (Internal Diameter) were measured from the fractured bones. Using the endosteal and periosteal diameters, the cross-sectional moment of inertia of the bones was calculated. The stiffness was calculated from linear regression of the Force-Displacement graph using the software testXpert (Zwick/Roell, Ulm, Germany) obtained after mechanical testing. Using the stiffness, moment of inertia, bone diameter and distance between the support points, ultimate strength and elastic modulus were calculated by using the formulas specified in the references (11-14).

BIOCHEMICAL STUDY

Commercially available kits for Total Oxidant Status (TOS, Elabscience Biotechnology Inc, USA; sensitivity: 2.5 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L), Total Antioxidant Status (TAS, Elabscience Biotechnology Inc, USA; sensitivity: 23 mmol Trolox Equiv./L), Osteoprotegerin (OPG, BT Lab China; sensitivity: 5.45 ng/L) and Receptor Activated Nuclear KappaB Ligand (RANKL, ELK Biotechnology CO. Ltd. USA; sensitivity: 5.7 pg/mL) were used according to the instructions of the manufacturer and plates were read at suggested nm wavelength by a spectrophotometer (MultiscanGo, Thermo Fisher Scientific Inc, USA).

STATISTICAL ANALYSIS

Body weights were evaluated by a percentage change amount in the groups. All the data obtained was averaged for the left and right bones. The data of normal distribution was checked with the Shapiro-Wilk test. One-Way ANOVA was performed for normally distributed values and Kruskal-Wallis intergroup comparison was performed for non-normally distributed values. Data were expressed as mean $\pm$ standard deviation, values of $p < 0.05$ were accepted as significant. Analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTS

CLINICAL FOLLOW-UP

No rats were lost during the study. The percentage change in body weight over the 10-week menopausal period was 30.70 ± 3.18 % in ovariectomized (OVX) rats, 22.37 ± 1.60 % in the TZ-treated group, 25.93 ± 3.37 % in the TCC-treated group, and 24.56 ± 3.79 % in the CBZ-treated group, whereas the control group showed a change of 8.18 ± 2.00 %. Only TZ treatment resulted in a statistically significant reduction in body weight gain compared with the OVX group ($p < 0.05$).

3-POINT BENDING TEST RESULTS

The data obtained after the mechanical test was shown in table I. The study data showed no significant differences between the groups in terms of bone lengths, fracture force, deformation values, and stiffness values derived from the force-deformation graph.

A statistical difference was noted between the groups in the strength value representing bone strength. The OVX + TZ group had a value that was 25 % higher than the sham group, whereas the OVX + TCC group had a value that was 21 % lower than the sham group ($p = 0.002$).

The groups differed in the elastic modulus value, indicating the bone's hardness. The OVX + TZ group had a value 38 % higher than the sham group, while the OVX + TCC group had a value 25 % lower than the Sham group ($p = 0.006$).

BIOCHEMICAL ANALYSES

The data obtained from biochemical tests were shown in table II.

In TOS analyses, there were significant decreases in OVX ($p < 0.05$), TZ ($p < 0.05$) and CBZ groups ($p < 0.05$) vs the Sham group (Sham 3421.04 ± 924 , OVX 2012.66 ± 419 , TZ 1978.12 ± 666 , TCC 2628.09 ± 977 , CBZ 1911.38 ± 904 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L).

There were no significant differences among groups in TAS study (Sham 1.39 ± 0.78 , OVX 1.06 ± 0.23 , TZ 0.86 ± 0.31 , TCC 1.03 ± 0.42 , CBZ 0.92 ± 0.28 mmol Trolox Eq/L.).

When looking at the OPG value, there was no difference between the control and OVX groups. TZ tended to decrease, TCC significantly reduced OPG levels ($p < 0.05$) vs both the Sham and OVX groups. (Sham 820.37 ± 245 , OVX 818.52 ± 581 , TZ 631.24 ± 244 , TCC 414.81 ± 155 , CBZ 457.41 ± 323 ng/L).

Table I. Changes in biomechanical parameters in all groups

	SHAM (n = 10)	OVX (n = 10)	OVX + TZ (n = 10)	OVX + TCC (n = 10)	OVX + CBZ (n = 9)	p
Lenght (mm)	34.8 ± 1.1	35.7 ± 0.9	35.3 ± 0.9	36.07 ± 0.9	35.9 ± 0.9	0.060
Force (N)	150.006 ± 18.4	142.7 ± 13.01	146.05 ± 16.4	140.1 ± 20.5	143.1 ± 15.5	0.744
Deformation (mm)	0.6 ± 0.06	0.6 ± 0.07	0.6 ± 0.6	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.06	0.859
Stiffness (N/mm)	396.2 ± 56.6	353.4 ± 33.4	365.2 ± 49.1	350.5 ± 71.7	366.1 ± 39.3	0.322
Strength (MPa)	176.5 ± 21.1	174.7 ± 30.7 a	221.1 ± 64.9 a	138.6 ± 15.9 b	157.5 ± 17.5 ab	0.002
Elastic modulus (MPa) (bone's hardness)	5601.7 ± 938.9 a	5345.6 ± 1082.7 ab	7742.3 ± 2947.8 a	4154.3 ± 709.07 b	5001.1 ± 769.9 ab	0.006

OVX: ovariectomy alone; OVX + TZ: ovariectomy + tizanidine; OVX + TCC: ovariectomy + thiocolchicoside, OVX + CBZ: ovariectomy + cyclobenzaprine. ^{a,b}Different superscript letters (a, b) indicate statistically significant differences across groups (p < 0.05).

Table II. Biochemical features of all experimental drugs. Values are mean ± SD from 9-10 rats

	TOS (μmol H ₂ O ₂ equivalent/L)	TAS (mmol Trolox Eq/L)	OPG (ng/L)	RANKL (pg/mL)
Sham	3421.04 ± 924	1.3 ± 0.78	820.3 ± 245	5.7 ± 2.24
OVX	2012.6 ± 419 a	1.06 ± 0.23	818.5 ± 581	4.8 ± 3.10
OVX + TZ	1978.1 ± 666 a	0.8 ± 0.31	631.2 ± 244	6.4 ± 2.88
OVX + TCC	2628.09 ± 977	1.03 ± 0.42	414.8 ± 155 ab	4.5 ± 1.44
OVX + CBZ	1911.3 ± 904 a	0.9 ± 0.28	457.4 ± 323 a	4.01 ± 1.72

OVX: ovariectomy alone; OVX + TZ: ovariectomy + tizanidine; OVX + TCC: ovariectomy + thiocolchicoside, OVX + CBZ: ovariectomy + cyclobenzaprine. ^ap < 0.05 vs Sham; ^bp < 0.05 vs OVX. ^{a,b}Different superscript letters (a, b) indicate statistically significant differences across groups (p < 0.05).

Regarding serum RANKL levels, TZ tended to increase RANKL, whereas TCC and CBZ tended to decrease it. However, no statistically significant differences were observed among the groups (sham, 5.71 ± 2.24 pg/mL; OVX, 4.83 ± 3.10 pg/mL; TZ, 6.45 ± 2.88 pg/mL; TCC, 4.51 ± 1.44 pg/mL; CBZ, 4.01 ± 1.72 pg/mL).

DISCUSSION

Postmenopausal women frequently experience non-osteoporosis-related generalized musculoskeletal achiness (15), which often results in them intermittently taking over-the-counter muscle relaxants. Therefore, we designed our study to mimic this intermittent usage pattern by restricting the drug exposure period in the rats to two weeks. Since muscle relaxants might further weaken muscles already compromised in postmenopausal women, this study investigates their safety regarding their potential impact on bone health with biomechanical and biochemical parameters. Bones need significant mechanical loading stress to stay strong (7).

It has been reported that Masson trichrome-stained sections in microscopy and micro-CT images revealed sig-

nificant osteolytic changes and a decrease in trabecular bone in the femur from the OVX group at eight weeks after surgery (16). Based on this research, we designed our study; we waited eight weeks to establish an osteoporosis model before applying treatments for fifteen days. Therefore, the non-treated group underwent 10 weeks of OVX. Another research by Khera, Kanta (2) has also reported that post-menopausal osteoporosis developed four weeks later of bilateral ovariectomy. It has been stated that the duration of the remodeling cycles (includes four sequential phases of activation, resorption, reversal, and formation) in normal trabecular bones is approximately 6 days in rats (17). These researchers also emphasized that trabecular bone mass in femoral neck decreases 30 days after OVX.

Compared with previous researches by Khera (2), Lee (16), Yousefzadeh (17), we did not observe prominent changes in bone biomechanical values. This suggests that a 10-week post-ovariectomy period may be too early to establish well-developed osteoporosis in this animal model. However, we did observe a trend toward decreased flexibility and a significant reduction in the elastic modulus in the OVX group. This suggests that the cortical bone was partially affected, though the effect was less pronounced than typically observed in trabecular bone at ten weeks post-ovariectomy. Additionally, our choice to use 3- to 4 months-old Wistar

rats for the surgery was made to eliminate the confounding effect of age-related findings. This younger age may contribute to the differences observed in comparison to existing literature, resulting in our rats being more resistant to the induction of osteoporosis.

The relationship between load applied to a structure and deformation response to the load is called a load-deformation curve. The curve can be divided into two regions: elastic deformation and plastic deformation. Stiffness is calculated in the region where the deformation in the bone increases linearly with increasing load. Stiffness is the extrinsic rigidity of the structure. There are viscous effects during deformation, due to fluids in the bone matrix, which cause some of the elastic energy to be lost. Bones show viscoelastic properties. Due to this bone feature, elastic modulus and strength values, which are intrinsic properties of bone, are calculated by engineering formulae (14). Focusing on intrinsic properties in bone research provides reliable results. This study found no significant difference in the extrinsic properties of bone tissue, including bone length, fracture force, deformation, and stiffness values. However, there was a distinction between the groups in the intrinsic properties, such as elastic modulus and strength values of TZ and TCC.

Additionally, we did not detect oxidative stress in the 10-week post-menopausal rats. Our results show that TAS levels tended to decrease, it bears in mind that antioxidants might have been consumed at this term of the model. These antioxidant enzymes are essential for removing reactive oxygen species, which can cause cellular damage. By maintaining a balanced redox state, these enzymes help protect cells from oxidative stress. Our previous study with 16-month post-menopausal rats showed a trend of increasing TOS and decreasing TAS (10). However, our analysis only looked at the total amount of oxidants and antioxidants in the serum. Considering that oxidant and antioxidant are in a delicate balance in the body, it seems TAS could compensate for the TOS increase at some point during this early period of animal model. Measuring specific types of oxidants and antioxidants could provide more detailed information about the menopausal progression of experimental model.

RANKL, a signaling molecule belonging to the Tumor Necrosis Factor (TNF) family, plays a critical role in transforming monocytes into bone-resorbing osteoclasts. This essential cytokine is produced by osteoblastic/stromal cells and directly leads monocytes to become osteoclasts (6). We expected an increase in RANKL levels especially in OVX group due to the high osteoclast activity in menopausal rats, but there was no significant change. Meanwhile, we expected a decrease in OPG levels of the OVX group, but it was the same between our control and OVX groups. Therefore, we assume that osteoporosis development was in its early stages in our current study. The role of OPG,

RANK, and RANKL in the pathogenesis of postmenopausal or age-related osteoporosis have been stated as a controversial issue. Estrogen exerts a stimulatory effect on OPG production in osteoblasts and bone marrow stromal cells. Nevertheless, despite a decline in OPG production by bone marrow stromal cells with advancing age, serum OPG levels exhibit an age-related increase in both genders. Furthermore, postmenopausal women with osteoporosis have been reported to have significantly higher serum OPG levels vs age-matched non-osteoporotic women (18).

When examining the bone effect of abovementioned drugs on this model, our study found a remarkable increase in bone strength and elastic modulus (25 % and 38 % respectively) treated with TZ vs the sham group. Interestingly, while TZ has demonstrated cytotoxicity vs various cancer cells (including U2 osteosarcoma, MCF-7, HOP92, and A549), it has also been found to be toxic to normal human osteoblasts (4, 19, 20). Therefore, when considering its therapeutic use, it must be kept in mind that the dosage of TZ may lead to deleterious effects on healthy bone tissue. On the other hand, prevention of body weight gain by TZ suggests a potential benefit in menopause. Further evaluation is needed regarding its effects on energy expenditure, glucose metabolism, insulin sensitivity, and food intake.

Our study found that TCC treatment, unlike TZ, resulted in a decrease in bone strength (21 %) and elastic modulus (25 %). Elastic modulus, which indicates bone hardness, was negatively affected by TCC. Contrary to our findings about the negative aspect of the drug on bone mineralization, previous research by Reuter, Gupta (6), showed that TCC suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and inhibits cancer cells through the inflammatory nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway.

Toll-like receptor (TLR)-4 activation in RAW264.7 macrophages signals through NF- κ B and MAPK (mitogen-activated protein kinase) for inflammation (5); consequently, this study proposes that CBZ may reduce inflammation by inhibiting the TLR-4/NF- κ B pathway (5). Notably, the anti-nociceptive effect of TZ is also attributed to the inhibition of the TLR4/NF- κ B pathway in a nerve injury model (21).

Literature reveals very limited published data on the inhibitory effects of TZ, TCC, and CBZ on the RANKL, NF- κ B, TNF- α , and other inflammatory cytokine pathways. Upon reviewing existing anti-cytokine therapies, we found few available drugs; studies have shown that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) like Aspirin (increasing bone mineral density and NF- κ B inhibition (22,23), Indomethacin (suppressing IL-1-induced osteoclast formation (16), and Celecoxib [inhibiting osteoclast formation in culture and mice (9, 24)], exhibit beneficial bone effects. The specific cytokines, notably IL-17, IL-6, TNF- α , and IFN- γ , are known to stimulate osteoclast formation and inhibit

osteoblast differentiation, leading to substantial bone loss (2). Therefore, muscle relaxant has effects on the other cytokines and pathways should be explored on the different time points of osteoporosis model. A lower dose of drugs used in our study and/or the short treatment period to mimic the intermittent usage of muscle relaxation for pain clinics.

Despite being widely used as a muscle relaxant in the treatments, there is still a need for more information regarding their effects on bones. Former studies have reported a similar risk of fracture associated with baclofen, tizanidine, and cyclobenzaprine (25). Our findings further support the need to carefully evaluate the potential skeletal side effects of these drugs, especially in postmenopausal osteoporotic women. This study suggests a direction for future research, highlighting the necessity of advanced techniques such as micro-CT, DEXA, immunohistochemical analysis, and inflammatory cytokine assays, which represent the limitations of our current methodology. The effects of high doses and longer-term usage—such as that indicated for some spastic diseases—should also be further investigated when making rational drug therapy decisions.

CONCLUSIONS

Safe daily drugs are critical for managing osteoporosis in post-menopausal women. Our study suggests that TZ may be a safer option vs TCC when considering its effects on bone metabolism. Additionally, it significantly decreased body weight gain, which represents a highly favorable effect during menopause. However, further research is needed to fully understand the higher doses and long-term impact of these drugs on bone health with other cytokines contribution.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ugur Berkay Ince performed the research, performed the statistical analysis, wrote the manuscript, and had primary responsibility for the final content of the manuscript. Figen Sevil Kilimci performed the bone strength research, performed the statistical analysis, wrote the draft. Tolga Esmerligil performed the research, helped for the statistical analysis. Sumeyye Nur Gursoy performed the research, helped for the statistical analysis. Buket Demirci contributed to conceptualization, methodology, supervision, validation, visualization, review and editing of the draft. Turhan Dost contributed to conceptualization, designed the research, formal analysis, methodology, project administration, supervision, validation, visualization, writing the original draft, and review and editing of the draft.

REFERENCES

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33. DOI: 10.1001/jama.288.3.321
2. Khera A, Kanta P, Kalra J, Dumir DMT. Resveratrol restores the level of key inflammatory cytokines and RANKL/OPG ratio in the femur of rat osteoporosis model. *J Women Aging*. 2019;31(6):540-52. DOI: 10.1080/08952841.2018.1522126
3. Critchlow AJ, Hiam D, Williams R, Scott D, Lamon S. The role of estrogen in female skeletal muscle aging: a systematic review. *Maturitas*. 2023;178. DOI: 10.1016/j.maturitas.2023.107844
4. Xing XW, Sun YF, Zhao J, Pan ZX, Jiang WX. Tizanidine hydrochloride exhibits a cytotoxic effect on osteosarcoma cells through the PI3K/AKT signaling pathway. *J Int Med Res*. 2019;47(8):3792-802. DOI: 10.1177/0300060519850395
5. Hutchinson MR, Loram LC, Zhang Y. Evidence that tricyclic small molecules may possess toll-like receptor and myeloid differentiation protein 2 activity. *Neuroscience*. 2010;168(2):551-63. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.03.067
6. Reuter S, Gupta SC, Phromnoi K, Aggarwal BB. Thiocolchicoside suppresses osteoclastogenesis induced by RANKL and cancer cells through inhibition of inflammatory pathways: a new use for an old drug. *Br J Pharmacol*. 2012;165(7):2127-39. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01702.x
7. Schifino AG, Cooley MA, Zhong RX. Tibial bone strength is negatively affected by volumetric muscle loss injury to the adjacent muscle in male mice. *J Orthop Res*. 2024;42(1):123-33. DOI: 10.1002/jor.25643
8. Sipilä S, Törmäkangas T, Sillanpää E, Aukee P, Kujala UM, Kovanen V, et al. Muscle and bone mass in middle-aged women: role of menopausal status and physical activity. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):698-709. DOI: 10.1002/jcsm.12547
9. Han SY, Lee NK, Kim KH, Jang IW, Yim M, Kim JH. Transcriptional induction of cyclooxygenase-2 in osteoclast precursors is involved in RANKL-induced osteoclastogenesis. *Blood*. 2005;106(4):1240-5. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4975
10. Demirci B, Demir O, Dost T, Birincioglu M. Antioxidative effect of aspirin on vascular function of aged ovariectomized rats. *AGE*. 2014;36(1):223-9. DOI: 10.1007/s11357-013-9569-0
11. An YH, Draughn RA. Mechanical properties and testing methods of bone. *Animal Models in Orthopaedic Research*. Boca Raton: CRC Press; 2020. DOI: 10.1201/9780429173479-10
12. Sharir A, Barak MM, Shahar R. Whole bone mechanics and mechanical testing. *Vet J*. 2008;177(1):8-17. DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.09.012
13. ASABE Standards. Shear and 3-point bending test of animal bone.; 2007.
14. Turner CH, Burr DB. Basic biomechanical measurements of bone: a tutorial. *Bone*. 1993;14(4):595-608. DOI: 10.1016/8756-3282(93)90081-K
15. Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(3):501-14. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.04.008
16. Lee C, Lee JH, Han SS. Site-specific and time-course changes of postmenopausal osteoporosis in rat mandible: comparative study with femur. *Sci Rep*. 2019;9(1). DOI: 10.1038/s41598-019-50554-w

17. Yousefzadeh N, Kashfi K, Jeddi S, Ghasemi A. Ovariectomized rat model of osteoporosis: a practical guide. *Excli j*. 2020;19:89-107. DOI: 10.17179/excli2019-1990
18. Veshnavei HA. Evaluation of the serum level of osteoprotegerin and bone mineral density in postmenopausal women. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2022;14(1):10-5.
19. Sinha S, Thapa S, Singh S. Development of biocompatible nanoparticles of tizanidine hydrochloride in orodispersible films: in vitro characterization, ex vivo permeation, and cytotoxic study on carcinoma cells. *Curr Drug Deliv*. 2022;19(10):1061-72. DOI: 10.2174/1567201819666220321111338
20. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(8). DOI: 10.1097/MD.00000000000037297
21. Pei W, Zou Y, Wang W. Tizanidine exerts anti-nociceptive effects in spared nerve injury model of neuropathic pain through inhibition of TLR4/NF- κ B pathway. *Int J Mol Med*. 2018;42(6):3209-19. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3878
22. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science*. 1994;265(5174):956-9. DOI: 10.1126/science.8052854
23. Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM, Vogt TM, Lane NE, Hochberg MC. Aspirin and NSAID use in older women: effect on bone mineral density and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 1996;11(1):29-35. DOI: 10.1002/jbmr.5650110106
24. Kasukawa Y, Miyakoshi N, Srivastava AK. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib reduces bone resorption, but not bone formation, in ovariectomized mice in vivo. *Tohoku J Exp Med*. 2007;211(3):275-83. DOI: 10.1620/tjem.211.275
25. Hwang YJ, Chang AR, Brotman DJ, Inker LA, Grams ME, Shin JI. Baclofen and the risk of fall and fracture in older adults: a real-world cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2024;72(1):91-101. DOI: 10.1111/jgs.18665

Artículo Especial

Las glándulas paratiroides: dos siglos de investigación al servicio de la clínica

Marta Martín Millán

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. IDIVAL. Santander

Resumen

El descubrimiento de las glándulas paratiroides y, años más tarde, su potencial terapéutico es un excelente ejemplo en la historia de la medicina acerca del papel de los trabajos de investigación básica en la proyección de la práctica médica. Un ejemplo excelente pues se trata de un tema que ha estado lleno de interpretaciones enfrentadas, de polémicas y de ensayos fallidos hasta llegar a la situación en que, en el año 2002, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó la utilización del fragmento 1-34 de la hormona paratiroidea humana (hPTH) para el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura. A partir de ahí su uso se generalizó y se consolidó en la práctica clínica habitual. Pero no ha sido fácil llegar hasta esa situación.

Durante casi 200 años y a través de sucesivas observaciones, llevadas a cabo tanto en el laboratorio como en el ámbito clínico, se ha podido alcanzar una visión completa de la verdadera función de un órgano al principio poco conocido. En el presente trabajo me propongo explicar brevemente y pasar revista a los momentos históricos más destacados del conocimiento de la citada glándula y su hormona, así como de su utilización posterior.

Este capítulo de la historia de la medicina merece ser recordado pues ilustra muy bien, el proceso colectivo de aprendizaje y de cómo la acumulación de observaciones seguidas de reflexión, debate y discusión constructiva nos lleva a profundizar en el conocimiento de fenómenos y realidades antes poco o nada conocidas. Un conocimiento del que, como bien se ve en este ejemplo –obviamente extrapolable a muchos otros– tarde o temprano la sociedad siempre sale beneficiada.

Palabras clave:

Glándulas paratiroides.
Hiperparatiroidismo.
Hipercalcemia.
Hormona paratiroidea.

Recibido: 29/09/2025 • Aceptado: 07/10/2025

Agradecimientos: la autora agradece al Dr. Jesús González Macías, al Dr. José Manuel Olmos Martínez y a la Dra. Arancha Rodríguez de Gortázar la lectura crítica del manuscrito y sus valiosas sugerencias.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Martín Millán M. Las glándulas paratiroides: dos siglos de investigación al servicio de la clínica. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(1):28-36

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00104

Correspondencia:

Marta Martín Millán. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. IDIVAL. Santander
e-mail: marta.martinm@sccsalud.es

Las paratiroides son unas glándulas pequeñas de unos 4 mm de diámetro, localizadas normalmente en la parte posterior del tiroides. El término para definir las no es del todo preciso pues en algunas ocasiones se encuentran intratiroides o extratiroides, pudiéndose localizar incluso alejadas de la zona tiroidea como es el mediastino. Quizá por ello fueron los órganos que más tardaron en descubrirse. Richard Owen (Fig. 1) fue el primero en hacerlo en 1850, pero no en un humano sino en un rinoceronte al realizar su autopsia en el zoo de Londres (1). La existencia de las paratiroides en otros mamíferos y en el ser humano quedó establecida 30 años más tarde, fundamentalmente gracias a los trabajos de Rudolf Virchow e Ivar Viktor Sandstrom (2) (Fig. 2).



Figura 1. R. Owen
1804-1892
(Fuente: Wellcome Collection. Public domain).



Figura 2. R. Virchow
1821-1902 (Fuente: Karl Virchow. Photograph by J. C. Schaarwächter, 1891, Wellcome Library, London; CC BY 4.0).

Tardaría, sin embargo, en conocerse su verdadera función. Y es que, durante años, los anatómicos de la época pensaron que las glándulas no eran más que restos de estructuras tiroideas embrionarias sin ninguna función particular.

A finales del siglo XIX los trabajos del fisiólogo francés Marcel Eugène Émile Gley (Fig. 3) contribuyeron a esclarecer cuál podía ser la función de los vestigios tiroideos. Observó que, tras la extirpación inadvertida de las glándulas paratiroides durante la exéresis de la glándula tiroidea, los animales desarrollaban tetania y muerte (3).

Gley atribuyó erróneamente el fenómeno a la ausencia del tiroides junto a los supuestos restos embrionarios. Tuvo que pasar una década más para que el patólogo austriaco Jakob Erdheim (Fig. 4) proporcionara la información adicional que faltaba. Erdheim demostró que los animales solo desarrollaban tetania en el poso-

peratorio de una tiroidectomía cuando la extirpación se asociaba a la pérdida de todas las glándulas paratiroides (4). Por lo tanto, y sobre la base de esa información, Erdheim concluyó que la tetania era debida a la ausencia de las paratiroides.



Figura 3. M. E. E. Gley
1857-1930 (Fuente: Wellcome Collection. Public domain).



Figura 4. J. Erdheim
1874-1937 (Fuente: Jakob Erdheim, Wikipedia / Wikimedia Commons).

Hasta ese momento numerosos trabajos habían demostrado la relación entre las sales de calcio y la excitabilidad del sistema nervioso central. Entonces, William George MacCallum (Fig. 5) y Carl Voegtlin (Fig. 6) interpretaron la tetania como una expresión de hiperexcitabilidad y quisieron estudiar los efectos de las sales de calcio en este escenario. Lo que observaron fue que las infusiones de calcio evitaban la tetania de los animales sometidos a paratiroidectomía. De modo que, ya entrado el siglo XX, quedó establecido que la alteración metabólica subyacente al desarrollo de la tetania era la hipocalcemia y, por lo tanto, la función de las glándulas paratiroides debía de estar relacionada con el mantenimiento de la calcemia (5).



Figura 5. W. G. MacCallum
1874-1944 (Fuente: Wellcome Collection. Public domain).

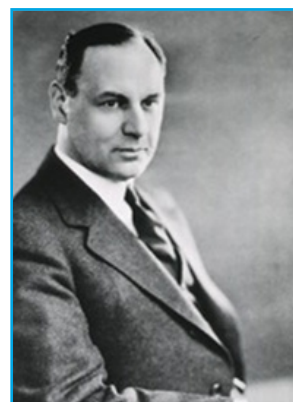


Figura 6. C. Voegtlin
1879-1960 (Fuente: Carl Voegtlin, Wikipedia / Wikimedia Commons).

Sin embargo, la idea de que la tetania debía de tratarse con infusiones de calcio tenía muchos detractores y el tema desencadenó un intenso debate que duró décadas. Una de las razones para entender la polémica era que atentaba contra el principio emergente en aquel momento sobre la organoterapia, que se basaba en la idea de que los síntomas derivados de la ausencia de una glándula debían de ser revertidos con la administración de sus extractos.

Así pues, muchos investigadores comenzaron a administrar infusiones de preparados de extracto de glándula paratiroidea elaborados en sus propios laboratorios. La idea, por supuesto, fue muy criticada y en parte con razón, pues los preparados no siempre eran tan eficaces como las infusiones de calcio. Sin embargo, la controversia quedó zanjada cuando James Bertram Collip (Fig. 7), un bioquímico canadiense, consiguió optimizar la técnica de extracción y purificación de los extractos de glándula paratiroidea (6) y, con sus experimentos, demostró que efectivamente sus preparados no sólo prevenían los episodios de tetania, sino que también eran capaces de controlar la calcemia de los animales paratiroidectomizados. De modo que a partir de ese momento quedaba establecido el papel de las glándulas paratiroides como un regulador directo de la calcemia.

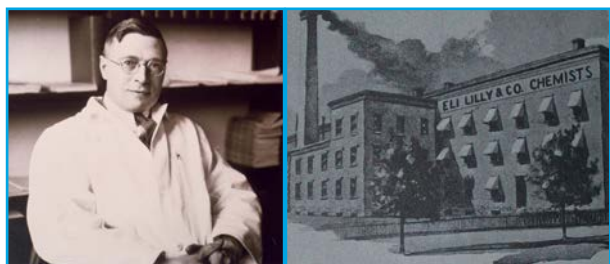


Figura 7. James Bertram Collip 1892-1965 (Fuente: J. B. Collip in his office at McGill University, ca. 1930, University of Toronto Library —scrapbook recopilado por Barbara Collip Wyatt—; Wikimedia Commons) y uno de los edificios de la compañía farmacéutica Eli Lilly & Co abierta originalmente en 1876 (Fuente: Eli Lilly and Company, 1886 Newspaper Advertisement. Public domain; Wikimedia Commons).

La relación entre las glándulas paratiroides y las enfermedades óseas quedaron plasmadas por primera vez en un libro homenaje que escribieron trece de los discípulos de Virchow para festejar su 70 cumpleaños. Friedrich Daniel von Recklinghausen (7) (Fig. 8) dedicó su capítulo a describir los resultados de las autopsias de pacientes que padecían procesos óseos. Allí quedó documentado el caso de un paciente cuyos huesos habían sido reemplazados por tejido fibroso y quistes, a lo que denominó *osteítis fibrosa quística* (OFQ). En ese mismo caso también quedó registrada la descripción de la existencia de una estructura hipertrófica rojiza anexa al tiroides, que con los ojos de hoy podría co-

rresponderse con un adenoma de glándula paratiroidea. Sin embargo, en el capítulo no quedó reflejado el hecho de que Recklinghausen estableciera una hipotética relación causal.

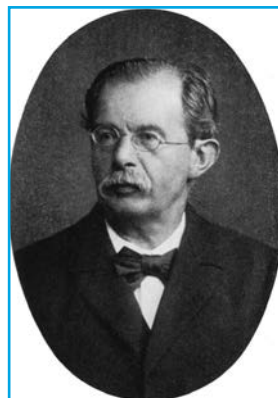


Figura 8. F. D. von Recklinghausen 1833-1910 (Fuente: Friedrich Daniel von Recklinghausen; Wikipedia / Wikimedia Commons).

A principios del siglo XX, la enfermedad del esqueleto más prevalente en Europa era la osteomalacia por déficit de vitamina D. Los patólogos y anatómicos europeos de la época estaban acostumbrados a realizar autopsias rutinarias de los pacientes que fallecían en los hospitales. De ahí la gran tradición de las escuelas europeas de anatomopatólogos. Ellos observaron que las glándulas paratiroides estaban a menudo agrandadas en los pacientes que presentaban un tejido óseo fibroso y descalcificado. Estos hallazgos les llevaron a pensar que debía de existir una relación causal. Y la conclusión a la que llegaron, con la visión de entonces y sin la perspectiva actual, fue que las glándulas eran disfuncionales. No eran conscientes de que la hipertrofia de las paratiroides era una consecuencia del déficit de vitamina D y no la causa de la enfermedad.

Quizá Erdheim fue el primer patólogo que sugirió de una forma contundente la relación entre las glándulas y los procesos óseos. Observó que algunos de los animales supervivientes a las numerosísimas paratiroidectomías que realizó en su laboratorio, desarrollaban descalcificación de la dentina, similar a la que se encontraba en las autopsias de esos pacientes con raquitismo (4). De modo que su hipótesis fue que la presencia de las glándulas era necesaria para el crecimiento óseo y dental. A partir de esa idea surgieron muchas preguntas sobre cuál podría ser la relación exacta entre las paratiroides y la osteomalacia, pero el planteamiento general en aquel momento era que la causa subyacente a las alteraciones óseas residía en la disfunción de las glándulas y, por lo tanto, el tratamiento debía realizarse con extracto de glándula paratiroidea sana.

Sin embargo, el patólogo austriaco Friedrich Schlagenhauer (1866-1930) basándose en los resultados de la autopsia de dos pacientes con supuesta "osteomalacia" (en realidad se trataba de una OFQ) que única-

mente tenían una glándula hipertrófica, cuestionó la interpretación de Erdheim y los otros patólogos de la época (8). Así, tras esta observación Friedrich propuso que los cambios objetivados en la glándula eran la causa de la afección ósea y que, por lo tanto, lo razonable sería su extirpación. Años después, y de una forma no planeada, el cirujano austriaco Felix Mandl (1892-1957) (Fig. 9) demostraría que la teoría de Schlagenhauser era, efectivamente, la correcta (9).

Aún deberían pasar varias décadas hasta que las incansables revisiones y observaciones de Fuller Albright (Fig. 10) establecieran la diferencia entre dos entidades, esto es, la osteomalacia en el contexto de un hiperparatiroidismo secundario y la OFQ típica del hiperparatiroidismo primario (10). De hecho, a principios del siglo XX la OFQ era considerada una variante de la osteomalacia.

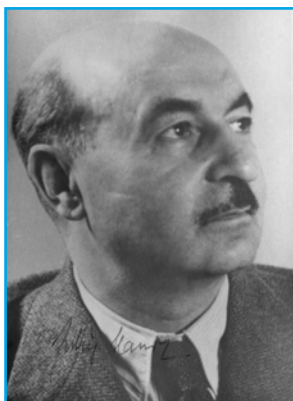


Figura 9. F. Mandl 1892-1957 (Fuente: Universität Wien – Archivo de la Universidad de Viena, Felix Mandl (1892-1957), Surgery [Internet]).

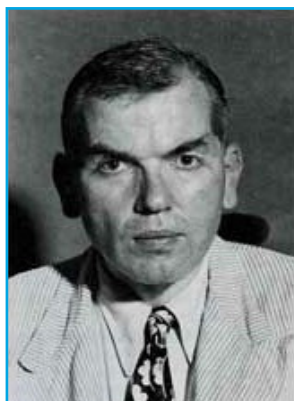


Figura 10. Fuller Albright 1900-1969. (Fuente: Harvard Countway Library, A photograph of Fuller Albright, Wikipedia / Wikimedia Commons).

En efecto, Mandl llegó a la misma conclusión que Schlagenhauser, a partir de tratar a un paciente que, con el tiempo, se convertiría en un caso clínico emblemático en la historia de las paratiroides. Era el año 1924, y el Dr. Mandl se había quedado a cargo de los cuidados del Sr. Albert Jahne, un conductor de tranvías que en aquel momento padecía una fractura femoral. Sin embargo, los síntomas de la enfermedad habían empezado 3 años antes: dolor generalizado, fracturas, quistes óseos, huesos desmineralizados y calcemia elevada. Como era habitual en la época el caso se interpretó en el contexto de paratiroides disfuncionales y, por ello, el paciente recibió extractos de hormona. Al no observar cambios clínicos satisfactorios, Mandl le trasplantó las glándulas de un cadáver y al ver que, a pesar de ello, el deterioro clínico continuaba decidió explorarle el cuello, donde efectivamente encontró una única glándula hipertrófica. La sorpresa fue que tras su extirpación el paciente mejoró de forma espectacular (9). Mandl pasó a la historia como el cirujano que realizó la primera paratiroidectomía terapéutica y, con ello,

también quedaba probada la tesis de Schlagenhauser, esto es, que la causa de la enfermedad esquelética residía en la glándula paratiroidea adenomatosa.

Casi al mismo tiempo, al otro lado del Atlántico, en enero de 1926, se planteó un caso similar que acabó también siendo muy conocido y simbólico en la literatura médica. El Dr. Eugene Floyd DuBois (1882-1959) recibió en el Hospital Bellevue de la ciudad de Nueva York a Charles Martell, un excapitán de la Marina Mercante de los Estados Unidos que venía sufriendo síntomas progresivos e incapacitantes desde 1919 lo que hizo que 4 años después, en 1923, tuviera que abandonar su carrera. El paciente presentaba también calcio elevado en sangre. DuBois estaba al tanto de las investigaciones sobre el metabolismo fosfocálcico (11,12) que se realizaban en el recién creado pabellón número cuatro del Hospital General de Massachusetts (13). Los médicos del Hospital General, especialmente Joseph Aub, ya habían utilizado los extractos de Collip de glándulas paratiroides bovinas para tratar a pacientes con envenenamiento por plomo (14). Aub había observado que las inyecciones de extractos de glándula provocaban hipercalcemia e hipercalcemia y su idea era que con ello se inducía no solo la salida del calcio adherido a la matriz ósea, sino también la del plomo. La conexión entonces entre las paratiroides y la hipercalcemia parecía más que verosímil y el diagnóstico provisional de DuBois fue el de glándulas paratiroides hiperfuncionantes (15).

Eran los años 20 del pasado siglo y, por supuesto, el intercambio de conocimiento entre continentes no era tan fluido como lo es en la actualidad. Así que la exitosa operación de Viena aún no se conocía en Estados Unidos. En cualquier caso, aunque se hubiese conocido, no habría supuesto ninguna diferencia porque el adenoma de Martell estaba en el mediastino, una variación anatómica aún desconocida en aquel momento (16).

Los estudios adicionales de los Dres. Aub, Albright y Bauer, confirmaron el diagnóstico de DuBois (17) y, en mayo del año 1927, el capitán Martell fue sometido a la primera exploración de cuello. Sin embargo, no se objetivó rastro alguno de adenoma. A lo largo de los siguientes años, mientras Martell se deterioraba lentamente, se sucederían hasta 9 intervenciones en la búsqueda inútil de un adenoma paratiroideo. Fue entonces, unos años más tarde, cuando llegaron noticias de Europa sobre el dato anatómico que faltaba; el hallazgo de una tumoración paratiroidea en el mediastino de una autopsia de un paciente con osteítis fibrosa. De modo que, en 1932, después de su novena cirugía, se encontró la causa de la enfermedad de Martell: un pequeño adenoma en una de las glándulas paratiroides localizadas en la cavidad torácica.

El capitán Martell se convertiría así en otro caso clínico representativo en esta historia de descubrimientos clínicos, y sin buscarlo salió del anonimato gracias a los esfuerzos de los médicos e investigadores de la época.

Es interesante señalar las diferencias en la forma de aproximarse al conocimiento de la enfermedad entre los investigadores de los dos continentes. Mientras en Europa esa aproximación se hizo a partir de los cambios anatómicos evidenciados por patólogos, en América se llevó a cabo partiendo de la observación del comportamiento del metabolismo fosfocálcico y la presentación clínica (13).

En el primer cuarto del siglo XX el bocio por déficit de yodo era endémico en la región estadounidense de Indiana. Allí se realizaban muchas tiroidectomías de modo que la incidencia de hipoparatiroidismo e hipocalcemia secundaria era frecuente.

Entonces una compañía farmacéutica de la zona, Lilly, se interesó por los preparados de Collip (extractos de glándula paratiroidea) con la idea comercial de tratar la hipocalcemia que desarrollaban algunos de los pacientes sometidos a tiroidectomía. De modo que Lilly participó en el desarrollo de la obtención de los extractos de PTH y esto, desde luego, facilitó su disponibilidad, lo que supuso una ventaja para los fisiólogos y estudiosos del campo que rápidamente se interesaron en analizar de primera mano los efectos de dichos extractos sobre el esqueleto de animales.

En los años 30 Hans Selye (Fig. 11) publicó que los extractos de Collip no siempre inducían resorción ósea, sino que también, bajo ciertas condiciones, podían inducir la formación de hueso en el esqueleto de las ratas (18,19). Sin embargo, esta observación cayó en el olvido durante 40 años. No está claro el por qué, pero una razón podría deberse a la propia naturaleza de los citados extractos que, aunque contenían muchos productos activos, aun mantenían impurezas que no los hacían lo suficientemente estables.

La idea de Selye, sin embargo, fue recuperada por J. A. Parsons y B. Reit hace apenas 50 años, en 1974 (20). Mientras analizaban la respuesta de la calcemia en perros tratados con diferentes dosis de PTH observaron, por una parte, que las dosis bajas de PTH aumentaban la absorción de calcio sin inducir hipercalcemia y, por otro, que las secciones histológicas de los

huesos de estos animales carecían de un incremento en el número de osteoclastos. Ambas observaciones les llevaron a pensar que la PTH podía tener diferentes acciones sobre el hueso dependiendo de la forma de administración, y no comportarse siempre como un agente osteodestructor.

A partir de ahí, muchos investigadores empezaron a realizar estudios sobre las acciones de los fragmentos de la hormona en el esqueleto de modelos animales que permitieron profundizar en el conocimiento de estos nuevos efectos de la proteína en el hueso. Así, a finales de los años 60, quedaba justificada la realización de un ensayo clínico preliminar que permitiera comprobar la reproducibilidad de estos hallazgos en humanos (21).

Los ensayos clínicos iniciales se centraron, entre otras cosas, en el análisis histomorfométrico de las biopsias óseas antes y después de recibir los fragmentos de PTH (22). Y a la luz de los resultados los autores concluyeron que el fármaco podría ser útil en pacientes con fracturas por osteoporosis. Después, vinieron los estudios sobre la eficacia antifractura (23) a partir de los cuales empezamos a utilizar el fármaco en la clínica tras su aprobación por la Agencia Europea de Medicamento en el año 2003.

Todos estos trabajos que se fueron sucediendo a lo largo de la década de los años 80 y, hasta que finalmente fue publicado el estudio pivotal (23), generaron un gran entusiasmo entre la comunidad científica especializada. Sin embargo, aún existía cierto escepticismo sobre su verdadero significado y algunos clínicos, familiarizados con las consecuencias devastadoras del hiperparatiroidismo primario sobre el esqueleto, no terminaban de asimilar este cambio de paradigma.

La hormona paratiroidea estimula la resorción ósea (Fig. 12) pero también la formación (Fig. 13). Lo que ocurre es que, dependiendo del modo de administración, pueden predominar unos efectos sobre otros y, así, el resultado neto puede ser más destructivo que formativo, o viceversa. Cuando la administración es continua, como ocurre en el escenario del hiperparatiroidismo primario, predominan los efectos de la resorción. El mecanismo subyacente es explicado por el hecho de que la PTH, a través de sus receptores en las células de linaje osteoblástico, estimula la expresión de ligando de RANK (RANKL), una proteína necesaria y suficiente para inducir la diferenciación osteoclástica (24). Sin embargo, la administración intermitente de la PTH atenúa la expresión de RANKL, y este hecho se traduce en una resorción menos llamativa que en el primer escenario. Además, la administración intermitente aumenta el *pool* de osteoblastos y en consecuencia la formación ósea. La PTH a través de su receptor en las células mesenquimales favorece la diferenciación hacia osteoblastos y, al mismo tiempo, disminuye su capacidad para diferenciarse a adipocitos (25,26).



Figura 11. H. Selye
(Fuente: Jean Paul Rioux,
Portrait Hans Selye, Wikimedia
Commons [licencia CC BY
SA 4.0] 1907-1982).

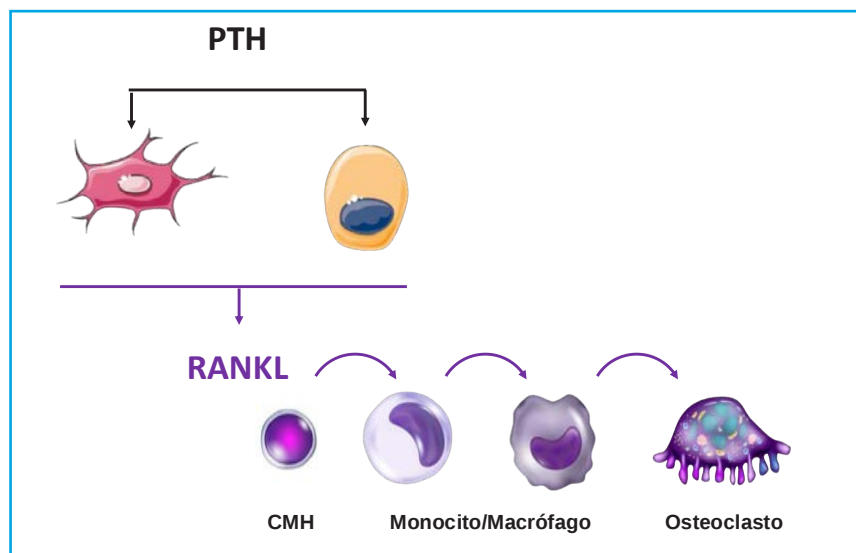


Figura 12. Efecto de la PTH sobre la diferenciación osteoclástica: la PTH estimula la expresión de RANKL en las células de linaje osteoblástico. RANKL es una proteína necesaria y suficiente para estimular la diferenciación osteoclástica desde la célula madre hematopoyética.

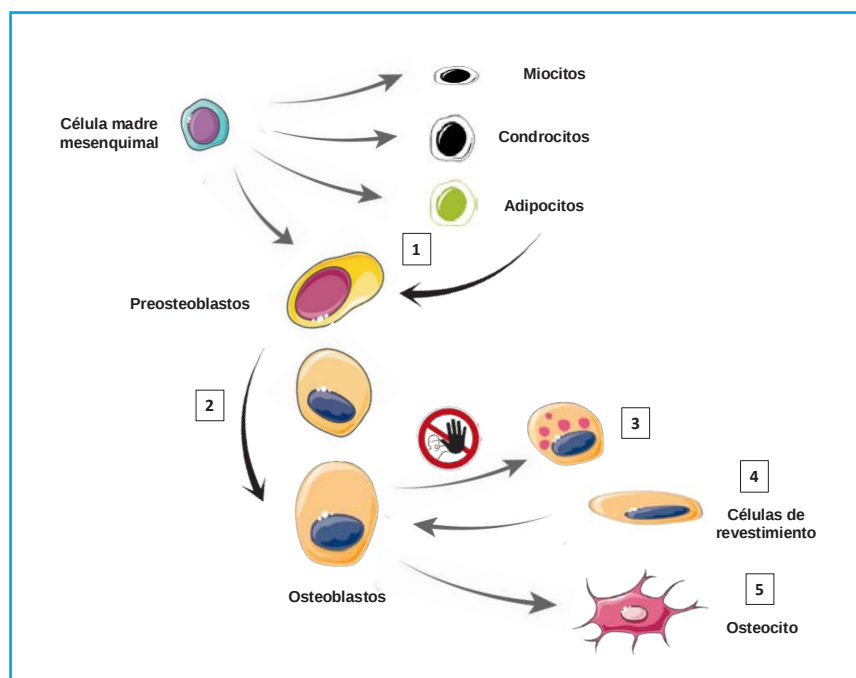


Figura 13. Efecto de la PTH sobre las células de linaje osteoblástico: 1. Evita la diferenciación hacia adipocitos. 2. Favorece la diferenciación preosteoblástica hacia osteoblastos. 3. Inhibe la apoptosis de los osteoblastos. 4. Reactiva las células de revestimiento transformándolas en osteoblastos. 5. Inhibe la expresión de SOST en los osteocitos.

También atenúa la apoptosis de los osteoblastos y los osteocitos (27), y activa a las células osteoblásticas quiescentes de la superficie, induciendo su des-diferenciación hacia osteoblastos activos capaces de volver a sintetizar la matriz (28).

La PTH tiene acciones sobre determinados genes que se expresan específicamente en los osteocitos. Concretamente, es un potente inhibidor de la expresión de SOST, un gen que codifica para la esclerostina; un antagonista de la señalización canónica de la vía WNT y, por lo tanto, un fuerte inhibidor de la formación

ósea. Sin embargo, se ha visto que la administración intermitente de PTH no disminuye tanto los niveles de esclerostina como cuando su administración es continua, lo que sugiere que este mecanismo no contribuye sustancialmente al aumento del número de osteoblastos resultante de las inyecciones diarias de PTH (29). Lo que sí resulta posible es que pequeñas disminuciones transitorias de la secreción de esclerostina después de cada inyección de PTH causen ráfagas de señalización, que contribuyan a estimular la osteoblastogénesis sin ser este, como digo, el mecanismo principal en este escenario.

Los estudios histológicos indican que durante los 10 primeros meses de iniciar la administración intermitente de PTH existe un aumento del número de osteoblastos y de la tasa de formación ósea sin un incremento en el número de osteoclastos, lo que proporciona claramente una ventana terapéutica en la que se obtienen los efectos anabólicos deseados (30). Los mecanismos moleculares y celulares por los cuales la PTH aumenta el número de osteoblastos, así como aquellos que contribuyen al efecto anabólico de su administración intermitente se han ido, pues, esclareciendo parcialmente a lo largo de los últimos 20 años.

La PTH ejerce sus efectos a través de la unión al receptor de PTH tipo1 (PTH1R) localizado en la membrana celular. El PTH1R es un miembro de la familia de los receptores acoplados a las proteínas G de clase B. Se expresa principalmente en el esqueleto y en los riñones, donde regula el desarrollo esquelético, el recambio óseo y la homeostasis del calcio y el fósforo, pero también se expresa en la glándula mamaria y el **músculo liso** de la pared vascular (31). La PTH no es el único ligando endógeno capaz de desencadenar su activación. El otro ligando es la proteína relacionada con la PTH (PTHrP), un polipéptido que tiene tres isoformas de 139, 141 y 173 aminoácidos. Este, a diferencia de la PTH que es secretado por las glándulas paratiroides con acciones endocrinas sobre órganos alejados, es secretado por una gran variedad de tejidos y actúa de manera paracrina para regular la diferenciación y la proliferación celular dentro de los tejidos desde donde

es secretado, fundamentalmente la placa de crecimiento condral y la glándula mamaria (32-34). También existe un ligando sintético análogo de la PTHrP con 34 aminoácidos, de los cuales diez en su extremo carboxiterminal difieren de la molécula endógena original. Este ligando es la abaloparatida (ABL) que fue aprobado por la FDA en el año 2017 como agente osteoanabólico para el tratamiento de la osteoporosis (35).

Todos los ligandos muestran similitudes en los primeros 34 residuos del dominio amino-terminal a través del cual se unen al PTH1R. La unión de los ligandos al PTH1R en la superficie celular da lugar a cambios del receptor que inician el acoplamiento y la activación de las proteínas G heterotriméricas (G_α , G_β y G_γ), seguida de la activación de múltiples cascadas de señalización intracelular (32). La interacción del PTH1R con G_s estimula la activación del adenilato ciclasa, la enzima que genera el segundo mensajero AMPc. El AMPc activa la proteína quinasa A (PKA), que a su vez activa varios factores de transcripción, incluida la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB). Esto permite su translocación nuclear y su unión a los elementos de respuesta de sus genes diana (36,37). La PKA también fosforila y con ello inhibe un tipo de quinasas sensibles a la sal (*salt-inducible kinases*; SIKs) lo que determina, por una parte, la desfosforilación de sus sustratos, que son las histonas desacetilasas (HDAC) de clase IIa y los coactivadores transcripcionales regulados por AMP cíclico (CRTC) (38), y, de otro lado, facilita su translocación nuclear (Fig. 14).

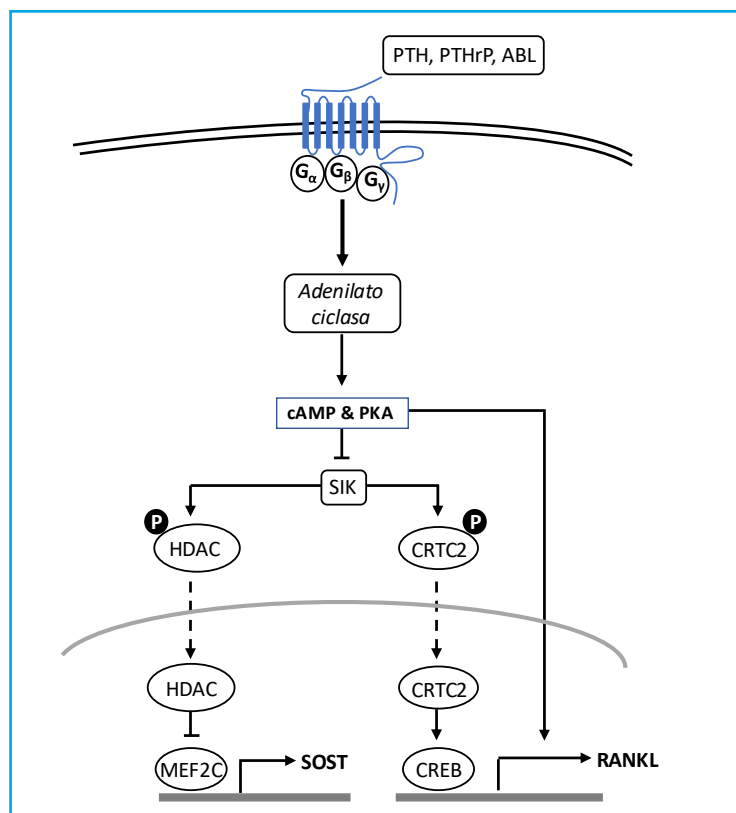


Figura 14. Modelo de señalización intracelular del PTH1R y activación de la expresión de genes. Esquema basado en figura publicada en <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01014-7>.

La activación de la PKA y la inhibición de la actividad de las proteínas SIKs por la PTH han demostrado ser fundamentales para la regulación de los genes expresados en las células del linaje osteoblástico. Las HDAC4 y HDAC5 de clase IIa bloquean la expresión del gen SOST característico de los osteocitos, a través de la inhibición del factor potenciador de miocitos 2C (MEF2C). Por otro lado, CRT2 estimula la expresión del ligando activador del receptor del factor nuclear κ B (RANKL), impulsado por CREB.

Varios trabajos han demostrado que el PTH1R tiene dos conformaciones distintas de alta afinidad: la conformación R0, que es independiente de la proteína G, y la conformación RG, que depende de la proteína G. Así, la afinidad de los ligandos por las conformaciones del receptor desencadena respuestas de señalización intracelular del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) que difieren en cuanto a la duración intracelular (39,40).

Todos los ligandos estimulan un aumento transitorio de la producción de AMPC desde la superficie celular. Pero aquellos que se asocian preferentemente con la conformación R0 del receptor inducen una producción más sostenida derivada de la segunda fase de generación de AMPC. Esto ocurre cuando el complejo ligando-receptor- β -arrestina se internaliza a través de los endosomas y permanece en el citoplasma (41,42).

Todos los ligandos del PTH1R (PTH, PTHrP y ABL) muestran una afinidad de unión similar por la conformación RG, mientras que la afinidad por la conformación R0 difiere; es mayor para la PTH, seguida de la PTHrP y luego la ABL. A pesar de que ABL y PTH tienen una afinidad similar por la conformación RG y de que ABL tiene la menor afinidad por la conformación R0, la ABL es el ligando que induce la respuesta intracelular de AMPC más transitoria en comparación con el resto de ligandos (41-43).

Este hecho diferencial en cuanto a la preferencia de unión del ligando por una u otra conformación de PTH1R y el tiempo que permanece activo el AMPC citoplasmático podría explicar las diferencias observadas entre ABL y teriparatida (TPTD) en los modelos clínicos. En este sentido, en el ensayo pivotal ACTIVE (*Abaloparatide Comparator trial in Vertebral Endpoints*), que comparaba los efectos de ABL y TPTD, el marcador de resorción, el telopéptido carboxiterminal del colágeno I (CTX), estuvo elevado a lo largo de los 18 meses del estudio en el brazo de TPTD, mientras que su incremento fue mucho más discreto en el brazo de ABL (44).

De modo que lo que parece es que la señalización fugaz de AMPC inducida por la activación de la conformación RG del PTH1R es suficiente para asegurar los efectos osteoformadores. Y que en esta situación la expresión de RANKL está más limitada, lo que se traduce en una acción resorptiva más modesta que cuando se activa la conformación R0 del receptor. Así, esta diferencia en la preferencia de unión por una u otra conformación del

receptor, puede explicar por qué la acción anabólica global de ABL resulta ser algo más pronunciada que la del resto de los ligandos.

En cualquier caso, lo que resulta fascinante de esta historia de descubrimientos, y sobre todo desde el punto de vista biológico, es la constatación de que una misma sustancia pueda tener efectos opuestos según la forma de administración. Podemos concluir ya diciendo que ha pasado mucho tiempo desde que Owen descubriera las glándulas paratiroides en un rinoceronte. Desde entonces muchos estudiosos en sus distintos campos –anatómicos, patólogos, fisiólogos, clínicos e investigadores en sus laboratorios– han contribuido con su esfuerzo y curiosidad para que hoy podamos utilizar fragmentos de esta hormona con fines terapéuticos. El camino ha sido largo, pero ha merecido la pena.

BIBLIOGRAFÍA

- Owen R. On the Anatomy of the Indian Rhinoceros (*Rh. unicornis*, L.). Zool Soc 1852;IV:31-58. DOI: 10.1111/j.1469-7998.1862.tb08046.x
- Sandström IV. On a new gland in man and several mammals – glandulae parathyroideae. Upsala LäkFörenings Förh 1879-80;15:441-71.
- Gley E. Sur Les fonctions du corps thyroid. CR SocBiol (Paris) 1891;43:841-7.
- Erdheim J. Tetaniaparathyreopriva. Mitt Grenzgeb Med Chir 1906;16:632-744.
- Maccallum WG, Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. J Exp Med 1909;11(1):118-51. DOI: 10.1084/jem.11.1.118
- Collip JB. The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. J Biol Chem 1925;63(2):395-438. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)85007-4
- Recklinghausen VF. Diefibröseoderdeformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in Ihrengenseitigen Beziehungen. In: Festschrift R. Virchow zuseinem 71. Geburtstage. G. Reimer, Berlin; 1891.
- Schlagenhauer F. Zwei Fälle von Parathyreoidetumoren. Wien Klin Wochenschr 1915;28:1362.
- Mandl F. Attempt to treat generalized fibrous osteitis by extirpation of parathyroid tumor. Zentralbl F Chir 1926;53:260-4.
- Albright F, Reifstein EC Jr. The Parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1948.
- Albright F, Bauer W, Ropes M, Aub JC. Studies of calcium and phosphorus metabolism. IV. The effects of the parathyroid hormone. J Clin Invest 1929;7:139. DOI: 10.1172/JCI100218
- Bauer W, Aub JC, Albright F. Studies of calcium and Phosphorus metabolism: V. A study of the bone trabeculae as a readily available reserve supply of calcium. J Exp Med 1929;49(1):145-62. DOI: 10.1084/jem.49.1.145
- Cope O. The Story of Hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 1966;274:1174-82. DOI: 10.1056/NEJM196605262742105

14. Hunter D, Aub JC. Lead Studies. XV. The Effect of the Parathyroid Hormone on the Excretion of Lead and of Calcium in Patients Suffering from Lead Poisoning. *Int J Med* 1927;20(78):123-40. DOI: 10.1093/qjmed/os-20.78.123
15. Hannon RR, Shorr E, McClellan WS, DuBois EF. A case of osteitis fibrosa Cystica (Osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the para-thyroid bodies, *Metabolic Study I. J Clin Invest* 1930;8(2):215-27. DOI: 10.1172/JCI100261
16. Casper S. Inexplicable patients: the case of Charles Martell and Ward 4 at the Massachusetts General Hospital. *CMAJ* 2016;188(17-18):1263-4. DOI: 10.1503/cmaj.160111
17. Bauer W, Albright F, Aub JC. A case of osteitis fibrosa Cystica (Osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the para-thyroid bodies, *Metabolic Study II. J Clin Invest* 1930;8(2):229-48. DOI: 10.1172/JCI100262
18. Selye H. On the stimulation of new bone-formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. *Endocrinology* 1932;16(5):547-58. DOI: 10.1210/endo-16-5-547
19. Pugsley LI, Selye H. The histological changes in the bone responsible for the action of parathyroid hormone on the calcium metabolism of the rat. *J Physiol* 1933;79(1):113-7. DOI: 10.1113/jphysiol.1933.sp003032
20. Parsons JA, Reit B. Chronic response of dogs to parathyroid hormone infusion. *Nature* 1974;250(463):254-7. DOI: 10.1113/jphysiol.1933.sp003032
21. Reeve J, Tregear GW, Parsons JA. Preliminary Trial of Low Doses of Human Parathyroid Hormone 1-34 Peptide in Treatment of Osteoporosis. *Calcified Tissues*; 1975. DOI: 10.1007/BF02546496
22. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 1980;280(6228):1340-4. DOI: 10.1136/bmj.280.6228.1340
23. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41. DOI: 10.1056/NEJM200105103441904
24. Martin TJ. Historically significant events in the discovery of RANK/RANKL/OPG. *World J Orthop* 2013;4(4):186-97. DOI: 10.5312/wjo.v4.i4.186
25. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone* 2007;40(6):1434-46. DOI: 10.1016/j.bone.2007.03.017
26. Jilka RL, O'Brien CA, Ali AA, Roberson PK, Weinstein RS, Manolagas SC. Intermittent PTH stimulates periosteal bone formation by actions on post-mitotic preosteoblasts. *Bone* 2009;44(2):275-86. DOI: 10.1016/j.bone.2008.10.037
27. Bellido T, Ali AA, Plotkin LI, Fu Q, Gubrij I, Roberson PK, et al. Proteasomal degradation of Runx2 shortens parathyroid hormone-induced anti-apoptotic signaling in osteoblasts. A putative explanation for why intermittent administration is needed for bone anabolism. *J Biol Chem* 2003;278(50):50259-72. DOI: 10.1074/jbc.M307444200
28. Kim SW, Pajevic PD, Selig M, Barry KJ, Yang JY, Shin CS, et al. Intermittent parathyroid hormone administration converts quiescent lining cells to active osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2012;27(10):2075-84. DOI: 10.1002/jbmr.1665
29. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005;146(11):4577-83. DOI: 10.1210/en.2005-0239
30. Pazianas M. Anabolic effects of PTH and the 'anabolic window'. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26(3):111-3. DOI: 10.1016/j.tem.2015.01.004
31. Abou-Samra AB, Jüppner H, Force T, Freeman MW, Kong XF, Schipani E, et al. Structure, function, and expression of the receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1994;23:247-64.
32. Martin TJ, Sims NA, Seeman E. Physiological and pharmacological roles of PTH and PTHrP in bone using their shared receptor, PTH1R. *Endocr Rev* 2021;42(4):383-406. DOI: 10.1210/edrv/bnab005
33. Esbrit P. Papel de la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) en el metabolismo óseo: de la investigación básica a la clínica. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2023;15(1):1-5. DOI: 10.20960/revosteoporosmetabminer.00004
34. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of bone remodeling by parathyroid hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8(8):a031237. DOI: 10.1101/cshperspect.a031237
35. Ardura JA, Portal-Núñez S, Alonso V, Bravo B, Gortazar AR. Handling parathormone receptor type 1 in skeletal diseases: realities and expectations of abaloparatide. *Trends Endocrinol Metab* 2019;30(10):756-66. DOI: 10.1016/j.tem.2019.07.014
36. Wein MN, Foretz M, Fisher DE, Xavier RJ, Kronenberg HM. Salt-inducible kinases: physiology, regulation by cAMP, and therapeutic potential. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29(10):723-35. DOI: 10.1016/j.tem.2018.08.004
37. Dean T, Vilardaga JP, Potts JT Jr, Gardella TJ. Altered selectivity of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) for distinct conformations of the PTH/PTHrP receptor. *Mol Endocrinol* 2008;22(1):156-66. DOI: 10.1210/me.2007-0274
38. Vilardaga JP, Romero G, Krasel C, Seifert R, Gardella TJ. Molecular mechanisms of PTH/PTHrP class B GPCR signaling and pharmacological implications. *Endocr Rev* 2023;44(3):474-91. DOI: 10.1210/edrv/bnac032
39. Okazaki M, Ferrandon S, Vilardaga JP, Boussein ML, Potts JT Jr, Gardella TJ. Prolonged signaling at the parathyroid hormone receptor by peptide ligands targeted to a specific receptor conformation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(44):16525-30. DOI: 10.1073/pnas.0808750105
40. Ferrandon S, Feinstein TN, Castro M, Wang B, Bouley R, Potts JT, et al. Sustained cyclic AMP production by parathyroid hormone receptor endocytosis. *Nat Chem Biol* 2009;5(9):734-42. DOI: 10.1038/nchembio.206
41. Hattersley G, Dean T, Corbin BA, Bahar H, Gardella TJ. Binding selectivity of abaloparatide for PTH-type-1-receptor conformations and effects on downstream signaling. *Endocrinology* 2016;157(1):141-9. DOI: 10.1210/en.2015-1726
42. Peña KA. Endosomal parathyroid hormone receptor signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2022;323(6):C783-90. DOI: 10.1152/ajpcell.00452.2021
43. Feinstein TN, Wehbi VL, Ardura JA, Wheeler DS, Ferrandon S, Gardella TJ, et al. Retromer terminates the generation of cAMP by internalized PTH receptors. *Nat Chem Biol* 2011;7(5):278-84. DOI: 10.1038/nchembio.545
44. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al; ACTIVE Study Investigators. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(7):722-33. DOI: 10.1001/jama.2016.11136

Nota Clínica

La cara oculta de la fractura de muñeca

Ana María Andrés Toribio¹, Constanza Cid-Bassaletti², Ramón Costa Segovia³

¹Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. ²Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario Infanta Sofía. Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica de los Hospitales Infanta Sofía y Henares. Madrid. ³Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Resumen

Introducción: la fractura de radio distal (FRD) es uno de los motivos de consulta más frecuentes en Rehabilitación y afecta principalmente a mujeres de edad avanzada.

Caso clínico: se presenta el caso clínico de una mujer de 78 años con una fractura de radio distal de evolución tórpida. Tras una anamnesis y exploración detallada se sospecha distrofia simpático refleja (DSR). Se objetivó osteoporosis moteada en radiografía simple de muñeca, así como alteraciones analíticas (hipovitaminosis D) y densitométricas (osteopenia en fémur/osteoporosis en columna).

Discusión: el objetivo del tratamiento rehabilitador es obtener la máxima funcionalidad de la extremidad afectada, acelerar la recuperación y prevenir complicaciones como la rigidez articular y el dolor. Existen entidades nosológicas que inicialmente pueden pasar desapercibidas provocando una evolución clínica desfavorable. Es fundamental realizar un diagnóstico y tratamiento precoces para minimizar complicaciones y secuelas a largo plazo.

Palabras clave:

Fractura de radio distal. Síndrome de dolor regional complejo. Distrofia simpático refleja. Tratamiento precoz. Osteoporosis.

Recibido: 01/09/2025 • Aceptado: 01/12/2025

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Andrés Toribio AM, Cid-Bassaletti C, Costa Segovia R. La cara oculta de la fractura de muñeca. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(1):37-44

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00096

Correspondencia:

Ana María Andrés Toribio. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Complejo Asistencial de Zamora. Avda. de Requejo, 35. 49022 Zamora
e-mail: aandrest@saludcastillayleon.es

INTRODUCCIÓN

La fractura de radio distal (FRD), es una fractura metafisaria que se produce en los 3 a 5 cm distales del radio y afecta principalmente a adultos activos y funcionalmente independientes. Se considera la segunda fractura más frecuente, solo por detrás de las fracturas de cadera, y la fractura más prevalente en las extremidades superiores entre los adultos. Según el sexo, a partir de los 65 años las mujeres son un 85 % más propensas a sufrir FRD que los varones (1). Según la literatura, las FRD suponen el 17,5 % del total de fracturas (2).

La estabilidad es un parámetro crítico que dicta no sólo el curso inmediato del tratamiento, sino también el pronóstico a largo plazo de este tipo de fracturas. El tratamiento de las FRD puede ser no quirúrgico, recomendado para fracturas no desplazadas o estables, mientras que las fracturas inestables o desplazadas suelen requerir intervención quirúrgica. La elección debe ser individualizada, considerando las comorbilidades del paciente y las características de la fractura, para asegurar una recuperación óptima y efectiva (3).

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC) ha recibido numerosas denominaciones, tales como: "algodistrofia", "algoneurodistrofia", "causalgia" o "distrofia de Sudeck", términos que aún se utilizan para referirse a esta complicación frecuente que tiene lugar en pacientes que se recuperan de una FRD, cuya una incidencia reportada es de hasta el 37 %. Esta condición se define por la manifestación distal de una tríada de síntomas (sensoriales, autonómicos y motores) en la extremidad afectada y su diagnóstico es inespecífico, de utilidad y valor inciertos (4).

No existe ninguna prueba específica para el diagnóstico del SDRS, habitualmente se utilizan pruebas complementarias como la termografía infrarroja, la gammagrafía ósea trifásica, la densitometría ósea, estudios de flujo Doppler, resonancia magnética u otras pruebas de función autonómica como la prueba cuantitativa del reflejo axonal sudomotor y la prueba termorreguladora del sudor para descartar diagnósticos diferenciales (5).

La radiografía simple a pesar de su baja sensibilidad y especificidad, continúa siendo una de las pruebas más asequibles y fáciles de obtener. Puede mostrar signos de desmineralización heterogénea del hueso en las regiones dolorosas y puede ayudar a la exclusión de otros procesos musculoesqueléticos (6).

CASO CLÍNICO

Mujer de 78 años de edad derivada desde Traumatología a Consulta de Rehabilitación por fractura de radio distal izquierdo.

Antecedentes personales: no alergias medicamentosas conocidas. Dislipemia, hipotiroidismo. No intervenciones quirúrgicas. Tratamiento farmacológico habitual: simvastatina, levotiroxina.

Situación basal: independiente para actividades de la vida diaria, vivía en domicilio con su esposo, caminaba sin ayudas técnicas.

Enfermedad actual: paciente que sufrió caída de su altura con apoyo sobre mano izquierda en flexión dorsal forzada siendo diagnosticada de fractura de radio distal izquierdo por el Servicio de Traumatología en Urgencias de su área de referencia. Inicialmente precisó reducción cerrada e inmovilización con férula dorsal antebraquial que tras una semana se sustituyó por yeso cerrado que se retiró tras completar 30 días. Durante este período la paciente utilizó un cabestrillo que sólo retiraba para el aseo.

Acudió a Consulta de Rehabilitación derivada desde Traumatología tras 2 semanas desde la retirada de la inmovilización. Había iniciado ejercicios de muñeca en domicilio, pero refería gran limitación funcional y dolor. Precisaba analgesia con ibuprofeno 600 mg/12 h.

Escala de valoración iniciales:

- EVA: 9/10
- LANSS: 19/24 (Tabla I).

Exploración física inicial:

- **Muñeca y mano izquierdas:** edema en muñeca y mano, dolor en estiloides radial e interlinea radiocarpiana a la palpación. Balance articular activo: flexión palmar: 70° flexión dorsal: -20°, inclinación cubital: nula, inclinación radial: nula, pronación: 50 %, supinación: 20 %. No completaba puño, distancia dedos palma: 8 cm. Oposición término-lateral hasta 2.º dedo sin disociación digital, exploración vascular y nerviosa con cambios vasomotores, rigidez en metacarpofalángicas e interfalángicas, dolor neuropático (hiperalgesia y alodinia en región palmar/digital) con rigidez digital. Pasivamente poco flexible y poco valorable por dolor (Fig. 1).
- **Codo izquierdo:** no edema ni deformidad articular, no dolor a la palpación. Balance articular activo: flexión: 130°, extensión: -40°, pronosupinación limitada (ya explorada).
- **Hombro izquierdo:** dolor en cara antero-externa de hombro. Balance articular activo: flexión 100°, abducción 100°, rotación interna llegaba a sacro con dificultad, rotación externa llegaba a nuca con codo adelantado, pasivamente tope capsular.

Pruebas complementarias:

- **Radiografía simple de muñeca izquierda, dos proyecciones:** fractura de radio distal izquierdo con afectación intraarticular, cambios degenerativos y osteoporosis moteada (Fig. 2A).

Tabla I. Escala de LANSS: se trata de una herramienta simple y válida de 7 ítems para identificar pacientes con dolor neuropático. Valores superiores a 12 puntos indican la presencia probable de dolor neuropático. Su valor máximo es de 24 puntos. Se muestran los resultados iniciales y finales evolutivos de la escala en el caso descrito

Escala de Lanss		Inicial	Final
Cuestionario de dolor	1. ¿Siente su dolor como una desagradable y extraña sensación en su piel? Las siguientes palabras podrían describir esa sensación: pinchazos, hormigueos, agujas, chinchetas. • NO, realmente no siento mi dolor así (0) • Sí, tengo esas sensaciones a menudo (5)	5	0
	2. El aspecto de la piel en el área dolorosa, ¿parece diferente de lo normal? Las siguientes palabras podrían describir esa sensación: enrojecimiento, manchas, moteada. • NO, mi dolor no afecta al color de mi piel (0) • Sí, he notado que el dolor hace que mi piel parezca diferente (5)	0	0
	3. ¿Su dolor hace que su piel sea anormalmente sensible cuando se toca? Esas sensaciones desagradables pueden provocarse acariciando la piel ligeramente o por la ropa. • NO, el dolor no hace más sensible la piel en esa zona (0) • Sí, mi piel parece anormalmente sensible cuando me toco esa zona (3)	3	3
	4. ¿Su dolor aparece repentinamente como si fueran descargas sin ninguna razón aparente? Las siguientes palabras podrían describir esa sensación: corriente eléctrica, golpes, saltos. • NO, no siento mi dolor de esa manera (0) • Sí, tengo esas sensaciones a menudo (2)	2	0
	5. La temperatura en el área dolorosa ¿parece diferente a lo habitual? Las siguientes palabras podrían describir esa sensación: calor, caliente, quemazón. • NO, realmente no tengo esas sensaciones (0) • Sí, tengo esas sensaciones a menudo (1)	1	0
Valoración sensorial	1. ALODINIA: examine la respuesta al acariciar ligeramente con un algodón sobre el área no dolorosa y el área dolorosa. Si la sensación experimentada es normal en el área no dolorosa, pero duele o provoca sensaciones desagradables (hormigueo, náuseas) la prueba es positiva. • NO, sensaciones normales en las dos áreas (0) • Sí, presencia de alodinia sólo en el área dolorosa (5)	5	5
	2. UMBRAL DE DOLOR: determine el umbral de pinchazo comparando la respuesta a una aguja 23 g montada sobre una jeringuilla de 2 mL colocándola con cuidado sobre la piel en un área no dolorosa y en un área dolorosa. Si la presión de la aguja se siente en el área no dolorosa, pero provoca una sensación diferente en el área dolorosa [p. ej. ninguna sensación o sólo presión (alto umbral) o una sensación muy dolorosa (bajo umbral)], hay cambios en el umbral de dolor. Si la aguja no se siente en ninguna zona, cambiar la jeringuilla para aumentar el peso y repetir la prueba. • NO, la misma sensación en las dos áreas (0) • Sí, presencia de cambios en el umbral del dolor en el área dolorosa (3)	3	0
Total		19/24	8/24

Diagnóstico diferencial:

Tras realizar una anamnesis detallada y una exploración física completa y apoyándonos en las pruebas complementarias, además de la fractura de radio distal izquierda, descartamos trastornos como: tromboflebitis, celulitis, linfedema, neuropatías periféricas o compresivas (síndrome del desfiladero torácico, síndrome del túnel carpiano), artropatía inflamatoria, reumática o infecciosa.

Diagnóstico:

- No existe una prueba específica para diagnosticar el SDRC; su diagnóstico fundamentalmente se realiza a través de la observación de signos y síntomas.

En este caso comprobamos que se cumplían los Criterios de Budapest (Tabla II) para el diagnóstico de síndrome de dolor regional complejo tipo 1 (5).

- SDRC tipo I – Síndrome hombro-mano izquierdo secundario a fractura de radio distal izquierdo.

Actitud terapéutica:

- *Tratamiento farmacológico:* se pautó inicialmente analgesia con naproxeno/esomeprazol (500 mg/20 mg) cada 12 horas y se asoció un complejo de nucleótidos enriquecido con vitaminas (uridina 5-monofosfato 300 mg y citidina 5-monofosfato 100 mg, B1 1,1 mg, B12 2,4 mg) vía oral, un comprimido cada 24 horas, para re-

ducir el dolor, facilitar la regeneración neuronal y mejorar el funcionamiento general del sistema nervioso.

- *Tratamiento fisioterápico:* se pautó cinesiterapia motora para mejorar el rango articular de hombro, codo, muñeca y mano izquierdos.
- *Solicitud de pruebas complementarias:* densitometría (DXA) y analítica sanguínea.

Evolución y resultados:

La paciente realizó cinesiterapia específica de hombro, codo muñeca y mano para mejorar funcionalidad de la extremidad afectada.

- *DXA:* osteopenia en fémur proximal (T score -1,9) y osteoporosis en columna (T score -3,0) (Fig. 2 C1 y C2).
- *Analítica sanguínea:* hemograma con velocidad de sedimentación globular (VSG); bioquímica sérica



Figura 1. Síndrome de dolor regional complejo (SDRC) tipo I tras fractura de radio distal izquierdo. Vista dorsal del miembro afecto y comparativa con lado sano (A) y vista palmar del miembro afecto (B).

Tabla II. Criterios diagnósticos de Budapest para el síndrome de dolor regional complejo (adaptado de cita 5)	
1. Dolor continuo, desproporcionado para el evento causante	
2. Debe cumplir al menos un síntoma, en tres de las cuatro categorías siguientes:	
• <i>Sensorial:</i> hiperestesia y/o alodinia	
• <i>Vasomotor:</i> asimetría de la temperatura cutánea y/o cambios en el color de la piel y/o asimetría color de la piel	
• <i>Sudomotor:</i> edema y/o cambios de sudoración y/o sudoración asimétrica	
• <i>Motor:</i> disminución del rango de movilidad y/o disfunción motora (temblor, distonía, debilidad) y/o cambios tróficos (piel, pelo, uñas)	
3. Debe cumplir al menos un signo en dos o más de las cuatro categorías siguientes:	
• <i>Sensorial:</i> evidencia de hiperalgesia (al pinchazo) y/o alodinia (al tacto/térmica/presión profunda/movimiento articular)	
• <i>Vasomotor:</i> evidencia de asimetría de la temperatura cutánea > 1 °C y/o asimetría del color cutáneo y/o cambios de color cutáneo	
• <i>Sudomotor:</i> evidencia de edema y/o cambios de sudoración asimétrica	
• <i>Motor:</i> evidencia de disminución del rango de movilidad y/o disfunción motora (temblor, distonía, debilidad) y/o cambios tróficos (piel, pelo, uñas)	
4. Descartar otras patologías que puedan explicar los síntomas y signos previos	

con calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, transaminasas hepáticas, urea y creatinina, filtrado glomerular, TSH y PTH: con valores dentro de parámetros normales. La vitamina D (25-OH vitamina D) presentaba un valor de 25,3 ng/mL.

Actitud terapéutica:

Se decidió añadir un tratamiento oral con ácido alendrónico 70 mg/semanal junto con calcio 600 mg + 2000 UI de colecalciferol en una toma oral diaria (1 comprimido bucodispersable/24 horas) para mejorar el cumplimiento terapéutico.

La paciente continuó con fisioterapia y tratamiento con bifosfonato, calcio y vitamina D con buena evolución clínica y radiológica (Fig. 2B). En la revisión a los 3 meses desde la primera visita la evolución de las escalas fue la siguiente:

- EVA: 2/10.
- LANSS: 8/24 (Tabla I).

Exploración física final:

- *Muñeca y mano izquierdas:* leve dolor en interlínea radiocarpiana, no edema ni cambios sudomotores. Balance articular activo: flexión palmar: 70°, flexión dorsal: 40°, inclinación cubital: 20°, inclinación radial: 10°, pronación: 95 %, supinación: 95 %, conseguía cierre de puño con inclusión de pulgar, oposición digital hasta 4.º dedo con disociación digital funcional, persistencia de rigidez en interfalángicas en últimos grados de extensión.
- *Codo:* no deformidades ni puntos dolorosos a la palpación, balance articular activo: flexión: 140° contacta mano con hombro, extensión: 0°, pronosupinación funcional (ya explorada).
- *Hombro:* no puntos dolorosos a la palpación, balance articular activo: flexión: 130°, abducción: 130°, rotación interna: cintura, rotación externa: oreja contralateral.

Tras el abordaje terapéutico se consiguió reducir el dolor y obtener una extremidad superior izquierda con un balance articular global funcional que permitiese la correcta realización de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

Finalmente, la paciente fue dada de alta de Rehabilitación con las recomendaciones de continuar con las pautas de ejercicios aprendidos en su domicilio para mantener la funcionalidad de la extremidad afectada. Además, se insistió en la adherencia terapéutica, manteniendo el seguimiento pertinente de su osteoporosis por su médico de Atención Primaria. Tras tres meses de tratamiento con calcio y colecalciferol oral con la posología indicada, los valores analíticos de 25-OH vitamina D se incrementaron hasta niveles de 43,3 ng/mL).

DISCUSIÓN

Se ha estimado que las primeras FRD aumentan el riesgo de futuras fracturas por fragilidad en un 86 % en presencia de osteoporosis (7).

El SDSR es una complicación de las FRD que se caracteriza por la cronicidad y el empeoramiento progresivo de los síntomas propios de la fractura, lo que puede conducir a una discapacidad funcional significativa en los pacientes. El diagnóstico de esta entidad se basa en un análisis minucioso de la historia clínica y, lo que es más importante, en un examen físico exhaustivo (8).

La gammagrafía ósea trifásica es una valiosa herramienta de imagen para el diagnóstico del SDSR. Combinada con un enfoque analgésico multimodal, permite seguir el curso de la enfermedad y su respuesta al tratamiento (9).

En relación con el caso, nuestra paciente, según determinadas guías internacionales (Bone Health & Osteoporosis Foundation), ya podría haberse realizado una DXA, dado que recomiendan la valoración de dicha prueba a partir de los 65 años aún sin existir presencia de otros factores de riesgo añadidos (10). Si bien, según la actualización de la guía de la SEIOMM de 2022, se recomienda realizar una DXA cuando existen factores de riesgo que se asocian fuertemente con osteoporosis o fracturas (11) (Tabla III). La DXA en este caso, complementó la valoración del estado óseo de la paciente y es una herramienta de utilidad para el seguimiento posterior y ajuste de tratamiento. Si calculásemos el FRAX de nuestra paciente antes de la fractura sería de 8,5 % de riesgo de fractura y de 2,9 % de fractura de cadera, por lo que hubiera sido valorable ya el tratamiento antirresortivo incluso antes de la fractura, y, por supuesto, debería haberse valorado tratamiento con calcio y vitamina D, aun con valores de vitamina D cercanos a 30 ng/mL (12).

Junto con el tratamiento antiinflamatorio, se asoció tratamiento con bifosfonatos, que han demostrado mejorar los signos inflamatorios y la movilidad, si bien la dosis, tiempo de tratamiento y vía de administración son variables en los diferentes estudios (13). Aunque el estatus osteoporótico sea independiente de la complicación posterior a la fractura ósea el tratamiento con ácido alendrónico semanal puede ayudar a tratar ambas entidades al inhibir la resorción osteoclástica del hueso (14).

Cabe destacar que los puntos de corte considerados normales en cuanto a los niveles de 25-OH-vitamina D son ligeramente variables según las guías. La SEIOMM considera adecuado mantener niveles séricos > 25-30 ng/mL en pacientes tratadas con fármacos para la osteoporosis. En pacientes con osteoporosis o alto riesgo de fractura se recomiendan niveles entre 30 y 50 ng/mL, para garantizar la eficacia sin riesgos añadidos (11).

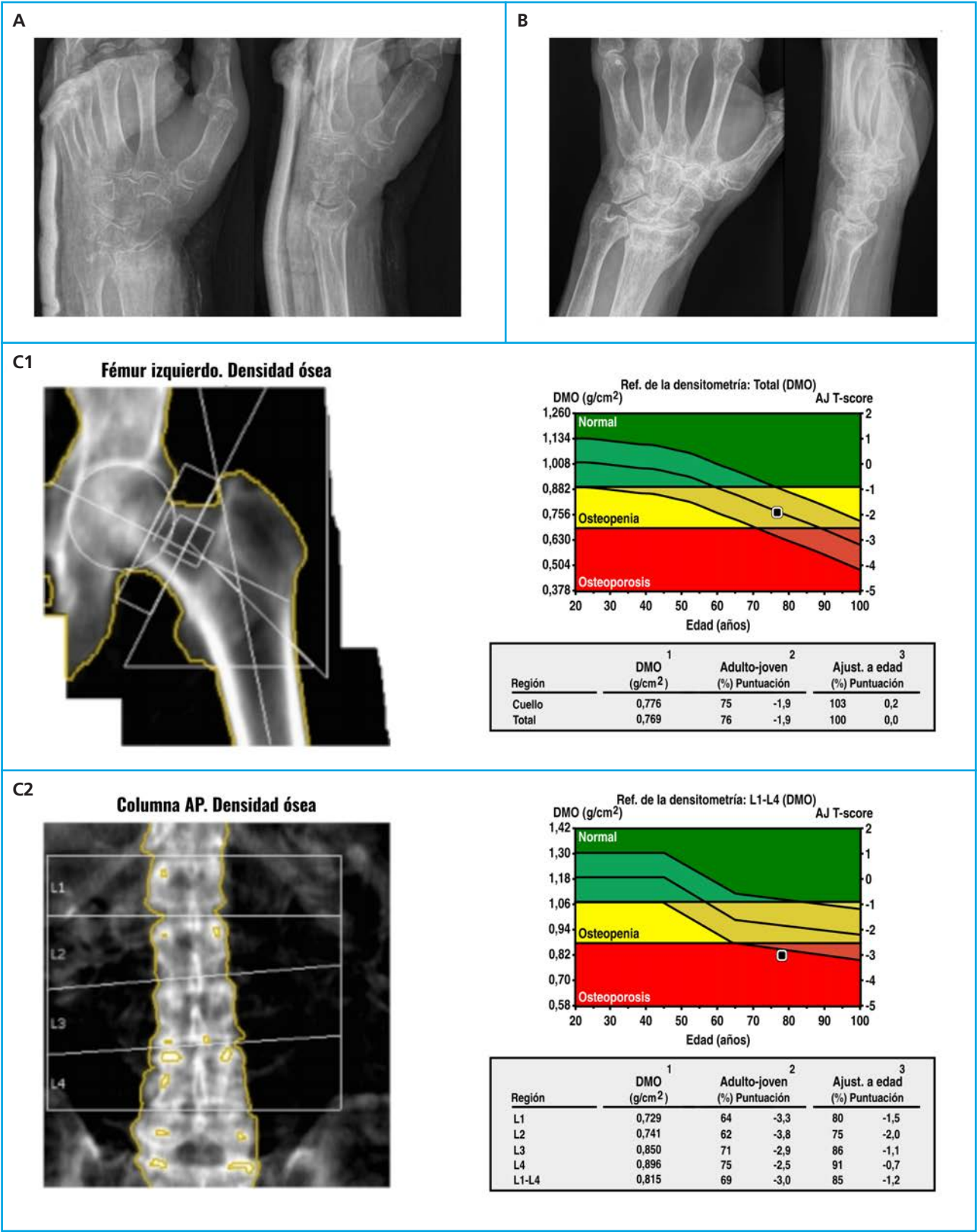


Figura 2. A. Radiografía simple de muñeca izquierda dos proyecciones, control previo a retirada de inmovilización con férula de yeso antebraquial dorsal: fractura de radio distal con afectación intraarticular, cambios degenerativos y signos indirectos de osteoporosis radiocarpiana. B. Control radiológico evolutivo tras tres meses de tratamiento: fractura de radio distal consolidada. C1. DXA: resultados en fémur proximal (osteopenia); C2. DXA: resultados en columna vertebral lumbar (osteoporosis).

Tabla III. Factores de riesgo de osteoporosis (11)

Factores claramente asociados a osteoporosis
• Edad avanzada
• Sexo femenino
• Antecedentes personales de fractura
• Antecedentes familiares de fractura de cadera
• Riesgo aumentado de caídas
• <i>Enfermedades:</i>
– Hipogonadismo
– Menopausia precoz, amenorrea
– Anorexia nerviosa
– Malabsorción
– Artritis reumatoide
– Diabetes (particularmente la de tipo 1)
– Inmovilización
– Enfermedad de Cushing
• <i>Tratamientos:</i>
– Glucocorticoides
– Inhibidores de la aromatasa
– Agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas (y otros tratamientos de privación androgénica en varones)
Otros factores asociados con menor consistencia
• Hiperparatiroidismo. Hipertiroidismo
• Déficit de calcio
• Déficit de vitamina D
• <i>Fármacos y tóxicos:</i>
– Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
– Inhibidores de la bomba de protones
– Anticonvulsivantes
– Antirretrovirales
– Alcohol, tabaco

Nuestra paciente tenía niveles entre 25 y 30 pero al clasificarse como de alto riesgo se precisa mantener niveles de 25-OH-vitamina D superiores a 30 ng/mL.

Es una recomendación prácticamente unánime, respaldada por guías como las de la Sociedad Española de Reumatología (SER, 2018), que al iniciar cualquier tratamiento antirresortivo se asegure la adición de calcio y vitamina D en cantidades adecuadas (1000-1200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D). Esta suplementación es imprescindible por dos motivos: primero, para prevenir la hipocalcemia que puede ser inducida por el efecto antiosteoclástico de estos fármacos; y segundo, porque la eficacia demostrada de los tratamientos antirresortivos en la reducción de fracturas depende de que el paciente mantenga niveles óptimos de calcio y colecalciferol (15).

Considerando la ambigüedad en la definición de los objetivos terapéuticos para la osteoporosis y el corto

periodo de seguimiento, se ha diseñado una propuesta de manejo a largo plazo alineada con el algoritmo de continuación de la SEIOMM (11). La estrategia es individualizada y contempla la administración de alendronato semanal junto con calcio y vitamina D durante un total de cinco años. El tratamiento se monitorizará entre el segundo y tercer año. Con base en la respuesta y el perfil individual, se determinará la necesidad de continuar, interrumpir o rotar la terapia hacia otros agentes, como el antirresortivo denosumab o el osteoformador teriparatida.

La instauración de tratamiento precoz, individualizado y multidisciplinar, basado en el control farmacológico del dolor, tratamiento rehabilitador, valoración integral del paciente y de sus comorbilidades asociadas, resulta crucial para lograr la mayor recuperación funcional posible minimizando las secuelas a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta SP, Karagiannopoulos C, Pepin M-E, Ballantyne BT, Michlovitz S, MacDermid JC, et al. Distal Radius Fracture Rehabilitation Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Academy of Orthopaedic Physical Therapy and Academy of Hand and Upper Extremity Physical Therapy of the American Physical Therapy Association. *J Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 2024;54(9):CPG1-78.
2. Ochen Y, Peek J, van der Velde D, Beeres FJP, van Heijl M, Groenwold RHH, et al. Operative vs nonoperative treatment of distal radius fractures in adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2023;3(4):e203497. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3497
3. Telenchana Chimbo PF, Camacho Silva AZ. Manejo de fracturas del radio distal en adultos mayores. Revisión Bibliográfica. *Rev Latinoam Cienc Soc Humanid* 2024;5(4):4226-35.
4. Crijns TJ, van der Gronde BATD, Ring D, Leung N. Complex Regional Pain Syndrome After Distal Radius Fracture Is Uncommon and Is Often Associated With Fibromyalgia. *Clin Orthop Relat Res* 2018;476(4):744-50. DOI: 10.1007/s11999-0000000000000070
5. Abd-Elseyed A, Stark CW, Topoluk N, Isaamullah M, Uzodinma P, Viswanath O, Dyara O, et al. A brief review of complex regional pain syndrome and current management. *Ann Med* 2024;56(1):5-7. DOI: 10.1080/07853890.2024.2334398
6. Kessler A, Yoo M, Calisoff R. Complex regional pain syndrome: An updated comprehensive review. *NeuroRehabilitation* 2020;47(3):253-64. DOI: 10.3233/NRE-208001
7. Shariatzadeh H, Dashtbozorg A, Gorjizadeh N. Association of distal radial fracture with comorbidities: model development and validation. *Injury* 2024;55(7):111607. DOI: 10.1016/j.injury.2024.111607
8. Wolfe SW, Pederson WC, Kozin SH, Cohen MS. Green's operative hand surgery. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
9. Howard BA, Roy L, Kaye AD, Pyati S. Utility of Radionuclide Bone Scintigraphy in Complex Regional Pain Syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22(1):7. DOI: 10.1007/s11916-018-0659-7
10. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022;33(10):2049-102. Epub 2022 Apr 28. Erratum in: *Osteoporos Int* 2022;33(10):2243. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y
11. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL. Resumen ejecutivo de las guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). *Rev Clin Esp* 2022;222(7):432-9.
12. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2021;13(2):84-97.
13. Cuenca González C, Flores Torres MI, Méndez Saavedra KV, Barca Fernández I, Alcina Navarro A, Villena Ferrer A. Síndrome Doloroso Regional Complejo. *Rev Clin Med Fam* 2012;5(2):120-9.
14. Birklein F, Schlereth T. Complex regional pain syndrome—current views on pathology and treatment. *J Neurochem* 2015;134(4):571-81.
15. Toquero de la Torre F, Rodríguez Sendín J, Giménez Basallote S, Pulido Morillo FJ, Trigueros Carrero JA. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre Osteoporosis. Madrid: Sociedad Española de Reumatología (SER); 2018. p. 110.